

#### УЧРЕДИТЕЛИ

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

Государственное бюджетное  
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  
Available on the WEB <http://www.e-library>

#### Адрес редакции и издателя:

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: [vskmjourn@gmail.com](mailto:vskmjourn@gmail.com)

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

Доступен на сайтах:  
<http://www.kgmu.kcn.ru>,  
<http://www.hospitalmvdrt.ru>  
<http://www.mschmvdrt.ru>  
<http://www.es.rae.ru.vskm>

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

Компьютерное сопровождение  
Р.И. Шаймуратова  
e-mail: [rustem@gmail.ru](mailto:rustem@gmail.ru)

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  
18.06.12. Усл.печ.л. 9,3. Тираж 1000 экз.  
Заказ 12-100

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 5, выпуск 2 2012

#### 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](mailto: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](mailto:lordara@mail.ru)

##### Ответственный секретарь

З.М. ГАЛЕЕВА, к.м.н., доц. кафедры терапии КГМА, проф. РАЕ  
e-mail: [zarina26@bk.ru](mailto: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, вице-президент ВНОК, 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., директор Института фундаментальной медицины и биологии,  
чл.-корр. АН РТ; М.В. ПОТАПОВА, к.м.н., проф. РАЕ, 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., проф. 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); М. САДИХ, профессор внутренних болезней госпиталя  
Св. Марии Уотерберги, шт. Коннектикут (клиника Йельского университета,  
Йуль, США); С.Д. МАЯНСКАЯ, д.м.н., проф., проректор КГМУ по науке и  
инновациям; 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

### ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Значимость повышения биомаркеров повреждения миокарда (тропонина I, белка, связывающего жирные кислоты) при обострении ХОБЛ. **Г.Е. Баймаканова, С.Н. Авдеев** .....5
- Возможные механизмы влияния патологии щитовидной железы на течение бронхиальной астмы. **И.А. Камаева, Н.Л. Шапорова** ..... 15
- Организация противотуберкулезной помощи психически больным. **А.М. Куклина**..... 19
- Влияние комплексной вакцинации против пневмококковой, гемофильной типа В инфекций и гриппа на клиническое течение хронической обструктивной болезни легких. **А.Д. Протасов, А.А. Рыжов, А.В. Жестков, М.П. Костинов** .....22
- Бронхомоторные тесты в клинической диагностике бронхиальной астмы. **О.В. Скороходкина, А.В. Лунцов** .....24
- Комментарий к статье «Бронхомоторные тесты в клинической диагностике бронхиальной астмы». **Н.М. Ненашева** .....29
- Раннее выявление хронических неспецифических заболеваний легких (ХНЗЛ) методом скрининга. **К.И. Соловьев, О.В. Коровина** .....30
- Влияние немедикаментозных методов лечения пневмонии на концентрацию микроэлементов в сыворотке крови и микроциркуляцию. **Н.Б. Амиров, А.А. Визель, М.В. Потапова** .....34

### В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Зачем боди ВОПУ? Роль исследования функции дыхания в практике врача общей практи-

ки. **Р.И. Шаймуратов, О.Ю. Михопарова, Э.Б. Фролова**.....40

### ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

- Современная терапия бронхиальной астмы. **Majid Sadigh, Jaime P. Moskowitz, Р.И. Шаймуратов, He Zhang, А.А. Визель** .....48
- Саркоидоз: возможность спонтанной ремиссии. **И.Ю. Визель** .....54
- Синдром острого повреждения легких: определение, патогенез, экспериментальные модели и роль мезенхимальных стволовых клеток при лечении животных. **К.С. Войтковская, А.Л. Черняев**.....60
- Памяти Николая Григорьевича Соколова. **А.А. Визель** .....68

Информация о V (Юбилейной) Всероссийской ежегодной научно-практической конференции врачей медико-санитарных частей МВД РФ с участием врачей Республики Татарстан и с международным участием: «Актуальные вопросы диагностики, лечения и профилактики в общемедицинской практике».....69

Правила оформления статей и тезисов для авторов в журнал и приложения «Вестник современной клинической медицины» .....71

Порядок рецензирования рукописей, направляемых на публикацию в научно-практический журнал «Вестник современной клинической медицины» .....75

Reviewed and abstracted  
scientific-practical journal

ISSN 2071-0240 (Print)  
ISSN 2079-553X (Online)

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 budgetary 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  
Available on the WEB <http://www.e-library>

#### Editorial office and publishers 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](mailto:vskmjournal@gmail.com)

Marketing department —  
MMC «Hotel-Clinic»,  
Kazan, Gorky St., 3A  
Contacts:  
(843)236-19-59, (843)238-82-84  
Contact person: Renata Amirova  
e-mail: [renata1980@mail.ru](mailto:renata1980@mail.ru)  
Accessible on sites:  
<http://www.kgmu.kcn.ru>,  
<http://www.hospitalmvdrt.ru>  
<http://www.mschmvdrt.ru>  
<http://www.es.rae.ru.vskm>

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

Computer support: *R.I. Shaymuratov*  
e-mail: [russtem@gmail.ru](mailto:russtem@gmail.ru)  
Edited by authors. Cover's designer —  
*C.F. Safarova*. Technical editing —  
*Yu.R. Valiakhetova*. Page make-up —  
*T.D. Torsouyeva*.  
Proofreader — *N.A. Petrova*

Format 60×84<sup>1</sup>/<sub>8</sub>. Signed for publication  
18.06.12. Conventional printer's sheet 9,3.  
Circulation — 1000 copies. Order 12-100

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 5, issue 2 2012

#### 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](mailto: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](mailto:lordara@mail.ru)

##### Responsible Secretary

*Z.M. GALEYEVA*, cand.sci.(med.), senior lecturer of Therapy Sub-faculty  
of KSMA, prof. RAE  
e-mail: [zarina26@bk.ru](mailto: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, vice-president  
of VNOK, 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., director of the Institute of Fun-  
damental Medicine and Biology, corresponding member of ASRT;  
*M.V. POTAPOVA*, cand.sci.(med.), prof. RAE, 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. ABDOULKHAKOV*, doctor sci.(med.), prof. of Hospital Therapy  
Sub-faculty of KSMU, head of CSRL of KSMU; *C.R. ABDOULKHAKOV*, 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); *M. SADIGH*, MD, Department of Internal Medicine and Infectious diseases,  
Saint Mary's Hospital (Waterbury, CT, USA, Yale-affiliated); *S.D. MAYANSKAYA*,  
doctor sci.(med.), prof., pro-rector of KSMU on science and innovations;  
*O.N. MILLER*, doctor sci.(med.), prof. of Emergency Therapy Sub-faculty  
of IPSP 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

## ORIGINAL RESEARCHES

|                                                                                                                                                                                                                                                          |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Significance of heart injury biomarker (troponin I, heart-type fatty acid binding protein) in patient with acute exacerbations of COPD. <b>G.E. Baimakanova, S.N. Avdeyev</b> .....                                                                      | 5  |
| Possible mechanisms of thyroid gland pathology influence on bronchial asthma course. <b>I.A. Kamaeva, N.L. Shaporova</b> .....                                                                                                                           | 15 |
| Organization of antituberculous treatment for the mental patients. <b>A.M. Kuklina</b> .....                                                                                                                                                             | 19 |
| The influence of complex vaccination against pneumococcus, haemophilus influenzae type B infections and influenza in the clinical course of chronic obstructive pulmonary disease. <b>A.D. Protasov, A.A. Ryzhov, A.V. Zhestkov, M.P. Kostinov</b> ..... | 22 |
| Challenge tests in clinical diagnostics of bronchial asthma. <b>O.V. Skorokhodkina, A.V. Luntsov</b> .....                                                                                                                                               | 24 |
| Comment on the article «Bronhomotornye tests in clinical diagnosis of asthma». <b>N.M. Nenasheva</b> ...                                                                                                                                                 | 29 |
| Active case finding of chronic nonspecific lung diseases (CNLD) by screening <b>K.I. Soloviev, O.V. Korovina</b> .....                                                                                                                                   | 30 |
| Influence of non-medication methods of pneumonia treatment on the concentration of trace elements in blood serum and microcirculation. <b>N.B. Amirov, A.A. Vizel, M.V. Potapova</b> .....                                                               | 35 |
| <b>HELP FOR PRACTITIONER</b>                                                                                                                                                                                                                             |    |
| Role of whole body plethysmography in practice of general practitioner. <b>R.I. Shaymuratov, O.Yu. Mikhoparova, E.B. Frolova</b> .....                                                                                                                   | 40 |

## LITERATURE REVIEW

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Update on current therapy of asthma. <b>Majid Sadigh, Jaime P. Moskowitz, R.I. Shaymuratov, He Zhang, A.A. Vizel</b> .....                                                                                                                                                                                                                                                | 48 |
| Sarcoidosis: the possibility of spontaneous remission. <b>I.Yu. Vizel</b> .....                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 54 |
| Acute lung injury: the definition, pathogenesis, animal models and the role of mesenchymal stem cells in experimental treatment. <b>K.S. Voytkovskaya, A.L. Cherniaev</b> .....                                                                                                                                                                                           | 60 |
| In memory of Nikolay Grigoryevich Sokolov. <b>A.A. Vizel</b> .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 68 |
| Information on V (Jubilee) All-Russia annual scientific-practical conference of doctors of medico-sanitary units of the Ministry of Internal Affairs of Russian Federation with the participation of doctors of Tatarstan Republic and with the international participation: «Topical issues of diagnostics, treatment and prophylaxis in general medical practice» ..... | 69 |
| The rules of designing articles and theses for authors of journal and supplement «Bulletin of Contemporary Clinical Medicine» .....                                                                                                                                                                                                                                       | 71 |
| Order of papers reviewing, sent for publication in scientific-practical journal «Bulletin of Contemporary Clinical Medicine» .....                                                                                                                                                                                                                                        | 75 |



## **ЗНАЧИМОСТЬ ПОВЫШЕНИЯ БИОМАРКЕРОВ ПОВРЕЖДЕНИЯ МИОКАРДА (тропонина I, белка, связывающего жирные кислоты) ПРИ ОБОСТРЕНИИ ХОБЛ**

**ГУЛЬСАРА ЕСЕНГЕЛЬДИЕВНА БАЙМАКАНОВА**, докт. мед. наук, ст. научный сотрудник лаборатории интенсивной терапии и дыхательной недостаточности ФГУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России, 105077, Россия, Москва, ул. 11-я Парковая, 32, ГКБ № 57, корпус 4, тел/факс 8(495) 465-74-15, e-mail: gulsara.bai@mail.ru  
**СЕРГЕЙ НИКОЛАЕВИЧ АВДЕЕВ**, докт. мед. наук, профессор, руководитель клинического отдела ФГУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России, 105077, Россия, Москва, ул. 11-я Парковая, 32, ГКБ № 57, корпус 4, тел/факс 8(495) 465-52-64, e-mail: serg\_avdeev@list.ru

**Реферат.** Цель исследования — изучение диагностической и прогностической значимости биомаркеров повреждения миокарда (Н-FABP, Тропонин I) при обострениях ХОБЛ. Исследование открытое проспективное. Обследовано 80 больных: 67 мужчин, 13 женщин, средний возраст — (64,2±7,8) года, ИМТ — (25,8±8,8) кг/м<sup>2</sup>. Всем пациентам выполнялось комплексное обследование [рентгенография органов грудной клетки, исследование функции легких, эхокардиография и измерение уровня сывороточного тропонина I (Biomerica), Н-FABP (Hycult Biotech), BNP-fragment (Biomedica)]. Основными причинами обострения ХОБЛ были ИНДП (43,7%), пневмония (32,5%), ДХСН (12,5%), развитие ОИМ зафиксировано в 11,3% случаев. Уровень BNP-fragment при пневмонии ( $p=0,007$ ), ДХСН ( $p=0,002$ ), ОИМ ( $p=0,012$ ) был выше, чем при ИНДП. Достоверных различий между группами пациентов с пневмонией и ДХСН ( $p=0,128$ ), пневмонией и ОИМ ( $p=0,651$ ) не наблюдалось. Уровень Н-FABP значимо повышался у больных ОИМ по сравнению с группой ИНДП ( $p=0,003$ ), других различий в группах не обнаружено. Повышение Тн I ( $>0,5$  нг/мл) отмечалось в 21,3% случаев. Площадь под кривой ROC при прогнозировании госпитального летального исхода от всех причин для BNP-fragment составила 0,827 (95%ДИ: 0,729—0,626;  $p<0,0001$ , чувствительность 0,789, специфичность 0,787); для Н-FABP — 0,809 (95%ДИ: 0,673—0,945;  $p<0,0001$ , чувствительность 0,737, специфичность 0,869). Выживаемость пациентов была хуже при повышении Тн I  $>0,5$  нг/мл, чем при его уровне  $<0,5$  нг/мл (log-rank test;  $p<0,0001$ ). Таким образом, высвобождение биомаркеров повреждения миокарда (Н-FABP, Тн I) наблюдалось при обострении ХОБЛ без острого коронарного синдрома. Повышенный их уровень являлся предиктором госпитальной летальности от всех причин.

**Ключевые слова:** ХОБЛ, обострение, биомаркеры.

## **SIGNIFICANCE OF HEART INJURY BIOMARKER (troponin I, heart-type fatty acid binding protein) IN PATIENT WITH ACUTE EXACERBATIONS OF COPD**

**GULSARA E. BAIMAKANOVA**, Ph.D., Senior Researcher, Laboratory of intensive care and respiratory failure FGU «Institute of Pulmonology» FMBA of Russia, Moscow, Russia, st. 11th Park, 32, Clinical Hospital № 57, building 4, tel/fax 8(495)465-74-15, e-mail: gulsara.bai@mail.ru

**SERGEY N. AVDYEEV**, MD, professor, head of clinical department FGU «Institute of Pulmonology» FMBA of Russia, 105 077, Moscow, Russia, st. 11th Park, 32, Clinical Hospital № 57, building 4, tel/fax 8(495)465-52-64, e-mail: serg\_avdeev@list.ru

**Abstract.** To evaluate the diagnostic and prognostic value of heart injury biomarker (Heart-type fatty acid binding protein, Troponin I) in patients with acute exacerbations of COPD (AECOPD). Prospective observational study. We enrolled 80 hospitalized patients with AECOPD [male 67, female 13, age (64,2±7,8) years, BMI (25,8±8,8) kg/m<sup>2</sup>]. These patients underwent a complex diagnostic investigation including chest radiography, pulmonary function tests, echocardiography and measurement of serum Tn I (Biomerica), H-FABP (Hycult Biotech) and BNP-fragment (Biomedica). The main causes of AECOPD were purulent bronchitis (43,7%), pneumonia (32,5%), acute decompensation of chronic heart failure (ADCHF) (12,5%) and acute myocardial infarction (AMI) (11,3%). BNP-fragment levels were significantly higher in patients with pneumonia ( $p=0,007$ ), ADCHF ( $p=0,002$ ), AMI ( $p=0,012$ ) than in patients with purulent bronchitis. There were no significant differences between patients with pneumonia and ADCHF ( $p=0,128$ ), pneumonia and AMI ( $p=0,651$ ). Patients with AMI had the higher levels of H-FABP than patients with purulent bronchitis ( $p=0,003$ ), there were no significant differences between other groups of patients. A positive Tn I test was defined as  $>0,5$  ng/mL and its levels were increased in 21,3% of cases, but there were no significant differences between patients' groups. The ROC curve (AUC) for the prediction of hospital mortality of all causes increased for BNP-fragment (AUC presentation: 0,827; 95%CI: 0,729—0,626,  $p<0,0001$ , sensitivity 0,789, specificity 0,787) and for H-FABP (AUC presentation: 0,809; 95%CI: 0,673—0,945,  $p<0,0001$ , sensitivity 0,737, specificity 0,869). Survival was worse in patients with elevated Tn I  $>0,5$  ng/mL compared to patients with levels of Tn I  $<0,5$  ng/mL (log-rank test,  $p<0,0001$ ). Conclusions: In patients with AECOPD levels of Tn I and H-FABP were increased without coronary heart damage and were strong predictors of hospital mortality from all causes of AECOPD.

**Key words:** COPD, exacerbations, biomarkers.

**К**рупные эпидемиологические исследования продемонстрировали, что ведущей причиной летальности больных ХОБЛ легкого и тяжелого течения является не дыхательная недостаточность, как традиционно принято считать, а сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) — ишемическая болезнь сердца (ИБС) и сердечная недостаточность (СН) [1,2,3]. Согласно данным популяционных исследований, у больных ХОБЛ риск сердечно-сосудистой смерти повышен в 2—3 раза и составляет приблизительно 50% от общего количества смертельных случаев [1, 4—7]. В то же время острая дыхательная недостаточность (ОДН) сама по себе может привести к право- и/или левожелудочковой недостаточности [8]. Следовательно, выявление пациентов с повреждением миокарда во время обострения ХОБЛ может влиять на лечение и исход болезни. Диагностика дисфункции сердца (повреждения миокарда) при обострении ХОБЛ представляет трудности из-за неспецифического характера клинических признаков [9].

Тропоновый белковый комплекс (тропонин I, C, и T субъединиц) модулирует кальцийопосредованное взаимодействие актина и миозина в поперечно-полосатых мышцах. Каждая субъединица кодируется различными генами с разной специфичностью для типа мышц [10]. Так, тропонин I и T более специфичны для сокращения миокарда, обнаружение их в крови свидетельствуют о его повреждении [11, 12]. Тропонин, хорошо зарекомендовавший себя как полезный биомаркер при остром инфаркте миокарда (ОИМ), может повышаться и при других критических состояниях. Развитие технологий определения тропонинов дало возможность изучать его в целом и у других больных без признаков ишемии (некроза) миокарда. Так, повышение тропонина I было замечено при гипертрофии левого желудочка (ЛЖ), хронической почечной недостаточности (ХПН), сахарном диабете, СН и тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) [13, 14]. Повышение тропонина при критических состояниях, независимо от наличия ОИМ, связано с худшим прогнозом при различных патологиях у больных терапевтического и хирургического профиля [15—22].

Несмотря на то что сердечные тропонины характеризуются высокой чувствительностью к незначительным повреждениям миокарда и почти полной специфичностью к сердечной мышце [23], из-за задержки их появления в сыворотке крови возникает потребность в поиске других надежных ранних биомаркеров повреждения миокарда.

Последние исследования показали, что белок, связывающий жирные кислоты — H-FABP (Heart type fatty acid binding protein), может потенциально использоваться в качестве раннего маркера сердечного повреждения. Изоформа H-FABP является одним из самых распространенных белков ткани сердца, представляющих 5—15% белка от всего водного цитозольного бассейна, с малой молекулярной массой, которая быстро распространяется за пределы повреждения миокарда [24]. Повышение H-FABP обнаруживается через 1—3 ч после повреждения тканей [25], в то время как увеличение концентраций тропонина наблюдают позже (4—10 ч) [26, 27]. Возможно, H-FABP является более точным в ранней оценке ОИМ по сравнению с другими сердечными маркерами [28—31], хотя клинические и диагностические показатели по-прежнему противоречивы [32, 33]. Помимо использования H-FABP для диагностики острого коронарного синдрома, его значение дополнительно продемонстрировано при декомпенсации СН [34], ТЭЛА

[35, 36]. Опубликовано единичное число работ с неоднозначными результатами, где изучалась роль тропонина и H-FABP у больных ХОБЛ [15, 37—40]. Предполагается, что кардиальные эффекты при обострениях ХОБЛ могут быть важным фактором, определяющим прогноз [41], однако патофизиологические эффекты и степень, с которой кардиальный стресс вносит свой вклад в летальность больных во время обострения ХОБЛ, не известны.

*Целью* настоящего исследования явилось изучение роли биомаркеров повреждения миокарда (тропонина I, H-FABP) при обострении ХОБЛ различной этиологии.

**Материал и методы.** Исследование носило открытый проспективный характер. Обследовано 80 больных: 67 мужчин, 13 женщин, средний возраст — (64,2±7,8) года, ИМТ — (25,8±8,8) кг/м<sup>2</sup>. Большинство (85,4%) больных были актуальными курильщиками, индекс курения составил (44,4±12,3) пачек/лет. В основном это были больные с тяжелым (46/57,5%) и крайне тяжелым (32/40,0%) течением ХОБЛ.

В исследование были включены госпитализированные больные с обострением ХОБЛ. Диагноз ХОБЛ был подтвержден данными анамнеза, клинической картины, рентгенологических и функциональными методами диагностики [42]. При поступлении все пациенты были опрошены на наличие трех критериев Anthonisen, а именно: усиление диспноэ, гиперпродукция и увеличение степени гнойности мокроты [43]. Общими критериями включения пациентов в исследование были возраст старше 45 лет; анамнез курения более 20 пачек/лет; документированный диагноз ХОБЛ, наличие признаков обострения ХОБЛ. Критериями исключения из исследования были диффузные бронхоэктазы, облитерирующий бронхиолит, другие хронические и острые заболевания легких.

Исследование функции внешнего дыхания включало проведение спирометрии, общей бодиплетизмографии [измерение функциональной остаточной емкости (FRC), определение жизненной емкости легких (VC), общей емкости легких (TLC), остаточного объема легких (RV), исследования диффузионной способности легких (DLCO) и ее отношения к альвеолярному объему (DLCO/VA)]. Результаты оценивались в сопоставлении с должными величинами, рассчитанными по формулам Европейского сообщества стали и угля [44].

Эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ) проводилось на ультразвуковом анализаторе Vivid-7 (General Electric, США) с помощью секторного фазированного датчика 2,5—5,0 МГц. Исследование проводилось с применением стандартных доступов (левый парастернальный, апикальный, субкостальный).

Уровень Тропонин I в сыворотке крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа (Biomerica, США).

Уровень сывороточного H-FABP определяли с помощью «сэндвич»-метода твердофазового иммуноферментного анализа (Hycult Biotech, Нидерланды).

Уровень сывороточного Brain Natriuretic Peptide-Fragment (BNP-fragment) определяли с помощью тест-системы Biomedica Medizinprodukte GmbH & Co KG (Австрия); данный тест основан на методе конкурентного иммуноферментного анализа.

Уровень C-реактивного белка (CRP) измеряли нефелометрическим методом на анализаторе белков крови «Беринг Нефелометр» модели BN Pro Spec производства Dade-Behring Marburg GmbH (Германия) с использованием реагентов компании Dade-Behring (Германия).

Сердечная недостаточность диагностировалась по клиническим симптомам и данным ЭхоКГ (систолическая и/или диастолическая дисфункция ЛЖ, изолированная дисфункция ПЖ) в соответствии с критериями Европейского общества кардиологов [45]. Систолическую дисфункцию ЛЖ (СД ЛЖ) определяли как снижение ФВ < 50%, оцененная по ЭхоКГ. Диастолическая функция ЛЖ изучена с помощью импульсной доплерэхокардиографии (доплерЭхоКГ). По данным исследования трансмитрального кровотока оценивали максимальную скорость раннего (Е) и позднего (А) диастолического наполнения ЛЖ, их соотношение (Е/А), время изоволюмической релаксации и замедления раннего диастолического наполнения. Диастолическую дисфункцию оценивали по признакам нарушения активного расслабления миокарда ЛЖ и ухудшению податливости стенок ЛЖ. Оценка диастолической функции ПЖ была аналогична таковой ЛЖ [45]. Легочная гипертензия определялась как систолическое давление в легочной артерии  $\geq 35$  мм рт. ст., оцененное при помощи доплерЭхоКГ [46].

Острый инфаркт миокарда определяли по общепринятым критериям [47].

Отек легкого диагностировался на основании остро возникшей тяжелой одышки и типичных физикальных данных (влажные хрипы над всей поверхностью легких), рентгенографии грудной клетки, выполненной в течение 6 ч с момента события.

Диагностика «новых» аритмий осуществлялась при регистрации любого из следующих нарушений ритма сердца: трепетание предсердий; фибрилляция предсердий; суправентрикулярная, АВ-узловая, желудочковая тахикардия.

Основными причинами обострения ХОБЛ были инфекция нижних дыхательных путей (35/43,7%) и пневмония (26/32,5%). ДХСН отмечалось у 10 (12,5%) больных, развитие ОИМ зафиксировано в 9 (11,3%) случаях.

**Статистический анализ.** Статистическая обработка результатов была проведена при помощи пакета прикладных программ «SPSS 13 for Windows». Все числен-

ные данные представлены как  $\text{mean} \pm \text{SD}$  или Mediana (M) с 25—75% интерквартильным размахом (IQR) и в абсолютных числах с указанием процентов. Достоверность различий одноименных количественных показателей между группами определялись при помощи критерия Mann—Whitney (U-test), качественные различия между группами — при помощи Fisher's exact test. Достоверность различий одноименных количественных показателей между несколькими группами определялась при помощи теста Kruskal—Wallis. Корреляционный анализ представлен с помощью Spearman rank correlation. Для определения диагностической ценности маркеров был использован ROC-анализ. Для определения предикторов для 30-дневной летальности и летальности в течение 6 последующих месяцев наблюдения рассчитывалась модель пропорциональных рисков (Cox regression). Для оценки выживаемости пациентов в зависимости от признака использовался анализ Каплана—Мейера. Различия считались статистически достоверными при  $p < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** Всего у больных с обострением ХОБЛ зарегистрировано 28 (35,0%) сердечно-сосудистых событий (ССС), 8 (28,6%) из которых наблюдались в день госпитализации, остальные 20 (71,4%) случаев — во время пребывания в стационаре. В среднем возникновение СССР отмечалось на 4-й ( $3,8 \pm 2,1$ ) день госпитализации. Структура СССР представлена в *табл. 1*.

Таблица 1  
Структура сердечно-сосудистых событий у больных с обострением ХОБЛ

| Заболевание                            | n (%)     |
|----------------------------------------|-----------|
| Острый инфаркт миокарда                | 9 (11,3)  |
| Отек легких                            | 6 (7,5)   |
| Пароксизм мерцательной аритмии de nova | 14 (17,5) |
| Декомпенсация ХСН                      | 10 (12,5) |
| Всего                                  | 28 (35,0) |

По своим демографическим параметрам больные с и без СССР не различались между собой (*табл. 2*).

Таблица 2  
Характеристика больных с обострением ХОБЛ

| Параметры                        | ССС (-) $\text{mean} \pm \text{SD}$ | ССС (+) $\text{mean} \pm \text{SD}$ | p      |
|----------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|--------|
| Возраст, лет                     | $63,8 \pm 8,3$                      | $64,9 \pm 7,1$                      | 0,628  |
| ИМТ, $\text{кг}/\text{м}^2$      | $26,7 \pm 10,1$                     | $23,7 \pm 5,6$                      | 0,427  |
| ОФВ <sub>1</sub> , %             | $27,7 \pm 12,2$                     | $27,3 \pm 10,3$                     | 0,968  |
| ФЖЕЛ, %                          | $64,2 \pm 16,5$                     | $64,7 \pm 19,3$                     | 0,888  |
| BNP-fragment, фмоль/мл           | $927,4 \pm 1023,2$                  | $2339,1 \pm 1959,4$                 | 0,001  |
| Tn I >0,5 нг/мл, n (%)           | 1(1,9)                              | 16(57,1)                            | <0,001 |
| H-FABP, пг/мл                    | $4728,8 \pm 3167,1$                 | $9908,7 \pm 7971,5$                 | 0,003  |
| CRP, мг/л                        | $78,9 \pm 91,2$                     | $50,4 \pm 63,9$                     | 0,206  |
| TLC, л                           | $8,5 \pm 1,3$                       | $9,5 \pm 1,7$                       | 0,021  |
| FRC, л                           | $6,7 \pm 1,9$                       | $7,8 \pm 2,3$                       | 0,020  |
| RV, л                            | $5,9 \pm 1,3$                       | $6,9 \pm 1,7$                       | 0,021  |
| PaO <sub>2</sub> , мм рт.ст.     | $45,6 \pm 12,4$                     | $39,1 \pm 11,8$                     | 0,017  |
| КДД ЛЖ, мм                       | $46,7 \pm 9,9$                      | $52,6 \pm 9,3$                      | 0,015  |
| ФВ ЛЖ, %                         | $56,5 \pm 10,7$                     | $50,9 \pm 8,7$                      | 0,049  |
| ФУ ЛЖ, %                         | $31,1 \pm 7,4$                      | $26,2 \pm 5,6$                      | 0,002  |
| СДЛА, мм рт.ст.                  | $47,7 \pm 13,7$                     | $57,3 \pm 17,3$                     | 0,013  |
| Длительность госпитализации, дни | $24,9 \pm 7,7$                      | $19,2 \pm 9,3$                      | 0,008  |
| Госпитальная летальность, %      | 11,5                                | 46,4                                | 0,001  |

*Примечание:* ИМТ — индекс массы тела; ОФВ<sub>1</sub> — объем форсированного выдоха за 1 секунду; ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких; FRC — функциональная остаточная емкость; RV — остаточный объем легких; TLC — общая емкость легких; КДД ЛЖ — конечный диастолический диаметр левого желудочка; ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка; ФУ ЛЖ — фракция укорочения левого желудочка; СДЛА — систолическое давление в легочной артерии.

Однако отмечались достоверные различия по уровню H-FABP, Tn I, BNP fragment, легочных тестов (TLC, FRC, RV), гипоксемии, эхокардиографических показателей (КДД ЛЖ, ФВ, ФУ, СДЛА). Длительность пребывания в стационаре у больных без ССС была дольше, чем с ССС ( $p=0,008$ ), однако госпитальная летальность была выше у больных с ССС по сравнению с группой пациентов без ССС (46,4% против 11,5% соответственно,  $p=0,001$ ).

Все пациенты были разделены на 4 группы в соответствии с основной причиной обострения ХОБЛ (табл. 3, 4). Группы больных различались между собой только по частоте сердечных сокращений ( $p=0,016$ ) и ФВ ЛЖ ( $p<0,0001$ ).

Частота фоновых заболеваний сердца у больных ХОБЛ (табл. 5) между группами была сопоставима. Кислородотерапию на дому чаще получали пациенты с ДХСН и пневмонией.

В целом уровень BNP-fragment ( $>208$  фмоль/мл) повышался у большинства (97,5%) больных, его сы-вороточные концентрации составили 1879,3 (1347,4—

2422,3 фмоль/мл). Концентрации BNP-fragment при пневмонии ( $p=0,007$ ), ДХСН ( $p=0,002$ ), ОИМ ( $p=0,012$ ) были выше, чем при ИНДП. Достоверных различий между группами пациентов с пневмонией и ДХСН ( $p=0,128$ ), пневмонией и ОИМ ( $p=0,651$ ) не наблюдалось.

Уровень H-FABP ( $>1600$  пг/мл) был повышен у 92,5% больных (медиана 8930,7; IQR 4166,7—4387,0 пг/мл), и он значимо повышался у больных ОИМ по сравнению с группой ИНДП ( $p=0,003$ ), других различий не обнаружено. Повышение Tn I ( $>0,5$  нг/мл) отмечалось в 21,3% случаев (медиана 0,96; IQR 0,72—12,3 нг/мл). Различий по уровню Tn I между группами не обнаружено. Наибольшие значения CRP наблюдались при пневмонии, чем при ИНДП ( $p<0,0001$ ), ДХСН ( $p=0,001$ ) и ОИМ ( $p=0,029$ ). С другой стороны, у больных с ИНДП уровень CRP был выше по сравнению с группой пациентов с ОИМ ( $p=0,029$ ) (табл. 6).

Анализ корреляционных коэффициентов показал значимую прямую связь H-FABP с Tn I ( $r=0,635$ ;  $p=0,006$ ), с размерами ЛЖ ( $r=0,258$ ;  $p=0,021$ ),

Таблица 3

**Характеристика больных с обострением ХОБЛ в зависимости от причин обострения**

| Параметр                | ИНДП, $n=35$     | Пневмония, $n=26$ | ДХСН, $n=10$     | ОИМ, $n=9$       | $p$   |
|-------------------------|------------------|-------------------|------------------|------------------|-------|
| ИМТ, $кг/м^2$           | $26,2 \pm 10,6$  | $26,1 \pm 7,1$    | $22,3 \pm 4,8$   | $24,9 \pm 4,6$   | 0,730 |
| Длительность ХОБЛ, лет  | $9,3 \pm 2,3$    | $9,0 \pm 2,4$     | $9,0 \pm 3,5$    | $9,4 \pm 2,1$    | 0,831 |
| Частота обострений, год | $3,3 \pm 0,8$    | $3,0 \pm 0,9$     | $3,4 \pm 0,5$    | $2,3 \pm 0,8$    | 0,328 |
| Borg, баллы             | $5,8 \pm 1,7$    | $6,3 \pm 1,7$     | $5,3 \pm 3,0$    | $5,8 \pm 1,8$    | 0,627 |
| ЧДД, мин-1              | $25,6 \pm 3,6$   | $27,2 \pm 4,9$    | $27,9 \pm 4,2$   | $26,1 \pm 5,6$   | 0,405 |
| ЧСС, мин-1              | $115,8 \pm 14,4$ | $121,8 \pm 14,5$  | $115,6 \pm 17,7$ | $105 \pm 18,5$   | 0,016 |
| АДс, мм рт.ст.          | $139,7 \pm 12,6$ | $126,5 \pm 26,8$  | $117,1 \pm 29,3$ | $124,4 \pm 49,0$ | 0,149 |
| АДд, мм рт.ст.          | $82,9 \pm 13,5$  | $78,8 \pm 13,7$   | $74,3 \pm 13,9$  | $71,1 \pm 29,3$  | 0,451 |

Примечание: ИМТ — индекс массы тела; ЧДД — частота дыхательных движений; ЧСС — частота сердечных сокращений; АДс — систолическое артериальное давление; АДд — диастолическое артериальное давление.

Таблица 4

**Лабораторные и функциональные характеристики больных с обострением ХОБЛ в зависимости от причин обострения**

| Параметр                      | ИНДП, $n=35$     | Пневмония, $n=26$ | ДХСН, $n=10$     | ОИМ, $n=9$       | $p$       |
|-------------------------------|------------------|-------------------|------------------|------------------|-----------|
| pH                            | $7,37 \pm 0,07$  | $7,38 \pm 0,05$   | $7,36 \pm 0,06$  | $7,40 \pm 0,01$  | 0,485     |
| PaO <sub>2</sub> , мм рт.ст.  | $46,6 \pm 12,9$  | $42,0 \pm 11,7$   | $36,6 \pm 9,2$   | $38,7 \pm 9,2$   | 0,850     |
| PaCO <sub>2</sub> , мм рт.ст. | $54,3 \pm 13,9$  | $57,5 \pm 17,2$   | $45,6 \pm 7,1$   | $56,5 \pm 13,1$  | 0,287     |
| ОФВ <sub>1</sub> , %          | $27,1 \pm 12,4$  | $29,5 \pm 11,7$   | $25,8 \pm 9,4$   | $25,4 \pm 8,3$   | 0,601     |
| ФЖЕЛ, %                       | $64,4 \pm 16,8$  | $66,9 \pm 16,3$   | $62,1 \pm 21,0$  | $59,6 \pm 21,7$  | 0,668     |
| СДЛА, мм рт.ст.               | $49,2 \pm 16,2$  | $51,3 \pm 10,3$   | $64,7 \pm 19,6$  | $46,2 \pm 10,8$  | 0,115     |
| ФВ ЛЖ, %                      | $57,9 \pm 9,7$   | $54,3 \pm 10,5$   | $46,0 \pm 12,1$  | $50,8 \pm 6,8$   | $<0,0001$ |
| Креатинин, мкмоль/л           | $105,5 \pm 24,3$ | $113,5 \pm 34,3$  | $114,0 \pm 28,7$ | $110,4 \pm 29,3$ | 0,390     |
| Hb, г/л                       | $152,8 \pm 16,9$ | $144,2 \pm 18,0$  | $141,9 \pm 18,3$ | $154,8 \pm 20,7$ | 0,094     |

Примечание: ОФВ<sub>1</sub> — объем форсированного выдоха за 1 с; ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких; СДЛА — систолическое давление в легочной артерии; ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка; Hb — гемоглобин крови.

Таблица 5

**Частота фоновых заболеваний сердца у больных ХОБЛ**

| Параметр                        | ИНДП, $n=35$ | Пневмония, $n=26$ | ДХСН, $n=10$ | ОИМ, $n=9$ | $p$   |
|---------------------------------|--------------|-------------------|--------------|------------|-------|
| ИБС, $n$ (%)                    | 33 (86,8)    | 23 (88,5)         | 5 (71,4)     | 9 (100)    | 0,525 |
| ПИК, $n$ (%)                    | 4 (10,5)     | 7 (26,9)          | 3 (42,9)     | 2 (23,5)   | 0,048 |
| АГ, $n$ (%)                     | 28 (73,7)    | 20 (76,9)         | 4 (57,1)     | 5 (61,1)   | 0,516 |
| O <sub>2</sub> -терапия на дому | 11 (28,9)    | 8 (30,8)          | 5 (71,4)     | 2 (22,2)   | 0,043 |

Примечание: ИБС — ишемическая болезнь сердца; ПИК — постинфарктный кардиосклероз; АГ — артериальная гипертензия.



Уровни биомаркеров у больных с обострением ХОБЛ

| Параметр               | ИНДП, n=35                | Пневмония, n=26            | ДХСН, n=10                | ОИМ, n=9                 | p       |
|------------------------|---------------------------|----------------------------|---------------------------|--------------------------|---------|
| BNP-fragment, фмоль/мл | 463,7<br>(306,8—1013,2)   | 967,7<br>(453,7—2916,6)    | 2458,1<br>(960,5—4869,2)  | 1939,6<br>(982,2—2361,1) | 0,001   |
| FABP, пг/мл            | 3720,0<br>(2620,1—5553,3) | 5300,7<br>(3167,1—10180,5) | 3699,5<br>(3133,3—4153,2) | 9948,2<br>(4166,7—25000) | 0,006   |
| CRP, мг/л              | 17,7<br>(9,5—45,3)        | 133,0<br>(98,8—180,5)      | 5,6<br>(3,4—69,8)         | 9,4<br>(8,7—13,3)        | <0,0001 |
| Tn I ≥0,5, нг/мл       | 0,5                       | 0,8(0,7—0,80)              | 0,8(0,64—3,4)             | 11,3(1,1—75,0)           | <0,0001 |
| n                      | 1                         | 4                          | 3                         | 9                        |         |

BNP-fragment ( $r=0,546$ ;  $p<0,0001$ ). Обратная корреляционная связь H-FABP отмечалась с величиной АДс ( $r=-0,326$ ;  $p=0,003$ ), АДд ( $r=-0,334$ ;  $p=0,002$ ) и уровнем  $\text{PaO}_2$  ( $r=-0,291$ ;  $p=0,009$ ).

Уровень BNP-fragment коррелировал с уровнями АДс и АДд ( $r=-0,404$ ;  $p<0,0001$  и  $r=-0,321$ ;  $p=0,004$  соответственно), с  $\text{PaO}_2$  ( $r=-0,360$ ;  $p=0,001$ ), величинами ФВ ЛЖ ( $r=-0,305$ ;  $p=0,006$ ), ФУ ЛЖ ( $r=-0,273$ ;  $p=0,014$ ), СДЛА ( $r=0,394$ ;  $p<0,0001$ ), размерами ПЖ ( $r=0,418$ ;  $p<0,0001$ ).

Анализ значимых корреляционных коэффициентов в группах в зависимости от основной причины обострения ХОБЛ представлен на рис. 1.

Для прогнозирования значимости маркеров при неблагоприятных исходах построены кривые ROC (рис. 2). Площадь под кривой ROC при прогнозировании госпитального летального исхода для BNP-fragment

составила 0,827 (95% ДИ 0,729—0,626;  $p<0,0001$ , чувствительность 0,789, специфичность 0,787); для H-FABP — 0,809 (95% ДИ 0,673—0,945;  $p<0,0001$ , чувствительность 0,737, специфичность 0,869). При расчете модели пропорциональных рисков (регрессии Кокса) независимыми предикторами 6-месячной летальности явились уровни BNP-fragment (ОШ 3,3; 95% ДИ 1,2—9,7;  $p=0,026$ ) и частота обострений 3 и более раз в год (ОШ 4,9; 95% ДИ 1,9—12,7;  $p=0,001$ ).

Как упоминалось выше, повышение уровня Tn I было зафиксировано у 17 пациентов. Кривая Каплана—Майера была стратифицирована у исследуемых больных с обострением ХОБЛ согласно статусу Tn I  $>0,5$  нг/мл для расчета 30-дневной летальности (рис. 3). Выживаемость пациентов была хуже при повышении Tn I  $>0,5$  нг/мл, чем при его уровне  $<0,5$  нг/мл (log-rank test;  $p<0,0001$ ).

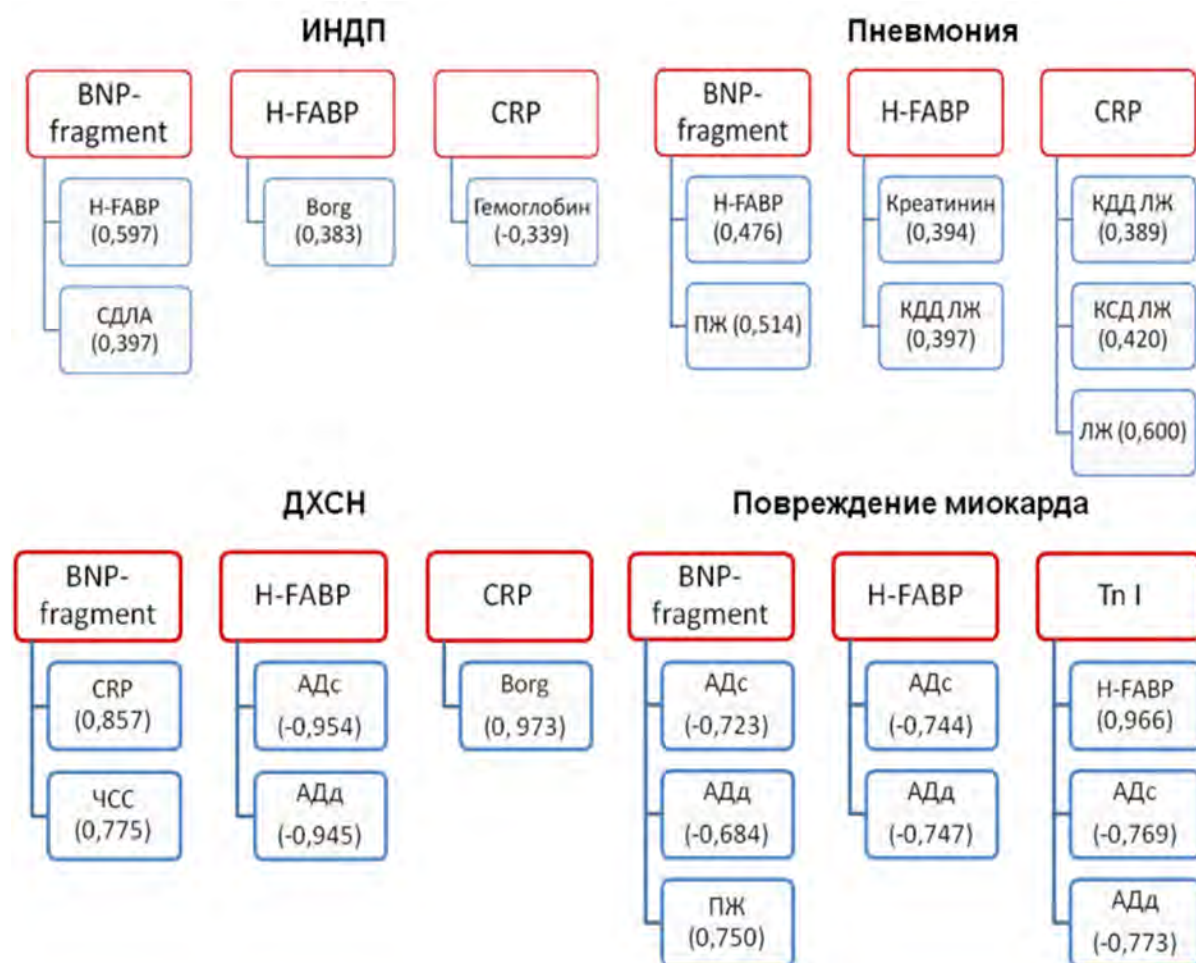


Рис. 1. Взаимосвязь маркеров с другими клинико-функциональными параметрами у больных с обострениями ХОБЛ

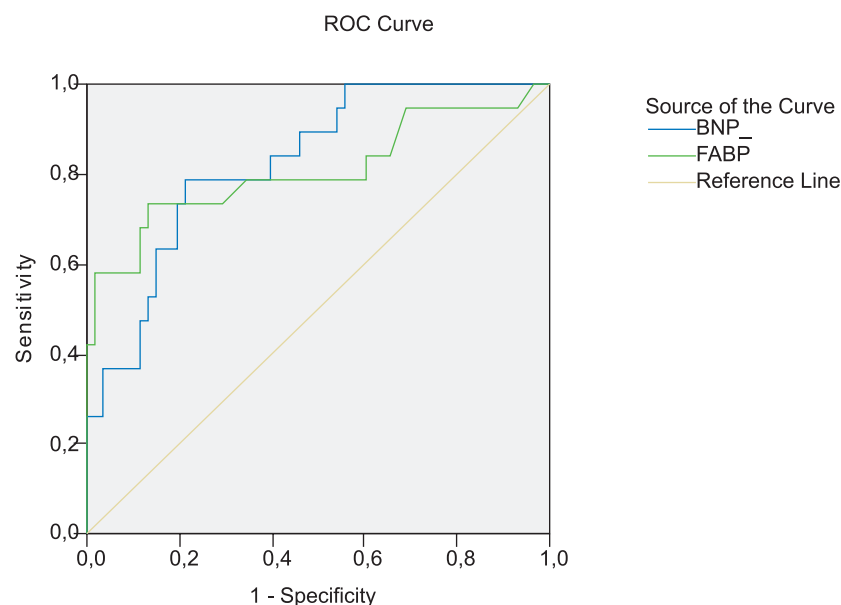


Рис 2. Кривые ROC для BNP-fragment, H-FABP при прогнозировании летальных исходов у больных с обострением ХОБЛ

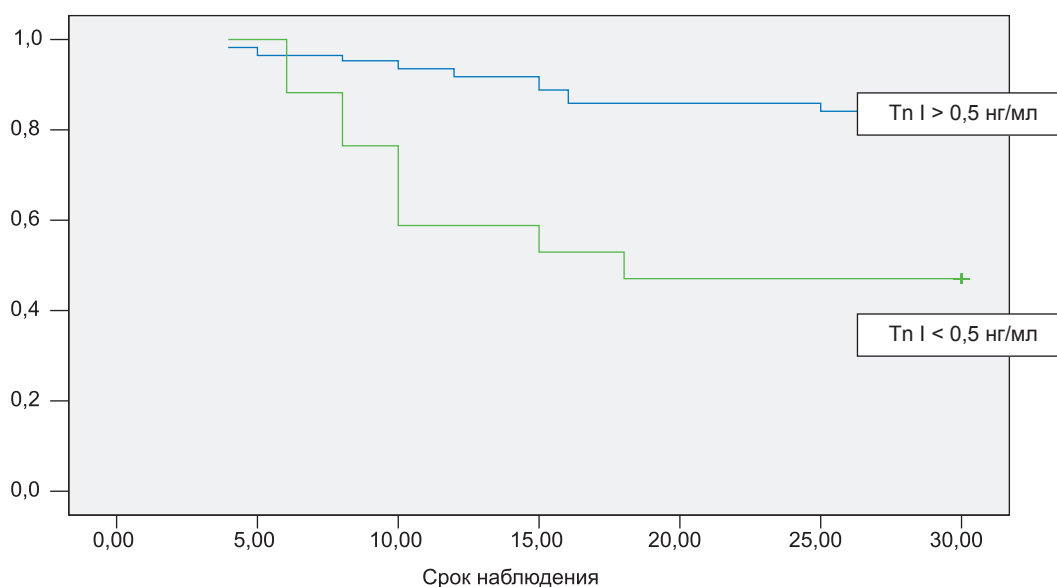


Рис 3. Кривая Каплана—Майера у больных с обострением ХОБЛ согласно статусу Tn I > 0,5 нг/мл для расчета 30-дневной летальности

В данном исследовании среди больных с обострением ХОБЛ было зарегистрировано 28 (35%) ССС. В связи с трудностями дифференциальной диагностики изолированного обострения ХОБЛ и сопутствующих ССС мы проанализировали спектр основных кардиальных биомаркеров (BNP-fragment, H-FABP, Tn I). Обнаружено, что пациенты с ССС достоверно отличались от лиц без ССС по уровню кардиальных биомаркеров (BNP- fragment, H-FABP, Tn I), показателям легочных тестов (TLC, FRC, RV), гипоксемии, эхокардиографических показателей (КДД ЛЖ, ФВ ЛЖ, ФУ ЛЖ, СДЛА), что согласуется с данными других исследований [48, 49].

В литературе приводятся данные о повышении тропонинов при ХОБЛ от 16,6 до 70% при высокочувствительных методиках [15, 39—41]. Мы использовали тест с чувствительностью Tn I > 0,5 нг/мл, поэтому наши результаты ближе к С. Baillard et al. [15]. Повышение

уровня Tn I у наших больных наблюдалось не только при ОИМ, но и при инфекционном обострении ХОБЛ и ДХСН.

Существует несколько альтернативных объяснений повышения сердечных тропонинов у больных ХОБЛ. Обострение ХОБЛ само по себе может вызвать достаточную нагрузку на миокард, чтобы вызвать повреждение его клеток. Отек, гиперсекреция слизи и бронхоспазм может привести к дальнейшему ухудшению вентиляции. Альвеолярная гипоксия вызывает сужение легочных артериол и увеличение давления в легочной артерии, нарушение перфузии. Утомление дыхательных мышц и аномальная работа дыхания приводит к дальнейшему ухудшению газов артериальной крови. Тахикардия, гипоксемия и дилатация ПЖ, ЛГ при обострении ХОБЛ могут вызвать высвобождение тропонина [40, 50, 51]. Кроме того, при предшествую-

щем нарушенном коронарном кровообращении дополнительная нагрузка на миокард во время обострения ХОБЛ может привести к несоответствию потребности и обеспечения кислородом, что ведет к повреждению миокарда. Наконец, воспалительная реакция при обострении ХОБЛ [52, 53] может усилить процессы, связанные с атеросклерозом и атеротромбозом [48, 54]. Предполагается, что у пациентов с ХОБЛ и сопутствующей ИБС системное воспаление связано с эндотелиальной дисфункцией и прокоагулянтным состоянием [48, 55]. Следовательно, развитие коронарной ишемии более вероятно в условиях обострения ХОБЛ [56].

За последнее десятилетие проведено несколько исследований, где интерпретировалась роль небольшого увеличения сердечного тропонина у пациентов без ИБС [57]. Повышение уровня сердечных тропонинов (I или T) показано и в ряде других клинических ситуациях (СН, ТЭЛА, ХПН, сепсис) [58—61]. В случае ТЭЛА некроз миокарда не является основным патогенетическим механизмом, причиной повышения тропонинов является дисфункция ПЖ [62]. У пациентов с обострением ХОБЛ возможен аналогичный механизм действия тропонина, так как обострение болезни сопровождается перегрузкой ПЖ [40]. Hessel et al. показали, что при растяжении миокарда из жизнеспособных кардиомиоцитов высвобождается интактный сердечный тропонин I [63]. Работа Feng et al. продемонстрировала, что преднагрузка, а не ишемия, способствует высвобождению и деградации тропонина I [64]. У больных ХОБЛ часто отмечается гипоксия, и следовательно, гипотеза, что она может участвовать в высвобождении тропонина у данных пациентов, не может быть исключена [40].

Другим важным результатом настоящего исследования является то, что выживаемость пациентов с обострением ХОБЛ была достоверно хуже при повышении  $Tn\ I > 0,5$  нг/мл, чем при его уровне  $< 0,5$  нг/мл, что согласуется с другими данными. Так, Peacock et al. изучали роль тропонина у 84 872 пациентов с СН и обнаружили высокую летальность среди пациентов с повышенным уровнем тропонина [65]. У пациентов с обострением ХОБЛ, по данным других 2 исследований, повышение уровня тропонина соотносилось с высокой госпитальной и внегоспитальной летальностью больных [15, 39]. Результаты исследования Martins et al. также согласуются с последними выводами, при этом важное внимание уделяется наличию явной или скрытой СН у больных ХОБЛ [40]. Действительно, СН тесно связана с обострением ХОБЛ [66, 67].

В другом исследовании повышенные уровни другого сердечного тропонина T явились сильными предикторами ранней летальности у больных с обострением ХОБЛ [41]. Повышенные уровни тропонина T и Nt-pro-BNP ассоциировались с увеличением 30-дневной летальности в 15 раз по сравнению с пациентами с нормальными значениями обоих биомаркеров. Это свидетельствует о том, что патология сердца может быть важным фактором, определяющим прогноз при обострении ХОБЛ.

В нашем исследовании мы определяли уровень BNP-fragment для оценки сердечной дисфункции. Это меньший фрагмент предшественника pro-BNP, однако он обладает теми же свойствами, что и Nt-pro-BNP (секретируется в больших концентрациях, более длительный период полувыведения, чем у BNP, стабильный при взятии крови, транспортировке и хранении образцов).

В исследовании Stolz et al. BNP являлся независимым предиктором потребности в интенсивной терапии,

но не краткосрочной и долгосрочной летальности у пациентов с обострением ХОБЛ [68]. В другом исследовании повышенные уровни Nt-pro-BNP и тропонина T не являлись предикторами смертности в течение года [41], что отличается от наших данных, несмотря на то что в анализ был взят более короткий период наблюдения (6 мес). Chang et al. предполагают, что Nt-pro-BNP и тропонин T отражают острую фазу тяжелого обострения, а не общее состояние. В соответствии с этим Nt-pro-BNP и тропонин T прогнозировали 30-дневную летальность независимо от маркеров тяжести хронического заболевания и снижения физиологических резервов (функция легких, индекс массы тела и возраст), а также клинические и лабораторные показатели тяжести обострения ( $PaCO_2$  и баллы по шкале CURB-65). Неясно является ли повышенный уровень Nt-proBNP следствием дисфункции в первую очередь правого или левого желудочка. Однако в нашем исследовании выявленные значимые корреляции BNP-fragment с ФВ ЛЖ, ФУ ЛЖ, размерами ПЖ, СДЛА предполагают участие обоих желудочков в повышении уровня данного биомаркера.

Изучение профиля биомаркера повреждения миокарда H-FABP при разных причинах обострения ХОБЛ показало его увеличение выше референтных значений у большинства больных ХОБЛ. Уровень H-FABP значимо повышался у больных ОИМ по сравнению с группой ИНДП ( $p=0,003$ ), достоверных различий с группами ДХСН и пневмонией не обнаружено, т.е. он не являлся строго специфичным маркером некроза кардиомиоцитов. Однако данный маркер присутствует в высоких концентрациях в основном в сердце [30], поэтому по его повышению можно судить о степени вовлечения миокарда в патологический процесс. H-FABP считается более чувствительным биомаркером, чем тропонин в ранней диагностике ОИМ [69—73]. У больных с подтвержденным острым коронарным синдромом H-FABP был независимым предиктором неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений и летальности, отражал более высокий риск у пациентов с негативным тропонином I [74—75]. H-FABP также был полезен в стратификации риска у пациентов с острой ТЭЛА. Несколько небольших проспективных исследований показали, что базовые значения H-FABP  $>6$  нг/мл являлись независимым предиктором неблагоприятных исходов как у гемодинамически стабильных, так и не стабильных пациентов, были более информативны, чем тропонин или Nt-pro-BNP [36, 76]. Прогностическая роль H-FABP подтверждена и в нашем исследовании у больных с обострением ХОБЛ.

В одном исследовании турецких коллег не обнаружено статистически значимой разницы по уровню H-FABP между группой пациентов с ХОБЛ и контрольной группой здоровых добровольцев, не отмечалось существенных изменений в оценке электрокардиографических данных [37]. Авторы предполагают, что H-FABP, который является чувствительным и специфичным биомаркером ишемии миокарда, вероятно, не подходит в качестве биомаркера для определения сопутствующего сердечного статуса, сопровождающего обострение ХОБЛ [37]. В другом исследовании сравнивались уровни H-FABP и Tn I с эхокардиографическими данными, шкалой повреждения миокарда (CIS) и газами артериальной крови у 80 пациентов, госпитализированных с дыхательной недостаточностью в связи с обострением ХОБЛ. Авторы показали, что

у 13 (16%) пациентов уровень Tn I и из них у 8 (10%) уровень H-FABP был выше обычных значений. В 6 случаях при повышении уровня Tn I концентрации H-FABP были также выше нормы ( $p < 0,001$ ). Выявлены значимые прямые корреляционные связи между Tn I и H-FABP, шкалой CIS, дисфункцией ПЖ, легочной гипертензией. Авторы сделали вывод, что у больных с дыхательной недостаточностью при обострении ХОБЛ уровень Tn I может увеличиваться в связи с повреждением миокарда и дисфункцией ПЖ [37].

Нами были выявлены положительные корреляции у больных с ИНДП, пневмонией между H-FABP и BNP fragment, H-FABP и ЧДД, шкалой одышки Borg, ЭхоКГ-признаками (КДД ЛЖ). Выявленная корреляция H-FABP с креатинином при пневмонии, согласуется с данными о повышении уровня H-FABP при почечной недостаточности. Известно, что у пациентов с ХПН наблюдалось повышение сывороточных уровней H-FABP [27]. В наше исследование мы не включали больных с сопутствующим диагнозом ХПН, повышение креатинина наблюдалось в группе пневмонии, что отражала ее тяжесть. В этом контексте уровень H-FABP мог также отражать тяжесть пневмонии.

Выявленные в нашем исследовании положительные корреляции между H-FABP и Tn I, BNP-fragment, размерами ПЖ и обратная связь с  $PaO_2$  свидетельствовали о кардиальном стрессе у больных с обострением ХОБЛ. Обратные корреляции H-FABP с уровнями системного систолического и диастолического давлений отражали тяжесть состояния больных. Связь гипотонии и H-FABP была показана и в других исследованиях [36, 76], некоторые исследователи предлагают рассматривать повышение Tn I, H-FABP независимо от их степени повышения, например при ТЭЛА, в качестве более важного признака тяжести состояния [76]. Наконец, описано, что у пациентов с легочной инфекцией, в результате полиорганной дисфункции отмечались высокие уровни циркулирующих H-FABP [77]. Хотя H-FABP считается полезным биомаркером повреждения миокарда, проведенное нами исследование поддерживает его участие и в других критических состояниях, в частности, тяжелой обострении ХОБЛ и связанного с ним патофизиологического комплекса.

В нашем исследовании подтверждается и роль воспаления для сердечно-сосудистых эффектов. Так, в группе больных пневмонией уровень CRP был наиболее высоким и выявлены прямые корреляции CRP с размерами ЛЖ, КСД и КДД ЛЖ, отрицательная связь с ФВ ЛЖ, что свидетельствует о вовлечении сердца в патологический процесс при выраженной воспалительной реакции. В группе ДХСН обнаружена прямая зависимость с CRP, что, вероятно, тоже предполагает участие острого и хронического воспаления в генезе СН. Предполагается, что «избыток» локального воспаления в бронхах, легочной паренхиме и сосудах имеет системные эффекты, что способствует прогрессированию ХОБЛ, развитию атеросклероза и сердечной патологии у данных пациентов [78–80]. Воспаление может быть важной составляющей частью, которая объясняла бы этиологическую связь между ХОБЛ и ССЗ, которая хорошо описана при обоих заболеваниях. Gan et al. отметили повышение уровня сывороточного CRP у пациентов с ХОБЛ и его связь с риском развития сердечно-сосудистых событий [81]. Sin и Man [78], используя данные крупного популяционного исследования (6629 чел.), показали, что лица с

тяжелой бронхиальной обструкцией (ОФВ<sub>1</sub> < 50%) в 2,18 раза чаще имели повышенные уровни CRP ( $\geq 2,2$  мг/л) и в 2,74 раза чаще — высокие уровни CRP ( $> 10$  мг/л) по сравнению с лицами без бронхиальной обструкции (с учетом поправки на возраст, пол, курение, индекс массы тела, сопутствующие заболевания). У индивидов с умеренной обструкцией (ОФВ<sub>1</sub> 50–80%) повышенные и высокие уровни CRP обнаруживали в 1,41 и 1,56 раза чаще, чем у лиц с нормальными функциональными показателями [78]. Существуют данные резкого повышения фибриногена — важного маркера сердечно-сосудистого риска, и IL-6 при обострении ХОБЛ, особенно при усилении кашля и гиперпродукции гнойной мокроты [82]. По данным Danesh et al. повышение уровня CRP было связано с умеренным риском развития ССЗ [83].

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о высокой распространенности ССС (35,0%) у больных с обострением ХОБЛ. В возникновении ССС играют роль динамическая гиперинфляция, гипоксемия, легочная гипертензия, сердечная недостаточность. О развитии сердечной дисфункции при обострении ХОБЛ свидетельствовало повышение уровней BNP-fragment, H-FABP, Tn I. Предикторами госпитальной летальности были уровни BNP-fragment и H-FABP. Летальность за 6 мес наблюдения от всех причин определялась частотой обострений в год и уровнем BNP-fragment.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Camilli, A.E. Death certificate reporting of confirmed airways obstructive disease / A.E. Camilli, D.R. Robbins, M.D. Lebowitz // *Am. J. Epidemiol.* — 1991. — Vol. 133. — P.795–800.
2. Janssens, J.P. Cause of death in older patients with anatomopathological evidence of chronic bronchitis or emphysema: a case-control study based on autopsy findings / J.P. Janssens, F. Herrmann, W. MacGee, J.P. Michel // *J. Am. Geriatr. Soc.* — 2001. — Vol. 49. — P.571–576.
3. Rutten, F.H. Recognising heart failure in elderly patients with stable chronic obstructive pulmonary disease in primary care: cross-sectional diagnostic study / F.H. Rutten, K.G. Moons, M.J. Cramer [et al.] // *BMJ.* — 2005. — Vol. 331. — P.1379.
4. Jousilahti, P. Symptoms of chronic bronchitis and the risk of coronary disease / P. Jousilahti, E. Vartiainen, J. Tuomilehto, P. Puska // *Lancet.* — 1996. — Vol. 348. — P.567–572.
5. Engstrom, G. Occurrence and prognostic significance of ventricular arrhythmia is related to pulmonary function: a study from «men born in 1914», Malmö, Sweden / G. Engstrom, P. Wollmer, B. Hedblad [et al.] // *Circulation.* — 2001. — Vol. 103. — P.3086–3091.
6. Huiart, L. Low-dose inhaled corticosteroids and the risk of acute myocardial infarction in COPD / L. Huiart, P. Ernst, X. Ranouil [et al.] // *Eur. Respir. J.* — 2005. — Vol. 25. — P.634–639.
7. Rosengren, A. Respiratory symptoms and long-term risk of death from cardiovascular disease, cancer and other causes in Swedish men / A. Rosengren, L. Wilhelmsen // *Int. J. Epidemiol.* — 1998. — Vol. 27. — P.962–969.
8. Pingleton, S.K. Complications of acute respiratory failure / S.K. Pingleton // *Am. Rev. Respir. Dis.* — 1988. — Vol. 137. — P.1463–1493.
9. Render, M.L. Left ventricular dysfunction in deteriorating patients with chronic obstructive pulmonary disease / M.L. Render, A.S. Weinstein, A.S. Blaustein // *Chest.* — 1995. — Vol. 107. — P.162–168.
10. Parmacek, M.S. Biology of the troponin complex in cardiac myocytes / M.S. Parmacek, R.J. Solaro // *Prog. Cardiovasc. Dis.* — 2004. — Vol. 47(3). — P.159–176.
11. Thygesen, K. Universal definition of myocardial infarction / K. Thygesen, J.S. Alpert, H.D. White // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2007. — Vol. 50(22). — P.2174–2195.



12. Adams, J.E. Cardiac troponin I. A marker with high specificity for cardiac injury / J.E. Adams, G. Bodor, V. Davila-Roman [et al.] // *Circulation*. — 1993. — Vol. 88(1). — P.101—106.
13. Missov, E. Circulating cardiac troponin I in severe congestive heart failure / E. Missov, C. Calzolari, B. Pau // *Circulation*. — 1997. — Vol. 96. — P.2953—2958.
14. Meyer, T. Cardiac troponin I elevation in acute pulmonary embolism is associated with right ventricular dysfunction / T. Meyer, L. Binder, N. Hruska [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2000. — Vol. 36. — P.1632—1636.
15. Baillard, C. Cardiac troponin I in patients with severe exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease / C. Baillard, M. Boussarsar, J.P. Fosse [et al.] // *Intensive Care. Med.* — 2003. — Vol. 29. — P.584—589.
16. King, D.A. The role of cardiac troponin I as a prognosticator in critically ill medical patients: a prospective observational cohort study / D.A. King, S. Codish, V. Novack [et al.] // *Crit. Care*. — 2005. — Vol. 9(4). — P.31.
17. Kollef, M.H. Clinically recognized cardiac dysfunction: an independent determinant of mortality among critically ill patients / M.H. Kollef, J.H. Ladenson, P.R. Eisenberg // *Chest*. — 1997. — Vol. 111(5). — P.1340—1347.
18. Noble, J. Troponin I and myocardial injury in the ICU / J. Noble, A. Reid, L. Jordan [et al.] // *Br. J. Anaesth.* — 1999. — Vol. 82. — P.41—46.
19. Relos, R.P. Moderately elevated serum troponin concentrations are associated with increased morbidity and mortality rates in surgical intensive care unit patients / R.P. Relos, I.K. Hasinoff, G.J. Beilman // *Crit. Care. Med.* — 2003. — Vol. 31(11). — P.2598—2603.
20. Turley, A.J. Role of cardiac troponin as a prognosticator in critically ill patients / A.J. Turley, J.A. Gedney // *Crit. Care*. — 2005. — Vol. 9(6). — P.E30.
21. Wright, R.S. Elevations of cardiac troponin I are associated with increased short-term mortality in noncardiac critically ill emergency department patients / R.S. Wright, B.A. Williams, H. Cramner [et al.] // *Am. J. Cardiol.* — 2002. — Vol. 90(6). — P.634—636.
22. Babuin, L. Elevated cardiac troponin is an independent risk factor for short- and long-term mortality in medical intensive care unit patients / L. Babuin, V.C. Vasile, J.A. Rio Perez [et al.] // *Crit. Care. Med.* — 2008. — Vol. 36(3). — P.759—765.
23. Jaffe, A.S. It's time for a change to a troponin standard / A.S. Jaffe, J. Ravkilde, R. Roberts [et al.] // *Circulation*. — 2000. — Vol. 102. — P.1216—1220.
24. Pelsers, M.M. Fatty acid-binding proteins as plasma markers of tissue injury / M.M. Pelsers, W.T. Hermens, J.F. Glatz // *Clin. Chim. Acta*. — 2005. — Vol. 352. — P.15—35.
25. Chan, C.P. Development of a quantitative lateral-flow assay for rapid detection of fatty acid-binding protein / C.P. Chan, K.W. Sum, K.Y. Cheung [et al.] // *J. Immunol. Methods*. — 2003. — Vol. 279(1/2). — P.91—100.
26. Panteghini, M. Role and importance of biochemical markers in clinical cardiology / M. Panteghini // *Eur. Heart. J.* — 2004. — Vol. 25. — P.1187—1196.
27. Mad, P. Human heart-type fatty-acid-binding protein as a point-of-care test in the early diagnosis of acute myocardial infarction / P. Mad, H. Domanovits, C. Fazelnia [et al.] // *QJM*. — 2007. — Vol. 100. — P.203—210.
28. Nakata, T. Human heart-type fatty acid-binding protein as an early diagnostic and prognostic marker in acute coronary syndrome / T. Nakata, A. Hashimoto, M. Hase [et al.] // *Cardiology*. — 2003. — Vol. 99. — P.96—104.
29. Okamoto, F. Human heart-type cytoplasmic fatty acid-binding protein (H-FABP) for the diagnosis of acute myocardial infarction. Clinical evaluation of H-FABP in comparison with myoglobin and creatine kinase isoenzyme MB / F. Okamoto, K. Sohmiya, Y. Ohkaru [et al.] // *Clin. Chem. Lab. Med.* — 2000. — Vol. 38. — P.231—238.
30. Glatz, J.F. Release of fatty acid-binding protein from isolated rat heart subjected to ischemia and reperfusion or to the calcium paradox / J.F. Glatz, M. van Bilsen, R.J. Paulussen [et al.] // *Biochim. Biophys. Acta*. — 1988. — Vol. 961(1). — P.148—152.
31. Ishii, J. Serum concentrations of myoglobin vs human heart-type cytoplasmic fatty acid-binding protein in early detection of acute myocardial infarction / J. Ishii, J.H. Wang, H. Naruse [et al.] // *Clin. Chem.* — 1997. — Vol. 43. — P.1372—1378.
32. Ghani, F. Role of heart-type fatty acid-binding protein in early detection of acute myocardial infarction / F. Ghani, A.H. Wu, L. Graff [et al.] // *Clin. Chem.* — 2000. — Vol. 46. — P.718—719.
33. Alansari, S.E. Diagnostic value of heart fatty acid binding protein and myoglobin in patients admitted with chest pain / S.E. Alansari, B.L. Croal // *Ann. Clin. Biochem.* — 2004. — Vol. 41. — P.391—396.
34. Niizeki, T. Persistently increased serum concentration of heart-type fatty-acid-binding protein predicts adverse clinical outcomes in patients with chronic heart failure / T. Niizeki, Y. Takeishi, T. Arimoto [et al.] // *Circ. J.* — 2008. — Vol. 72. — P.109—114.
35. Puls, M. Heart-type fatty acid binding protein permits early risk stratification of pulmonary embolism / M. Puls, C. Dellas, M. Lankeit [et al.] // *Eur. Heart. J.* — 2007. — Vol. 28. — P.224—229.
36. Kaczynska, A. Plasma heart-type fatty acid binding protein is superior to troponin and myoglobin for rapid risk stratification in acute pulmonary embolism / A. Kaczynska, M.M. Pelsers, A. Bochowicz [et al.] // *Clinica Chimica Acta*. — 2006. — Vol. 371. — P.117—123.
37. Oktay, B. Is heart type fatty acid binding protein a marker of cardiac damage in patients with acute attacks of chronic obstructive pulmonary disease? / B. Oktay, S. Ardic // *Eur. Respir. J.* — 2009. — P.3111, 103 s.
38. Seyhan, E.C. Relation of troponin and heart type fatty acid protein (H-FABP) levels to echocardiographic and cardiac infarction injury score (CIS) with patients with respiratory insufficiency due to COPD attack / E.C. Seyhan, I. Öñür, S. Sökcü [et al.] // *Eur. Respir. J.* — 2009. — P.695, 123 s.
39. Brekke, P.H. Troponin T elevation and long-term mortality after chronic obstructive pulmonary disease exacerbation / P.H. Brekke, T. Omland, S.H. Holmedal [et al.] // *Eur. Respir. J.* — 2008. — Vol. 31. — P.563—570.
40. Martins, C.S. Prognostic value of cardiac troponin I in patients with COPD acute exacerbation / C.S. Martins, M.J.O. Rodrigues, V.P. Miranda, J.P.L. Nunes // *The Netherlands Journal of Medicine*. — 2009. — Vol. 67(10). — P.341—349.
41. Chang, C.L. Biochemical Markers of Cardiac Dysfunction Predict Mortality in Acute Exacerbations of COPD / C.L. Chang, S.C. Robinson, G.D. Mills [et al.] // *Thorax*. — 2011. — Vol. 66(9). — P.764—768.
42. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease GOLD. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. — 2009. — URL: <http://www.goldcopd.com> (accessed 27 Jun. 2010).
43. Anthonisen, N.R. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease / N.R. Anthonisen, J. Manfreda, C.P. Warren [et al.] // *Ann. Intern. Med.* — 1987. — Vol. 106. — P.196—204.
44. Quanier, P.H. Lung volumes and forced ventilatory flows / P.H. Quanier, G.J. Tammeling, J.E. Cotes [et al.] // *Eur. Respir. J.* — 1993. — Vol. 6 (suppl. 16). — P.5—40.
45. Swedberg, K. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005) / K. Swedberg, J. Cleland, H. Dargie [et al.] // *Eur. Heart. J.* — 2005. — Vol. 26. — P.1115—1140.
46. Cheng, V. A rapid bedside test for B-type peptide predicts treatment outcomes in patients admitted for decompensated heart failure: a pilot study / V. Cheng, R. Kazanagra, A. Garcia [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2001. — Vol. 37. — P.386—391.
47. Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. Universal definition of myocardial

- infarction // *Circulation*. — 2007. — Vol. 27, № 116. — P.26—34.
48. *Sin, D.D.* Mortality in COPD: role of comorbidities / D.D. Sin, N.R. Anthonisen, J.B. Soriano, A.G. Agusti // *Eur. Respir. J.* — 2006. — Vol. 28. — P.1245—1257.
  49. *Holguin, F.* Comorbidity and mortality in COPD-related hospitalizations in the United States, 1979–2001 / F. Holguin, E. Folch, S.C. Redd [et al.] // *Chest*. — 2005. — Vol. 128. — P.2005—2011.
  50. *Korff, S.* Differential diagnosis of elevated troponins / S. Korff, H.A. Katus, E. Giannitsis // *Heart*. — 2006. — Vol. 92. — P.987—993.
  51. *Torbicki, A.* Detectable serum cardiac troponin T as a marker of poor prognosis among patients with chronic precapillary pulmonary hypertension / A. Torbicki, M. Kurzyna, P. Kuca [et al.] // *Circulation*. — 2003. — Vol. 108. — P.844—848.
  52. *Barnes, P.J.* Chronic obstructive pulmonary disease / P.J. Barnes // *N. Engl. J. Med.* — 2000. — Vol. 343. — P.269—280.
  53. *Wouters, E.F.M.* Local and systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease / E.F.M. Wouters // *Proc. Am. Thorac. Soc.* — 2005. — Vol. 2. — P.26—33.
  54. *Hansson, G.K.* Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease / G.K. Hansson // *N. Engl. J. Med.* — 2005. — Vol. 352. — P.1685—1695.
  55. *Fabbri, L.M.* From COPD to chronic systemic inflammatory syndrome? / L.M. Fabbri, K.F. Rabe // *Lancet*. — 2007. — Vol. 370. — P.797—799.
  56. *Donaldson, G.C.* Increased risk of myocardial infarction and stroke following exacerbation of COPD / G.C. Donaldson, J.R. Hurst, C.J. Smith [et al.] // *Chest*. — 2010. — Vol. 137. — P.1091—1097.
  57. *Antman, E.M.* Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes / E.M. Antman, M.J. Tanasijevic, B. Thompson [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 1996. — Vol. 335. — P.1342—1349.
  58. *Jeremias, A.* Narrative review: alternative causes for elevated cardiac troponin levels when acute coronary syndromes are excluded / A. Jeremias, M. Gibson // *Ann. Intern. Med.* — 2005. — Vol. 142. — P.786—791.
  59. *Higgins, J.P.* Elevation of cardiac troponin I indicates more than myocardial ischemia / J.P. Higgins, J.A. Higgins // *Clin. Invest. Med.* — 2003. — Vol. 26. — P.133—147.
  60. *Meyer, T.* Cardiac troponin I elevation in acute pulmonary embolism is associated with right ventricular dysfunction / T. Meyer, L. Binder, N. Hruska [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2000. — Vol. 36. — P.1632—1636.
  61. *Mahajan, N.* Elevated troponin level is not synonymous with myocardial infarction / N. Mahajan, Y. Mehta, M. Rose [et al.] // *Int. J. Cardiol.* — 2006. — Vol. 111. — P.442—449.
  62. *Nunes, J.P.L.* An analytical triad for the diagnosis of pulmonary embolism / J.P.L. Nunes, F. Macedo // *Cardiology*. — 2000. — Vol. 94. — P.264.
  63. *Hessel, M.H.M.* Release of cardiac troponin I from viable cardiomyocytes is mediated by integrin stimulation / M.H.M. Hessel, D.E. Atsma, E.J.M. van der Valk [et al.] // *Pflugers Arch. Eur. J. Physiol.* — 2008. — Vol. 455. — P.979—986.
  64. *Feng, J.* Preload induces troponin I degradation independently of myocardial ischemia / J. Feng, B.J. Schaus, J.A. Fallavollita [et al.] // *Circulation*. — 2001. — Vol. 103. — P.2035—2037.
  65. *Peacock, W.F.* Cardiac troponin I and outcome in acute heart failure / W.F. Peacock, T. De Marco, G.C. Fonarow [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2008. — Vol. 358. — P.2117—2126.
  66. *Abroug, F.* Association of left-heart dysfunction with severe exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: diagnostic performance of cardiac biomarkers / F. Abroug, L. Ouane-Besbes, N. Nciri [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* — 2006. — Vol. 174. — P.990—996.
  67. *Le Jemtel, T.* Diagnostic and therapeutic challenges in patients with coexistent chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure / T. Le Jemtel, M. Padeletti, S. Jelic // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2007. — Vol. 49(2). — P.171—180.
  68. *Stolz, D.* Use of B-Type Natriuretic Peptide in the Risk Stratification of Acute Exacerbations of COPD / D. Stolz, N. Breidhardt, M. Christ-Crain [et al.] // *Chest*. — 2008. — Vol. 133(5). — P.1088—1094.
  69. *Seino, Y.* Use of a whole blood rapid panel test for heart-type fatty acid-binding protein in patients with acute chest pain: comparison with rapid troponin T and myoglobin tests / Y. Seino, K. Ogata, T. Takano [et al.] // *Am. J. Med.* — 2003. — Vol. 115(3). — P.185—190.
  70. *Reichlin, T.* Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays / T. Reichlin, W. Hochholzer, S. Bassetti [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2009. — Vol. 361(9). — P.858—867.
  71. *Valle, H.A.* Clinical assessment of heart-type fatty acid binding protein in early diagnosis of acute coronary syndrome / H.A. Valle, L.G. Riesgo, M.S. Bel [et al.] // *Eur. J. Emerg. Med.* — 2008. — Vol. 15(3). — P.140—144.
  72. *Haltern, G.* Comparison of usefulness of heart-type fatty acid binding protein versus cardiac troponin T for diagnosis of acute myocardial infarction / G. Haltern, S. Peiniger, A. Bufe [et al.] // *Am. J. Cardiol.* — 2010. — Vol. 105(1). — P.1—9.
  73. *McCann, C.J.* Novel biomarkers in early diagnosis of acute myocardial infarction compared with cardiac troponin T / C.J. McCann, B.M. Glover, I.B. Menown [et al.] // *Eur. Heart J.* — 2008. — Vol. 29(23). — P.2843—2850.
  74. *O'Donoghue, M.* Prognostic utility of heart-type fatty acid binding protein in patients with acute coronary syndromes / M. O'Donoghue, J.A. de Lemos, D.A. Morrow [et al.] // *Circulation*. — 2006. — Vol. 114(6). — P.550—557.
  75. *Kilcullen, N.* Heart-type fatty acid-binding protein predicts long-term mortality after acute coronary syndrome and identifies high-risk patients across the range of troponin values / N. Kilcullen, K. Viswanathan, R. Das [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2007. — Vol. 50. — P.2061—2067.
  76. *Vuilleumier, N.* Cardiac biomarkers for risk stratification in non-massive pulmonary embolism: a multicenter prospective study / N. Vuilleumier, G. Le Gal, F. Verschuren [et al.] // *J. Thromb. Haemost.* — 2009. — Vol. 7. — P.391—398.
  77. *Yan, G.T.* Heart-type fatty acid-binding protein is a useful marker for organ dysfunction and leptin alleviates sepsis-induced organ injuries by restraining its tissue levels / G.T. Yan, J. Lin, X.H. Hao [et al.] // *Eur. J. Pharmacol.* — 2009. — Vol. 616(1—3). — P.244—250.
  78. *Sin, D.D.* Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease / D.D. Sin, S.F. Man // *Circulation*. — 2003. — Vol. 107. — P.1514—1519.
  79. *Schunemann, H.J.* Pulmonary function is a long-term predictor of mortality in the general population: 29-year follow-up of the Buffalo Health Study / H.J. Schunemann, J. Dorn, B.J. Grant [et al.] // *Chest*. — 2000. — Vol. 118. — P.656—664.
  80. *Bang, K.M.* The effect of pulmonary impairment on all-cause mortality in a national cohort / K.M. Bang, P.J. Gergen, R. Kramer [et al.] // *Chest*. — 1993. — Vol. 103. — P.536—540.
  81. *Gan, W.Q.* Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and meta-analysis / W.Q. Gan, S.F.P. Man, A. Senthilselvan, D.D. Sin // *Thorax*. — 2004. — Vol. 59. — P.574—580.
  82. *Wedzicha, J.A.* Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease are accompanied by elevations of plasma fibrinogen and serum IL-6 levels / J.A. Wedzicha, T.A. Seemungal, P.K. MacCallum [et al.] // *Thromb. Haemost.* — 2000. — Vol. 84. — P.210—215.
  83. *Danesh, J.* C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the production of coronary heart disease / J. Danesh, J.G. Wheeler, G.M. Hirschfield [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2004. — Vol. 350. — P.1387—1397.

## ВОЗМОЖНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ВЛИЯНИЯ ПАТОЛОГИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА ТЕЧЕНИЕ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

**ИРИНА АЛЕКСАНДРОВНА КАМАЕВА**, ассистент кафедры общей врачебной практики (семейной медицины)

ГБОУ ВПО СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздравсоцразвития, тел. (812)347-56-37, e-mail: kkami@inbox.ru

**НАТАЛИЯ ЛЕОНИДОВНА ШАПОРОВА**, докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой общей врачебной практики (семейной медицины) ГБОУ ВПО СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздравсоцразвития, тел. (812)347-56-37, e-mail: shapnl@mail.ru

**Реферат.** Для выявления механизмов влияния патологии щитовидной железы на течение бронхиальной астмы (БА) обследованы 60 пациентов в 5 равных группах: с БА, с гипотиреозом, с тиреотоксикозом, с БА и гипотиреозом, с БА и тиреотоксикозом. Определялись уровни сывороточных IgE и IgG, выполнена спирометрия. Между группами БА+гипотиреоз и БА выявлены различия: в частоте обострений БА [(6,2±0,3) раза в год; vs (4,5±0,6) раза в год;  $p=0,04$ ]; длительности ремиссии БА [(8,6±0,9) нед; vs (12,1±0,8) нед;  $p=0,02$ ]; по  $MOC_{50}$  (48,91±3,02; vs 60,62±2,53;  $p=0,04$ ) и  $MOC_{75}$  (35,24±1,78; vs 48,74±1,78;  $p=0,03$ ). Между группами БА+тиреотоксикоз и БА — различия в длительности ремиссии БА [(9,3±0,4) нед; vs (12,1±0,8) нед;  $p=0,03$ ]; концентраций IgE в сыворотке (266,7±17,3; vs 159,4±3,8;  $p=0,01$ ). Возможный механизм ухудшения БА при тиреотоксикозе — избыточная активация  $Th_2$ -зависимых реакций, а при гипотиреозе — микседема.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, гипотиреоз, тиреотоксикоз.

## POSSIBLE MECHANISMS OF THYROID GLAND PATHOLOGY INFLUENCE ON BRONCHIAL ASTHMA COURSE

**IRINA A. KAMAEVA**, MD, assistant professor at General Practice Department of St. Petersburg Pavlov State Medical University, e-mail: kkami@inbox.ru

**NATALIA L. SHAPOROVA**, MD, PhD, DSc, professor, head of the General Practice Department of St. Petersburg Pavlov State Medical University, e-mail: shapnl@mail.ru

**Abstract.** To reveal possible mechanisms of thyroid gland pathology influence on bronchial asthma (BA) course 60 patients have been examined in 5 equal groups: BA; hypothyroidism; hyperthyroidism; BA + hypothyroidism; BA + hyperthyroidism. Serum IgE and IgG levels were assessed. Spirometry was performed. Between BA + hypothyroidism and BA groups differences have been revealed in: asthma attack frequency (6,2±0,3, vs. 4,5±0,6;  $p=0,04$ ); BA remission duration [(8,6±0,9) weeks, vs. (12,1±0,8) weeks;  $p=0,02$ ];  $FEF_{50}$  (48,91±3,02, vs. 60,62±2,53;  $p=0,04$ ) and  $FEF_{75}$  (35,24±1,78, vs. 48,74±1,78;  $p=0,03$ ). Between BA + hyperthyroidism and BA groups have been revealed differences: in BA remission duration [(9,3±0,4) weeks, vs. (12,1±0,8) weeks;  $p=0,03$ ]; in serum IgE levels (266,7±17,3, vs 159,4±3,8;  $p=0,01$ ). The possible asthma worsening mechanism in BA + hyperthyroidism group concerns with  $Th_2$  excessive stimulation; in BA + hypothyroidism group — concerns with mixedema.

**Key words:** bronchial asthma, hypothyroidism, hyperthyroidism.

**Введение.** Распространенность бронхиальной астмы (БА) колеблется в широких пределах от 1% в Нигерии до 12,2% в Новой Зеландии. И по данным современных крупных эпидемиологических исследований, распространенность БА в отдельных странах увеличивается. Так, например, в США с 1960 г. количество больных, страдающих БА, возросло на 4 млн, в России с 1997 по 2001 г. этот показатель увеличился на 30% [4].

По мере перехода пациентов из одной возрастной группы в другую к клинической картине БА присоединяются симптомы других хронических заболеваний. Сочетание нескольких заболеваний, с одной стороны, видоизменяет и утяжеляет клинику самой БА, а с другой — затрудняет диагностику и лечение как БА, так и сопутствующей патологии.

Кроме того, влияние отдельных болезней на течение БА еще не до конца изучено. В частности, это касается патологии щитовидной железы.

Ранее это было обусловлено редкой встречаемостью бронхиальной астмы и патологии щитовидной железы у одного и того же пациента. Согласно работам G.A. Settipane [9] et al. БА и тиреотоксикоз совместно встречаются в одном из 300 случаев зарегистрированной астмы. Однако сочетание этих патологий гораздо чаще встречается в клинической практике. Кроме того, в настоящее время эндокринологи отмечают увеличение распространенности

аутоиммунных заболеваний щитовидной железы. Так, по данным C.G Roberts [8], частота гипотиреоза в популяции составляет 2%, а среди женщин 50-летнего возраста достигает 12%.

Имеющиеся к настоящему времени литературные данные по взаимовлиянию БА и аутоиммунных заболеваний щитовидной железы достаточно противоречивы. Поэтому *цель* данной работы — выявить возможные механизмы влияния патологии щитовидной железы на течение БА.

**Материал и методы.** Было обследовано 60 пациентов. Все пациенты распределены на 5 групп:

1. Пациенты с бронхиальной астмой (БА) без патологии щитовидной железы ( $n=12$ ).
2. Пациенты с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы, сопровождающимися синдромом гипотиреоза, не страдающие БА ( $n=12$ ).
3. Пациенты с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы, сопровождающимися синдромом тиреотоксикоза, не страдающие БА ( $n=12$ ).
4. Пациенты с БА и аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы, сопровождающимися синдромом гипотиреоза ( $n=12$ ).
5. Пациенты с БА и аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы, сопровождающимися синдромом тиреотоксикоза ( $n=12$ ).

Характеристика групп представлена в *табл. 1*.



Характеристика обследованных групп

| Группа              | n  | Средний возраст, лет | Соотношение по полу, %     |
|---------------------|----|----------------------|----------------------------|
| 1. БА               | 12 | 45,1±3,1             | Муж. — 41,7<br>Жен. — 68,3 |
| 2. Гипотиреоз       | 12 | 60,8±1,5             | Муж. — 8,3<br>Жен. — 91,7  |
| 3. Тиреотоксикоз    | 12 | 43,6±3,6             | Муж. — 8,3<br>Жен. — 91,7  |
| 4. БА+гипотиреоз    | 12 | 47,2±7,9             | Муж. — 8,3<br>Жен. — 91,7  |
| 5. БА+тиреотоксикоз | 12 | 53,3±3,3             | Муж. — 8,3<br>Жен. — 91,7  |

У всех пациентов с БА ( $n=36$ , группы 1, 4, 5), включенных в данное исследование, была БА смешанного генеза (с аллергическим и инфекционно-зависимым, нервно-психическим патогенетическими вариантами) средней степени тяжести.

Диагностика формы и тяжести течения БА осуществлялась на основании международных согласительных документов (GINA, 2006), а также классификации клинко-патогенетических вариантов А.Д. Адо и П.К. Булатова (1969), дополненной Г.Б. Федосеевым (1984).

Отличия групп по возрасту были прогнозируемыми в связи с большей частотой встречаемости гипотиреоза в старшей возрастной группе.

Пациенты с БА получали базисную терапию ингаляционными глюкокортикостероидами в средней дозе в соответствии с международными стандартами (GINA, 2006). Среднесуточная дозировка (по данным за последние 3 мес) не превышала 1000 мкг/сут в пересчете на беклометазон дипропионат.

Пациенты с патологией щитовидной железы наблюдались в эндокринологическом отделении кафедры факультетской терапии СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова.

У всех пациентов с недостаточностью функции щитовидной железы ( $n=24$ , группы 2, 4) диагностирован аутоиммунный тиреоидит, гипотиреоз. Пациенты получали гормональную заместительную терапию L-тироксин в средней дозе 75 мкг/сут.

Среди пациентов с гиперфункцией щитовидной железы ( $n=24$ , группы 3, 5) у 1 пациента (4,17%) диагностирован кордаронассоциированный тиреотоксикоз, у 1 пациентки (4,17%) диагностирован узловой токсический зоб. Всем остальным пациентам (91,7%) диагностирована болезнь Грейвса, тиреотоксикоз. Пациенты получали индивидуально подобранную эндокринологом дозу мерказолила.

Помимо детального сбора анамнестических данных и объективного осмотра пациентов, всем пациентам выполнялось иммунологическое исследование крови — определение концентрации общего IgE, IgG и оценка функции внешнего дыхания.

Определение концентрации IgG и общего IgE в сыворотке крови пациентов осуществлялось с помощью «набора реагентов для иммуноферментного определения иммуноглобулина G и общего иммуноглобулина E в сыворотке и плазме крови» (производитель ООО «Хема-Медика»). Всем пациентам определение уровня IgG и общего IgE в сыворотке крови проводилось дважды: пациентам с изолированной БА в фазу обострения (Визит 1) и ремиссии

заболевания (Визит 2); пациентам с изолированной патологией щитовидной железы и пациентам с сочетанной патологией до (Визит 1) и после (Визит 2) коррекции тиреоидного статуса.

Показатели ФВД определялись методом спирографии с регистрацией петли «поток-объем». Регистрация проводилась на приборе SPIROSIFT 3000 фирмы Fukuda Denshi (Япония).

У всех обследованных регистрация показателей функции внешнего дыхания проводилась до и после стандартной пробы с  $\beta_2$ -адреномиметиком (фенотеролом) дважды в ходе работы: пациентам с изолированной БА в фазу обострения и ремиссии заболевания; пациентам с изолированной патологией щитовидной железы и пациентам с сочетанной патологией до и после коррекции тиреоидного статуса. Проба состояла из ингаляционного введения с помощью дозированного ингалятора 200 мкг фенотерола.

Анализировались следующие параметры, полученные при регистрации: ЖЕЛ (жизненная емкость легких), ОФВ<sub>1</sub> (объем форсированного выдоха за первую секунду), ФЖЕЛ (форсированная жизненная емкость легких),  $VE_{max}$  (максимальная объемная скорость экспираторного потока при выдохе 100% ФЖЕЛ),  $MOC_{50}-VE_{50}$  (мгновенная максимальная скорость при выдохе 50% ФЖЕЛ),  $MOC_{75}-VE_{75}$  (мгновенная максимальная скорость при выдохе 75% ФЖЕЛ). Исследуемые параметры оценивались как в абсолютных значениях, так и в процентах к должным величинам по Р.Ф. Клементу и соавт. (1986).

Статистические данные для количественных переменных приведены как среднее  $\pm$  стандартное отклонение, если не указано иное. Различия средних оценивали с помощью парного критерия Стьюдента или его непараметрического аналога — критерия знаковых рангов Уилкоксона для количественных показателей и считали статистически значимыми при  $p<0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** Анализ клинических особенностей БА у пациентов с патологией щитовидной железы выявил следующее.

Присоединение тиреотоксикоза к БА у большинства пациентов (58,3%) приводило к учащению эпизодов затруднения дыхания, чувства нехватки воздуха, неполностью купирующихся приемом  $\beta_2$ -адреномиметика. При присоединении гипотиреоза к БА у 41,7% пациентов ведущей жалобой являлся малопродуктивный кашель, не связанный с контактом с причинно-значимыми аллергенами. Надо отметить, что у трети пациентов в группе гипотиреоза без со-



путствующей бронхолегочной патологии кашель также являлся частой жалобой.

Среди провоцирующих факторов обострения БА у пациентов с тиреотоксикозом ведущими были нервно-психическая нагрузка и провокация аллергенами, в то время как при комбинации БА с гипотиреозом — вирусные инфекции.

Анализ частоты обострений БА при сочетании с патологией щитовидной железы (анамнестические данные за предшествующие 12 мес) показал, что присоединение гипотиреоза к бронхиальной астме увеличивает частоту обострений БА [(6,2±0,3) раза в год по сравнению с (4,5±0,6) раза в год;  $p=0,04$ ]. Имеющиеся различия в частоте обострений БА между группой БА и БА+тиреотоксикоз статистически недостоверны [(4,5±0,6) раза в год по сравнению с (5,1±0,4) раза в год;  $p=0,06$ ].

При оценке длительности ремиссии БА оказалось, что появление сопутствующей патологии щитовидной железы как гипотиреоза, так и тиреотоксикоза статистически значимо укорачивало длительность ремиссии БА [(8,6±0,9) нед в группе БА+гипотиреоз и (9,3±0,4) нед в группе БА+тиреотоксикоз по сравнению с (12,1±0,8) нед в группе БА;  $p=0,02$  и  $p=0,03$  соответственно].

Определение сывороточных концентраций IgG не выявило значимых различий данного показателя между обследованными группами (табл. 2).

При определении концентрации общего IgE в сыворотке крови максимально высокие значения IgE были получены в группе БА+тиреотоксикоз по сравнению с группой изолированной БА и группой БА+гипотиреоз (266,7±17,3; 159,4±3,8 и 122,5±9,8  $p=0,01$  и  $p=0,01$  соответственно) (табл. 3).

При проведении функции внешнего дыхания в обследованных группах не было выявлено статистически значимых различий показателя ОФВ<sub>1</sub>. Однако между группами БА и БА+гипотиреоз обнаружены достоверные отличия потоковых показателей, МОС<sub>50</sub>, МОС<sub>75</sub>.

Пациенты из группы БА+гипотиреоз по сравнению с группой изолированной БА продемонстрировали более низкие значения МОС<sub>50</sub> (48,91±3,02 в сравнении с 60,62±2,53;  $p=0,04$ ) (табл. 4) и МОС<sub>75</sub> (35,24±1,78 в сравнении с 48,74±1,78;  $p=0,03$ ) (табл. 5).

Наши результаты показали, что присоединение патологии щитовидной железы к бронхиальной астме (как гипотиреоза, так и тиреотоксикоза) ухудшает ее течение, увеличивая частоту обострений и уменьшая длительность ремиссии БА. Это согласуется с данными отечественных исследователей. О.Ю. Ильина [1] в своей работе отметила учащение приступов удушья при действии неспецифических раздражителей, чувства нехватки воздуха, нарастание психовегетативных жалоб у пациентов с БА

Т а б л и ц а 2

**Концентрация IgG сыворотки крови в обследованных группах**

| IgG     | БА<br>(группа 1) | Гипотиреоз<br>(группа 2) | Тиреотоксикоз<br>(группа 3) | БА+гипотиреоз<br>(группа 4) | БА+тиреотоксикоз<br>(группа 5) |
|---------|------------------|--------------------------|-----------------------------|-----------------------------|--------------------------------|
| Визит 1 | 12,3±1,21        | 14,99±2,50               | 15,45±0,91                  | 15,10±1,42                  | 9,89±1,47                      |
| Визит 2 | 11,7±1,62        | 13,8±1,57                | 14,75±1,84                  | 10,92±2,03                  | 12,17±1,15                     |

Т а б л и ц а 3

**Концентрация IgE в сыворотки крови**

| IgG     | БА<br>(группа 1) | Гипотиреоз<br>(группа 2) | Тиреотоксикоз<br>(группа 3) | БА+гипотиреоз<br>(группа 4) | БА+тиреотоксикоз<br>(группа 5) |
|---------|------------------|--------------------------|-----------------------------|-----------------------------|--------------------------------|
| Визит 1 | 159,4±3,8        | 91,7±4,4                 | 111,7±3,9                   | 122,5±9,8**                 | 266,7±17,3*                    |
| Визит 2 | 139,6±7,4        | 85,3±3,4                 | 110,2±6,5                   | 110,0±11,5                  | 250,0±13,2                     |

\* $p=0,01$  между группами 5 и 1; \*\* $p=0,01$  между группами 5 и 4.

Т а б л и ц а 4

**Значение МОС<sub>50</sub> у исследуемых групп**

| МОС <sub>50</sub> | БА<br>(группа 1) | Гипотиреоз<br>(группа 2) | Тиреотоксикоз<br>(группа 3) | БА+гипотиреоз<br>(группа 4) | БА+тиреотоксикоз<br>(группа 5) |
|-------------------|------------------|--------------------------|-----------------------------|-----------------------------|--------------------------------|
| Визит 1           | 60,62±2,53       | 78,28±5,71               | 73,38±5,26                  | 48,91±3,02*                 | 50,54±1,95                     |
| Визит 2           | 73,21±2,12       | 80,53±4,10               | 75,25±3,85                  | 70,43±3,01                  | 67,92±1,23                     |

\* $p=0,04$  между группами 4 и 1.

Т а б л и ц а 5

**Значение МОС<sub>75</sub> у исследуемых групп**

| МОС <sub>75</sub> | БА<br>(группа 1) | Гипотиреоз<br>(группа 2) | Тиреотоксикоз<br>(группа 3) | БА+гипотиреоз<br>(группа 4) | БА+тиреотоксикоз<br>(группа 5) |
|-------------------|------------------|--------------------------|-----------------------------|-----------------------------|--------------------------------|
| Визит 1           | 48,74±1,78       | 59,53±4,98               | 57,40±6,12                  | 35,24±1,78*                 | 39,68±2,41                     |
| Визит 2           | 65,81±3,17       | 63,31±4,52               | 62,23±3,40                  | 56,31±5,98                  | 61,43±4,05                     |

\* $p=0,03$  между группами 4 и 1.

на фоне тиреотоксикоза, что расценивалось как обострение БА. На фоне гипотиреоза многие авторы также отмечают нестабильный характер течения БА, частые обострения [3, 5], учащение приступов удушья и повышение потребности в  $\beta_2$ -агонистах короткого действия [2].

Повышение концентрации общего IgE в сыворотке крови в группе больных с тиреотоксикозом (по сравнению с группой гипотиреоза), максимально высокие значения общего IgE в группе больных БА+тиреотоксикоз показывают, что тиреотоксикоз, будучи  $Th_2$ -зависимым заболеванием, присоединяясь к БА, еще в большей степени поляризует иммунный ответ в сторону  $Th_2$ -опосредованных реакций. В пользу данной поляризации свидетельствует избыточная продукция сывороточного IgE. Повышение уровня IgE в сыворотке крови у пациентов с тиреотоксикозом также обнаружено в работах японских исследователей [10, 11].

Возможным механизмом, объясняющим повышение уровня общего IgE в сыворотке крови, является то, что у больных с тиреотоксикозом часть тиреостимулирующих антител (синтез которых является ключевым в патогенезе заболевания) может принадлежать не семейству иммуноглобулинов класса G, а семейству иммуноглобулинов класса E [10].

В то же время группа БА+гипотиреоз отличалась существенно более низкими показателями сывороточного IgE по сравнению с группой БА ( $122,5 \pm 9,8$  и  $159,4 \pm 3,8$  соответственно;  $p=0,04$ ) и группой БА+тиреотоксикоз ( $122,5 \pm 9,8$  и  $266,7 \pm 17,3$  соответственно;  $p=0,01$ ). Из этих показателей следует, что гипотиреоз характеризуется существенно более низкой активностью  $Th_2$ -зависимых иммунологических реакций по сравнению с тиреотоксикозом. Это подтверждается данными исследований итальянских ученых [7], в которых показано, что длительный дефицит тиреоидных гормонов снижает продукцию IgE.

Несмотря на меньшую выраженность иммунологических реакций, клинические наблюдения показывают, что присоединение гипотиреоза к БА в большей степени ухудшает течение БА по сравнению с тиреотоксикозом. Об этом можно судить не только по статистически значимому увеличению частоты обострений БА и укорочению длительности ремиссии, но и по достоверному снижению потоковых показателей  $MOC_{50}$  ( $48,91 \pm 3,02$  в сравнении с  $60,62 \pm 2,53$ ;  $p=0,04$ ) и  $MOC_{75}$  по сравнению с группой изолированной БА ( $35,24 \pm 1,78$  в сравнении с  $48,74 \pm 1,78$ ;  $p=0,03$ ). По-видимому, ведущим механизмом, обуславливающим снижение потоковых показателей, нарастания бронхиальной обструкции на фоне низкой активности  $Th_2$ -зависимых реакций является отек слизистой оболочки бронхов, обусловленный недостатком гормонов щитовидной железы и развитием микседемы.

**Выводы.** Патология щитовидной железы (как гипотиреоз, так и тиреотоксикоз) ухудшает течение БА: увеличивает частоту обострений и укорачивает длительность ремиссии БА.

Комбинация БА и тиреотоксикоза характеризуется высокими концентрациями IgE при статистически незначимом влиянии на потоковые показатели ФВД. Возможным механизмом ухудшения течения БА при тиреотоксикозе является выраженная ак-

тивность иммунного воспаления с преобладанием  $Th_2$ -звена.

Комбинация БА и гипотиреоза характеризуется незначительной активностью  $Th_2$ -звена при статистически значимых изменениях потоковых показателей ФВД. Возможным механизмом ухудшения течения БА при гипотиреозе является не активность иммунного воспаления, а отек слизистой оболочки бронхов на фоне недостатка функции щитовидной железы.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ильина, О.Ю. Особенности развития, клиники и течения бронхиальной астмы в сочетании с патологией щитовидной железы: автореф. дис. ... канд. мед. наук / О.Ю. Ильина. — СПб., 2006. — 11 с.  
*Il'ina, O.Ju. Osobennosti razvitiya, kliniki i techeniya bronhial'noj astmy v sochetanii s patologiej witovidnoj zhelezy: avtoref. dis. ... kand. med. nauk / O.Ju. Il'ina. — SPb., 2006. — 11 s.*
2. Попова, Н.В. Особенности бронхиальной астмы у больных с первичным гипотиреозом / Н.В. Попова, И.А. Бондарь, Л.М. Куделя // Медицина и образование в Сибири. — 2010. — № 5. — С.89—92.  
*Popova, N.V. Osobennosti bronhial'noj astmy u bol'nyh s pervichnym gipotireozom / N.V. Popova, I.A. Bondar', L.M. Kudelja // Medicina i obrazovanie v Sibiri. — 2010. — № 5. — S. 89—92.*
3. Семенова, Н.В. Клинико-патогенетические аспекты сочетания бронхиальной астмы с аутоиммунным тиреоидитом: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Н.В. Семенова. — М., 1998. — 24 с.  
*Semenova, N.V. Kliniko-patogeneticheskie aspekty sochetaniya bronhial'noj astmy s autoimunnym tireoiditom: avtoref. dis. ... kand. med. nauk / N.V. Semenova. — M., 1998. — 24 s.*
4. Федосеев, Г.Б. Бронхиальная астма / Г.Б. Федосеев, В.И. Трофимов. — СПб.: Нордмедиздат, 2006. — 308 с.  
*Fedoseev, G.B. Bronhial'naja astma / G.B. Fedoseev, V.I. Trofimov. — SPb.: Nordmedizdat, 2006. — 308 s.*
5. Шубина, О.В. Клинико-иммунологические особенности течения бронхиальной астмы в сочетании с гипотиреозом: автореф. дис. ... канд. мед. наук / О.В. Шубина. — М., 2010. — 14 с.  
*Shubina, O.V. Kliniko-immunologicheskie osobennosti techeniya bronhial'noj astmy v sochetanii s gipotireozom: avtoref. dis. ... kand. med. nauk / O.V. Shubina. — M., 2010. — 14 s.*
6. Guo, J. Thyroid peroxidase autoantibodies of IgE class in thyroid autoimmunity / J. Guo, B. Rapoport, S.M. McLachlan // Clin. Immunol. Immunopathol. — 1997. — Vol. 82. — P.157—162.
7. Manzoli, S. Allergic airway inflammation in hypothyroid rats / S. Manzoli, M.F. Macedo-Soares, E.O. Vianna, P. Sannomiya // J. Allergy. Clin. Immunol. — 1999. — Vol. 104(3), pt. 1. — P.595—600.
8. Roberts, C.G. Hypothyroidism / C.G. Roberts, P.W. Landenson // Lancet. — 2004. — Vol. 363. — P.793—803.
9. Settupane, G.A. Status asthmaticus associated with hyperthyroidism / G.A. Settupane, M.W. Hamolsky // Engl. Reg. Allergy. Proc. — 1987. — Vol. 8(5). — P.323—326.
10. Sato, A. A possible role of immunoglobulin E in patients with hyperthyroid Graves' disease / A. Sato, Y. Takemura, T. Yamada [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1999. — Vol. 84(10). — P.3602—3605.
11. Yamada, T. An elevation of Serum Immunoglobulin E Provides a New aspect of Hyperthyroid Graves Disease / T. Yamada, A. Sato, I. Komiya [et al.] // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. — 2000. — Vol. 85, № 8. — P.2775—2778.

## ОРГАНИЗАЦИЯ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ПОМОЩИ ПСИХИЧЕСКИ БОЛЬНЫМ

**АННА МИХАЙЛОВНА КУКУЛИНА**, врач-психиатр Набережночелнинского психоневрологического диспансера Республиканской клинической психиатрической больницы им. акад. В.М. Бехтерева МЗ РТ, Россия, Республика Татарстан, Набережные Челны, пр. Мира, 14, тел. (8552)588-438, 8-960-076-87-43, e-mail: dr.kuklina@mail.ru

**Реферат.** Проведен анализ распространенности туберкулеза среди психически больных и оказание противотуберкулезной помощи этой группе пациентов. Средний возраст заболевания туберкулезом составляет старше 30 лет, чаще пациенты с шизофренией. Психически больные не предъявляют соматических жалоб. Выявлено, что психически больные редко посещают фтизиатра, сдают назначенные анализы.

**Ключевые слова:** туберкулез, шизофрения, фтизиатр, психически больные.

## ORGANIZATION OF ANTITUBERCULOUS TREATMENT FOR THE MENTAL PATIENTS

**ANNA M. KUKLINA**, psychiatrist, the Naberezhnye Chelny Psychoneurological Dispensary of the Republican Clinical Mental Health Center named after V.M. Bekhterev of the Ministry of Healthcare of the Republic of Tatarstan. (423812), Russia, Republic of Tatarstan, Naberezhnye Chelny, World, 14, tel. (8552)588-438, 8-960-076-87-43, e-mail: dr.kuklina@mail.ru

**Abstract.** There has been made an analysis of tuberculosis prevalence rate among the mental patients and antituberculous treatment of this group of patients. The average age of patients suffering from tuberculosis is over 30 years, more often these are patients suffering from schizo-affective psychosis. Mental patients have no somatic complaints. It is revealed that mental patients visit a physician and undergo prescribed medical tests less frequently.

**Key words:** tuberculosis, schizophrenia, mental patients.

В настоящее время туберкулез является одной из актуальных проблем здравоохранения в мире и в Российской Федерации. Серьезной проблемой, влияющей на общую ситуацию, продолжает оставаться туберкулез в группах повышенного риска [4]. Начиная с 90-х годов XX в. в России произошло ухудшение эпидемической ситуации. Основной причиной смерти среди инфекционных заболеваний сегодня, как и в начале XX в., является туберкулез [1].

По данным Н.В. Эйсмонт [6], туберкулез легких у больных психическими заболеваниями нередко протекает при отсутствии жалоб и выраженных клинических проявлений в 60,2% случаев. Основными медико-социальными факторами, определяющими клиническое течение туберкулеза легких у больных психическими заболеваниями, являются: мужской пол, проживание в сельской местности, низкий образовательный уровень, отсутствие семейных связей, высокая степень социальной дезадаптации, связанная с длительным пребыванием в закрытых стационарных учреждениях, низкая трудовая занятость, наличие признаков стойкой утраты трудоспособности в 88,5% случаев вследствие психического заболевания.

Низкий процент обнаружения микобактерий туберкулеза в мокроте пациентов с психическими расстройствами объясняется трудностью взятия материала для бактериологического исследования у психически больных, а также, возможно, сухостью слизистых оболочек дыхательных путей и снижением кашлевого рефлекса, явившихся следствием приема нейролептиков [2]. Как известно, в клинике туберкулеза выделяют симптомокомплекс, который разделяется на синдром интоксикации (повышение температуры тела, озноб, потливость, учащение сердцебиения, слабость, повышенная утомляемость, ухудшение аппетита, похудание) и бронхолегочные симптомы (кашель, выделение мокроты, боль в груди, одышка) [3].

На основании приказа Минздрава России от 21.03.2003 № 109 [5] разделяют следующие группы учета:

- нулевая группа (0). Наблюдают лиц с неуточненной активностью туберкулезного процесса и нуждающихся в дифференциальной диагностике с целью установления диагноза туберкулеза любой локализации;
- первая группа (I). Наблюдение больных активными формами туберкулеза любой локализации;
- вторая группа (II). Выделяют группу больных с активными формами туберкулеза любой локализации с хроническим течением заболевания;
- третья группа (III). Учитывают лиц, излеченных от туберкулеза любых локализаций, с большими и малыми остаточными изменениями или без остаточных изменений;
- четвертая группа (IV). Группа лиц, находящихся в контакте с источниками туберкулезной инфекции.

Опасность распространения туберкулеза также значительно увеличивается при его сочетании с психическими заболеваниями, что связано с низким уровнем санитарно-гигиенической культуры психически больных, отсутствием критики к своему состоянию и, как следствие, неправильным отношением к лечению [2].

Целью настоящего исследования является проведение анализа распространенности туберкулеза среди психически больных, выявление и оказание противотуберкулезной помощи этой группе пациентов в городе Набережные Челны.

Была проанализирована общая заболеваемость и распространенность туберкулезом в городе Набережные Челны РТ за последние 3 года (с 2008 по 2010 г.). Также для исследования брался один территориальный участок, на котором наблюдались пациенты с туберкулезом легких с 2008 по 2010 г. Все больные туберкулезом рассматривались по следующим критериям:

медико-социальная характеристика, причины обращения к фтизиатру, качество обследования пациентов, частота их посещений, регулярность и эффективность лечения данного заболевания. Также проводился анализ данного участка по наблюдению психически больных, страдающих туберкулезом.

На основании данных Горкомстата, в табл. 1 показана общая численность населения города Набережные Челны Республики Татарстан.

Таблица 1

Показатель численности населения

| Численность населения | 2008 г. | 2009 г. | 2010 г. |
|-----------------------|---------|---------|---------|
| Всего                 | 506,121 | 507,768 | 510,301 |
| Взрослые              | 410,64  | 413,617 | 415,766 |
| Дети                  | 75,407  | 94,151  | 340,335 |

По данным отчетов деятельности противотуберкулезной службы, в течение последних 3 лет в городе Набережные Челны (табл. 2) наблюдается стабилизация эпидемиологических показателей по туберкулезу. В 2010 г. отмечается снижение заболеваемости на 8%, что составляет 37,2 на 100 тыс. населения по сравнению с 2009 г., когда заболеваемость составляла 40,2 на 100 тыс. населения, и 2008 г., когда заболеваемость составляла 46,0. Туберкулез органов дыхания составляет на 2010 г. 89% от общей заболеваемости. Что касается показателей болезненности, то на 2010 г. приходится 78% на 100 тыс. населения; в отличие от 2009 г. наблюдается снижение болезненности на 16%.

Среди общего количества больных туберкулезом с 2008 по 2010 г. количество пациентов с психическими расстройствами, наблюдающиеся у фтизиатра, составляет 46 (7,9%) больных. В 2008 г. заболеваемость в противотуберкулезном диспансере среди психически больных составляла 3 (1,28%) случая, в 2009 г. выявлено 5 (2,45%) пациентов и в 2010 г. — 3 (1,58%) пациента.

Средний возрастной показатель заболеваемости туберкулезом среди пациентов с психическим расстройством составляет от 30 до 40 лет (44%), в

отличие от соматических больных, у которых пик заболеваемости туберкулезом приходится на 20—30 лет (53,7%). Среди психически больных основную группу (рис. 1) составляют пациенты, страдающие шизофренией (57,9%); затем с органическим поражением головного мозга (39,5%), из них с сосудистой деменцией 2 пациента, 1 пациент оказался с биполярным аффективным расстройством.

Также наблюдалось, что среди 46 психически больных, болеющих туберкулезом, 88% проживали с родственниками и имели группу инвалидности (29 пациентов, 63,04%). Из 46 психически больных, страдающих туберкулезом, 15 пациентов имели судимость (39,47%) и именно в местах лишения свободы заболели туберкулезом, причем 3 пациента в настоящее время повторно судимы.

Для анализа обслуживания пациентов с туберкулезом в противотуберкулезном диспансере (ПТД) города Набережные Челны, на основании приказа №109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в РФ», были просмотрены 38 амбулаторных карт среди психически больных с туберкулезом легких, которые наблюдались у фтизиатра в амбулаторной фтизиатрической службе за период с 2008 по 2010 г.

Проанализировав все амбулаторные карты с 2008 по 2010 г. (рис. 2), обнаруживается, что основной причиной первичной обращаемости к фтизиатру является направление от терапевта после прохождения ФЛГ. Психически больные посетили фтизиатра после прохождения ФЛГ, причем 21 пациент неоднократно приглашался на первичный осмотр. Все психически больные в отличие от соматических пациентов (93,3%) во время приема у фтизиатра самостоятельно жалоб не предъявляли.

Пациенты с психическими расстройствами нерегулярно посещали фтизиатра (рис. 3), только после многократных приглашений на прием или посещений врача на дому. При этом проведение стандартных анализов, назначенных врачом-фтизиатром (рентгенография грудной клетки, реакция Манту, ОАК), психически больные игнорировали, сдавали нерегулярно, после неоднократных вызовов, либо не сдавали вообще. Это

Таблица 2

Эпидемиологические показатели

| Показатель     | 2008 г.    |             | 2009 г.    |             | 2010 г.    |             |
|----------------|------------|-------------|------------|-------------|------------|-------------|
|                | абс. число | на 100 тыс. | абс. число | на 100 тыс. | абс. число | на 100 тыс. |
| Заболеваемость | 233        | 46,0        | 204        | 40,2        | 189        | 37,2        |
| Болезненность  | 392        | 77,4        | 401        | 79,0        | 396        | 78,0        |

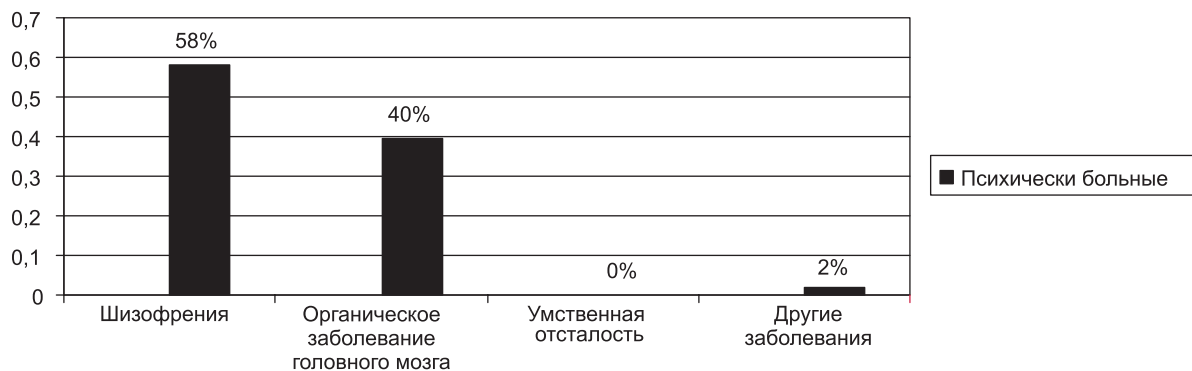


Рис. 1. Нозологические формы психически больных



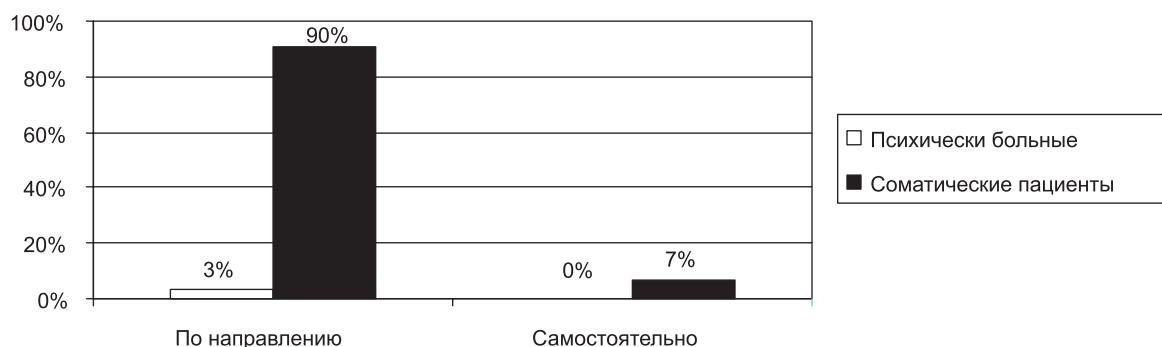


Рис. 2. Анализ причин первичной обращаемости к фтизиатру

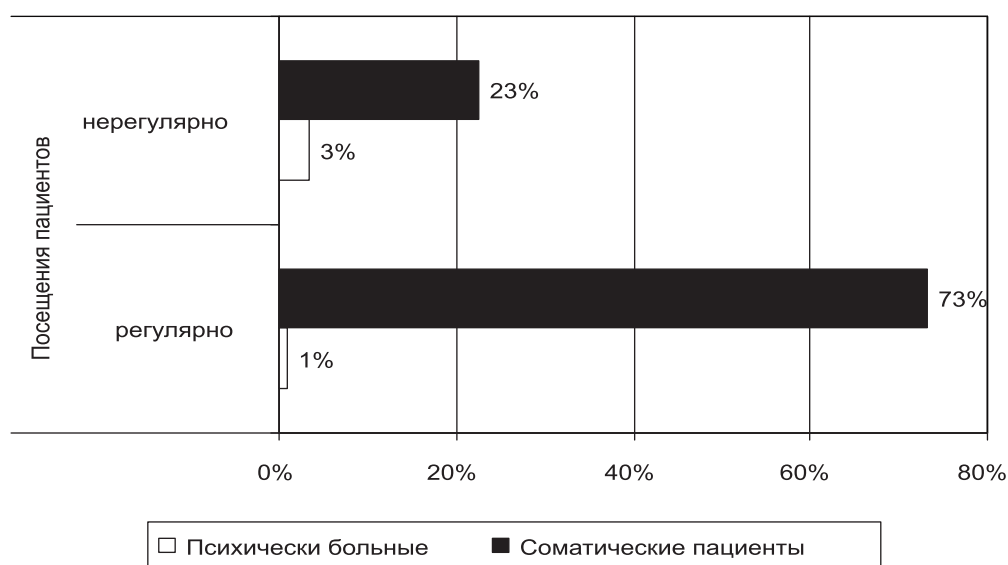


Рис. 3. Сравнительный анализ посещений фтизиатра

значительно отличается от больных, не имеющих психического расстройства, которые были заинтересованы в своем лечении и выздоровлении.

Среди всех психически больных на Д1-наблюдении находилось 7 пациентов; Д2 — 2 пациента; на Д3(R+) — 23 больных. Остальные 9 пациентов с психическими заболеваниями находились на «К»-наблюдении. Эти данные показывают эффективность проведенного лечения, но с учетом отсутствия самостоятельных посещений и отказа от регулярного лечения эти показатели могут значительно измениться.

За трехлетний период смертность от туберкулеза среди всех больных туберкулезом составила 5 (4,5%) случаев, причем пик смертности приходился на 2009 г. (4 пациента).

С учетом полученных данных можно сделать следующие **выводы**:

1. Выявлено, что в группу риска среди психически больных входят мужчины, средний возраст которых старше 30 лет, с утратой трудоспособности, наблюдающиеся у психиатра по поводу шизофрении, имеющие вредные привычки (курение, алкоголь, наркотики) и судимость.

2. Установлено, что пациенты с психическими заболеваниями ввиду наличия эмоционально-волевого дефекта, маскирования соматической патологии пси-

хическим заболеванием и приемом антипсихотической терапии самостоятельно не высказывают жалоб соматического характера, что негативно сказывается на качестве продолжительности жизни душевнобольных и ухудшает течение и прогноз основного заболевания. Поэтому необходимо более тщательно и регулярно проводить соматическое обследование, скрининг-контроль. При подозрении на туберкулез немедленно направлять на консультацию к фтизиатру.

3. Показано, что психически больные, даже находящиеся на динамическом наблюдении по поводу туберкулеза, не уделяют внимания своему соматическому состоянию, не проходят регулярные лабораторно-инструментальные исследования. Лечение данной группы больных является несистематическим в связи с отсутствием критического отношения к своему состоянию. Это всегда нужно учитывать как фтизиатру, так и психиатрам при выявлении данного заболевания. Необходимо проводить беседы не только с пациентом, но и с его родственниками.

Из всего этого вытекает, что контингенту психически больных нужно уделять больше внимания со стороны врачей разного профиля, не забывать об их особенностях по сравнению с другими соматическими пациентами, оказывать своевременно и качественно медицинскую соматическую помощь.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Баронова, О.Д. Особенности выявления, клинического течения и эффективность лечения туберкулеза легких у больных психическими заболеваниями, проживающих в психоневрологических интернатах: дис. ... канд. мед. наук / О.Д. Баронова. — М., 2009. — С.155.
2. Баронова, О.Д. Особенности выявления, клинического течения и эффективности лечения туберкулеза легких у больных психическими заболеваниями, проживающих в психоневрологических интернатах: диссертация кандидата медицинских наук / О.Д. Баронова. — М., 2009. — С.155.
3. Корнилова, З.Х. Клиника, диагностика и лечение впервые выявленного туберкулеза легких, сочетанного с психическими заболеваниями / З.Х. Корнилова, Н.Р. Гюнашян, Н.С. Софронова // Туберкулез в России, 2007: материалы VIII Рос. съезда фтизиатров. — М.: ООО «Идея», 2007. — С.405.
4. Корнилова, З.Х. Клиника, диагностика и лечение впервые выявленного туберкулеза легких, сочетанного с психическими заболеваниями / З.Х. Корнилова, Н.Р. Гюнашян, Н.С. Софронова // Туберкулез в России, 2007: материалы VIII Российского съезда фтизиатров. — М.: ООО «Идея», 2007. — С.405.
5. Мед.справочник. Американская медицинская клиника: туберкулез. — СПб., 2011. — С.335.
6. Мед.справочник: Американская медицинская клиника: туберкулез. — СПб., 2011. — С.335.
7. Нечаева, О.Б. Туберкулез в психоневрологических интернатах Свердловской области / О.Б. Нечаева, В.А. Аренский, Н.В. Эйсмонт // Пробл. туберкулеза. — 1998. — № 3. — С.19—20.
8. Нечаева, О.Б. Туберкулез в психоневрологических интернатах Свердловской области / О.Б. Нечаева, В.А. Аренский, Н.В. Эйсмонт // Probl. tuberkulyoza. — 1998. — № 3. — С.19—20.
9. Приказ Минздрава России от 21.03.2003 № 109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации». Прил. 7. Инструкция по организации диспансерного наблюдения и учета контингентов противотуберкулезных мероприятий.
10. Приказ Минздрава России от 21.03.2003 № 109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации». Прил. 7. Инструкция по организации диспансерного наблюдения и учета контингентов противотуберкулезных мероприятий.
11. Эйсмонт, Н.В. Организация комплексных противотуберкулезных мероприятий в стационарных учреждениях длительного пребывания: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Н.В. Эйсмонт. — М., 2002. — С.3—13.

© Протасов А.Д., Рыжов А.А., Жестков А.В., Костинов М.П., 2012

УДК 616.24-085.37

## ВЛИЯНИЕ КОМПЛЕКСНОЙ ВАКЦИНАЦИИ ПРОТИВ ПНЕВМОКОККОВОЙ, ГЕМОФИЛЬНОЙ ТИПА В ИНФЕКЦИЙ И ГРИППА НА КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

**АНДРЕЙ ДМИТРИЕВИЧ ПРОТАСОВ**, канд. мед. наук, ассистент кафедры общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет»

Минздравсоцразвития России, Самара, тел. 8-927-744-41-26, e-mail: crosss82@mail.ru

**АЛЕКСЕЙ АНАТОЛЬЕВИЧ РЫЖОВ**, канд. мед. наук, лаборатория вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний ФГБУ «НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова» РАМН, Москва, e-mail: vaccine@bk.ru

**АЛЕКСАНДР ВИКТОРОВИЧ ЖЕСТКОВ**, докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет»

Минздравсоцразвития России, Самара, тел. (846) 260-33-61, e-mail: zhestkovav@yandex.ru

**МИХАИЛ ПЕТРОВИЧ КОСТИНОВ**, заслуженный деятель науки РФ, докт. мед. наук, профессор, зав. лабораторией вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний ФГБУ «НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова» РАМН, Москва, e-mail: vaccine@bk.ru

**Реферат.** Статья посвящена анализу клинического эффекта сочетанного применения вакцин против пневмококковой, гемофильной типа В инфекций и гриппа у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) в сравнении с невакцинированными пациентами. I гр. — 48 пациентов с ХОБЛ, одномоментно вакцинированных против пневмококковой, гемофильной типа В инфекций и гриппа [средний возраст — (61,46±1,17) лет]. II гр. — 80 невакцинированных пациентов с ХОБЛ [средний возраст (54,65±0,6) лет]. После вакцинации у больных ХОБЛ частота обострений заболевания снизилась в 3,7 раза, а проведенных курсов антимикробной химиотерапии — в 4,3 раза.

**Ключевые слова:** вакцинопрофилактика, хроническая обструктивная болезнь легких.

## THE INFLUENCE OF COMPLEX VACCINATION AGAINST PNEUMOCOCCUS, HAEMOPHILUS INFLUENZAE TYPE B INFECTIONS AND INFLUENZA IN THE CLINICAL COURSE OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

**ANDREY D. PROTASOV**, MD, PhD, Department of Microbiology, Immunology and Allergy, Samara State Medical University, Samara, tel: 8-927-744-41-26, e-mail: crosss82@mail.ru

**ALEXEY A. RYZHOV**, MD, PhD, Laboratory of vaccination and immunotherapy of allergic diseases, Research Institute of Vaccines and Serums behalf I.I. Mechnikov, Moscow, e-mail: vaccine@bk.ru

**ALEXANDER V. ZHESTKOV**, MD, PhD, Professor, Head of the chair of Microbiology, Immunology and Allergy, Samara State Medical University, Samara, tel: (846) 260-33-61, e-mail: zhestkovav@yandex.ru

**MIKHAIL P. KOSTINOV**, MD, PhD, Professor, Head of the Laboratory of vaccination and immunotherapy of allergic diseases, Research Institute of Vaccines and Serums behalf I.I. Mechnikov, Moscow, e-mail: vaccine@bk.ru

**Abstract.** This article analyzes the clinical effect of combined use of vaccines against Pneumococcal, Haemophilus influenzae type B infections and influenza in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) compared with unvaccinated patients. I group — 48 patients with COPD, simultaneously vaccinated against Pneumococcal,

*Haemophilus influenzae* type B infections and influenza [mean age (61,46±1,17) years]. II group — 80 non-vaccinated patients with COPD [mean age (54,65±0,6) years]. In patients with COPD the frequency of exacerbations of the disease decreased by 3,7 times after vaccination, and conducted courses of antimicrobial chemotherapy — 4,3 times.

**Key words:** vaccination, chronic obstructive pulmonary disease.

**В**ведение. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) относится к числу наиболее распространенных заболеваний человека. В структуре заболеваемости данная патология входит в группу, лидирующую по числу дней нетрудоспособности и причинам инвалидности, и занимает четвертое место среди причин смерти. ХОБЛ наносит значительный экономический ущерб, связанный с временной и стойкой утратой трудоспособности самой активной части населения. При этом в развитых странах мира прогнозируется увеличение показателя смертности от ХОБЛ в недалеком будущем [4].

По данным литературы, основное место в развитии инфекционных обострений ХОБЛ занимают бактериальные возбудители, которые выделяются из мокроты у 40—50% пациентов с признаками обострения. Ключевое положение среди возбудителей ХОБЛ занимают *H. influenzae*, *S. pneumoniae* и *M. catarrhalis*. Вирус гриппа вызывает обострение ХОБЛ как самостоятельно, так и способствуя присоединению бактериальной флоры [1, 2, 3].

У больных с легкой стадией ХОБЛ при обострении чаще всего выделяется *S. pneumoniae*. По мере снижения ОФВ<sub>1</sub> у больных отмечаются более частые обострения и чаще выявляются *H. influenzae* и *M. catarrhalis*. Патогенная флора обнаруживается в мокроте у больных ХОБЛ даже в межрецидивный период.

Согласно рекомендациям Российского респираторного общества в стандарт ведения пациентов с ХОБЛ входит вакцинация против гриппа и пневмококковой инфекции [3]. Вакцинопрофилактика данных инфекций входит в стандарты лечения ХОБЛ разных стран — Британского, Американского, Канадского торакальных обществ, Европейского респираторного общества и др. Однако ни в одной стране мира не используется вакцинация против гемофильной инфекции типа В и ее сочетание с вакцинами против гриппа и пневмококков, не дана оценка влияния сочетанной вакцинации на клиническую картину болезни.

С учетом вышеизложенного возникает необходимость оценить возможность расширения лечебно-профилактических мероприятий у больных ХОБЛ путем комбинированного введения бактериальных вакцин против пневмококковой, гемофильной типа В инфекций и вакцины против вируса гриппа.

**Материал и методы.** С целью оценки клинического эффекта комплексной вакцинации против пневмококковой, гемофильной типа В инфекций и гриппа проведен сравнительный анализ 2 групп больных ХОБЛ. В I группу включено 48 пациентов с ХОБЛ, которым была проведена сочетанная вакцинация против пневмококковой, гемофильной типа В инфекций и гриппа; II группу составили 80 непривитых пациентов с ХОБЛ. Средний возраст пациентов I группы составил (61,46±1,17) года, II группы — (54,65±0,6) года. Статистическая обработка результатов была проведена при помощи пакета прикладных программ StatPlus 2009 Professional 5.8.4.

**Результаты и их обсуждение.** Пациенты из обеих групп получали базисную терапию основного заболевания, которая в течение всего периода исследования не корректировалась. Клинический эффект вакцинации оценивали по количеству обострений ХОБЛ и курсов антимикробных химиопрепаратов за последний год до вакцинации и в течение года после сочетанной вакцинации в сравнении с пациентами из группы сравнения (невакцинированные), данные о которых приведены в таблице.

Анализ данных таблицы показывает, что за предшествующий до начала исследования год пациенты из обеих групп не отличались по количеству обострений ХОБЛ и числу курсов антимикробных химиопрепаратов ( $p>0,05$ ).

У больных со 2-й стадией ХОБЛ после сочетанной вакцинации число обострений снизилось с (2,04±0,3) до (0,43±0,15) случаев в год ( $p<0,001$ ); количество курсов антимикробной химиотерапии уменьшилось с (1,87±0,33) до (0,39±0,15) случаев в год ( $p<0,001$ ).

**Число обострений заболевания и курсов антимикробной химиотерапии у I и II групп больных ХОБЛ на протяжении одного года до и после комплексной вакцинации против пневмококковой, гемофильной типа В инфекций и гриппа**

| Стадия ХОБЛ |      | Число обострений ХОБЛ в течение 12 мес |                   | Число курсов антимикробных химиопрепаратов в течение 12 мес |                   |
|-------------|------|----------------------------------------|-------------------|-------------------------------------------------------------|-------------------|
|             |      | до вакцинации                          | после вакцинации  | до вакцинации                                               | после вакцинации  |
| 1-я         | n=3  | 1,33±0,67                              | 0,33±0,33         | 1,33±0,67                                                   | 0                 |
|             | n=24 | 0,71±0,15                              | 0,92±0,16         | 0,46±0,12                                                   | 0,67±0,16         |
| 2-я         | n=23 | 2,04±0,3                               | 0,43±0,15***, &&& | 1,87±0,33                                                   | 0,39±0,15***, &&& |
|             | n=25 | 2,08±0,24                              | 2,12±0,22         | 1,8±0,24                                                    | 1,76±0,24         |
| 3-я         | n=18 | 3,33±0,47                              | 1,22±0,36***, &&& | 3,0±0,48                                                    | 0,94±0,32***, &&& |
|             | n=25 | 3,4±0,21                               | 3,2±0,2           | 2,88±0,18                                                   | 2,72±0,21         |
| 4-я         | n=4  | 2,75±0,48                              | 0*, &             | 2,5±0,65                                                    | 0*, &             |
|             | n=6  | 3,5±0,22                               | 3,5±0,34          | 3,33±0,33                                                   | 3,0±0,45          |
| Итого       | n=48 | 2,54±0,25                              | 0,69±0,16***, &&& | 2,31±0,26                                                   | 0,54±0,15***, &&& |
|             | n=80 | 2,19±0,17                              | 2,2±0,15          | 1,85±0,15                                                   | 1,83±0,15         |

*Примечание:* в числителе — показатели пациентов I группы, в знаменателе — показатели пациентов II группы; \* $p<0,05$ ; \*\*\* $p<0,001$  — относительно исходных показателей пациентов I группы; & $p<0,05$ ; && $p<0,001$  — различия показателей между I и II группами пациентов.

После вакцинации у больных со 2-й стадией ХОБЛ число обострений заболевания снизилось в 4,7 раза, а проведенных курсов антимикробной химиотерапии уменьшилось в 4,8 раза.

При 3-й стадии ХОБЛ у пациентов I группы количество обострений снизилось с  $(3,33 \pm 0,47)$  до  $(1,22 \pm 0,36)$  случаев в год ( $p < 0,001$ ); число курсов антимикробной химиотерапии уменьшилось с  $(3,0 \pm 0,48)$  до  $(0,94 \pm 0,32)$  случаев в год ( $p < 0,001$ ). После комплексной вакцинации у больных с 3-й стадией ХОБЛ число обострений заболевания снизилось в 2,7 раза, а проведенных курсов антимикробных химиопрепаратов уменьшилось в 3,2 раза.

Пациенты I группы с 3-й стадией ХОБЛ через 12 мес после вакцинации имели меньшее число обострений заболевания и курсов антимикробной химиотерапии по сравнению с больными из II группы —  $(1,22 \pm 0,36)$  против  $(3,2 \pm 0,2)$  и  $(0,94 \pm 0,32)$  против  $(2,72 \pm 0,21)$  случаев в год соответственно ( $p < 0,001$ ).

У больных с 4-й стадией ХОБЛ после вакцинации количество обострений снизилось с  $(2,75 \pm 0,48)$  до 0 случаев в год ( $p < 0,05$ ); количество проведенных курсов антимикробных химиопрепаратов уменьшилось с  $(2,5 \pm 0,65)$  до 0 случаев в год ( $p < 0,05$ ). Вакцинированные пациенты с 4-й стадией ХОБЛ через 12 мес имели меньшее число обострений заболевания и курсов антимикробной химиотерапии по сравнению с больными из II группы — 0 против  $(3,5 \pm 0,34)$  ( $p < 0,05$ ) и 0 против  $(3,0 \pm 0,45)$  случаев в год соответственно ( $p < 0,05$ ).

Анализ результатов без учета степени тяжести ХОБЛ выявил, что после сочетанной вакцинации количество обострений снизилось с  $(2,54 \pm 0,25)$  до  $(0,69 \pm 0,16)$  случаев в год ( $p < 0,001$ ); количество курсов антимикробной химиотерапии уменьшилось с  $(2,31 \pm 0,26)$  до  $(0,54 \pm 0,15)$  случаев в год ( $p < 0,001$ ). После вакцинации у больных ХОБЛ частота обострений заболевания снизилась в 3,7 раза, а проведенных курсов антимикробной химиотерапии — в 4,3 раза.

Вакцинированные пациенты с ХОБЛ через 12 мес имели меньшее число обострений заболевания и

курсов антимикробной химиотерапии по сравнению с больными из II группы —  $(0,69 \pm 0,16)$  против  $(2,2 \pm 0,15)$  и  $(0,54 \pm 0,15)$  против  $(1,83 \pm 0,15)$  случаев в год соответственно ( $p < 0,001$ ).

#### Выводы:

1. Комбинированная вакцинация больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) против пневмококковой, гемофильной типа B инфекций и гриппа приводит к снижению частоты обострений заболевания в 3,7 раза ( $p < 0,001$ ) и потребности в курсах антимикробной терапии в 4,3 раза ( $p < 0,001$ ).

2. Одномоментное введение вышеуказанных вакцин показано пациентам с ХОБЛ, в первую очередь, накануне сезона роста респираторных инфекций.

3. Вакцинация проводится на фоне базисной терапии ХОБЛ и не требует дополнительной медикаментозной подготовки.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Синопальников, А.И. Инфекционное обострение хронической обструктивной болезни легких / А.И. Синопальников, А.Г. Романовских // Пульмонология. — 2006. — № 1. Sinopal'nikov, A.I. Infekcionnoe obostrenie hronicheskoy obstruktivnoj bolezni legkih / A.I. Sinopal'nikov, A.G. Romanovskih // Pul'monologija. — 2006. — № 1.
2. Хаитов, М.Р. Роль респираторных вирусов в течении хронических обструктивных заболеваний респираторного тракта / М.Р. Хаитов, В.С. Акимов // Российский респираторный журнал. — 2005. — № 6. — С.65—69. Haitov, M.R. Rol' respiratornyh virusov v techenii hronicheskikh obstruktivnyh zabolevanij respiratornogo trakta. / M.R. Haitov, V.S. Akimov // Rossijskij respiratornyj zhurnal. — 2005. — № 6. — С.65—69.
3. Чучалин, А.Г. Хроническая обструктивная болезнь легких: монография / А.Г. Чучалин. — М.: Издат. дом «Атмосфера», 2008. — С.217—221. Chuchalin, A.G. Hronicheskaja obstruktivnaja bolezni' legkih: monografija / A.G. Chuchalin. — M.: Izdat. dom «Atmosfera», 2008. — С.217—221.
4. Global initiative for chronic obstructive lung disease. National Institutes of Health. — 2009.

© Скороходкина О.В., Лунцов А.В., 2012

УДК 616.248-07

## БРОНХОМОТОРНЫЕ ТЕСТЫ В КЛИНИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКЕ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

**ОЛЕСЯ ВАЛЕРЬЕВНА СКОРОХОДКИНА**, докт. мед. наук, профессор кафедры клинической иммунологии и аллергологии ГОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ, Казань, Российская Федерация, e-mail: pozd-alexandr@rambler.ru

**АЛЕКСЕЙ ВЛАДИМИРОВИЧ ЛУНЦОВ**, канд. мед. наук, врач аллерголог-иммунолог ГАУЗ «Республиканская клиническая больница МЗ РТ», Казань, Российская Федерация, e-mail: lountsov@rambler.ru

**Реферат.** В статье отражены современные представления об использовании бронхомоторных тестов в клинической диагностике бронхиальной астмы. Даны характеристики и обсуждается место в диагностическом процессе пробы с бронхолитиком (бронходилатационный тест) и исследования, направленные на выявление бронхиальной гиперреактивности (бронхоконстрикторные тесты) — ингаляционные пробы с гистамином и метахолином, гипертоническим раствором хлорида натрия, пробы с физической нагрузкой.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, бронхомоторные тесты, бронхиальная гиперреактивность.

## CHALLENGE TESTS IN CLINICAL DIAGNOSTICS OF BRONCHIAL ASTHMA

**OLESYA V. SKOROKHODKINA**, Doctor of Science, PhD, Professor of Department of Clinical Immunology and Allergy of Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation, e-mail: pozd-alexandr@rambler.ru

**ALEXEY V. LUNTISOV**, PhD, allergologist-immunologist of Republican Clinical Hospital, Kazan, Russian Federation, e-mail: lountsov@rambler.ru

**Abstract.** The modern representations about using of challenge tests in clinical diagnostics of bronchial asthma are reflected in the article. Bronchodilatation test and tests directed on revealing of bronchial hyperresponsiveness (challenge



tests with histamine, metaholine and hypertonic solution of sodium chloride, exercise challenge test) are characterized and their place in diagnostic process is discussed.

**Key words:** bronchial asthma, challenge tests, bronchial hyperresponsiveness.

**В**ведение. В соответствии с современными согласительными документами, регламентирующими вопросы диагностики и лечения бронхиальной астмы, диагноз заболевания устанавливается на основании наличия характерных для бронхиальной обструкции респираторных расстройств, данных объективного обследования, оценки функции легких (с помощью спирометрии или пикфлоуметрии), а также данных аллергологического статуса [1, 2, 3, 4]. При этом, несмотря на необходимость комплексной оценки клинических симптомов, данных лабораторных исследований и др., ключевым методом для подтверждения диагноза бронхиальной астмы и оценки тяжести состояния, оценки уровня контроля заболевания у всех больных является исследование функции внешнего дыхания [5, 6]. Согласно рекомендациям международного консенсуса GINA [2] к диагностическим критериям, специфичным для бронхиальной астмы, относится выявление по результатам исследования спирометрии, обратимости и вариабельности показателей функции внешнего дыхания в тесте с  $\beta_2$ -адреномиметиком: общепринятым критерием подтверждения бронхиальной астмы является прирост ОФВ<sub>1</sub> на 12% и более (или 200 мл и более) после ингаляции  $\beta_2$ -адреномиметика по сравнению с исходными значениями.

Однако, несмотря на безусловно высокую информационную значимость теста с бронхолитиком в диагностике бронхиальной астмы, существуют клинические ситуации, особенно при легком течении заболевания, когда не удается выявить обструктивные изменения функции внешнего дыхания и соответственно определить их обратимый характер [7]. В этом случае с целью установления диагноза бронхиальной астмы обоснованным является использование в диагностическом процессе тестов, направленных на выявление синдрома бронхиальной гиперреактивности (БГР), являющегося обязательной составляющей патогенеза заболевания. Современное понимание термина «бронхиальная гиперреактивность» подразумевает наличие повышенного ответа бронхиального дерева на специфические и неспецифические стимулы [8]. Впервые термин «бронхиальная гиперреактивность» появился в работах R. Tiffenau в 1959 году [9]. Существуют «прямые» и «непрямые» методы оценки БГР. Общепринятым исследованием БГР «прямым» путем являются провокационные тесты с гистамином или метахолином. Реакция оценивается по выраженности бронхоспазма в ответ на непосредственное действие препаратов на гладкую мускулатуру бронхов. «Непрямым» методом оценки БГР является регистрация бронхоконстрикции на физическую нагрузку, на сухой холодный воздух, ингаляцию через небулайзер гипотонических или гиперосмолярных растворов хлорида натрия или ингаляцию маннитола [10, 11].

Ингаляционные пробы с фармакологическими агентами длительно используются в практической медицине и в настоящее время являются предпочтительными как в клинической, так и исследовательской практике для выявления синдрома бронхиальной гиперреактивности [12, 13].

Наиболее часто используемые фармакологические агенты — гистамин и метахолин — обеспечивают сравнимые результаты тестов, выражающиеся в сопоставимых провокационной дозе и концентрации (ПД<sub>20</sub> и ПК<sub>20</sub>) данных веществ [14, 15]. Известно, что гистамин является одним из основных медиаторов, участвующих в развитии воспалительной реакции в стенке бронха при бронхиальной астме. Гистамин стимулирует сокращение гладкой мускулатуры и в то же время значительно увеличивает сосудистую проницаемость, что лежит в основе его «прямого» бронхоконстрикторного действия [12, 16]. В ряде исследований [17] подчеркивается предпочтительность применения гистамина перед метахолином как агента с более выраженной бронхоконстрикторной активностью, более широко отражающего степень бронхиальной гиперреактивности. В свою очередь, преимуществом применения метахолина может быть возможность его использования в более низких дозах, вызывающих реже побочные эффекты, нежели гистамин [18].

В то же время, несмотря на то что наличие бронхиальной гиперреактивности четко ассоциируется с диагнозом бронхиальной астмы, выявление положительных результатов «прямых» провокационных тестов (с гистамином и метахолином) не всегда специфично для этого заболевания и не всегда отражает наличие характерной для бронхиальной астмы клеточной инфильтрации стенки бронха [12]. Субклиническая бронхиальная гиперреактивность в тестах с метахолином и гистамином выявляется и у здоровых пациентов [19], поэтому изолированное применение только «прямых» тестов с фармакологическими агентами не рекомендуется многими авторами для скрининга наличия бронхиальной астмы в общей популяции [20].

В свою очередь, «непрямые» методы выявления бронхиальной гиперреактивности, в частности тесты с неизотоническими растворами хлорида натрия и проба с физической нагрузкой, имеют также свои особенности.

В 1968 г. De Vries et al. [21] обнаружили, что ингаляция неизотонического аэрозоля раствора хлорида натрия может приводить к увеличению сопротивления дыхательных путей у пациентов с бронхиальной астмой. В дальнейшем многие исследователи применяли аэрозоли гипертонического раствора хлорида натрия для оценки БГР, и в настоящее время этот тест широко используется в клинической практике [22]. Общепринятым является положение, что неизотонические аэрозоли индуцируют сужение дыхательных путей преимущественно косвенным путем, за счет высвобождения эндогенных медиаторов, которые приводят к сокращению бронхиальной гладкой мускулатуры и отеку дыхательных путей: изменение осмолярности приводит к высвобождению медиаторов воспаления [12, 23]. В целом считается, что тесты с неизотоническими аэрозолями являются безопасными, хотя меры предосторожности предпринимать необходимо [12]. В соответствии с рекомендациями Европейского респираторного общества (1992) общепринятой концентрацией гипертонического раствора хлорида натрия является 4,5%. Снижение показателя ОФВ<sub>1</sub> на

15% и более характеризует положительный результат этого теста [12].

Другим широко используемым «непрямым» методом выявления БГР является тест с физической нагрузкой. И связано это с тем, что физическая нагрузка, бесспорно, является одним из наиболее важных триггеров, провоцирующих острый приступ удушья у 70–80% больных бронхиальной астмой [3]. В клинической практике, согласно рекомендациям Европейского респираторного общества [12], тест с физической нагрузкой обладает небольшой чувствительностью, но высокоспецифичен при диагностике бронхиальной астмы, в первую очередь у детей [24, 25].

Kerstjens et al. (2001) констатируют, что ответ на «непрямые» стимулы, в том числе на физическую нагрузку, более полно отражает присутствие аллергического воспаления в бронхах и поэтому их использование предпочтительнее для подтверждения диагноза бронхиальной астмы, а также при оценке эффективности противовоспалительной терапии, в частности с использованием ингаляционных глюкокортикостероидов [26]. Более того, данные исследователей Haby et al. [27], O'Donnell, Fling, Holzer et al. [28] демонстрируют, что бронхоспазм, вызванный физической нагрузкой, может определяться у пациентов с отсутствием положительного ответа на метахолин или гистамин и, что важно, чаще выявляется у пациентов с положительными результатами ингаляционных тестов с неизотоническими аэрозолями (также «непрямыми» стимулами).

Приведенные данные показывают, что в настоящее время существует достаточное количество объективных методов диагностики, позволяющих достоверно и безопасно для пациента верифицировать диагноз бронхиальной астмы. Безусловный приоритет среди них принадлежит спирометрии с постановкой теста с  $\beta_2$ -адреномиметиком, особенно при персистирующей бронхиальной астме средней степени тяжести и тяжелого течения, однако при легком течении заболевания единственным методом, позволяющим подтвердить бронхиальную астму, может быть один из тестов, направленных на выявление синдрома бронхиальной гиперреактивности. Выбор конкретного метода или их комбинации зависит от конкретной клинической ситуации, при этом важно учитывать характеристики отдельных тестов, определяющих их чувствительность, специфичность, а также уровень безопасности и стандартизации этих исследований.

*Целью* нашего исследования явилась оценка информационной значимости тестов, направленных на выявление бронхиальной гиперреактивности и определение их места в клинической диагностике бронхиальной астмы.

**Материал и методы.** Для решения поставленных задач нами на базе Республиканского центра клинической иммунологии МЗ РТ были обследованы 228 пациентов с целью верификации диагноза бронхиальной астмы. Средний возраст пациентов составил ( $26,8 \pm 0,4$ ) года.

Диагноз заболевания устанавливался на основании комплекса исследований, предусмотренного медицинскими стандартами диагностики и лечения больных бронхиальной астмой. Согласно указанному документу всем пациентам осуществлялось обязательное общеклиническое обследование, включавшее в себя анализ данных анамнеза, объективный осмотр, проведение лабораторных (общий анализ крови с определением

уровня эозинофилов, общий анализ мокроты) и инструментальных тестов: рентгенографии органов грудной клетки, электрокардиографии, исследования функции внешнего дыхания (ФВД) с проведением теста с бронхолитиком (оценка прироста показателей ОФВ<sub>1</sub>, ПОС после ингаляции 400 мкг сальбутамола). Прирост ОФВ<sub>1</sub> на 12% (или 15%) и 200 мл по сравнению с исходными значениями принимался как диагностически значимый. С целью выявления специфической гиперчувствительности каждому пациенту в условиях аллергологического кабинета осуществлялось аллергологическое обследование с оценкой данных аллергологического анамнеза, постановкой кожных тестов с неинфекционными аллергенами, определением уровней общего и специфических иммуноглобулинов класса Е методом иммуноферментного анализа.

Для выявления синдрома бронхиальной гиперреактивности нами у 97 (42,5%) пациентов осуществлен комплекс исследований, включавший в себя постановку теста с дозированной физической нагрузкой и ингаляционных проб с фармакологическими агентами: с гистамином и гипертоническим (4,5%) раствором хлорида натрия [12].

С учетом особой значимости физической нагрузки как триггерного фактора, провоцирующего возникновение бронхиальной обструкции, при наличии анамнестических данных о триггерной роли физического усилия, тест с физической нагрузкой проводился у этих пациентов в первую очередь. Таким образом, тест с физической нагрузкой выполнен у 67 больных, из них 35 пациентам, составивших первую группу, физическая нагрузка была дозирована на эргометре типа бегущей дорожки с мониторингом электрокардиографии. Вторую группу (32 человека) составили пациенты, которые выполняли свободный бег на горизонтальной поверхности в течение 6 мин. Регистрация показателей ФВД, аускультативной картины легких проводилась на 2-, 5-, 10- и 15-й мин после нагрузки, диагностически значимым считалось снижение показателя ОФВ<sub>1</sub> на 15% или более по сравнению с исходными показателями [12].

В случаях отрицательных результатов теста с физической нагрузкой, а также при удовлетворительной переносимости пациентом нагрузки по данным анамнеза у 43 больных были проведены ингаляционные пробы с фармакологическими агентами: с гистамином и гипертоническим раствором хлорида натрия. Применялись протоколы исследований, соответствующие рекомендациям Европейского респираторного общества [4]. При проведении ингаляционного теста с 4,5% гипертоническим раствором хлорида натрия измерение показателей ФВД, пикфлоуметрии осуществлялось исходно, а также через 60 и 90 с после каждой ингаляции аэрозоля. Исследование прекращалось после ингаляции 15 мл раствора или при снижении показателя ОФВ<sub>1</sub>, или ПОС на 15%, или более по сравнению с исходными величинами. Эти изменения ФВД считались критериями положительных результатов данного исследования. В свою очередь, при постановке ингаляционного теста с гистамином использовался протокол непрерывного нормального дыхания с использованием струйного небулайзера. После измерения исходных показателей ФВД проводились ингаляции раствора гистамина дифосфата производства «Sigma» (Швейцария) в фосфатном буфере, в возрастающих двукратных концентрациях от 0,003 до 32 мг/мл. Исследование

прекращалось при снижении показателя ОФВ<sub>1</sub> на 20% или более по сравнению с исходными данными. Тест считался положительным при значении ПД<sub>20</sub> менее или равном 8 мг/мл.

**Результаты и их обсуждение.** Анализ полученных результатов показал, что у 62,8% больных диагноз бронхиальной астмы был верифицирован на основании данных обязательных исследований, позволивших выявить синдром обратимой бронхиальной обструкции в тесте с  $\beta_2$ -адреномиметиком (таблица).

В то же время у значительного количества обследованных пациентов (115 человек, 37,2%) при наличии характерных жалоб и других данных анамнеза на момент осмотра отсутствовали объективные признаки бронхиальной обструкции и регистрировались нормальные показатели ФВД, что для установления или подтверждения диагноза бронхиальной астмы потребовало проведения углубленного обследования, предусматривающего постановку дополнительных диагностических тестов.

Анализ результатов проведенных тестов с физической нагрузкой и фармакологическими агентами у этих пациентов показал, что положительные результаты указанных проб имели диагностическую значимость у 52 (53,6%) больных.

Частота положительных результатов теста с физической нагрузкой оказалась сходной как при проведении пробы с использованием тредмила, так и при осуществлении теста в виде свободного бега: 36,1 и 33,7% соответственно ( $p>0,05$ ). Положительные результаты теста с физической нагрузкой чаще регистрировались у пациентов с персистирующей бронхиальной астмой легкого течения (66,7% больных).

Таким образом, результаты теста с физической нагрузкой явились информативными для верификации бронхиальной астмы в 34,3% случаев. В то же время положительные результаты теста с физической нагрузкой преимущественно отмечались у больных с персистирующей бронхиальной астмой легкого течения, нежели интермиттирующей формой заболевания (см. табл.). Указанная взаимосвязь объясняется патофизиологическими особенностями реализации бронхоспазма при выполнении указанного теста, а положительные результаты теста с физической нагрузкой ассоциируются с активностью воспалительного процесса в стенке бронхиального дерева. В целом с учетом преимуществ этого теста, его высокой специфичностью для выявления именно бронхиальной астмы нами была

определена предпочтительность применения теста с физической нагрузкой у группы пациентов, имевших отрицательные или сомнительные результаты аллергологического обследования и указание, по данным анамнеза, на триггерную роль физической нагрузки в возникновении эпизодов затрудненного дыхания.

Сравнительный анализ результатов ингаляционных тестов с фармакологическими агентами обнаружил достоверно более высокую чувствительность пробы с гистамином (74,3%) в сравнении с тестом с гипертоническим раствором хлорида натрия (45,5%,  $p<0,001$ ). В отличие от теста с дозированной физической нагрузкой, в нашем исследовании результаты проб с фармакологическими агентами показали большую информационную значимость при выявлении бронхиальной астмы интермиттирующего течения (71,4% больных). Следует отметить, что у 8 (8,9%) пациентов с указанной тяжестью заболевания, при отрицательных результатах теста с физической нагрузкой, синдром бронхиальной гиперреактивности удалось выявить именно по результатам проб с фармакологическими агентами. При этом в группе пациентов с интермиттирующим течением бронхиальной астмы PC<sub>20</sub> для гистамина более или равная 1 мг/мл отмечалась у 75,0% пациентов, тогда как при персистирующем легком течении — только у 37,5% ( $p<0,001$ ).

Согласно данным литературы, многолетний опыт использования ингаляционных тестов с фармакологическими агентами показал характерную для них высокую чувствительность при выявлении бронхиальной гиперреактивности — до 90%, что было подтверждено и результатами их использования у обследованных нами пациентов: чувствительность ингаляционного теста с гистамином составила 74,3%. В отношении ингаляционной пробы с гипертоническим раствором хлорида натрия нами были получены более низкие показатели чувствительности (45,5%). При определении места проб с фармакологическими агентами в разрабатываемом алгоритме диагностики бронхиальной астмы нами учитывались данные, характеризующие не только чувствительность этих проб, но и специфичность этих исследований для диагностики бронхиальной астмы. Так, известно, что у ряда пациентов с аллергическим ринитом, атопическим дерматитом и заболеваниями органов дыхания инфекционной природы отмечается наличие бронхиальной гиперреактивности по результатам ингаляционной пробы с гистамином или метахолином. В связи с этим специфичность выявления БА

**Характеристика тестов, направленных на верификацию бронхиальной астмы**

| Тест                                |                                                  | Специфичность, % | Чувствительность, % | Информационная значимость при выявлении легких форм БА: персистирующей тяжелой или средней тяжести БА | Соответствие физиологическим триггерам | Безопасность теста |
|-------------------------------------|--------------------------------------------------|------------------|---------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|--------------------|
| Тест с бронхолитиком                |                                                  | >90              | >90                 | +/+++                                                                                                 | —                                      | +++                |
| Тест с физической нагрузкой         |                                                  | >90              | 40—70               | +/-*                                                                                                  | +++                                    | +                  |
| Тесты с фармакологическими агентами | гистамин                                         | 70—90            | 70—90               | +++/-*                                                                                                | —                                      | ++                 |
|                                     | неизотонический аэрозоль раствора хлорида натрия | >90              | 30—40               | +/-*                                                                                                  | —                                      | ++                 |

*Примечание:* «+» — удовлетворительный уровень; «+++» — высокий уровень; «++++» — очень высокий уровень; «—» — низкий уровень; \* — бронхоконстрикторные тесты не проводятся при выявлении обструктивных нарушений (ОФВ<sub>1</sub> <70% должных величин).



при выполнении «прямых» тестов существенно ниже по сравнению с таковой у проб с физической нагрузкой или ингаляционных провокационных тестов с аллергенами. Поэтому положительные результаты теста с гистамином необходимо интерпретировать только в сочетании с другими клиническими данными.

Ингаляционный тест с гипертоническим раствором хлорида натрия продемонстрировал чувствительность, аналогичную результатами теста с физической нагрузкой, что можно объяснить сходством механизмов, опосредующих выявление синдрома БГР при выполнении указанных методов. Следует отметить, что, так же как и нагрузочная проба, ингаляция неизотонического раствора чаще выявляла бронхиальную астму с более интенсивной симптоматикой (легкого персистирующего течения), что отражает информативность этого теста при диагностике более активного воспалительного процесса в стенке бронхиального дерева, характерного для бронхиальной астмы персистирующего течения (см. табл.).

**Заключение.** Таким образом, на основании полученных результатов можно сделать следующие выводы:

Использование бронхоторных тестов в клинической диагностике бронхиальной астмы является обоснованным и необходимым.

Выявление синдрома обратимой бронхиальной обструкции в тесте с бронхолитиком характеризуется высокой информационной значимостью при диагностике персистирующей бронхиальной астмы, особенно среднетяжелого и тяжелого течения.

Тест с дозированной физической нагрузкой имеет наибольшую диагностическую значимость при выявлении персистирующей бронхиальной астмы легкого течения, различные протоколы его проведения имеют сходную чувствительность.

Ингаляционные тесты с фармакологическими агентами имеют наибольшую диагностическую значимость при выявлении бронхиальной астмы интермиттирующего течения. При этом ингаляционный тест с гистамином обладает большей чувствительностью по сравнению с ингаляционной пробой с гипертоническим раствором хлорида натрия. Однако с учетом различных механизмов выявления бронхиальной гиперреактивности обоснованно их сочетанное применение.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов, В.П. Исследование функции внешнего дыхания / В.П. Баранов, И.Г. Куренкова, В.А. Казанцев, М.А. Харитонов. — СПб.: Элби-СПб., 2002. — 302 с.  
Baranov, V.P. Issledovanie funkicii vneshnego dyhaniya / V.P. Baranov, I.G. Kurenkova, V.A. Kazancev, M.A. Haritonov. — SPb.: Jelbi-SPb, 2002. — 302 s.
2. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (GINA). Пересмотр 2006 г. Global'naja strategija lechenija i profilaktiki bronhial'noj astmy (GINA). Peresmotr 2006 g.
3. Мизерницкий, Ю.Л. Современные функциональные методы исследования в детской пульмонологии / Ю.Л. Мизерницкий, С.Э. Цыпленкова. — М.: НТО им. С.И. Вавилова, 2007. — 28 с.  
Mizernickij, Ju.L. Sovremennye funkcional'nye metody issledovanija v detskoj pul'monologii / Ju.L. Mizernickij, S.E. Syplenkova. — M.: NTO im. S.I. Vavilova, 2007. — 28 s.
4. Ширяева, И.С. Клиническое значение функциональных методов исследования при аллергических заболеваниях у детей / И.С. Ширяева, Б.П. Савельев, В.С. Реутова [и др.] // Педиатрия. — 1999. — № 4. — С.37—41.  
Shirjaeva, I.S. Klinicheskoe znachenie funkcional'nyh metodov issledovanija pri allergicheskikh zabolevanijah u detej /

- I.S. Shirjaeva, B.P. Savel'ev, V.S. Reutova [i dr.] // *Pediatrics*. — 1999. — № 4. — С.37—41.
5. Савельев, Б.П. Функциональные параметры системы дыхания у детей и подростков: руководство для врачей / Б.П. Савельев, И.С. Ширяева. — М., 2001. — 230 с.  
Savel'ev, B.P. Funkcional'nye parametry sistemy dyhaniya u detej i podrostkov: rukovodstvo dlja vrachej / B.P. Savel'ev, I.S. Shirjaeva. — M., 2001. — 230 s.
6. Цой, А.Н. Доказательная медицина в диагностике и лечении бронхиальной астмы / А.Н. Цой, В.В. Архипов, А.Г. Чучалин. — URL: <http://www.volgmed.ru/publishing/lv/s/2002/2/lv-2002-2-003.pdf>  
Soj, A.N. Dokazatel'naja medicina v diagnostike i lechenii bronhial'noj astmy / A.N. Soj, V.V. Arhipov, A.G. Chuchalin. — URL: <http://www.volgmed.ru/publishing/lv/s/2002/2/lv-2002-2-003.pdf>
7. Ichinose, M. Baseline airway hyperresponsiveness and its reversible component: role of airway inflammation and airway caliber / M. Ichinose, T. Takahashi, H. Sugiura // *European Respiratory Journal*. — 2000. — Vol. 15, № 2. — P.248—253.
8. Wegner, C.D. Chronic models of airway hyperresponsiveness / C.D. Wegner // *European Respiratory Review*. — 1995. — T. 5, № 29. — P.218—223.
9. Tiffeneau, R. From pulmonary allergy to the bronchomotor hyperexcitability of the asthmatic / R. Tiffeneau // *Presse Med.* — 1959. — Vol. 21, № 67. — P.2017—2019.
10. Avital, A. Exercise, methacholine, and adenosine 5'-monophosphate challenges in children with asthma: relation to severity of the disease / A. Avital, S. Godfrey, C. Springer // *Pediatr. Pulmonol.* — 2000. — Vol. 30, № 3. — P.207—214.
11. Souza, A.C. Bronchial provocation tests using methacholine, cycle ergometer exercise and free running in children with intermittent asthma / A.C. Souza, C.A. Pereira // *J. Pediatr. (Rio. J.)*. — 2005. — Vol. 81, № 1. — P.65—72.
12. Стандартизация тестов исследования легочной функции // Пульмонология. — 1993. — С.140. — (Приложение).
13. Currie, G.P. Determinants of airway hyperresponsiveness in mild asthma / G.P. Currie, C.M. Jackson, D.K. Lee, B.J. Lipworth // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* — 2003. — Vol. 90, № 5. — P.560—563.
14. Hargreave, F.E. Airway responsiveness to histamine or methacholine: advances in measurement and interpretation / F.E. Hargreave, P. Sterk, E.C. Adelroth [et al.] // *Respiration*. — 1986. — Vol. 50, № 2. — P.72—76.
15. Sterk, P.J. Bronchial hyperresponsiveness today / P.J. Sterk // *Respir. Med.* — 1993. — Vol. 87. — P.27—29.
16. Connolly, M.J. The use of sequential doses of inhaled histamine in the measurement of bronchial responsiveness: cumulative effect and distortion produced by shortening the test protocol / M.J. Connolly, A.J. Avery, E.H. Walters [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1988. — Vol. 82, № 5. — P.863—868.
17. Higgins, B.G. Comparison of histamine and methacholine for use in bronchial challenge tests in community studies / B.G. Higgins, J.R. Britton, S. Chinn [et al.] // *Thorax*. — 1988. — Vol. 43, № 8. — P.605—610.
18. Лорор, Г. Клиническая иммунология и аллергология: пер. с англ. / Г. Лорор, Т. Фишер; под ред. Д. Адельман. — М.: Практика, 2000.
19. Pattemore, P.K. Bronchial hyperresponsiveness and its relationship to asthma in childhood / P.K. Pattemore, S.T. Holgate // *Clin. Exp. Allergy*. — 1993. — Vol. 23, № 11. — P.886—900.
20. De Vries, K. Reactivity of the bronchial tree to different stimuli / K. de Vries, H. Booy-Nord [et al.] // *Bronches*. — 1968. — Vol. 18, № 6. — P.439—452.
21. Smith, C.M. Inhalation provocation tests using nonisotonic aerosols / C.M. Smith, S.D. Anderson // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1989. — Vol. 84, № 5. — P.781—790.
22. Gravelyn, T.R. Mediator release in an isolated airway segment in subjects with asthma / T.R. Gravelyn, P.M. Pan, W.L. Eschenbacher // *Am. Rev. Respir. Dis.* — 1988. — Vol. 137, № 3. — P.641—646.
23. Clough, J.B. Airway response to exercise and methacholine in children with respiratory symptoms / J.B. Clough,



S.A. Hutchinson, J.D. Williams [et al.] // Arch. Dis. Child. — 1991. — Vol. 66, № 5. — P.579—583.

24. Eliasson, A.H. Sensitivity and specificity of bronchial provocation testing. An evaluation of four techniques in exercise-induced bronchospasm / A.H. Eliasson, Y.Y. Phillips, K.R. Rajagopal [et al.] // Chest. — 1992. — Vol. 102, № 2. — P.347—355.
25. Kerstjens, H.A. Corticosteroid-induced improvement in the PC20 of adenosine monophosphate is more closely associated with reduction in airway inflammation than improvement in the PC20 of methacholine / H.A. Kerstjens, R.J. Meijer, D.M. de Reus [et al.] // Am.

J. Respir. Crit. Care Med. — 2001. — Vol. 164, № 7. — P.1127—1132.

26. O'Donnell, A.E. Exercise-induced airflow obstruction in a healthy military population / A.E. O'Donnell, J. Fling // Chest. — 1993. — Vol. 103, № 3. — P.742—744.
27. Haby, M.M. An exercise challenge for epidemiological studies of childhood asthma: validity and repeatability / M.M. Haby, J.K. Peat, C.M. Mellis [et al.] // Eur. Respir. J. — 1995. — Vol. 8, № 5. — P.729—736.
28. Holzer, K. Evidence-based management of exercise-induced asthma / K. Holzer, P. Brukner, J. Douglass // Curr. Sports Med. Rep. — 2002. — Vol. 1, № 2. — P.86—92.

© Ненашева Н.М., 2012  
УДК 616.248-07(0.012)

## КОММЕНТАРИЙ К СТАТЬЕ «БРОНХОМОТОРНЫЕ ТЕСТЫ В КЛИНИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКЕ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ»

**Н.М. НЕНАШЕВА**, докт. мед. наук, профессор кафедры клинической аллергологии ГБОУ ДПО РМАПО, Москва

## COMMENT ON THE ARTICLE «CHALLENGE TESTS IN CLINICAL DIAGNOSIS OF ASTHMA»

**N.M. NENASHEVA**, MD, Professor, Department of Clinical Allergology GBOU DPO RMAPO, Moscow

**Н**еспецифическая бронхиальная гиперреактивность (БГР) — одна из ключевых особенностей бронхиальной астмы (БА), однако механизмы, лежащие в основе развития гиперреактивности бронхов, и факторы, участвующие в ее формировании, все еще мало изучены и до конца не раскрыты, несмотря на большое количество исследований, посвященных этой проблеме. БГР — это выраженная реакция бронхов в виде бронхоспазма на различные химические, физические или фармакологические раздражители, причем у большинства здоровых лиц эти воздействия никакой реакции бронхов не вызывают. Гипервосприимчивость дыхательных путей проявляется чрезмерной бронхоконстрикторной реакцией на различные раздражители. Этот термин включает такие понятия, как гиперчувствительность (смещение влево на кривой «доза — эффект») и гиперреактивность (увеличение наклона кривой «доза — эффект» в ходе провокационного теста). Основным методом измерения дыхательной гипервосприимчивости является бронхоконстрикторный тест (*challenge test*).

Измерение БГР при проведении бронхопровокационного теста целесообразно по нескольким причинам:

- БГР количественно ассоциируется с наличием БА и ее тяжестью;
- обнаружение БГР при отсутствии симптомов БА может помочь предотвратить ее развитие в будущем;
- степень БГР у больных БА может иметь прогностическое значение.

Существуют прямые и непрямые методы измерения БГР. В клинической практике наиболее часто применяются ингаляционные тесты с растворами фармакологических препаратов, так как они лучше стандартизированы. Вместе с тем востребованным является и тест с физической нагрузкой, особенно у детей и подростков. В статье О.В. Скороходкиной и А.В. Лунцова представлена оценка информационной значимости различных тестов, направленных на выявление бронхиальной гиперреактивности и определение их места в клинической диагностике бронхиальной астмы. По данным авторов, результаты теста с физической нагрузкой явились информативными для верификации бронхиальной астмы

в 34,3% случаев, причем положительные результаты теста с физической нагрузкой преимущественно отмечались у больных с персистирующей бронхиальной астмой легкого течения, нежели с интермиттирующей формой заболевания. Чувствительность провокационного теста с физической нагрузкой, проведенного подросткам с БА, по результатам нашего исследования [1], была столь же невысокой и составила  $Se = 47,8\%$ , чего нельзя сказать о БПТ с фармакологическими агентами. Чувствительность ингаляционного теста с гистамином составила 74,3% в работе О.В. Скороходкиной и А.В. Лунцова. По нашим данным, применительно для диагностики БА у подростков чувствительность БПТ с метахолином составляет 90,2%, а специфичность — 90% [2]. В отношении ингаляционной пробы с гипертоническим раствором хлорида натрия авторами были получены более низкие показатели чувствительности — 45,5%. Ранее разными авторами, в том числе и в наших исследованиях [2], была продемонстрирована целесообразность применения различных БПТ для диагностики и мониторинга БА, что также показала работа вышеупомянутых авторов. Безусловный приоритет для выявления неспецифической БГР при БА имеют тесты с фармакологическими препаратами (метахолин, гистамин). Однако существующие сложности с расходными средствами (метахолин и гистамин) диктуют необходимость поиска альтернативных методик, в частности, применения гипертонического раствора хлорида натрия.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Ненашева, Н.М. Этапы диагностики бронхиальной астмы у подростков мужского пола / Н.М. Ненашева // Российский аллергологический журнал. — 2008. — № 6. — С.19—25.  
*Nenasheva, N.M. Jetapy diagnostiki bronhial'noj astmy u podrostkov muzhskogo pola / N.M. Nenasheva // Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal. — 2008. — № 6. — С.19—25.*
2. Ненашева, Н.М. Клинические фенотипы атопической бронхиальной астмы / Н.М. Ненашева. — Palmarium Academic Publishing, 2012. — 319 с.  
*Nenasheva, N.M. Klinicheskie fenotipy atopicheskoy bronhial'noj astmy / N.M. Nenasheva. — Palmarium Academic Publishing, 2012. — 319 с.*

## РАННЕЕ ВЫЯВЛЕНИЕ ХРОНИЧЕСКИХ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЛЕГКИХ МЕТОДОМ СКРИНИНГА

**КОНСТАНТИН ИВАНОВИЧ СОЛОВЬЕВ**, канд. мед. наук, главный пульмонолог Новгородской области, зав. пульмонологическим отделением Новгородской областной клинической больницы, доцент кафедры внутренних болезней Института медицинского образования ГБОУ ВПО «Новгородский государственный университет им. Ярослава Мудрого», заслуженный врач РФ, e-mail: solovievki@mail.ru

**ОКСАНА ВСЕВОЛОДОВНА КОРОВИНА**, докт. мед. наук, профессор кафедры пульмонологии Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования

**Реферат.** Проведено скрининговое исследование 4 590 жителей Новгородской области с целью установления факторов риска хронических неспецифических заболеваний легких (ХНЗЛ) и их влияние на уровень распространенности хронической бронхолегочной патологии. Установлено, что истинная заболеваемость различными формами ХНЗЛ превышает зарегистрированную в 3,3 раза. На ее формирование влияют распространенность привычки курения табака, воздействие поллютантов пыли промышленно-производственного характера, хронические инфекции носоглотки, респираторные инфекции, возраст, атмосферные загрязнения.

**Ключевые слова:** ХНЗЛ, распространенность, факторы риска ХНЗЛ.

## ACTIVE CASE FINDING OF CHRONIC NONSPECIFIC LUNG DISEASES BY SCREENING

**KONSTANTIN I. SOLOVIEV**, MD, PhD, chief pulmonologist of Novgorod region, head of pulmonology department of Novgorod region clinic, senior lecturer of Therapy chair of the State Educational Institution of Higher Vocational Education «Yaroslav-the-Wise Novgorod State University», Honoured Doctor of the Russian Federation, e-mail: solovievki@mail.ru

**OXSANA V. KOROVINA**, MD, PhD, Professor of pulmonology chair, St. Petersburg Medical Academy of Postgraduate Education

**Abstract.** A screening study of 4590 citizens of Novgorod region was performed for establishing risk factors of CNLD, and its influence on prevalence of chronic bronchopulmonary disease. Results: It is established that true incidence of various forms of CNLD exceeds 3.3 times registered. Incidence depends on the prevalence of tobacco smoking habits, exposure to pollutants of industrial dust, chronic nasal infections, respiratory infections, age, and atmospheric pollution.

**Key words:** CNLD, prevalence, risk factors for CNLD.

**В**ведение. Хронические неспецифические заболевания легких (ХНЗЛ) представляют собой крупную медико-социальную проблему вследствие высокой заболеваемости, уровня инвалидности и смертности, возрастающих материальных расходов на лечение.

Показатели заболеваемости по обращаемости на 1 000 населения по регионам Российской Федерации значительно варьируют: от 11,7‰ в Калининградской области до 28,87‰ в Смоленской области, в Северо-Западном федеральном округе РФ — 13,98‰ (Антонов Н.С. и др., 1998). В то же время они значительно отличаются от данных, полученных при специальных эпидемиологических исследованиях, и находится в соотношении от 1:7 до 1:22. Основной недостаток официальных статистических данных в том, что они базируются на факте обращения больного человека за медицинской помощью. То есть учету подвергаются заболевания в лучшем случае в манифестной стадии развития, а чаще всего — это тяжелые инвалидизирующие формы болезни. Подобный подход является основой поздней диагностики заболеваний и, следовательно, малоэффективного лечения. Как показывает опыт, профилактические мероприятия наиболее эффективны именно на ранних, доклинических этапах развития заболевания, а меры вторичной и третичной профилактики требуют значительно больших материальных затрат.

Тенденция к увеличению распространенности ХНЗЛ среди населения области, поздняя их диагностика, а также отсутствие эффективной общепринятой системы

профилактики обуславливают актуальность проблемы раннего выявления ХНЗЛ и всестороннего совершенствования профилактики.

**Материал и методы.** Анализ годовых отчетов комитета по охране здоровья населения Новгородской области и комитета по охране природы за десятилетие показывает, что проведенное скрининг-обследование населения в восьми административных территориях Новгородской области с количеством проживающих в них 367,4 тыс. человек трудоспособного возраста составляет 61,2% от всего населения области. Исследуемый контингент распределен по месту проживания на городское и сельское население.

Для оценки факторов риска ХНЗЛ проведено ранжирование территорий по загрязнению атмосферного воздуха: три города (Великий Новгород, Боровичи, Старая Русса) и два района (Новгородский и Маловишерский) нами отнесены к категории с интенсивным загрязнением атмосферы, один район (Валдайский) — с умеренной интенсивностью загрязнения и два района (Маревский и Поддорский) — с малой степенью загрязнения. Данные ранги позволили нам осуществить статистический анализ с определением коррелятов между состоянием здоровья и факторами риска ХНЗЛ.

Скринингом охвачено 4590 человек, проживающих в области. По изучаемым группам проведена стандартизация по месту жительства, полу и возрасту. Скрининг-исследование проведено по адаптированной к условиям исследования анкете в соответствии с методическими рекомендациями, разработанными кафедрой пульмонологии Санкт-Петербургской ме-

дицинской академии последипломного образования (проф. Коровина О.В., 1996) совместно с группой экспертов ВОЗ. Анализ данных анкетирования осуществлялся на ЭВМ с ранжированием полученных результатов по рискам возникновения ХНЗЛ у обследованных больных.

Статистическая обработка данных комплексного обследования проводилась по общепринятой методике с использованием методов параметрической и непараметрической статистики, а также кластерного анализа.

Клинико-диагностическое исследование включало расспрос обследуемых с выяснением факторов риска ХНЗЛ; уточнение субъективных признаков респираторного неблагополучия; изучение эволюции дыхательных расстройств; физикальное исследование; осмотр «узкими» специалистами (ЛОР, аллерголог); лабораторные исследования крови, мочи, мокроты; рентгенографическое исследование органов грудной клетки в трех проекциях и компьютерную томографию легких; электрокардиографическое исследование по общепринятой методике, эхокардиоскопическое исследование; исследование вентиляционной способности легких проводилось на аппарате «Спиросифт 3000». Исследовались жизненная емкость легких (ЖЕЛ), объем форсированного вдоха за 1 с (ОФВ<sub>1</sub>), максимальная вентиляция легких (МВЛ) и скоростные показатели ФВД. При положительном тесте назначался пикфлоумониторинг. Бронхологическое исследование прошли все больные под местной анестезией гибким бронхоскопом «Olympus», «Pentax».

С целью уточнения вида возбудителей инфекционного процесса в бронхиальном дереве проводилось микробиологическое исследование мокроты или аспирата в бактериологической лаборатории больницы по стандартным методикам.

У больных бронхиальной астмой исследовалась кровь на содержание общего IgE методом ИФА (фирма «Полигност»).

Проводилось кожно-аллергологическое тестирование в соответствии с методическими рекомендациями ЦОЛИУВ (Горячкина Л.А., 1989).

**Результаты и их обсуждение.** Для достижения поставленной цели были проанализированы годовые отчеты комитета по охране здоровья населения Новгородской области с 1990 по 1998 г. и комитета по охране природы.

Изучение динамики заболеваемости по обращаемости по группе ХНЗЛ в Новгородской области за десятилетие показывает ее изменение в сторону увеличения на 15,6%, в том числе по хроническому бронхиту — на 10%, бронхиальной астме — на 75%. Заболеваемость по обращаемости ХНЗЛ в Новгородской области выше аналогичной по России на 37%, в том числе по ХБ — на 14,2%, по астме — на 16,4%. Первичный выход на инвалидность вследствие болезней органов дыхания выше среднего по России на 71%, смертность — на 31,5%, частота госпитализаций — на 32,9%. Увеличилась смертность от заболеваний органов дыхания и в сравнении с 1991 г. она возросла в городе в 1,4 раза, в селе — в 1,2 раза, в том числе у мужчин в возрасте 30—39 лет — в 3,5 раза, в возрасте 40—49 лет — в 6,5 раза.

Анализ данных скрининга 4590 человек распределил опрошенных на следующие группы: здоровые (I) — 45,45%, группа риска (II) — 38,52%, группа с признаками ХНЗЛ (III) — 16,03% (табл. 1).

Проведенный анализ позволил убедиться, что 16,03% опрошенных имели признаки хронического неспецифического заболевания легких с незначительными различиями по половому признаку (15,96% женщин и 16,1% мужчин), 38,51% отнесены к группе риска ХНЗЛ, 45,46% признаны здоровыми.

К группе риска (II) возникновения ХНЗЛ в результате анализа анкет отнесено 38,52% опрошенных (мужчин 41%, женщин на 5% меньше — 36,1%). Доля этой группы в возрасте до 29 лет составила 35,3%, в возрасте 30—39 лет — 38,89%, а в возрасте 40 лет и старше достигает 40,82%. Во всех возрастных категориях явно преобладают мужчины. При этом темп роста между возрастными категориями в 2 раза выше при сравнении первой и второй групп обследованных (10%), нежели между второй и третьей (5%), что свидетельствует о наиболее значительном росте числа лиц с угрозой формирования ХНЗЛ в возрасте 30—39 лет.

Группа здоровых насчитывает 45,46% с наибольшей представленностью в возрастной категории до 29 лет — 53,74%. По половому признаку существенные различия обнаружились в возрасте 30—39 лет (51,63% женщин и 41,36% мужчин) и в старшей возрастной категории 39,62% и 35,85% соответственно. Количество лиц, не имеющих респираторной симптоматики, составляет 47,93% среди женщин и 42,87% среди мужчин, т.е. обнаруживается разница в 5% (менее среди женщин, более среди мужчин).

Т а б л и ц а 1

Распределение обследованных на группы по результатам анкетирования

| Возраст   | Пол      | Всего |              | I группа |       | II группа |       | III группа |       |
|-----------|----------|-------|--------------|----------|-------|-----------|-------|------------|-------|
|           |          | абс.  | %            | абс.     | %     | абс.      | %     | абс.       | %     |
| 20—29 лет | М        | 721   | 49,05        | 395      | 54,78 | 246       | 34,12 | 80         | 11,10 |
|           | Ж        | 749   | 50,95        | 395      | 52,74 | 273       | 36,45 | 81         | 10,81 |
|           | Оба пола | 1470  | 100 (32%)    | 790      | 53,74 | 519       | 35,30 | 161        | 10,95 |
| 30—39 лет | М        | 703   | 54,58        | 363      | 51,63 | 236       | 33,57 | 104        | 14,79 |
|           | Ж        | 585   | 45,42        | 242      | 41,36 | 265       | 45,29 | 78         | 13,33 |
|           | Оба пола | 1288  | 100 (28%)    | 605      | 46,97 | 501       | 38,89 | 182        | 14,13 |
| 40—59 лет | М        | 906   | 49,45        | 359      | 39,62 | 359       | 39,62 | 188        | 20,75 |
|           | Ж        | 926   | 50,55        | 332      | 35,85 | 389       | 42,00 | 205        | 22,13 |
|           | Оба пола | 1832  | 100 (39,91%) | 691      | 37,71 | 748       | 45,82 | 393        | 21,45 |
| Всего     | М        | 2330  | 50,76        | 1117     | 47,10 | 841       | 36,50 | 372        | 16,40 |
|           | Ж        | 2260  | 49,24        | 969      | 41,50 | 927       | 41,20 | 364        | 17,20 |
|           | Оба пола | 4590  | 100          | 2086     | 45,45 | 1768      | 38,52 | 736        | 16,03 |



Распространенность признаков ХНЗЛ в возрасте 20—29 лет обнаружена у 10,95% обследованных (мужчины — 10,8%, женщины — 1,1%), в 30—39 лет — у 14,13% (мужчины — 13,3%, женщины — 14,8%), в возрасте 40—59 лет — у 21,45% (мужчины — 22,1%, женщины — 20,7%). Выявленная в наших выборках распространенность признаков ХНЗЛ соответствует результатам исследований других авторов (Поляков В.В. и соавт., 1983 — 14,2%; Колпакова А.Ф., 1996 — 18,2%; Макаров В.М. и соавт., 1996 — 14,88%). Полученные данные свидетельствуют, что в первых двух возрастных категориях признаки ХНЗЛ несколько чаще выявлены у женщин и только в возрасте 40 лет и старше этот показатель на 2% выше среди мужчин. Схожесть результатов исследования с данными исследований многих других авторов подтверждает общность факторов риска, воздействующих на дыхательную систему населения, в различных регионах РФ.

Клиническое обследование лиц с признаками ХНЗЛ обнаружило следующую структуру выявленной патологии: хронические неспецифические заболевания легких — 65,93% (хронический бронхит — 60,18%, бронхиальная астма — 35,3%, бронхоэктазы — 3,8%, другие ХНЗЛ — 0,72%); хронические заболевания верхних дыхательных путей — 24,69%; острые заболевания легких и бронхов с затяжным течением — 7,03%; туберкулез легких — 0,78%; рак легких — 0,47%; вегетоневроз с синдромом гипервентиляции — 0,94%; саркоидоз легких — 0,16%.

Уровень распространенности ХНЗЛ среди населения Новгородской области, по нашим данным, составил 91,9‰ (мужчины — 107,0‰, женщины — 77,2‰;  $p < 0,05$ ). Из этого следует, что мужчины страдают данными заболеваниями более чем в 1,5 раза чаще, чем женщины.

Распространенность ХНЗЛ по возрастным группам составила: 43,5‰ — в возрасте 20—29 лет; 67,5‰ — в 30—39 лет; 148‰ — среди лиц 40—59 лет. При этом хроническим бронхитом страдает 55,3‰ населения области, бронхиальной астмой — 32,4‰, бронхоэктазиями — 3,5‰. Группа больных ХНЗЛ на 60,18% состоит из лиц, страдающих хроническим бронхитом, а доля больных бронхиальной астмой и с бронхоэктазами составляет соответственно 35,3 и 3,8%. При этом среди мужчин хронический бронхит обуславливает 67,7% всей структуры заболеваемости ХНЗЛ, а бронхиальная астма, бронхоэктазы соответственно — 28,9 и 3,3%. Среди женщин доля хронического бронхита на 17,7% меньше (50%), но в то же время процент бронхиальной астмы выше на 15% (43,9%), а бронхоэктазов — на 1,1% (4,4%).

В возрасте 20—29 лет чаще выявляется бронхиальная астма. В последующих возрастных категориях при росте распространенности бронхиальной астмы (20—29 лет — 23‰, 30—39 лет — 30‰, 40—59 лет — 41‰) отмечается уменьшение ее доли в структуре группы ХНЗЛ: в 30—39 лет — 44%, в 40—59 лет — 27%. Бронхиальная астма среди мужчин чаще выявляется только в возрасте 20—29 лет — 24‰, (у женщин — 22‰). В последующих возрастных группах явно более высокая распространенность бронхиальной астмы среди женщин, в возрасте 40—59 лет она максимальна (45‰) с превышением аналогичного показателя среди мужчин на 45% (31‰). Хронический бронхит чаще поражает мужское население — 72‰ (женщины — 38‰), и такая особенность сохраняется в отношении всех

трех возрастных категорий. Соотношение распространенности хронического бронхита среди женщин и мужчин в исследуемых возрастных группах находится в следующих пропорциях: в возрасте 20—29 лет — 1:3,5; в 30—39 лет — 1:1,25; в 40—59 лет и старше — 1:1,9 (в целом — 1:1,89).

Полученные нами показатели распространенности основных форм ХНЗЛ в Новгородской области значительно отличаются от данных, представляемых органами государственной статистики. По нашим данным, распространенность хронического бронхита превышает официальные данные в 2,7 раза, бронхиальной астмы — в 6,4 раза, всей группы ХНЗЛ — в 3,3 раза (табл. 2).

Таблица 2

| Нозология           | Распространенность ХНЗЛ (в ‰) |                                                     | Соотношение |
|---------------------|-------------------------------|-----------------------------------------------------|-------------|
|                     | Выявленная при исследовании   | По данным официальной статистики, Новгородская обл. |             |
| Хронический бронхит | 55,3                          | 20,7                                                | 2,67        |
| Бронхиальная астма  | 32,4                          | 5,08                                                | 6,37        |
| Другие ХНЗЛ         | 4,2                           | 0,89                                                | 4,7         |
| Вся группа ХНЗЛ     | 91,9                          | 26,67                                               | 3,3         |

Одной из задач проведенного исследования являлось выявление возможных факторов риска возникновения ХНЗЛ среди населения Новгородской области.

Нашим исследованием установлен рост распространенности ХНЗЛ с увеличением возраста. В частности, распространенность бронхиальной астмы в возрасте 40—59 лет по сравнению с возрастом 20—29 лет выше в 1,8 раза ( $p < 0,05$ ), а хронического бронхита — в 5,5 раза ( $p < 0,001$ ). При этом темп роста распространенности бронхиальной астмы в каждое десятилетие жизни составляет в среднем 33%, а хронического бронхита в четвертом десятилетии жизни — 100%, в пятом — 170%.

Исследование выявило значительную распространенность курения табака среди населения области — 34,1% (мужчины — 57,7%, женщины — 11,0%). Причем 18,6% лиц курят 10 лет и более (мужчины — 35,1%, женщины — 2,7%). В нашем исследовании выявлено увеличение числа курильщиков среди женщин до 29-летнего возраста, у мужчин до 39 лет. К 40-летнему возрасту среди женщин наблюдается отказ от курения почти в половине случаев (45%), у мужчин — 9% с сохранением в последующем установившегося уровня. Наши данные подтверждают наличие связи между распространенностью привычки курения табака, длительностью курения и частотой выявления ХНЗЛ. Количество лиц с признаками ХНЗЛ среди некурящих составило 14,1%, тогда как среди курящих — 37,8%. Причем стаж курения свыше 10 лет увеличивает эту группу на 64%. У лиц с верифицированным диагнозом хронического бронхита распространенность курения табака по сравнению со здоровыми была выше в 2 раза. Причем большинство курильщиков, страдающих хроническим бронхитом, — мужчины (72%), из них 84,9% курят более 10 лет. В нашем исследовании 35,2% лиц из группы риска и 14,1% лиц с признаками ХНЗЛ не имели привычки курения табака.



Нашим исследованием установлено, что с увеличением длительности проживания в городе происходит уменьшение доли здорового населения по ХНЗЛ — от 59,4% при длительности проживания до 5 лет до 37,1%, когда продолжительность проживания в городе превышает 10 лет ( $p < 0,01$ ). Одновременно с увеличением продолжительности жизни в городе группа риска по ХНЗЛ увеличивается на 19%, а количество лиц с признаками ХНЗЛ — на 4,5%. Среди больных с установленной формой ХНЗЛ (ХБ, БА) значительно выше (на 30%) доля лиц, проживающих в условиях города 10 лет и более, чем среди здоровых.

В нашем исследовании 53,7% опрошенных ответили, что они подвергаются вредным влияниям производственной среды (запыленность, загазованность, сквозняки), 46,3% отметили наличие в воздухе рабочей зоны раздражающих запахов. В обоих случаях отмечается увеличение доли третьей группы: на 2,3% — среди подвергающихся вредному воздействию запыленности, загазованности, сквозняков на рабочем месте; на 7% — среди страдающих от раздражающих запахов. Одновременно отмечается увеличение доли группы риска соответственно на 14 и 11%; и уменьшение числа здоровых на 16,4 и 13,6%. Сравнительный анализ по вредным факторам производственной среды у здоровых лиц и больных хроническим бронхитом показал, что они на 30% чаще определяются в производственной среде больных хроническим бронхитом. По сравнению с больными хроническим бронхитом больные бронхиальной астмой более избирательно относятся к выбору условий труда. В их производственной атмосфере в 2 раза реже отмечалось наличие запыленности, загазованности, сквозняков и раздражающих запахов.

Среди обследованных распространенность употребления алкоголя составила 92,1%; 18,3% были отнесены к группе употребляющих алкоголь часто (по 2—3 раза в месяц и чаще). Среди последних мужчин было в 5 раз больше (30,7%), чем женщин (6,4%;  $p < 0,01$ ). На частоту выявления хронической бронхолегочной патологии оказывает влияние степень употребления алкоголя. Доля лиц с признаками ХНЗЛ, не употребляющих алкоголь, составила 12,7%, употребление алкоголя повышает этот процент на 5,5. Одновременно происходит увеличение группы риска на 15% и уменьшение количества здоровых на 23,2%.

Нами также установлено, что лица, страдающие ХНЗЛ, более подвержены простудным заболеваниям. По сравнению со здоровыми у данной категории больных в 13,5 раза чаще регистрируются в течение года острые респираторно-вирусные инфекции, причем две трети из них переносят их до 3 раз в год и одна треть — 4 и более раз. Выявляемость лиц с признаками ХНЗЛ, не болевших в течение года ОРВИ, составила 5,8%, в то время как среди болевших ОРВИ до 3 раз в году — 21,3% (т.е. рост в 4 раза), а среди болевших ОРВИ 4 раза и более в году — 47,6% (рост в 8,5 раза).

В пульмонологическом отделении Новгородской областной клинической больницы обследовано 254 человека с хроническим бронхитом и 149 человек, страдающих бронхиальной астмой.

В соответствии с существующими отечественными классификациями (Кокосов А.Н., 1984; Коровина О.В., 1991), по результатам клинического обследования больные хроническим бронхитом распределились следующим образом: хронический ирритативный бронхит — 88,6%, вторичный хронический бронхит — 11,4%.

Хронический бронхит без нарушения вентиляционной способности легких (Коровина О.В., 1991) или функционально компенсированный (Кокосов А.Н., 1999) наблюдался в 63,4% случаев. В 36,6% случаев выявлены проявления обструктивного синдрома, причем в возрасте 20—29 лет он наблюдается в 3,7% случаев, к 30—39-летнему возрасту отмечается почти 3-кратное увеличение доли функционально декомпенсированных бронхитов — 10,63%, а в возрасте 40—59 лет их количество достигает 37,2%. Наши данные выше данных (25%), приведенных в работе А.Н. Кокосова и В.А. Герасина (1984).

Группу вторичных хронических бронхитов составили больные, у которых не удалось установить наличие ирритативного фактора (11,4%). Исследованием было установлено, что данный вариант хронического воспаления дыхательных путей наблюдался преимущественно у молодых (20—29 лет) —  $f 0,79$  и значительно чаще среди женщин, чем среди мужчин (соответственно  $f 0,58$  и  $0,42$ ). Основными причинами формирования вторичного хронического бронхита послужили в различных сочетаниях: бронхоэктазы ( $f 0,55$ ), посттуберкулезные изменения в легких ( $f 0,52$ ), хронический гнойный полисинусит ( $f 0,41$ ). Нами установлено, что у данной категории больных в большинстве случаев ( $f 0,69$ ) заболевание протекает по обструктивному типу.

По результатам клинко-функционального исследования больных бронхиальной астмой (мужчин — 53%, женщин — 47%) было выявлено, что в половине случаев (52,4%) заболевание протекает по смешанному клинко-патогенетическому варианту, в 29,5% наблюдалась atopическая бронхиальная астма, в 15,4% случаев — инфекционно-зависимая и в 2,7% — аспириновая астма. В сравнении с данными других исследований (Федосеев Г.В., 1996) в нашем исследовании был выявлен более высокий процент смешанной и atopической бронхиальной астмы, реже регистрировалась инфекционно-зависимая бронхиальная астма и аспириновая триада. По степени тяжести в 34,2% было выявлено интермиттирующее и легкое течение заболевания, в 49,7% случаев — среднетяжелое, в 16,1% случаев — тяжелое. Характерной особенностью анамнеза астматиков было наличие данных, указывающих на наследственную предрасположенность к заболеванию (37,6%), а также жалобы на различные проявления аллергии (79,2%).

Среди причинных факторов наиболее значимой оказалась роль домашней пыли — 64,4%. Примерно равным было влияние аллергенов домашних животных: шерсть кошки — 22,8%, шерсть собаки — 20,8%. К существенным факторам сенсибилизации можно отнести плесень — 10,7%. Почти половина (42,9%) обследованных отмечали появление симптомов бронхиальной астмы при контакте с цветущими растениями. Среди них наибольший удельный вес занимает пыльца луговых трав (сено) — 29,5%, реже пух тополя — 12,7%, пыльца черемухи — 8,8%, березы — 6,7%. В структуре факторов, способствующих возникновению астмы, 26,2% составили респираторно-вирусные инфекции, 12,1% — синтетические моющие средства. В группе «продукты питания» чаще всего отмечалась гиперчувствительность к цитрусовым — 19,4%, куриному яйцу — 17,4%, шоколаду — 12,7%, клубнике — 9,4%, малине — 7,4%, меду — 7,4%. Триггерная гиперреактивность в нашем исследовании определялась у всех больных. Наиболее часто появление признаков астмы

(затруднение дыхания, приступ удушья) отмечалось при контакте с резкими запахами — 79,8%, в 20,8% случаев — на физическую нагрузку, в 14,7% — на холодный воздух. У 16,7% больных была выявлена метеочувствительность.

У 49% больных БА в крови выявлено повышенное содержание IgE. Причем достоверно чаще ( $p < 0,001$ ) наблюдались средние значения данного класса иммуноглобулина — 50,84%, низкие и высокие соответственно 20 и 29,1%.

Наиболее часто наблюдалась сенсibilизация к бытовым аллергенам [(50,0±20,61)%]. Среди них наиболее значимыми аллергенами оказались домашняя пыль — 88,98%, аллерген клеща домашней пыли *Dermatophagoides pteronissimus* — 62,86%, перо подушки — 60%. Реже выявлялась сенсibilизация к библиотечной пыли — 37,96%, аллергенам клеща *Dermatophagoides farinalis* — 36,33% и таракана — 13,88%.

Примерно с одинаковой частотой встречалось эпидермальная [(31,97±23,9)%] и грибковая [(30,61±5,13)%] сенсibilизация. Среди эпидермальных аллергенов наиболее часто причинно-значимыми были аллергены шерсти овцы (71,4%), шерсти кошки (60,82%), реже шерсти собаки (35,51%). При анализе микогенной аллергии более существенное влияние в развитии сенсibilизации имели плесневые грибы вида *Penicillium* — 34,28%, *Aspergillus* — 33,47%, *Cladosporium* — 28,16%. Интересным оказался факт, что пациенты, проживающие в индивидуальных домах, чаще имели сенсibilизацию к *Cladosporium*, *Aspergillus*, а проживание на первых и последних этажах старых кирпичных домов чаще ведет к сенсibilизации грибами типа *Penicillium*.

Таким образом, в результате проведенного комплексного исследования мы смогли убедиться как в высокой распространенности ХНЗЛ, так и в разнообразии форм данной патологии среди населения Новгородской области. Возникновение заболеваний группы ХНЗЛ связано с целым рядом факторов производственного и социально-бытового характера.

Среди факторов риска наибольшее значение имеют курение табака, воздействие поллютантов, пыли промышленно-производственного характера, хронические инфекции носоглотки с нарушением дыхания через нос, респираторные инфекции, возраст, атмосферные загрязнения.

В формировании вторичного хронического бронхита более значимо наличие структурных изменений в бронхиальном дереве — рубцовые деформации, трахеобронхиальная дискинезия, бронхоэктазии как

результат ранее перенесенных тяжелых заболеваний. Среди них более половины случаев следует отнести на перенесенную туберкулезную инфекцию (52%).

Эти обстоятельства требуют особенно ответственного отношения к больным с респираторными жалобами при проведении профилактических осмотров, при обращении к врачу, а также должны быть учтены при разработке комплекса диагностических, лечебных и профилактических мероприятий.

Как показало исследование, скрининг-диагностика по разработанной схеме позволяет достаточно точно и при минимуме затрат выявить контингент больных, имеющих признаки ХНЗЛ. Ситуации, требующие верификации, легко разрешимы в короткий срок в ходе динамического наблюдения за больным.

#### Выводы:

1. Хронические неспецифические заболевания легких являются распространенной патологией среди населения Новгородской области и составляют 91,9 на 1 000 населения, что превышает данные заболеваемости по обращаемости в 3,3 раза. Выявлена высокая частота доклинических проявлений заболеваний — 38,5%.

2. Наиболее распространенными формами ХНЗЛ являются хронический бронхит — 55,3%, бронхиальная астма — 32,4%. Официальные статистические данные о распространенности этих форм ХНЗЛ в несколько раз меньше истинной их распространенности: хронического бронхита — в 2,7 раза, бронхиальной астмы — в 6,4 раза.

3. Частота ХНЗЛ среди населения Новгородской области находится в прямой зависимости от распространенности курения, его длительности, интенсивности, а также условий проживания и производственной деятельности.

4. Установлен рост распространенности ХНЗЛ с увеличением возраста человека, при этом темп роста распространенности различных форм ХНЗЛ в возрастных категориях населения не одинаков: распространенность бронхиальной астмы, по данным скрининга, возрастает в каждое десятилетие жизни на 1/3; хронического бронхита в четвертом десятилетии возрастает в 2 раза, в пятом — в 3 раза.

5. Доклиническая стадия ХНЗЛ требует своевременной (ранней) диагностики методом скрининга с последующей верификацией диагноза при комплексном обследовании.

6. Доклиническая стадия развития ХНЗЛ требует разработки индивидуальных программ первичной и вторичной профилактики.

© Амиров Н.Б., Визель А.А., Потапова М.В., 2012

УДК 616.24-085.849.1

## ВЛИЯНИЕ НЕМЕДИКАМЕНТОЗНЫХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ ПНЕВМОНИИ НА КОНЦЕНТРАЦИЮ МИКРОЭЛЕМЕНТОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ И МИКРОЦИРКУЛЯЦИЮ

**НАИЛЬ БАГАУВИЧ АМИРОВ**, докт. мед. наук, проф. кафедры общей врачебной практики ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ, тел. (843) 291-26-76, e-mail: namirov@mail.ru  
**АЛЕКСАНДР АНДРЕЕВИЧ ВИЗЕЛЬ**, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой фтизиопульмонологии ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ, тел. (843) 296-25-99, e-mail: lordara@mail.ru  
**МАРИНА ВАДИМОВНА ПОТАПОВА**, канд. мед. наук, начальник Медико-санитарной части МВД России по Республике Татарстан, тел. (843) 291-36-87, e-mail: 1610med@mail.ru

**Реферат.** Изучено влияние немедикаментозного метода лечения — лазерной терапии в комплексном лечении пневмонии на содержание микроэлементов в сыворотке крови и состояние микроциркуляции. Обследовано

101 больной пневмонией. Больные были разделены на 2 группы: исследуемая группа — 66 человек, наряду с медикаментозной терапией получавших лазерную терапию, и контрольная группа — 35 человек, получавших только медикаментозное лечение. В исследуемой группе по сравнению с контрольной установлено достоверно более значительное уменьшение проницаемости клеточных мембран, достоверное увеличение содержания железа и хрома в сыворотке крови, улучшение состояния микроциркуляции за счет сосудистого компонента. Указанные изменения имели высокую степень корреляции с лабораторными данными и показателями функции внешнего дыхания.

**Ключевые слова:** пневмония, лазерная терапия, микроциркуляция, микроэлементы, проницаемость клеточных мембран.

## INFLUENCE OF NON-MEDICATION METHODS OF PNEUMONIA TREATMENT ON THE CONCENTRATION OF TRACE ELEMENTS IN BLOOD SERUM AND MICROCIRCULATION

NAIL' B. AMIROV, ALEXANDER A. VIZEL, MARINA V. POTAPOVA

**Abstract.** The influence of laserotherapy on blood serum microelements content and microcirculation condition in complex treatment of pneumonia studied. 105 patients with pneumonia observed. Patients were divided into two groups: examination group — 66 patients (persons) received laserotherapy during the medicamentation therapy and check-up group — 35 patients (persons) only medicamentation treatment received. In examination group a certain more significant membrane permeability decrease, iron and chromium blood serum content increase and microcirculation condition improvement at the expense of vascular component is established compared with check-up group. Indicated changes had great correlation degree with laboratory data and external breath function indicators.

**Key words:** pneumonia, laser therapy, microcirculation and micro-elements, the permeability of cell membranes.

Многочисленные публикации последних лет освещают бесспорный эффект немедикаментозного метода — лазерной терапии (ЛТ), внедренной в терапевтическую практику с конца 70-х годов прошлого века [7, 13]. Как показал метанализ материалов международных конгрессов, материалы по ЛТ пневмонии представили 26 авторских групп из разных стран мира [14]. Исследования показали уникальные возможности низкоинтенсивного лазерного излучения (НИЛИ) при воздействии на клетки, органеллы, генный аппарат и др. [4]. ЛТ основана на регистрируемости эффекта НИЛИ, эффекта его взаимодействия с биологическими тканями на основе поглощения и трансформации ими лазерного луча, за счет чего ускоряются репаративные процессы, возникает болеутоляющий эффект, уменьшается экссудация [11]. При малых дозах облучения когерентный монохроматический свет действует как биологический стимулятор [12], происходит активация ядерно-цитоплазматических структур, в частности, увеличение поверхности ядерной мембраны, количества рибосом и полисом в приядерной зоне цитоплазмы [1]. Изменяется структура цитоплазматических и внутриклеточных мембран, что выражается в повышении их проницаемости и приводит к потере клетками некоторых биохимических субстанций [8]. Отчетливо выявлены морфологические признаки стимулирующего влияния на метаболические и транспортные процессы в клеточных элементах сосудистой стенки [6]. Повышение энергетической активности биологических мембран приводит к увеличению активности транспорта вещества через мембрану, идущего в направлении, противоположном градиенту химического или электрохимического потенциала, усиливаются основные биоэнергетические процессы [17]. Под воздействием НИЛИ меняется форма двойного липидного слоя клеточной мембраны, что приводит к переориентировке головок липидов, а так как этот слой находится в очень неустойчивом состоянии, то происходит инициализация фазового перехода клеточной мембраны [16]. В результате действия лазерного излучения (ЛИ) дости-

гается улучшение микроциркуляции (МЦ), раскрытие коллатералей, активация трофики и нормализация нервной возбудимости [15]. При облучении НИЛИ рано и значительно увеличивается активность ключевых ферментов антиоксидантной защиты, способствуя активации стресс-реализующих механизмов, а также оптимизации стресс-лимитирующих систем [5]. ЛИ положительно влияет на кислородный баланс, усиливая поглощение тканями кислорода, усиливает процессы окислительного фосфорилирования. При облучении ЛИ патологического очага отмечается укорочение фаз воспалительного процесса с подавлением экссудативной и инфильтративной реакций. Изученные механизмы позволили использовать ЛИ в качестве анальгезирующего и противовоспалительного средства [2], в том числе и в пульмонологии, в частности, при лечении острых пневмоний [9, 13].

Пневмония — одно из самых распространенных заболеваний как в нашей стране, так и во всем мире. Потери дней нетрудоспособности при данном заболевании в 2 раза больше, чем при болезнях сердца и сосудов и в 3 раза, чем при заболеваниях органов пищеварения, несчастных случаях и травмах. Медикаментозные методы лечения больных пневмониями обладают множеством побочных эффектов, что на фоне прогрессирующей аллергизации населения существенно сужает диапазон лечебных воздействий на больного. Применение ЛТ позволяет значительно снизить дозировки медикаментозных средств.

Целью работы явилось изучение эффективности применения ЛТ в комплексе лечения больных пневмониями по различным клиническим и лабораторным показателям. В задачи входило сравнение изменений лабораторных показателей у больных с пневмонией, получавших и не получавших ЛТ.

Все больные были рандомизировано разделены на 2 группы; в основной исследуемой группе в комплекс лечения больных пневмонией была добавлена ЛТ. Контрольная группа больных пневмонией получала стандартное комплексное лечение, включающее



антибактериальную, дезинтоксикационную и симптоматическую терапию. Всего было обследовано 103 больных пневмонией (72 мужчины и 31 женщина в возрасте от 16 до 60 лет [средний возраст составил  $(39,34 \pm 1,69)$  года]).

НИЛИ было включено в схему лечения 66 больных, из них: мужчин — 48 в возрасте от 16 до 57 лет [средний возраст составил  $(37,41 \pm 2,18)$  года]; женщин — 18 в возрасте от 16 до 59 лет [средний возраст составил  $(28,01 \pm 4,34)$  года]. В контрольной группе — 35 больных, которые не получали ЛТ: мужчин — 23 в возрасте от 16 до 60 лет [средний возраст составил  $(39,34 \pm 1,69)$  года]; женщин — 12 в возрасте от 23 до 58 лет [средний возраст составил  $(42,21 \pm 2,35)$  года]. В исследуемой группе больных, получавших ЛТ, применялся инфракрасный лазер с длиной волны  $\lambda=0,89$ , получаемый на аппарате полупроводникового лазера — АЛТП. Мощность на выходе составляла  $(20 \pm 4)$  мВт в непрерывном режиме генерации. Плотность мощности составляла от 1 до 5 мВт/см<sup>2</sup>.

ЛТ проводилась по контактному методу с компрессией по следующим точкам: проекция пневмонического очага; межлопаточная область и области надпочечников. Данная методика проводилась по следующей схеме: первые 5 сеансов проводили ежедневно утром, а остальные — через день. Суммарно количество сеансов доходило до 15.

Для локализации пневмонического очага использовали компьютерный томограф «Xpeed» фирмы Toshiba. КТ-снимки позволяют выявить наименьшее расстояние очага от поверхности грудной клетки, межреберные промежутки, наиболее подходящие для установки излучателя лазерного аппарата, а также угол его наклона. КТ-исследование проводилось при поступлении больного в стационар и после проведенного лечения.

Содержание микроэлементов (МЭ) в сыворотке крови определялось методом абсорбционной спектрофотометрии (AAS) на приборе CA10МП. Метод основан на измерении величины поглощения резонансной линии определенного элемента при прохождении света через облако паров (свободных атомов) данного элемента согласно закону Ламберта—Бугера—Бера.

МЦ и состояние сосудов конъюнктивы глазного яблока исследовали с помощью фотоцелевой лампы «Карл—Цейсс—Йена» и ЦЛ-56. Оценку состояния МЦ проводили методом Книзели—Блоха—Дитцеля в нашей модификации.

Проницаемость клеточных мембран оценивалась при определении максимальной скорости  $\text{Na}^+$  —  $\text{Li}^+$  — противотранспорта (NLC) в эритроцитах методом атомной абсорбционной спектрофотометрии в эмиссионном режиме на спектрофотометре CA-455 (ПО КОМЗ, г. Казань) [10].

Полученные результаты обработаны статистически в Excel с оценкой достоверности различий с помощью *t*-критерия Стьюдента и определением корреляционной связи.

При сравнении лабораторных и инструментальных показателей обеих групп больных между собой установлено, что в группе больных, в лечение которых была включена ЛТ, выявлены достоверно лучшие результаты следующих показателей: более значительное уменьшение СОЭ ( $p < 0,001$ ) снижение лейкоцитоза ( $p < 0,001$ ), которые коррелировали с  $\text{MOC}_{25}$  ( $r = -0,74$ ) и ( $r = -0,63$ ) соответственно, уменьшение концентрации общего билирубина, увеличение ПОС.

В группе больных с включением в комплекс лечения ЛТ уменьшение лейкоцитоза было в основном за счет уменьшения процентного содержания гранулоцитов (сегментоядерных с  $(64,74 \pm 0,6)\%$  до  $(61 \pm 0,9)\%$  ( $p < 0,001$ ) и палочкоядерных с  $(4,09 \pm 0,36)\%$  до  $(2,16 \pm 0,2)\%$  ( $p < 0,001$ ), при некотором увеличении процентного содержания лимфоцитов с  $(23,63 \pm 0,7)\%$  до  $(28 \pm 1,1)\%$  ( $p < 0,001$ ). В биохимических показателях выявлено уменьшение показателей тромботеста с  $4,67 \pm 0,1$  до  $4 \pm 0,1$  ( $p < 0,02$ ), фибриногена с  $4,91 \pm 0,2$  до  $3,87 \pm 0,3$  ( $p < 0,001$ ), содержания  $\beta$ -глобулинов с  $15,18 \pm 0,3$  до  $11,88 \pm 0,2$  ( $p < 0,05$ ), увеличение концентрации сывороточного железа, которое коррелировало с ОФВ<sub>1</sub> ( $r = -0,86$ ) и содержанием эозинофилов ( $r = -0,65$ ) и снижение концентрации хрома в сыворотке крови. Достоверно увеличились показатели функции внешнего дыхания: ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОВФ<sub>1</sub>, ПОС,  $\text{MOC}_{25}$ ,  $\text{MOC}_{50}$ ,  $\text{MOC}_{75}$ ,  $\text{COC}_{25-75}$ . При динамическом РКТ-обследовании отмечается полное разрешение пневмонического процесса.

В группе больных, получавших традиционную терапию, снижение лейкоцитоза происходило за счет уменьшения процентного содержания палочкоядерных гранулоцитов с  $(6,06 \pm 1,2)\%$  до  $(2,64 \pm 0,2)\%$  ( $p < 0,005$ ), при незначительном уменьшении сегментоядерных с  $(61,18 \pm 0,9)\%$  до  $(61,04 \pm 0,4)\%$  ( $p < 0,47$ ). Отмечено существенное увеличение процентного содержания лимфоцитов с  $(26,11 \pm 0,7)\%$  до  $(29,43 \pm 0,4)\%$  ( $p < 0,001$ ) и моноцитов с  $(4,44 \pm 0,2)\%$  до  $(4,96 \pm 0,1)\%$  ( $p < 0,01$ ). В биохимических показателях крови достоверной динамики не выявлено. Показатели функции внешнего дыхания изменились менее значительно: отмечено увеличение  $\text{MOC}_{25}$  и  $\text{COC}_{25-75}$ . Однако при проведении РКТ установлено, что пневмония полностью не разрешилась.

При анализе скоростных показателей NLC в мембране эритроцита в общей группе больных нами установлено, что под воздействием лазерного излучения происходит изменение проницаемости мембран в сторону понижения. Однако при изучении NLC при разделении больных на квартили установлено, что в каждом квартиле изменения проницаемости имеют свои особенности. Колебания могут быть как в сторону понижения так и увеличения. Причем отмечены переходы показателей проницаемости из квартиля в квартиль. Показатели проницаемости клеточных мембран до лечения составили  $280,84 \pm 7,78$ , после традиционного лечения —  $274,79 \pm 11,38$  и при включении в комплекс лечения ЛТ —  $(269,62 \pm 15,76)$  04 мкмоль  $\text{Li}$  на 1 л клеток в час. Нами установлено, что существенное снижение проницаемости наблюдаются у больных, находящихся в третьем квартиле.

Исследование МЦ проводилось всем больным пневмонией до и после лечения традиционной терапией и с включением в комплекс лечения ЛТ. Результаты выражались в конъюнктивальных индексах (КИ): внесосудистые изменения — КИ-1, сосудистые изменения — КИ-2, внутрисосудистые изменения — КИ-3, общий конъюнктивальный индекс — КИ-0, и сравнивались в обеих группах больных. Показатели МЦ представлены в табл. 1.

У больных пневмонией выявлены значительные изменения в периваскулярном отделе: очаги микрозастоя и инфильтрация — в 20% случаев, экстравазаты в виде свежих геморрагий и очажков гемосидероза — в 40% наблюдений. Сосудистые изменения также



**МЦ у больных пневмонией до и после лечения при традиционном лечении и при включении в комплекс лечения ЛТ (n=101)**

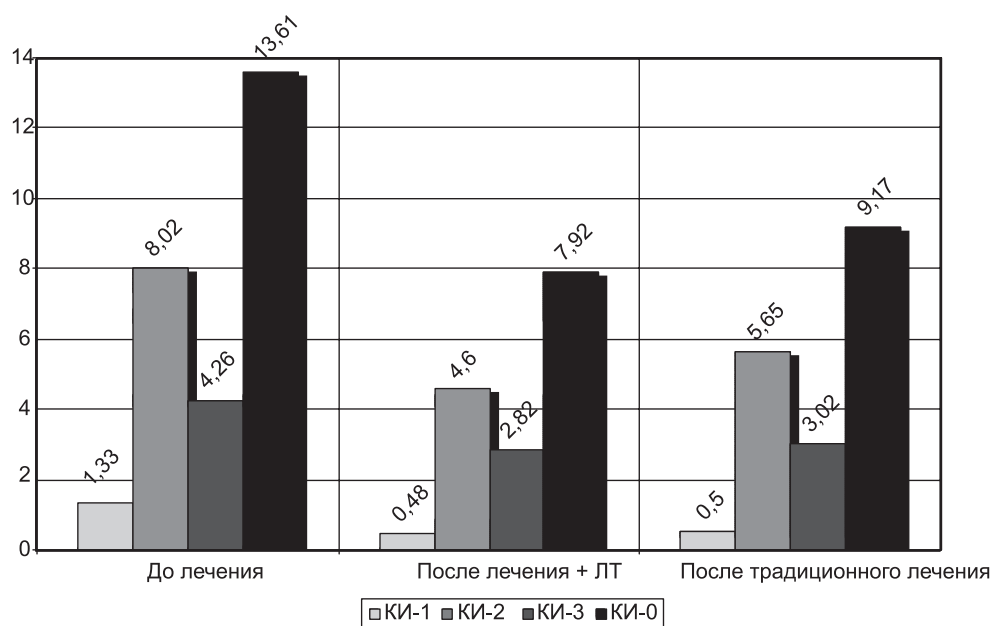
| Конъюнктивальный индекс | До лечения (1) | После традиционного лечения (2) | После лечения + ЛТ (3) | p (1:2) | p (1:3) | p (2:3) |
|-------------------------|----------------|---------------------------------|------------------------|---------|---------|---------|
| КИ-1                    | 1,33±0,07      | 0,50±0,07                       | 0,48±0,08              | <0,001  | <0,001  | <0,9    |
| КИ-2                    | 8,02±0,29      | 5,65±0,26                       | 4,60±0,19              | <0,001  | <0,001  | <0,001  |
| КИ-3                    | 4,26±0,12      | 3,02±0,14                       | 2,82±0,16              | <0,001  | <0,001  | <0,4    |
| КИ-0                    | 13,61±0,33     | 9,17±0,32                       | 7,92±0,27              | <0,001  | <0,001  | <0,01   |

были выраженными и преобладали в венулярном отделе микроциркуляторного русла (МЦР). Отмечалось увеличение диаметра венул с их атонией и неравномерностью калибра на протяжении. Увеличение соотношения венул к артериолам до 1:4 и 1:5 отмечалось в 44% случаев. В артериолярной части изменения не были столь существенными. Имело место увеличение числа функционирующих капилляров с их извитостью и аневризмированностью. Внутрисосудистые изменения также были значительными и выражались в замедлении кровотока, появлении качательных движений эритроцитов в капиллярах, посткапиллярных венулах. Бусообразный и штрихпунктирный кровоток определялся в магистральных венулах. Феномен Книзели в подавляющем большинстве случаев (66%) имел значение 2.2.К II-III. Характерным для пневмонии является увеличение числа функционирующих капилляров, расширение диаметра венул, их атония, неравномерность калибра. Полученные результаты, а также выявленная корреляционная зависимость нарушения гуморального иммунитета и МЦ в наших исследованиях ( $r=+0,3$ ) подтверждают концепцию, согласно которой МЦР является органом-мишенью, в котором осуществляются патологические процессы развития воспаления.

Материалы табл. 1 показывают, что при подсчете конъюнктивальных индексов у больных пневмонией выявляются нарушения во всех отделах МЦР, которые составляют 13,58±0,32, при этом внесосудистые изменения составили 1,32±0,07; сосудистые изме-

нения — 8,02±0,28; внутрисосудистые — 4,28±0,11. После проведенного лечения в группе больных с включением в комплекс ЛТ состояние МЦ достоверно улучшилось ( $p<0,001$ ) и составило 7,92±0,27, при этом внесосудистые изменения составили 0,48±0,08; сосудистые изменения — 4,60±0,16; внутрисосудистые — 2,82±0,16. Обследование больных, которым в комплекс лечения не была включена ЛТ (контрольная группа), показало, что состояние МЦ у них также значительно улучшилось ( $p<0,001$ ) и составило 9,17±0,32, при этом внесосудистые изменения составили 0,50±0,07; сосудистые изменения — 5,65±0,26; внутрисосудистые — 3,02±0,14.

В целях выявления степени влияния ЛТ на эффективность ее включения в комплекс лечения пневмонии нами проведен сравнительный анализ динамики МЦ в обеих группах больных. При этом установлено, что после проведенного лечения показатели МЦ при включении в комплекс лечения ЛТ составили: КИ-1 — 0,48±0,08; КИ-2 — 4,60±0,19; КИ-3 — 2,82±0,16 и КИ-0 — 7,92±0,27, тогда как при традиционном лечении эти показатели были следующими: КИ-1 — 0,50±0,07; КИ-2 — 5,65±0,26; КИ-3 — 3,02±0,14 и КИ-0 — 9,17±0,32. Состояние МЦ более существенно улучшается при включении ЛТ в комплекс лечения ( $p<0,01$ ) за счет сосудистого компонента МЦ ( $p<0,001$ ). Отличия между внесосудистым и внутрисосудистым отделами не были существенными ( $p<0,9$  и  $p<0,4$  соответственно). Указанные различия в динамике МЦ графически представлены на рисунке.



Сравнительные результаты показателей микроциркуляции у больных пневмонией до и после лечения, при традиционном лечении и при включении в комплекс лечения лазерной терапии

**Динамика содержания микроэлементов в сыворотке крови у больных пневмонией при включении в комплекс лечения ЛТ**

| МЭ норма, мкг/мл | Всего (n=35)   |                        | Мужчин (n=23)  |                        | Женщин (n=12)  |                        |
|------------------|----------------|------------------------|----------------|------------------------|----------------|------------------------|
|                  | До лечения (1) | После лечения + ЛТ (2) | До лечения (1) | После лечения + ЛТ (2) | До лечения (1) | После лечения + ЛТ (2) |
| Fe 1,7—2,2       | 1,37±0,1       | 1,82±0,1**             | 1,41±0,2       | 2,0±0,2*               | 1,33±0,2       | 1,54±0,1               |
| Sr 0,04—0,112    | 0,15±0,01      | 0,09±0,01***           | 0,17±0,04      | 0,08±0,01*             | 0,09±0,01      | 0,1±0,2                |
| Cr 0,017—0,075   | 0,06±0,003     | 0,04±0,004***          | 0,05±0,005     | 0,04±0,01              | 0,09±0,01      | 0,04±0,01**            |
| Zn 0,72—1,1      | 0,83±0,03      | 0,88±0,04              | 0,76±0,1       | 0,84±0,04              | 0,93±0,1       | 0,94±0,1               |
| Cu 0,6—1,5       | 1,01±0,02      | 0,9±0,1***             | 0,95±0,1       | 0,97±0,1               | 1,1±0,05       | 0,78±0,1**             |

Примечание: \* $p<0,05$ ; \*\* $p<0,01$ ; \*\*\* $p<0,001$ .

Таким образом, нами установлено влияние ЛТ преимущественно на сосудистый компонент МЦ при включении ее в комплекс лечения больных пневмонией.

При изучении динамики содержания МЭ в сыворотке крови больных пневмонией нами установлено, что у больных пневмонией содержание железа (Fe) и стронция (Sr) значительно отличается от нормальных величин. Так, при диапазоне колебаний содержания Fe у здоровых лиц от 1,7 до 2,2 мкг/мл при пневмонии содержание Fe в сыворотке крови было снижено до (1,37±0,1) мкг/мл. Концентрация Sr в сыворотке крови больных пневмонией была повышена до (0,15±0,01) мкг/мл при нормальных величинах, колеблющихся в диапазоне от 0,04 до 0,112 мкг/мл у здоровых лиц. Содержание меди (Cu), хрома (Cr) и цинка (Zn) не выходило за рамки популяционных норм. Мы также провели анализ динамики содержания МЭ у больных пневмонией раздельно у мужчин и женщин. Установлено, что концентрация МЭ имеет различия. Так, у мужчин содержание Fe снижено [(1,41±0,2) мкг/мл] в меньшей степени, чем у женщин [(1,33±0,1) мкг/мл], у мужчин значительно повышено содержание Sr [(0,17±0,04) мкг/мл], тогда как у женщин содержание Sr [(0,09±0,01) мкг/мл] — в пределах популяционной нормы. У женщин отмечено значительное повышение Cr до [(0,09±0,01) мкг/мл], тогда как у мужчин содержание Cr [(0,05±0,005) мкг/мл] — в пределах популяционной нормы. Содержание Zn оставалось в пределах популяционных норм. Содержание Cu в сыворотке крови значительно ( $p<0,001$ ) различалось в общей группе больных в основном за счет женщин ( $p<0,05$ ), однако эти колебания не выходили за пределы популяционных норм. После проведенного лечения с включением в комплекс ЛТ содержание всех изученных МЭ достигло нормальных показателей, за исключением содержания Fe в сыворотке крови у женщин, которое повысилось незначительно: с (1,33±0,2) до (1,54±0,1) мкг/мл. Полученные данные отражены в табл. 2.

**Выводы.** Результаты проведенного исследования показывают, что больные, получившие лазерную терапию, имеют лучшие показатели одних и тех же лабораторных анализов, а также и большее количество достоверных, положительных в динамике показателей. Нами установлено влияние ЛТ при включении ее в комплекс лечения больных пневмонией преимущественно на сосудистый компонент МЦ, на концентрацию МЭ в сыворотке крови и NLC в сторо-

ну понижения проницаемости клеточных мембран. Это позволяет говорить о том, что лазерная терапия является эффективным методом лечения данной патологии — пневмонии, и должна быть включена в комплекс ее лечения. С целью выявления лиц, которые лучше отвечают на терапию лазерным излучением, мы рекомендуем проводить исследование на скорость NLC и выяснение принадлежности к той или иной группы квартилей.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Александров, М.Т. Основы лазерной клинической биофотометрии / М.Т. Александров. — Сочи: Интермед, 1991. — 87 с.  
*Alexanderov, M.T. Osnovy lazernoi klinicheskoi biofotometrii / M.T. Alexanderov. — Sochi: Intermed, 1991. — 87 s.*
2. Амиров, Н.Б. Сравнительная оценка различных методов лазеротерапии при неспецифических заболеваниях легких / Н.Б. Амиров, С.А. Пигалова, И.И. Камалов [и др.] // Лазеры в Поволжье: тез. докл. 1-й Региональной конф. — Казань, 1997. — С.49—50.  
*Amirov, N.B. Sravnitel'naya ocenka razlichnykh metodov lazeroterapii pri nespetci-fichesqikh zabolevaniyakh legqikh / N.B. Amirov, S.A. Pigalova, I.I. Kamalov [i dr.] // Lazery v Povolzh'e: tez. docl. 1-i Regional'noi qonf. — Kazan', 1997, S.49—50.*
3. Барт, Б.Я. Улучшение качества жизни больных бронхиальной астмой при проведении профилактических курсов внутривенной лазерной терапии в поликлинических условиях / Б.Я. Барт, С.С. Соловьев, Н.В. Коснова, М.Г. Головкин // Проблемы лазерной медицины: материалы IV Междунар. конгр. — М.; Видное, 1997. — С.159.  
*Bart, B.Ia. Uluchshenie qachestva zhizni bol'nykh bronhial'noi astmoi pri provedenii profilakticheskikh qursov vnutrivvennoi lazernoi terapii v policlinicheskikh usloviakh / B.Ia. Bart, S.S. Solov'ev, N.V. Kosnova, M.G. Golovko // Problemy lazernoi meditsiny: materialy IV Mezhdunar. qongressa. — M.; Widnoe, 1997. — S.159.*
4. Гамалея, Н.Ф. К механизму биостимуляции. Лазерная и магнитолазерная терапия в медицине / Н.Ф. Гамалея, Е.Д. Шишко, Ю.В. Яниш [и др.]. — М., 1987. — С.57—60.  
*Gamaleia, N.F. K mehanizmu biostimuliatcii. Lazernaia i magnitolazernaia terapiia v meditsine / N.F. Gamaleia, E.D. Shishko, Iu.V. Ianish [i dr.]. — M., 1987. — S.57—60.*
5. Горбатенкова, Е.А. Фотореактивация ферментов — основной механизм терапевтического действия гелий-неонового лазера / Е.А. Горбатенкова, Н.В. Парамонов, И.В. Лукьященко // Применение лазеров в хирургии и медицине: материалы Междунар. симп. — М.: Наука, 1989. — С.280.  
*Gorbatenqova, E.A. Fotoreaqtivatcia fermentov — osnovnoi mehanizm terapevtiche-sqogo dei'stviia geliy'-neonovogo lazera / E.A. Gorbatenqova, N.V. Paramonov, I.V. Luq'ianshenko*

- // *Primenenie lazerov v hirurgii i meditsine: materialy` Mezhdunar. simp.* — М.: Nauka, 1989. — С.280.
6. *Елисеенко, В.И.* Низкоэнергетические лазеры в механизме стимуляции неспецифического иммунитета / В.И. Елисеенко, В.Д. Баскин, Н.В. Балух // *Проблемы лазерной медицины: материалы IV Междунар. конгр.* — М.; Видное, 1997. — С.151—153.  
*Eliseenko, V.I.* Nizkoe`nergeticheskie lazery` v mehanizme stimulatsii nespetsificheskogo immuniteta / V.I. Eliseenko, V.D. Basqin, N.V. Baliukh // *Problemy` lazernoi` meditsiny` : materialy` IV mezhdunar. qongr.* — М.; Vidnoe, 1997. — С.151—153.
  7. *Илларионов, В.Е.* Основы лазерной терапии / В.Е. Илларионов. — М.: Инотех-прогресс, 1992. — С.123.  
*Illarionov, V.E.* Osnovy` lazernoi` terapii / V.E. Illarionov. — М.: Inotekh-progress, 1992. — С.123.
  8. *Козлов, В.И.* Лазеротерапия / В.И. Козлов, В.А. Буйлин. — М., 1993.  
*Kozlov, V.I.* Lazeroterapiia / V.I. Kozlov, V.A. Bui`lin. — М., 1993.
  9. *Корочкин, И.М.* Неинвазивное применение излучения низкоинтенсивного гелий-неонового лазера для лечения острых пневмоний: метод. рекомендации / И.М. Корочкин, Г.М. Капустина, В.Л. Наминов. — М., 1989.  
*Korochqin, I.M.* Neinvazivnoe primeneniye izlucheniia nizkointensivnogo geliy`-neonovogo lazera dlia lecheniia ostry`kh pnevmonii` : metod. rekomendatsii / I.M. Korochqin, G.M. Kapustina, V.L. Naminov. — М., 1989.
  10. *Ослопов, В.Н.* Значение мембранных нарушений в развитии гипертонической болезни: дис. ... докт. мед. наук / В.Н. Ослопов. — Казань, 1995. — 492 с.  
*Oslopov, V.N.* Znachenie membranny`kh narushenii` v razvitii gipertonicheskoi` bolezni: dis. ... doqt. med. nauq / V.N. Oslopov. — Kazan`, 1995. — 492 s.
  11. *Плужников, М.С.* Основные пути развития «лазерной медицины» в нашей стране / М.С. Плужников // *Новые медицинские технологии.* — М., 1999. — С.1—5.  
*Pluzhnikov, M.S.* Osnovny`e puti razvitiia «lazernoi` meditsiny` » v nashei` strane / M.S. Pluzhnikov // *Novy`e meditsinskie tekhnologii.* — М., 1999. — С.1—5.
  12. *Плетнев, С.Д.* Лазеры в клинической медицине / С.Д. Плетнев. — М.: Медицина, 1996. — С.482.  
*Pletnev, S.D.* Lazery` v klinicheskoi` meditsine / S.D. Pletnev. — М.: Meditsina, 1996. — С.482.
  13. *Хамитов, Р.Ф.* Клинические рекомендации по диагностике и лечению внебольничных пневмоний у взрослых: монография / Р.Ф. Хамитов, А.А. Визель, Н.Б. Амиров, М.В. Потапова, Г.В. Лысенко. — Казань, 2011. — 99 с.  
*Hamitov, R.F.* Clinicheskije rekomendatsii po diagnostike i lecheniiu vnebol`nichny`kh pnevmonii` u vzrosly`kh: monografiia / R.F. Hamitov, A.A. Wizel`, N.B. Amirov, M.V. Potapova, G.V. Ly`senko Kazan`, 2011. — 99 s.
  14. *Щегольков, А.М.* Лазеротерапия в пульмонологии / А.М. Щегольков, Л.М. Клячкин, В.П. Ярошенко, И.Л. Клячкин // *Пульмонология.* — 2000. — № 4. — С.11—17.  
*Shchegol`qov, A.M.* Lazeroterapiia v pul`monologii / A.M. Shchegol`qov, L.M. Cliachqin, V.P. Iaroshenko, I.L. Cliachqin // *Pul`monologija.* — 2000. — № 4. — С.11—17.
  15. *Gritten.* Laser et medcin. Introduction / Gritten, P. Franchiman // *Rev. med. Liege.* — 1987. — Vol. 42, № 6. — P.213—215.
  16. *Keptesz, I.* Hypothetical Phisical Model for Laser Biostimulation / I. Keptesz, M. Fenyo, E. Mester, I. Bathory // *Optics and Laser Technology.* — 1982. — № 1. — P.31—32.
  17. *Parlato, Y.* Superoxide dismutase activiti in the skin of rats irradiqtete by He-Ne laser / Y. Parlato, Y. Cimmino, E. de Vendittis [et al.] // *Experientia.* — 1983. — Vol. 39, № 7. — P.750—751.

© Шаймуратов Р.И., Михопарова О.Ю., Фролова Э.Б., 2012

УДК 616.24-073.173

## **ЗАЧЕМ БОДИ ВОПУ? РОЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ ФУНКЦИИ ДЫХАНИЯ В ПРАКТИКЕ ВРАЧА ОБЩЕЙ ПРАКТИКИ**

**РУСТЕМ ИЛЬДАРОВИЧ ШАЙМУРАТОВ**, ординатор кафедры фтизиопульмонологии

ГОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ,

Казань, 420012, ул. Бутлерова, 49, e-mail: russtem@gmail.com

**ОЛЬГА ЮРЬЕВНА МИХОПАРОВА**, начальник кабинета функциональной диагностики Клинического госпиталя

МСЧ МВД по РТ, e-mail: olga-mihoparova@rambler.ru

**ЭЛЬВИРА БАКИЕВНА ФРОЛОВА**, заместитель главного врача по лечебной части Клинического госпиталя

МСЧ МВД по РТ, e-mail: frolova.67@mail.ru

**Реферат.** В статье описываются основные принципы и методы исследований функции дыхания, особенности исследований функции дыхания методами бодиплетизмографии, измерения диффузионной способности легких. Подробно изложен алгоритм чтения протоколов исследования и интерпретации показателей. Показаны возможности диагностики обструктивных заболеваний на примере бодиплетизмографического исследования с пробой бронхолитиком.

**Ключевые слова:** бодиплетизмография, диффузионная способность легких, ДСЛ.

## **ROLE OF WHOLE BODY PLETHYSMOGRAPHY IN PRACTICE OF GENERAL PRACTITIONER**

**RUSTEM I. SHAYMURATOV**, resident of phthiopulmonology chair, Kazan State Medical University, 420012, Kazan, Butlerova str. 49, e-mail: russtem@gmail.com

**OLGA YU. MIKHOPAROVA**, chief of an office of functional diagnostics of clinical hospital, e-mail: olga-mihoparova@rambler.ru

**ELVIRA B. FROLOVA**, assistant to the head physician by a medical part of clinical hospital, e-mail: frolova.67@mail.ru

**Abstract.** This article describes the basic principles and methods of research in respiratory function, especially whole body plethysmography and lung diffusion capacity measurements. Interpretation of the study protocol is described in details. The possibilities of diagnosing obstructive pulmonary diseases are demonstrated in an example of whole body plethysmography study with a bronchodilator.

**Key words:** whole body plethysmography, lung diffusion capacity, DLCO.

**З**ачем была написана эта статья? «Объем теоретических знаний и фактического материала вырос настолько, что для его освоения и использования в работе, для организации методической постановки исследований, интерпретации полученных данных, а тем более для совершенствования и дальнейшего развития клинической физиологии дыхания требуются специально подготовленные научные работники. Число их в настоящее время сравнительно невелико, а потребности в использовании инструментальных методов исследования дыхания в прикладном плане настолько велики, что к ним прибегает все большее число специалистов различных клинических областей. Здесь возникают значительные трудности, поскольку освоение всего объема специальных знаний практически недоступно широкому кругу врачей, так или иначе использующих данные инструментального исследования дыхания в своей повседневной практической деятельности, а также в научной работе». Цитата приведена из книги «Руководство по клинической физиологии дыхания» под редакцией Л.Л. Шика и Н.Н. Канаева [1], опубликованной в 1980 г. С тех пор прошло уже более 30 лет, однако интерпретация показателей по-прежнему вызывает вопросы у клиницистов. Весь «объем специальных знаний» мы рассматривать в

этой статье не будем, а постараемся объяснить именно ключевые практические моменты.

Авторам данной статьи часто приходится объяснять принципы и методы исследований функции дыхания клиницистам. Все врачи безоговорочно признают ценность и информативность электрокардиографических методов, однако ценность исследования функции дыхания оставляет у них сомнения. Более того, когда мы спрашиваем по ходу занятия у врачей-интернов, ординаторов, курсантов «Какое на ваш взгляд исследование является наиболее сложным для интерпретации?» большинство склоняется в пользу ФВД. Мы потратим немного времени читателей для того, чтобы сравнить ЭКГ и ФВД. У любого исследования существует два этапа: регистрация показателей и интерпретация. Для регистрации ЭКГ достаточно правильно наложить электроды, тогда как для исследования функции дыхания нужна полная кооперация врача и пациента. Для максимально информативного результата необходимо поработать с пациентом, объяснить принципы измерения и научить его правильно выполнять дыхательные маневры. Следующий этап — интерпретация полученных данных. Интерпретация ЭКГ сложна, ЭКГ позволяет изучить следующие функции сердца: автоматизм, проводимость, возбудимость, рефрактерность



и аберрантность. Комбинации нарушений этих функций могут быть самыми разнообразными. Функция внешнего дыхания измеряет всего два показателя — объем легких и скорость движения воздуха. Изменения этих функций позволяют нам выявить *всего два синдрома* — обструктивный и рестриктивный, а также их сочетание. *Третий синдром* — снижение диффузионной способности легких — самый объективный, он позволяет судить о состоянии альвеолярно-капиллярной мембраны (аппаратура для данного метода исследования в основном встречается в специализированных центрах). Для полноценной интерпретации ЭКГ врачу нужно быть *в тонусе* — смотреть не менее 5 кардиограмм в день (иначе все легко забывается). Зная отличия обструктивного и рестриктивного синдромов можно без труда оценить показатели функции дыхания у любого пациента. Логично, что три синдрома интерпретировать и заполнить гораздо легче, чем разнообразие патологий, которые можно увидеть на кардиограммах.

Таким образом, по сравнению с ЭКГ исследование функции дыхания труднее выполнять, легче интерпретировать, а информативность метода применительно к состоянию дыхательной системы *сопоставима* с информативностью ЭКГ применительно к сердечно-сосудистой системе.

### **Задачи функциональной диагностики органов дыхания [2]**

#### **1. Диагностика:**

- объективное влияние заболеваний на функциональное состояние легких;
  - объективные изменения функционального состояния легких;
  - при первичном обследовании и наличии определенных клинических проявлений (одышка, кашель, свистящее дыхание, изменение перкуторного тона и характера дыхания, выявления хрипов и др.);
  - определение риска развития заболевания легких (у курильщиков, работников вредных производств, при работе с определенным типом напряжений);
  - определение операционного риска;
  - оценка прогноза заболевания;
  - оценка состояния здоровья.
- 2. Динамическое наблюдение (мониторинг):**
- оценка эффективности терапевтических мероприятий;
  - оценка динамики развития заболеваний (легочной, сердечно-сосудистой, нервно-мышечной системы);
  - оценка воздействий пребывания во вредных условиях или контактов с вредными веществами;
  - оценка эффективности реабилитационных программ.

#### **3. Экспертная оценка:**

- временной утраты трудоспособности;
- пригодности к работе в определенных условиях;
- трудоспособности.

#### **4. Оценка здоровья населения:**

- эпидемиологические исследования;
- сравнение здоровья населения в разных географических, климатических и прочих условиях;
- массовые обследования.

### **Какие функции легких измеряются**

**1. Статические объемы легких** (общая емкость легких, объемы вдоха и выдоха, жизненная емкость легких).

**2. Проведение быстрых вентиляционных маневров** (форсированный вдох или выдох) позволяет вычислить так называемые динамические легочные объемы, а также форсированные инспираторные и экспираторные потоки (спирометрия). Однако скоростные показатели лишь косвенно характеризуют состояние бронхиальной проходимости, поскольку их снижение может быть обусловлено действием внелегочных причин. Поэтому корректным показателем оценки состояния проходимости бронхов является только бронхиальное сопротивление.

**3. Сопротивление дыхательных путей** (или бронхиальное сопротивление). Если первые два показателя измеряются с помощью спирометра, то показатель бронхиального сопротивления можно измерить только с помощью бодиплетизмографии. Этот показатель в большей степени отражает сужение внеторакальных или крупных дыхательных путей, чем мелких периферических бронхов. Чем больше сопротивление, тем более выражено сужение дыхательных путей. Измерение сопротивления может быть информативным у пациентов, которые не могут выполнить полноценный маневр форсированного выдоха. Этот показатель более чувствителен при оценке обратимости нарушений в пробе с бронхолитиком.

**4. Измерение остаточного объема легких.** Обычной спирометрией остаточный объем определить невозможно, так как этот объем невозможно выдохнуть. Роль остаточного объема в норме — предотвратить коллапс или спадание легких. Напротив, при увеличении общей емкости легких, остаточного объема легких или их соотношения можно заподозрить у пациента наличие эмфиземы, тяжелой бронхиальной астмы, а также оценить выраженность гиперинфляции (перераздувания) легких. При увеличении остаточного объема можно заподозрить наличие эмфизематозных «воздушных ловушек» — невентилируемых, однако наполненных воздухом участков легких, при которых происходит снижение полезного объема легких.

**5. Измерение диффузионной способности легких (ДСЛ—DLCO)** — это оценка диффузионной способности альвеолярно-капиллярной мембраны, где DLCO (diffusion capacity of the lung for CO) — диффузионная способность легких по угарному газу (CO).

### **Какие приборы и методы используются для исследования функции дыхания**

**1. Спирометры.** Спирометрия в широком понимании этого слова — это оценка вентиляционной функции путем измерения вдоха и выдоха. Если самые первые спирометры представляли собой емкости с водяным затвором, то сейчас существуют большое разнообразие приборов. Основное их отличие в датчиках регистрации потоков дыхания.

**2. Бодиплетизмографы.** Бодиплетизмография (англ. *body* — тело + греч. *plethysmos* — наполнение, увеличение + *graphō* — писать, изображать) — это метод, позволяющий определять все статические объемы (общую емкость легких, объемы вдоха и выдоха, жизненную емкость легких) и емкость легких, в том числе те, которые не определяются спирографией. Для этого все измерения проводятся в относительно герметичной кабине с заданным объемом. Пациент, как и при обычной спирометрии, дышит в мундштук, плотно обхватывая его губами, нос при этом закрыт носовым зажимом. В процессе выполнения пациен-

**Границы нормы и градации отклонения показателей внешнего дыхания по Л.Л. Шику и Н.Н. Канаеву, 1980**  
(значения показателей в процентах к должным величинам)

| Показатель       | Норма    | Условная норма | Умеренные | Значительные | Резкие   |
|------------------|----------|----------------|-----------|--------------|----------|
| ЖЕЛ              | Более 90 | 85—90          | 70—84     | 50—69        | Менее 50 |
| ОФВ <sub>1</sub> | Более 85 | 75—85          | 55—74     | 35—54        | Менее 35 |

том дыхательных маневров происходит измерение сразу нескольких показателей — давление в кабине, давление в полости рта + известный объем кабины. Таким образом, измеряется весь внутригрудной объем газа, что дает информацию об остаточном объеме легких — объеме воздуха, остающимся в легких после максимально глубокого выдоха.

3. Измерение диффузионной способности легких — это оценка газообменной функции легких. Метод основан на вдыхании смеси газов: пациент делает глубокий вдох газовой смеси [чаще всего воздух, гелий и окись углерода (СО) в очень низких, безвредных для организма концентрациях], задерживает дыхание на 10 с (в это время происходит проникновение газов через альвеоларно-капиллярную мембрану в кровь) и затем выдыхает в газоанализатор. Метод прост и не имеет противопоказаний. Следует отметить, что у курильщиков и у пациентов, подвергающихся профессиональному воздействию окиси углерода на рабочем месте, отмечается остаточное напряжение СО в смешанной венозной крови, что может привести к ложно заниженным значениям.

Исследование диффузии применяется у больных рестриктивными и обструктивными заболеваниями, главным образом, для диагностики эмфиземы или легочного фиброза; у больных с интерстициальными заболеваниями легких и заболеваниями легочных сосудов. Согласно рекомендациям европейского респираторного общества и американского торакального общества, в соответствии с показателями диффузионной способности легких назначается лечение некоторых диссеминированных заболеваний легких (например, саркоидоза).

Метод позволяет оценить альвеоларный объем, т.е. фактически вентилируемый объем, и DLCO — показатель работы альвеоларно-капиллярной мембраны.

Таким образом, бодиплетизмография и метод исследования диффузионной способности легких вместе позволяют осуществлять диагностику заболеваний органов дыхания на высоком уровне; отслеживать динамику заболевания, корректировать объемы терапии; планировать объем оперативных вмешательств на легких, в том числе и при трансплантации легких; осуществлять дифференциальную диагностику одышки, в том числе и при сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваниях.

### Как читать протоколы исследований

Каждый протокол исследования состоит минимум из трех колонок цифр:

1. Прогнозируемые или должные величины (они рассчитываются исходя из табличных данных в зависимости от массы тела, роста, возраста и пола пациента). На настоящий момент все приборы (спирометры) рассчитывают эти показатели автоматически. Врачу необходимо только ввести данные пациента. Эти данные рассчитываются в абсолютных величинах (*литрах*).

2. Данные, полученные в процессе исследования, — результат работы дыхания пациента. Эти данные тоже выдаются в абсолютных величинах (*литрах*).

3. Отношения полученных величин к должным величинам рассчитываются на 100%. Это *относительные величины*. Следует отметить, что в функциональной диагностике дыхания все показатели рассчитываются на 100%. Чем ближе показатель к 100%, тем ближе данные пациента соответствуют норме (кроме бронхиального сопротивления, если показатель выше 100% значит состояние пациента хуже). Градации отклонения показателей рассмотрены в *табл. 1*. Градации отклонения ОФВ<sub>1</sub> можно применять ко всем скоростным и объемным показателям. Градации отклонений диффузионной способности легких указаны в *табл. 2* (данные ATS/ERS Task Force: Standardization of lung function testing 2005).

Таблица 2

**Интерпретация DLCO согласно стандартам Американского и Европейского респираторных обществ**

| Степень изменения | DLCO, % |
|-------------------|---------|
| Высокая           | >140    |
| Нормальная        | 81—140  |
| Легкое снижение   | 61—75   |
| Среднее           | 41—60   |
| Тяжелое           | <40     |

### Как интерпретировать протоколы исследований [3]

Существуют несколько типичных паттернов отклонений от нормы результатов тестов легочной функции, основанных на измерении объемной скорости воздушного потока и объема легких (*табл. 3*). При рестриктивном паттерне главным патофизиологическим механизмом

Таблица 3

**Типичные показатели вентиляционной функции при обструкции и рестрикции [3]**

| Показатель             | Рестрикция | Обструкция          |                      |
|------------------------|------------|---------------------|----------------------|
|                        |            | Умеренные нарушения | Выраженные нарушения |
| ФЖЕЛ                   | ↓↓         | N                   | ↓                    |
| ОФВ <sub>1</sub>       | ↓↓         | ↓                   | ↓↓                   |
| ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ | N          | ↓                   | ↓↓                   |
| СОС <sub>25—75</sub>   | ↓↓         | ↓                   | ↓↓                   |
| ФОЕЛ                   | ↓          | N                   | ↑                    |
| ОО                     | ↓          | N                   | ↑                    |
| ОЕЛ                    | ↓          | N                   | ↑                    |

является ограниченное расправление легких, что проявляется снижением легочных объемов и уменьшением движущей силы экспираторного потока. Однако сопротивление дыхательных путей остается в норме. Спирометрия выявляет уменьшение форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) и объема выдоха за первую секунду ( $ОФВ_1$ ), но сохраняется  $ОФВ_1/ФЖЕЛ\%$  (индекс Генслера). Из-за снижения объема легких абсолютная объемная скорость воздушного потока также снижена, на что указывает низкая величина  $ОФВ_1/ФЖЕЛ\%$ . Объемы легких, включая функциональную остаточную емкость легких (ФОЕЛ), уменьшены, что дает картину «сморщенного легкого». Примеры рестриктивных заболеваний — это фиброзирующий альвеолит, саркоидоз, диффузные болезни соединительной ткани, заболевания плевры, заболевания стенки грудной клетки, нервно-мышечные заболевания.

Обструктивный паттерн характеризуется снижением объемной скорости воздушного потока,  $ОФВ_1/ФЖЕЛ\%$ , средняя объемная скорость на участке 25—75% выдоха ( $СОС_{25-75}$ ) снижена. ФЖЕЛ обычно в норме или снижена в зависимости от влияния патологического процесса на другие легочные объемы. В случае умеренной обструкции, как при бронхиальной астме средней тяжести, FVC может быть сохранена, хотя спирометрические данные указывают на обструкцию ( $ОФВ_1/ФЖЕЛ\%$  снижено). При более выраженной обструкции, свойственной тяжелой эмфиземе, захват воздуха и значительная утрата эластической отдачи легких вызывают рост ОО и ФЖЕЛ. Следовательно, ФЖЕЛ уменьшена, ФОЕЛ может быть увеличена, а общая емкость легких (ОЕЛ) нормальна или увеличена. Отношение ОО к ОЕЛ превосходит нормальное значение (0,3). Примеры обструктивных заболеваний — это ХОБЛ и бронхиальная астма.

После спирометрии измерение диффузионной способности легких — наиболее используемый из тестов исследования легочной функции. В Европе ДСЛ называется трансфер-фактором для оксида углерода, так как тест исследует способность легких к переносу газа из вдыхаемого воздуха к эритроцитам, проходящим через легочные капилляры. Тест исследования ДСЛ удобен, а маневр, выполняемый пациентом, достаточно прост.

Существует ряд показаний к проведению теста. В то же время противопоказания и побочные эффекты практически отсутствуют. Однако в тех случаях, когда ЖЕЛ составляет приблизительно < 1,5 л, большинство приборов не дают возможности измерить ДСЛ. Кроме того, для получения корректных данных у больных, получающих кислородотерапию, она должна быть отменена, по меньшей мере, за 15 мин до теста и во время его проведения. Диапазон нормальных значений для ДСЛ широк. Поэтому для повышения чувствительности контроля эффективности терапии представляется более правильным провести исходный тест исследования ДСЛ, по сравнению с которым будут оцениваться другие исследования.

При обструктивных заболеваниях ДСЛ наиболее часто применяют для дифференциальной диагностики бронхиальной обструкции и эмфиземы у курильщиков или бывших курильщиков. ДСЛ представляет очень хорошим маркером степени выраженности анатомической эмфиземы у курильщиков с обструктивными вентиляционными проявлениями. Низкие показатели ДСЛ высоко коррелируют ( $r > 0,85$ ) с низкой средней плотностью легочной ткани на КТ легких и степенью

анатомической эмфиземы. Курильщики с проявлениями бронхиальной обструкции и нормальными показателями ДСЛ обычно имеют хронический «обструктивный» бронхит, но не эмфизему. Больные бронхиальной астмой с обструктивными проявлениями демонстрируют нормальные или повышенные показатели ДСЛ.

Другая область применения исследования легочной диффузии — выявление слабо выраженных (легких или доклинических) интерстициальных заболеваний легких (ИЗЛ) у пациентов с высокой степенью риска развития заболевания (например, саркоидоз, стадия 1, экзогенный аллергический альвеолит); радиационные поражения; ЛС, обладающие токсическим легочным эффектом (амиодарон, блеомицин, нитрофурантоин); трансплантация легких или костного мозга; ВИЧ-инфекция и высокий риск инфицирования *Pneumocystis pneumoniae*. ДСЛ помогает в дифференциальной диагностике рестрикции, проявляющейся снижением легочных объемов (ОЕЛ или ЖЕЛ). Нормальная ДСЛ характерна для внелегочных причин рестрикции (например, ожирение, плевральный выпот или утолщение плевры, нейромышечная слабость, кифосколиоз). Изменения последующих значений ДСЛ по сравнению с исходными у пациентов, получающих терапию по поводу ИЗЛ, является более чувствительным показателем улучшения или ухудшения (по сравнению с легочными объемами ОЕЛ или ЖЕЛ).

У курильщиков показатели диффузии существенно ниже, чем у некурящих. Этот фактор необходимо учитывать при интерпретации (например, в ситуациях, когда оценивается влияние различных факторов, скажем, воздействие асбеста). Поскольку снижение диффузионной способности не так велико у бывших курильщиков, как у курящих в настоящее время, снижение ДСЛ у последних не может быть отнесено только за счет эмфиземы.

Нарушения, при которых ДСЛ выше нормы (обычно более 140% от должного), включают следующие состояния: полицитемия, выраженное ожирение, бронхиальная астма, легочное кровотечение, внутрисердечный шунт «слева-направо», начальная недостаточность левого сердца (вследствие повышения объема крови в легочных капиллярах), нагрузка, выполненная непосредственно перед проведением теста (вследствие повышенного сердечного выброса) [4].

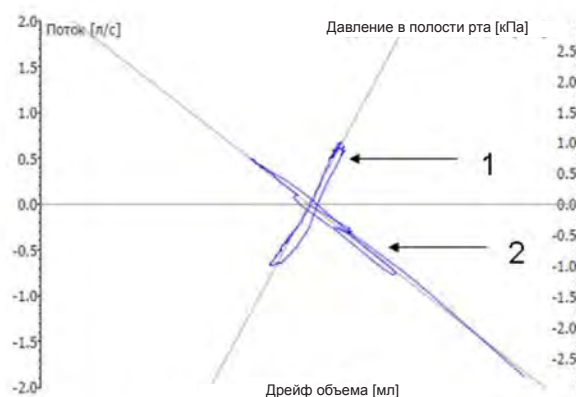
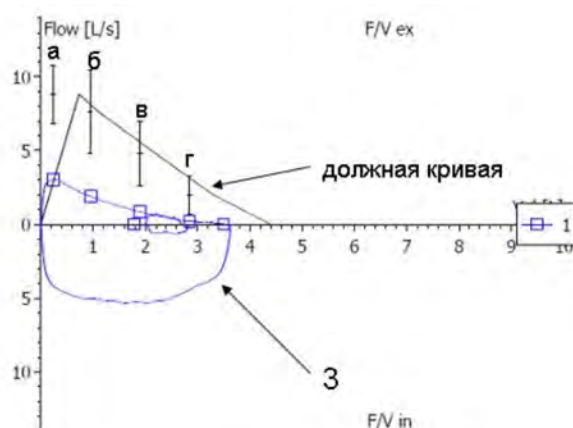
Нормальные показатели спирометрии при сниженной ДСЛ могут быть признаком анемии, патологии сосудов легких, ранних стадий интерстициальных заболеваний легких или ранних стадий эмфиземы. Если на фоне рестрикции определяется нормальная ДСЛ — возможна патология стенки грудной клетки или нейромышечные расстройства, если она повышена — интерстициальные заболевания легких.

Низкая ДСЛ при сохраненных или уменьшенных легочных объемах может наблюдаться при саркоидозе, интерстициальных заболеваниях легких, пневмофиброзе, хронической эмболии легких, первичной легочной гипертензии, других заболеваниях сосудов легких [5].

#### **Анализ показателей бодиплетизмографии на примере пробы с бронхолитиком у больного ХОБЛ**

На рис. 1 приведен пример протокола бодиплетизмографии больного ХОБЛ до введения бронхолитика. Для того чтобы оценить показатели, необходимо в первую очередь обратить внимание на петли брон-





|               |           |       |       |       |                            |
|---------------|-----------|-------|-------|-------|----------------------------|
| SR eff        | [kPa*s]   | 1.18  | 1.93  | 164.4 | Бронхиальное сопротивление |
| R eff         | [kPa*s/L] | 0.30  | 0.40  | 134.8 |                            |
| R tot         | [kPa*s/L] | 0.30  | 0.46  | 154.2 |                            |
| OO            | [L]       | 2.01  | 3.34  | 165.9 | Статические показатели     |
| ОЕЛ           | [L]       | 6.66  | 7.13  | 107.0 |                            |
| RV % TLC      | [%]       | 31.51 | 46.83 | 148.6 |                            |
| ФЖЕЛ          | [L]       | 4.40  | 3.49  | 79.5  | Динамические показатели    |
| ОФВ1          | [L]       | 3.60  | 1.78  | 49.4  |                            |
| ОФВ 1 % ФЖЕЛ  | [%]       |       | 50.86 |       |                            |
| FEV 1 % VC IN | [%]       | 79.11 | 46.88 | 59.3  |                            |
| ПОС           | [L/s]     | 8.78  | 3.01  | 34.3  |                            |
| МОС 25        | [L/s]     | 7.62  | 1.88  | 24.7  |                            |
| МОС 50        | [L/s]     | 4.77  | 0.84  | 17.6  |                            |
| МОС 75        | [L/s]     | 1.98  | 0.19  | 9.8   |                            |
| СОС 75/25     | [L/s]     | 4.10  | 0.60  | 14.6  |                            |

Рис. 1. Протокол бодиплетизмографии до введения бронхолитика: 1 — петля бронхиального сопротивления; 2 — петля ITGV; 3 — петля «поток-объем», P (predicted) — должные величины; A1 — показатели, полученные от пациента (в режиме сравнения нескольких протоколов выводятся данные нескольких исследований, тогда появятся показатели A2, A3 и т.д.); % (A1/P) — отношения полученных величин к должным величинам рассчитываются на 100%; а — пиковая объемная скорость (ПОС, ПСВ); б — мгновенная объемная скорость на участке петли от 25% выдоха (МОС<sub>25</sub>); в — МОС<sub>50</sub>, г — МОС<sub>75</sub>

хиального сопротивления и петлю ITGV (графики 1 и 2 на рис. 1 слева). В данном случае мы видим несимметричную петлю бронхиального сопротивления с выраженным утолщением в нижней части. Такая форма петли характерна для повышенного бронхиального сопротивления. По наклону петли ITGV (intrathoracical gas volume) рассчитывается объем внутригрудного объема газа. Объем внутригрудного газа рассчитывается автоматически, график этой петли необходим скорее врачу функциональной диагностики для оценки правильности выполнения маневра измерения ITGV, чем врачу-клиницисту.

Третий график — график петли «поток-объем» отображает зависимость скорости потока (ось Y — ордината) от объема выдыхаемого воздуха (ось X — абсцисса). Диаграммой отображена должная кривая, график под ней отображает маневр форсированного выдоха пациентом. Можно сразу же сделать вывод, что на рис. 1 петля «поток-объем» пациента намного ниже, чем должная кривая.

После оценки графических данных необходимо оценить цифровые данные. Первые три строки протокола — это показатели бронхиального сопротивления. SR eff — специфическое эффективное сопротивление, R eff — эффективное сопротивление, R tot — общее сопротивление дыхательных путей. Эти три показателя

отображают изменение одного и того же показателя — сопротивления дыхательных путей и оценивают один и тот же график — петлю бронхиального сопротивления, но тремя разными способами. R eff — более чувствительно на уровне крупных бронхов, R tot чувствительно до периферических дыхательных путей, а показателем SR eff можно пользоваться даже если не был определен объем внутригрудного газа. Мы не будем останавливаться подробно на этих способах, отметим лишь, что показываться этими данными нужно *отдельно вместе* с показателями петли «поток-объем». На рис. 1 мы видим, что показатели сопротивления превышают 100%, значит, поток воздуха встречает на своем пути сопротивление (проходимость дыхательных путей нарушена).

Следующие три строки — это показатели остаточного объема (ОО), общей емкости легких (ОЕЛ) и отношения ОО к ОЕЛ. Мы видим, что остаточный объем повышен почти на 1,3 л (3,34—2,01) в абсолютных величинах и составляет 165% от нормы (при нормальных значениях не более 130%). Общая емкость легких также выше нормы — 107%. Учитывая показатель ОО, можно сделать вывод о том, что общая емкость легких повышена за счет остаточного объема. Остаточный объем в данном случае увеличен за счет «воздушных ловушек» — неполного опорожнения альвеол при



выдохе. Объем остаточного воздуха «крадет» часть общей емкости легких из объема вдоха. То есть происходит перераздувание легких за счет дополнительного объема, а емкость вдоха при этом ограничивается. Такие изменения характерны для больных эмфиземой легких.

Последние ряды чисел — это показатели динамических объемов легких (или объемных скоростей). Для их оценки воспользуемся табл. 2 и 3. Форсированная емкость легких (ФЖЕЛ) в пределах нормы; объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ<sub>1</sub>) — значительное снижение; ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ (индекс Генслера) — значительное снижение; пиковая объемная скорость (ПОС или ПСВ — пиковая скорость выдоха); показатели МОС<sub>25</sub>, МОС<sub>50</sub>, МОС<sub>75</sub> (МОС — мгновенная объемная скорость на участке 25, 50 и 75% выдоха); СОС<sub>75–25</sub> — резкое снижение (СОС<sub>75–25</sub> — средняя объемная скорость на участке 25–75% от выдоха). Таким образом, можно сделать вывод: у пациента выраженные обструктивные нарушения.

После снятия контрольной пробы пациент принимает бронхолитик. Оценим изменения показателей функции дыхания (рис. 2).

В динамике видно, что петли бронхиального сопротивления стали симметричны без выраженных утолщений, что подтверждается снижением показателей бронхиального сопротивления примерно на 60% от исходных величин. Согласно этим данным бронхолитик сработал — гладкие мышцы бронхов расслабились, бронхоспазм снят, просвет дыхательных путей увеличился. Остаточный объем немного уменьшился — 160% против 165%. Но петля «поток-объем»

стала заметно меньше предыдущей, что подтверждается числовыми данными скоростей. Показатели объемных скоростей ухудшились, что противоречит улучшенным показателям сопротивления. Почему так произошло? Пациенту стало хуже? Как оценить эти противоречивые данные? Для решения этих вопросов нужно вспомнить, что для получения показателей бронхиального сопротивления кооперации больного не требуется, поэтому нужно в первую очередь обращать внимание на показатели бронхиального сопротивления как на наиболее объективные. Потом следует выяснить причину, по которой пациент не смог выполнить маневр форсированной спирометрии. Это может быть усталость или небрежное отношение к процедуре. В данном случае причиной стало то, что пациент не смог субъективно оценить свое состояние. Несмотря на то что бронхолитик подействовал, пациент прилагал такие же усилия (даже меньшие), как и до введения бронхолитика. Была проведена беседа с пациентом, мы объяснили, что такое бронхиальное сопротивление, показали графики, цифры. Это возымело эффект сразу. На рис. 3 представлен протокол бодиплетизмографии после беседы. Достоверно снизились показатели бронхиального сопротивления, остаточного объема; показатели объемных скоростей повысились. Прирост ОФВ<sub>1</sub> составил 15% — проба положительная.

**Заключение. Особенности бодиплетизмографии и диффузионной способности легких и использования показателей**

1. Измерение бронхиального сопротивления происходит без участия пациента. Не все пациенты способны

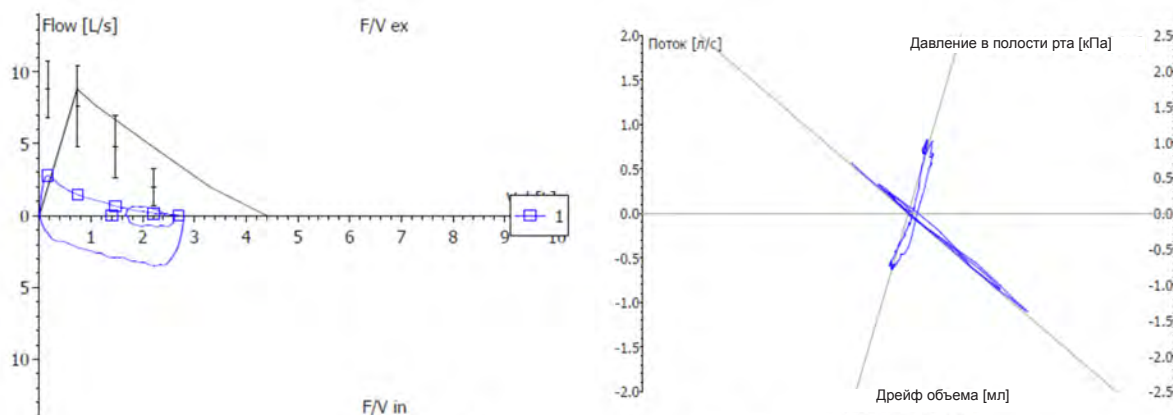


Рис. 2. Бодиплетизмография после введения бронхолитика

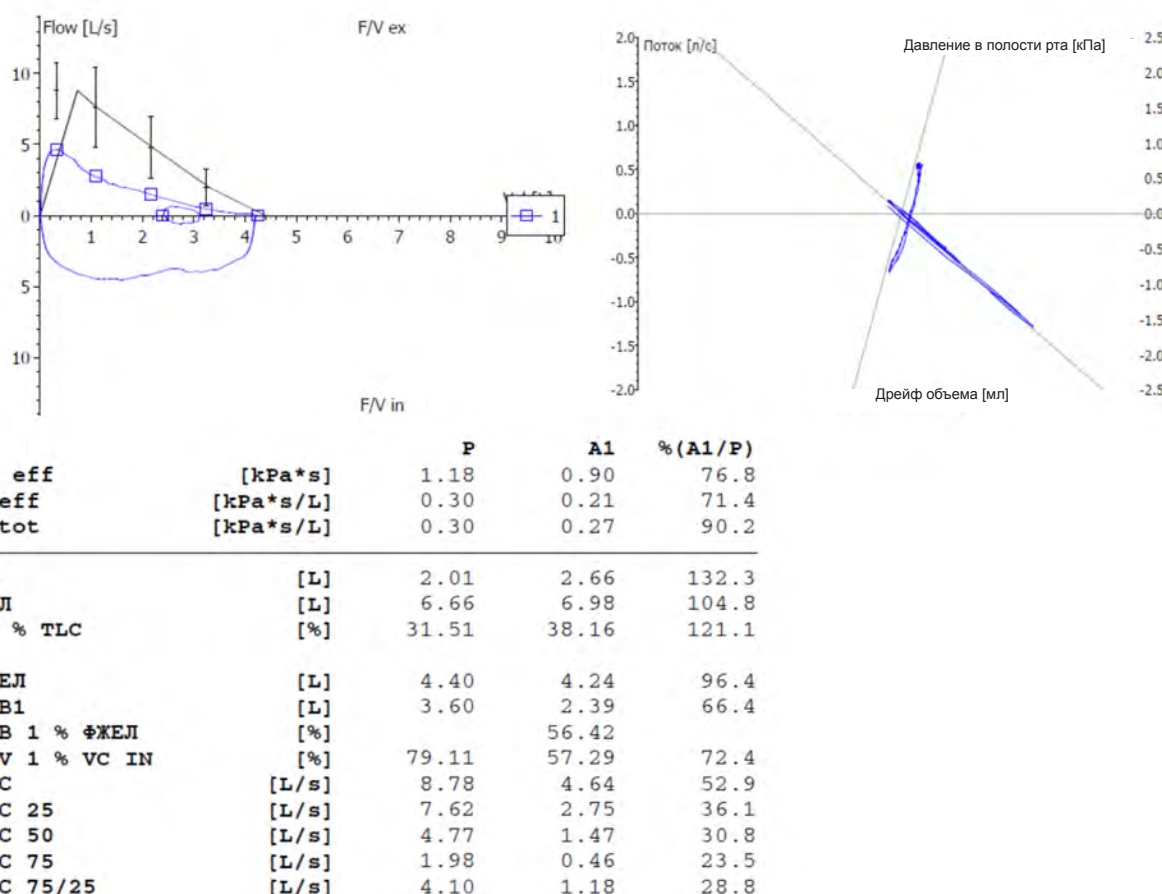


Рис. 3. Бодиплетизмография

правильно выполнить маневр форсированной спирометрии (кашель, тяжелая степень нарушений). Для этих пациентов хорошей альтернативой измерения ФЖЕЛ может стать бронхиальное сопротивление.

2. Бронхиальное сопротивление — это более чувствительный параметр, который быстрее реагирует на введение бронхолитика. Даже после того, как пациент принял бронхолитик, у него остается прежний дыхательный паттерн, т.е., несмотря на то что проходимость дыхательных путей улучшилась, дышит он по-прежнему. При проведении теста с бронхолитиком, если дыхательное сопротивление снизилось, а петля «поток-объем» остается в пределах прежних измерений, стоит повторить попытки.

3. Измерение бронхиального сопротивления — это хороший способ диагностики обструктивных нарушений у тренированных людей. У спортсменов повышены и скорости, и объемы легких по отношению к средней норме даже при наличии обструкции.

4. Измерение остаточного объема позволяет:

- провести дифференциальный диагноз обструктивного и рестриктивного типов дыхательных нарушений;

- оценить динамику прогрессирования ХОБЛ.

5. Диффузионная способность легких — необходимое исследование при рестриктивных заболеваниях. Если на ФВД обнаруживается снижение всех легочных объемов, то следующий шаг — это измерение диффузионной способности легких. Также диффузионная способность легких полезна при диагностике одышки неясного генеза. Например, при саркоидозе органов дыхания показатели диффузионной способности

могут снижаться, даже при отсутствии изменений на рентгенограммах [6].

6. Интерпретация показателей не сложна, однако ценность показателей зависит от правильности выполнения исследования (задача врача функциональной диагностики).

## ЛИТЕРАТУРА

1. Руководство по клинической физиологии дыхания / под ред. Л.Л. Шика, Н.Н. Канаева. — Л.: Медицина, 1980. — 376 с.: ил.  
Rukovodstvo po klinicheskoy fiziologii dyhanija / pod red. L.L. Shika, N.N. Kanaeva. — L.: Medicina, 1980. — 376 s.: il.
2. Давидовская, Е.И. Спирометрия сегодня: как использовать новые возможности и избежать старых ошибок / Е.И. Давидовская, И.А. Маничев, В.Г. Щербицкий // Медицина. — 2008. — Ч. I, № 3. — С. 85—88.  
Davidovskaja, E.I. Spirometrija segodnja: kak ispol'zovat' novye vozmozhnosti i izbezhat' staryh oshibok / E.I. Davidovskaja, I.A. Manichev, V.G. Werbickij // Medicina. — 2008. — Ch. I, № 3. — S. 85—88.
3. Гриппи, М.А. Патологическая физиология легких / М.А. Гриппи. — 2-е изд., испр. — М.: Изд-во БИНОМ, 2008. — 304 с.: ил.  
Grippi, M.A. Patofiziologija legkih / M.A. Grippi. — 2-e izd., ispr. — M.: Izd-vo BINOM, 2008. — 304 s.: il.
4. Пульмонология / под ред. А.Г. Чучалина. — 2-е изд., испр. и доп. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. — 336 с. — (Сер. «Клинические рекомендации»)  
Pul'monologija / pod red. A.G. Chuchalina. — 2-e izd., ispr. i dop. — M.: GJeOTAR-Media, 2011. — 336 s. — (Ser. «Klinicheskie rekomendacii»).
5. Полянская, М.А. Бодиплетизмография и исследование DLCO — методика проведения и интерпретация результатов

татов / М.А. Полянская // Здоровье Украины. — 2008. — № 9/1. — С.52—53.

*Poljanskaja, M.A.* Bodipletizmografija i issledovanie DLCO — metodika provedenija i interpretacija rezul'tatov / М.А. Poljanskaja // Zdorov'e Ukrainy. — 2008. — № 9/1. — С.52—53.

6. Саркоидоз: монография / под ред. А.А. Визеля. — М.: Издат. холдинг «Атмосфера», 2010. — 416 с.: ил. (Серия монографий Российского респираторного общества; гл. ред. серии А.Г. Чучалин).

Sarkoidoz: monografija / pod red. A.A. Vizelja. — М.: Izdat. holding «Atmosfera», 2010. — 416 s.: il. — (Serija monografij Rossijskogo respiratornogo obwestva; gl. red. serii A.G. Chuchalin).

7. Уэст, Дж. Патофизиология органов дыхания: пер. с англ. / Дж. Уэст; под ред. А.И. Синопальникова. — М.: БИНОМ, 2008. — 232 с.

*Uest, Dzh.* Patofiziologija organov dyhanija: per. s angl. / Dzh. Uest: pod red. A.I. Sinopal'nikova. — М.: BINOM, 2008. — 232 s.

## UPDATE ON CURRENT THERAPY OF ASTHMA

**MAJID SADIGH**, MD, Department of Internal Medicine and Infectious diseases, Saint Mary's Hospital, Waterbury, CT, USA, Yale-affiliated, e-mail: Majid.Sadigh@yale.edu

**JAIME P. MOSKOWITZ**, MD, Internal Medicine Resident, Saint Mary's Hospital, Waterbury, CT, USA, Yale-affiliated, e-mail: jaimepadavil@gmail.com

**RUSTEM I. SHAYMURATOV**, resident of phthiopulmonology chair, Kazan State Medical University, 420012, Kazan, Butlerova str. 49, e-mail: russtem@gmail.com

**HE ZHANG**, MD, PhD, Department of Pulmonary and Critical Medicine, Saint Mary's Hospital, Waterbury, CT, USA, Yale-affiliated, e-mail: He.Zhang@stmh.org

**ALEXANDER A. VIZEL**, MD, PhD, Professor of phthiopulmonology chair, Kazan State Medical University, 420012, Kazan, Butlerova str. 49, e-mail: lordara@mail.ru

**Abstract.** Asthma is a serious health problem and one of the most common causes of morbidity and mortality worldwide. The therapy of asthma has evolved significantly during the last two decades attributing to better understanding of pathogenesis. According to asthma therapy guidelines, inhaled corticosteroids and long acting beta agonist are recommended as the corner stone of moderate to severe persistent asthma therapy. Immunotherapy is recommended as an adjuvant therapy for allergic asthma. Recently, phosphodiesterase 4 inhibitor and bronchiothermoplasty therapy are approved for asthma. We reviewed the systemic side effects of long term use of inhaled corticosteroids, safety of long acting beta<sub>2</sub>-agonist, clinical experience of immunotherapy focusing on anti-IgE therapy and specific immunotherapy, clinical evidence for use of phosphodiesterase 4 inhibitor and bronchiothermoplasty.

**Key words:** asthma, therapy, inhaled corticosteroids, LABA, PDE4 inhibitor, specific immunotherapy, bronchiothermoplasty.

## СОВРЕМЕННАЯ ТЕРАПИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

**MAJID SADIGH**, профессор внутренних болезней госпиталя Св. Марии Уотербери, шт. Коннектикут (клиника Йельского университета), e-mail: Majid.Sadigh@yale.edu

**JAIME P. MOSKOWITZ**, врач-резидент (внутренние болезни) госпиталя Св. Марии Уотербери, шт. Коннектикут (клиника Йельского университета), e-mail: jaimepadavil@gmail.com

**РУСТЕМ ИЛЬДАРОВИЧ ШАЙМУРАТОВ**, ординатор кафедры фтизиопульмонологии ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ, Казань, e-mail: russtem@gmail.com

**HE ZHANG**, докт. мед. наук, врач отделения пульмонологии и интенсивной терапии госпиталя Св. Марии Уотербери, шт. Коннектикут (клиника Йельского университета), e-mail: He.Zhang@stmh.org

**АЛЕКСАНДР АНДРЕЕВИЧ ВИЗЕЛЬ**, докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой фтизиопульмонологии ГОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ, Казань, 420012, ул. Бутлерова, 49, e-mail: lordara@mail.ru

**Реферат.** Астма — это серьезная проблема здравоохранения и одна из самых распространенных причин заболеваемости и смертности во всем мире. Благодаря прогрессу в изучении патогенеза за последние два десятилетия лечение бронхиальной астмы значительно изменилось. В соответствии с руководством по терапии астмы в качестве краеугольного камня рекомендуются ингаляционные кортикостероиды и бета<sub>2</sub>-агонисты длительного действия при степени тяжести от умеренной до тяжелой персистирующей. Иммунотерапия рекомендуется в качестве адъювантной терапии аллергической астмы. В последнее время разрешены к применению такие методы лечения, как препараты — ингибиторы фосфодиэстеразы-4 и бронхиальная термопластика. Мы рассмотрели системные побочные эффекты длительного использования ингаляционных кортикостероидов, безопасность длительного действия бета<sub>2</sub>-агонистов, клинический опыт иммунотерапии с акцентом на анти-IgE-терапию и специфическую иммунотерапию, данные доказательной медицины по ингибитору фосфодиэстеразы-4 и бронхиальной термопластике.

**Ключевые слова:** астма, лечение, ингаляционные кортикостероиды, длительно действующие бета<sub>2</sub>-агонисты, ингибиторы фосфодиэстеразы-4, специфическая иммунотерапия, бронхиальная термопластика.

**Introduction.** Approximately 7% of Americans and 2-5% of Russians currently have asthma [1,2,3]. Asthma is characterized by airflow obstruction, bronchial hyperresponsiveness, and inflammation. This inflammation causes recurrent episodes of wheezing, breathlessness, chest tightness, and coughing, which is usually worse at night and in the early morning. There are several inflammatory mediators that have been implicated in the

inflammatory process, and management of these mediators can be used to treat the symptoms of asthma. The initiation of asthma therapy is based on the severity of the individual's asthma [4]. Symptoms are controlled with beta<sub>2</sub>-agonists and inhaled corticosteroids in the majority of asthmatics. However many patients with severe asthma and poorly controlled symptoms require additional forms of therapy. This review focuses on current asthma therapy as well as



emerging novel modalities such as phosphodiesterase inhibitors, Anti-IgE therapy, specific immunotherapy, and bronchiolthermoplasty.

### **ICS: Side effects of long term inhaled corticosteroids (ICS)**

Asthma is a chronic inflammatory disease with T-helper 2 cell activation. Inhaled corticosteroids are the first-line treatment in adults and children with persistent asthma [5]. There are six different ICS that are available for clinical use: beclomethasone dipropionate, budesonide, fluticasone, fluticasone propionate, mometasone fumarate, and triamcinolone acetate. Beclomethasone dipropionate and Ciclesonide are pro-drugs which are metabolized to active metabolites. Ciclesonide is only converted to its active form in the lower respiratory tract, which helps to reduce local adverse effects such as oral thrush. Low to moderate dosage of ICS is usually adequate for asthma control. However 25–30% of asthma patients with risk of exacerbations need to take high doses to achieve control of their disease [6].

In general, ICS are very well tolerated and have much less concerns of significant side effects compared with systemic steroids. Local adverse effects due to deposition of inhaled corticosteroids on the oropharynx and larynx include oropharyngeal candidiasis, dysphonia, and occasionally coughing from upper airway irritation. The frequency of local adverse effects depends on the dose, frequency and delivery system. For example, patients using MDI may have more complaints of dysphonia than patients using dry powder inhaler. Usually local adverse effects are easy to treat or improve. However, the systemic side effects are of concern when ICS are used for long term, in infants, children and the elderly. It is hard to assess accurately the systemic side effects of ICS because it is usually confounded by disease itself, intermittent use of oral or intravenous corticosteroids, and other co-morbidities. The majority of corticosteroids delivered by MDI are absorbed through gastrointestinal tract and inactivated in liver. About 10–20% of inhaled corticosteroids enter the systemic circulation through the lung parenchyma. With high dose ICS therapy, there are limited data supporting the presence of adrenal suppression, early onset and progression of diabetes [7]. There are no convincing data regarding effects of ICS on bone density, ocular pressure, cataract and respiratory tract infection.

The administration of exogenous corticosteroids results in a negative feedback effect on glucocorticoid receptors in the anterior pituitary gland and hypothalamus, which in turn suppresses levels of corticotropin-releasing hormone and corticotropin, respectively, and a consequent reduction in cortisol secretion from the adrenal cortex. There is no evidence of clinical significant adrenal suppression with long term use of ICS but subclinical adrenal suppression does exist based on bioassays. Measurement of urine cortisol level or early morning plasma cortisol level is used to assess adrenal insufficiency. A meta-analysis of 21 studies of urinary cortisol levels and 13 studies of suppression of 8 AM plasma cortisol levels revealed fluticasone to exhibit significantly steeper dose-related systemic bioactivity than beclomethasone, budesonide, or triamcinolone. These effects were most apparent at doses above 0.8 mg/d. [8]. On the other side, treatment with moderate and high doses of ciclesonide does not result in hypothalamus-adrenal axis suppression as compared with placebo [9].

A cohort study by Samy Suissa et al included 388,584 new users of ICS and assessed whether the use and dose of ICS increased the risk of diabetes onset and progression. Use of inhaled corticosteroids was associated with a 34% increase in the rate of diabetes and in the rate of diabetes progression. The risk was greatest with the highest inhaled corticosteroid doses, equivalent to fluticasone 1000 µg per day or more [10].

Physicians prescribing ICS should be aware of the presence of subclinical adrenal suppression and increased rate and progression of diabetes associated with high dose of ICS, especially if the patients are taking a higher than recommended dosage for long term. The physician should evaluate the appropriate dosage of ICS at each visit and attempt to minimize the dosage to obtain asthma control.

### **LABA: Safety of LABA**

There are mainly two forms of LABA available in the market, Formoterol and Salmeterol. Afroformoterol is the R,R-enantiomer of racemic formoterol. Formoterol and salmeterol have similar pharmacological properties: both are highly selective and potent  $\beta_2$ -agonists. Formoterol has a more rapid onset of action than salmeterol, which may make formoterol suitable for symptom relief as well as symptom prevention in the management of asthma. The duration of action of  $\beta_2$ -agonists depends on their diffusion microkinetics in the cell membrane lipid bilayer (plasmalemma) and in the aqueous biophase closest to the active site of the  $\beta_2$ -adrenoceptor. Albuterol is hydrophilic so it does not penetrate the lipid bilayer and it is quickly cleaned by microcirculation. Formoterol and Salmeterol are lipophilic, especial Salmeterol, so they bind to lipid bilayer and have persistent bronchodilator effects. Diffusion theory explains the peak effect observed in Formoterol but not in Salmeterol, and also explains there is a dose dependent response in Formoterol but not in Salmeterol [11].

In general, LABA is recommended when asthma is not controlled with low to moderate dose of ICS. In 2003, the RELIEF trial studied the safety and effectiveness of as-needed formoterol compared to salbutamol. Children and adults ( $n=18,124$ ) were randomized to 6 months as-needed treatment with open-label formoterol 4.5 mg Turbuhaler1 or salbutamol 200 mg pressurized metered dose inhaler or equivalent. This study demonstrates that formoterol as-needed has a similar safety profile to salbutamol, and its use as a reliever therapy is associated with fewer asthma symptoms and exacerbations [12]. However, post-market survey revealed there was possible increased asthma related mortality with regular use of salmeterol. This was further revealed in SMART asthma study. The SMART trial was a multicenter, double-blinded, randomized controlled observation study for 28 weeks. The study was terminated early due to the increased respiratory and asthma related mortality in asthma patient with use of salmeterol. Between 1996 and 2003, 26,355 adult asthma patients were randomized to salmeterol or salbutamol. African Americans represented 18% of the population of patients and the increased respiratory and asthma related mortality was higher in the African American population compared to Caucasians. Whether the greater risk in African Americans reflects genetic predisposition, risk associated with long-acting  $\beta_2$  agonist monotherapy, or health maintenance behaviors cannot be determined definitively at this time because this study was not powered or initially designed to study this [13]. Post hoc analysis revealed concurrent use of ICS might have protective effect. Only 38% of African

American participants were on ICS concurrently but more than 50% of all study population was on ICS.

Roman Jaeschke et al did a meta-analysis studying the safety of combination of ICS and LABA. Sixty-two randomized studies and 29,000 patients were included. The study showed that in patients with asthma using ICS, LABA did not increase the risk of asthma-related hospitalizations. There were very few asthma-related deaths and intubations, and events were too infrequent to establish LABA's relative effect on these outcomes [14]. A Cochrane database review in 2010 studied the safety of adding LABA to ICS for control of asthma in children and adults. Seventy-seven randomized control studies and 21,248 participants (4625 children and 16,623 adults) with uncontrolled asthma despite current use of ICS were included. Formoterol or salmeterol was most frequently added to low-dose ICS (200 to 400 microg/day of beclomethasone (BDP) or equivalent) in 49% of the studies. The addition of a daily LABA to ICS reduced the risk of exacerbations requiring oral steroids from 15% to 11% (28 studies, 6808 participants). The difference in the relative risk of serious adverse events with LABA was not statistically significant from that of ICS alone. Overall, the combination therapy led to greater improvement in lung function, symptoms and use of rescue beta<sub>2</sub> agonists (although most of the results are from trials of up to 24 weeks duration). There were fewer withdrawals due to poor asthma control in this group than when using a higher dose of inhaled corticosteroids. The absence of a difference in serious adverse health events and withdrawal rates in both groups provides some indirect evidence of the safety of LABAs at usual doses as add-on therapy to ICS in adults [15].

In 2008, the FDA concluded that the monotherapy of LABAs should be banned from asthma therapy for all ages due to the concern of serious side effects. Regarding the LABA combined with ICS in a single inhaler, further safety data are needed to assess risk. LABAs should be reserved for patients whose asthma cannot be adequately managed with asthma-controller medication such as an inhaled corticosteroid [16]. In 2010, Salpeter et al did an independent meta-analysis studying the risk of LABA in combination with variable dosage of ICS. They selected randomized controlled trials in patients with asthma with a study period lasting for at least 3 months and evaluating at least one catastrophic event related to use of LABA. The catastrophic event was defined as asthma-related intubation or death. The pooled trials included 36,588 participants from 11 trials. They identified a three fold increase in asthma related intubations and deaths in those taking LABA with concomitant ICS compared with corticosteroids alone. Similar risk was noted in variable and concomitant ICS use, salmeterol and formoterol, children and adults, and fatal and nonfatal events. The safety data of monotherapy was largely from SMART study (13,174 out of 15,068 participants). The limitations of SMART were already discussed. The safety data of combination therapy were from three company-sponsored trials (one from GSK pooled trials regarding fluticasone/salmeterol, two from AstraZeneca sponsored trials regarding formoterol/budesonide). In the GSK data, 8 asthma-related intubations out of 633 participants were in the salmeterol group versus 3 in placebo group. In the AstraZeneca data, 2 asthma-related deaths out of 2703 participants were reported versus none in placebo group. [17]. Due to the small number of events, it should be cautious to explain these findings.

As recommended by Asthma EPR-3, LABA is added to asthma therapy when asthma is not well controlled with low to moderate dosage of ICS. With the available data, LABA monotherapy for asthma should be rigorously avoided, and combination therapy should be mandatory only when indicated. The mechanism of LABA related severe adverse respiratory events is still unclear. Better understanding of the pharmacokinetics of LABA in asthma will help us identify the appropriate subgroup of patients benefiting from LABA therapy.

#### **Anti-IgE therapy: 10-year clinical experience with Omalizumab**

About 5—10% of asthma patient are classified as severe asthma, those who are constantly symptomatic and require frequent bronchodilator therapy with increased rate of asthma exacerbation and asthma-related mortality. More than half of these patients have positive skin test to common aeroallergens. IgE plays a central role in allergic inflammation. IgE binding to the high affinity receptor, FcεRI receptors on mast cell and basophils, causes activation of mast cells and basophils, which subsequently release multiple mediators, such as Histamine, LTE C4, PGD2 and PAF. In addition, IgE can elevate the FcεRI receptor level on mast cell and basophils and enhance the survival of mast cell. Omalizumab is the only approved anti-IgE therapy for allergic asthma. Omalizumab is a recombinant DNA-derived humanized monoclonal IgG 1k antibody binding to Cε3 domain of IgE and forming complexes. This complex prevents IgE from binding to its receptor. Omalizumab was approved for asthma therapy by FDA in June 2003.

Omalizumab can be given subcutaneously or intravenously, but only subcutaneous injection was approved by FDA in U.S.A. The dosage of Omalizumab is calculated based on the weight and pre-therapy IgE level. It can be given every 2 to 4 weeks depending on the dosage. The bioavailability of S.C. Omalizumab is 62%, and the half-life varies from 1 to 4 weeks. It is recommended for patient older than age 12 with moderate to severe persistent asthma, positive skin test or in vitro reactivity to perennial aeroallergens and non-controlled asthma with moderate to high dose ICS. In general, Omalizumab is well tolerated and there was rare anaphylaxis reaction reported (1 to 2 per 1000). There is no adequate safety data for patient younger than 12, IgE less than 30 IU or high than 700 IU, or body weight more than 150 Kg.

Omalizumab reduces circulating levels of IgE in atopic patients to low levels commonly seen in non-atopic individuals, and protects against allergen-induced bronchoconstriction, reduces the need for short acting inhaled beta<sub>2</sub>-agonist and corticosteroids among asthmatic patients. A Cochrane review about the efficacy of omalizumab on ICS usage and asthma exacerbation was released in 2008. In this review, 14 double blinded trials and 3134 moderate to severe allergic asthmatic patients were involved. It confirmed that Omalizumab can reduce the dosage of ICS in moderate and severe asthma, but can only reduce asthma exacerbation in patient with moderate severe asthma. There was no effect on the FEV1 and morning peak flow rate although there was significant effect on quality of life. In further analysis, a significant placebo effect was identified in reducing ICS dosage. In placebo group, 56% had reduction of ICS more than 50% versus 76.7% in Omalizumab therapy group [OR=2.5, 95% CI, (2.02, 3.10)] [18].

Overall, multiple clinical trials proved that Omalizumab can reduce asthma exacerbation in patient with moderate severe asthma, and it is well tolerated. On the other hand, one has to realize the significant placebo effect and high cost associated with Omalizumab therapy (\$2706.54/ 4 weeks with maximal dosage of Omalizumab vs. \$213.93/ 30 days with Advair 500/50 µg). Patient's response to anti-IgE therapy is heterogenous. About one third of the recipients showed substantial improvement, but another third showed no response. With current knowledge, it is difficult to differentiate the responders from nonresponders until after 16-week therapy. Meanwhile, anti-IgE therapy does not completely abrogate high-affinity receptor activation; has a relatively slow onset of efficacy; and, due to dosing limitations, is not approved for patients with very high IgE levels, who might benefit the most from neutralization of serum IgE. Thus, approaches that inhibit high-affinity receptor activation more directly, potently, and quickly than anti-IgE therapy are promising new therapies for the treatment of asthma [19].

#### **PDE4 inhibitor: the indication and role of PDE4 inhibitor in asthma therapy**

Cyclic adenosine monophosphate (cAMP) and cyclic guanosine monophosphate (cGMP) are intracellular signalling molecules implicated in the pathophysiology of asthma. They promote smooth muscle relaxation and inhibit inflammation. A novel approach for therapeutic intervention in asthma is through regulation of the phosphodiesterase activity, which is the only cellular pathway currently known for degradation of cAMP and cGMP. Phosphodiesterase type 4 (PDE4) inhibitors increase intracellular concentrations of cAMP. Cyclic AMP acts via protein kinases, which phosphorylates ion channels and signal proteins. This in turn affects epithelial cells, mast cells, macrophages, lymphocytes and neutrophils. Cilomilast and Roflumilast are approved PDE4 inhibitors as an adjuvant therapy for COPD in Europe and USA, and only Roflumilast was approved for asthma therapy [20].

Roflumilast is approved as 500 µg orally once a day for COPD and asthma. It has an 80% oral bioavailability, not affected by food intake, smoking, or diurnal dosing. Roflumilast and its major active metabolite, N-oxide, have T<sub>max</sub> of 1.5 h and 12 h, respectively and elimination half-lives of 10 h and 20 h, respectively. It does not require dose adjustment in patients with severe renal impairment. Also roflumilast and its N-oxide do not interact with inhaled salbutamol or inhaled budesonide. The major side effects are gastrointestinal disturbances, particularly nausea and emesis as well as headache and weight loss [21].

In a double-blind, placebo-controlled, crossover study by Gauvreau et al, 25 subjects with mild allergic asthma were randomized to roflumilast 500 µg or placebo, once daily for two weeks. The primary outcome was the effect of roflumilast on allergen-induced airway eosinophilia. Allergen challenge was performed on Day 14, and FEV<sub>1</sub> was measured until 7 hours post challenge. Methacholine challenge was performed on Days 1 (pre-dose), 13 (24 h pre-allergen), and 15 (24 h post-allergen), and sputum induction was performed on Days 1, 13, 14 (7 h post-allergen), and 15. Compared to placebo, Roflumilast significantly inhibited the allergen-induced late phase response through inhibiting allergen-induced sputum eosinophil and neutrophil activation [20].

In a review article by Chung, K.F. several trials were analyzed that studied roflumilast and cilomilast. Roflumilast

had a small inhibitory effect on the early response to allergen challenge in patients with mild to moderate asthma, and a bigger effect of inhibiting the late response at a dose of 500 µg daily given for 7–10 days prior to allergen. Both roflumilast and cilomilast attenuate exercise-induced bronchoconstriction. In a 3-month study of patients with asthma, there was a dose-dependent improvement in FEV<sub>1</sub> and mean morning peak flow rates, a 16% improvement (400 ml) in FEV<sub>1</sub> at 500 µg/day dose versus 11% (260 ml) 100 µg/day dose, which was maintained over a 12-month treatment period. In a comparative study of 500 µg/day of roflumilast with inhaled beclomethasone propionate 200 µg twice daily over 12 weeks, equivalent effects were observed in terms of improvement in FEV<sub>1</sub> (0.30 L for roflumilast and 0.37 L with beclomethasone), morning peak expiratory flows, reduction in asthma symptoms and reduction in use of rescue medications. The most frequent side-effect recorded in these studies was nausea [22].

The main criticism of all the studies to date with roflumilast in asthma is that they did not include a true randomized placebo group. Based on available data, roflumilast can be used as an adjuvant therapy to inhaled steroids for patient with mild asthma, but there is insufficient data to support the effectiveness of PDE4 inhibitors in severe persistent asthma. And there is no data to compare PDE4 inhibitors with current standard step-up therapy, such as long acting beta<sub>2</sub>-agonists, leukotriene inhibitor or theophylline. In addition, the side effects of gastrointestinal disturbances and headache may limit the use of this drug class. However, a number of strategies are currently being pursued in attempts to improve clinical efficacy and reduce side effects of PDE4 inhibitors, including delivery via the inhaled route, development of nonemetic PDE4 inhibitors, mixed PDE inhibitors, and/or antisense biologicals targeted toward PDE4.

#### **Specific Immunotherapy in allergic asthma: the pattern of use and clinical outcome**

Specific immunotherapy (SIT) is a method of reducing sensitivity to a given allergen by repeated administration of a dose of that allergen. The primary objectives of allergen-specific immunotherapy are to decrease the symptoms triggered by allergens and to prevent recurrence of the disease in the long-term. It can also modify the immune response to allergens by inducing allergen-specific T regulatory cells that reduce the late-phase response to the allergen. There is a possibility that it may alter the development of the disease, by reducing the risk of asthma onset. SIT can be administered subcutaneously or sublingually [23].

Subcutaneous immunotherapy has been found to be effective in treating asthma induced by the common allergens such as grass, mite, pet dander. This form of therapy involves the subcutaneous administration of gradually increasing quantities of the patient's relevant allergens until a dose is reached that is effective in inducing immunologic tolerance to the allergens. A Cochrane review of 88 randomized controlled trials examining the use of allergen-specific immunotherapy in asthma management confirmed its efficacy in reducing asthma symptom scores and medication requirements, and improving airway hyper-responsiveness. There was no consistent effect on lung function. Overall it would have been necessary to treat four patients (95% CI 3 to 6) with immunotherapy to avoid one requiring increased medication. If 16 patients were treated with immunotherapy, one would be expected to develop



a local adverse reaction. If nine patients were treated with immunotherapy, one would be expected to develop a systemic reaction (of any severity) [25]. Similar benefits were suggested with sublingual immunotherapy although the benefit of therapy isn't large [26]. SIT should be used in addition to bronchodilators and antihistamines for the maximum benefit. Its clinical effects are not as immediate acting and its benefits are often only appreciated in the long term. It has not been shown to be as effective as a single form of therapy.

Currently, specific immunotherapy is the only identified disease-modifying intervention for allergic disease. When used in appropriately-selected patients, allergen-specific immunotherapy is safe. A study on the frequency of systemic adverse reaction of any level of severity associated with SCIT, revealed 82 out of 693 patients (11,3%) developed systemic adverse reaction. Of 82 patients, 69 developed during the build-up phase, and 13 in the maintenance phase. With respect to reaction time, 47 (57%) of the systemic reaction were immediate (within 30 minutes respect to reaction time), and 35 (43%) were delayed [27]. This form of therapy, however, does carry the risk of anaphylactic reactions and, therefore, should only be prescribed by physicians who are adequately trained in the treatment of allergy. Furthermore, immunotherapy should be administered only by physicians who are equipped to manage life-threatening anaphylaxis.

Using recombinant/engineered allergens, possibly modified by site-directed mutagenesis, represents an alternative approach which is directed at maintaining the immunogenicity of a vaccine while reducing the capacity to bind allergen-specific IgE. The results related to their use, hold promise that recombinant allergen-based immunotherapy will improve current immunotherapy practice and may open possibilities for prophylactic vaccination, although no clinical efficacy has been documented yet.

#### **Bronchiothermoplasty: effects on asthma control and clinical evidence**

Many of the symptoms of asthma are thought to be due to smooth muscle contraction, which then leads to bronchoconstriction. Increased airway smooth muscle mass is often found in severe asthma. Bronchial thermoplasty (BT) is performed with Alair Bronchial Thermoplasty System (Asthmatx, Inc; USA), which delivers a controlled amount of thermal energy to the airway through a specific catheter. It decreases airway muscle mass by coagulating bronchial tissue as well as bronchoconstrict response to stimulators, such as methacholine. It may improve symptomatic control and reduce asthma exacerbation [28]. Three controlled clinical trials sponsored by Asthmatx Inc, were performed to evaluate the efficacy and safety of BT.

The first multicenter prospective randomized control trial, Asthma Intervention Research trial (AIR), studied 112 patients with moderate to severe asthma, measuring a primary outcome of the change in the rate of mild exacerbations between baseline and post treatment. The subjects were between the ages of 18 to 65 and required both inhaled corticosteroids and a long acting beta<sub>2</sub>-agonist for control of asthma symptoms. In the intervention group, subjects received three BTs at three week intervals. The clinical outcomes at one year showed BT reduced the frequency of mild exacerbations at a rate equivalent to 10 exacerbations per subject per year and provided 86 additional symptom-free days per subject per year, but it

did not decrease the frequency of severe exacerbation. Most frequent adverse effects associated with BT were cough, dyspnea and wheezing, and the majority of the adverse events occurred within 1 day after the procedure and resolved in an average of 7 days after the onset of the event [28].

The second multicenter prospective randomized trial, Research in Severe Asthma (RISA), assessed the safety and efficacy of BT in 32 patients with symptomatic, severe asthma. Similar to the findings in AIR trial, there was a significant increase of short-term asthma related morbidity in BT group, including seven hospitalizations [29].

In a multicenter, randomized double blind trial by Castro et al in 2009, also known as the AIR 2 trial, 288 adults were randomized to BT or sham control. In this trial, rather than choosing asthma exacerbation as primary outcome, the authors chose the Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ). This questionnaire evaluates asthma based on symptoms, limitations of activity, emotional function and environmental factors. Subjects were required at baseline to have an AQLQ score less than 6.25 with higher scores correlating with better quality of life.

In this study, 190 subjects were randomized to the BT group and 98 were randomized to the sham control group. All subjects were scheduled to have three bronchoscopy procedures, 3 weeks apart. BT was administered to the treatment group using the Alair system. In the sham control group the subjects underwent bronchoscopy procedures that were designed to look and sound similar to the actual BT procedure. The subjects were assessed according to the AQLQ along with physical exam, review of symptoms, exacerbations and adverse effects. The subjects were followed up over a 12-month period. A greater improvement in AQLQ was noted in the treatment group comparing to the control group. On the other hand, majority of the patient in the BT group were able to guess correctly that they received the therapy, but not the sham control group. This will influence the AQLQ. There were also fewer exacerbations and ED visits associated with BT [30].

Long term safety of BT was recently reported by Thompson et al in 2011. Patients from the AIR1 trial were followed for adverse events post treatment study. In this study, 45 out of the 52 subjects from the treatment group were studied for 5 years while 24 out of 49 subjects of the control group were studied only for 3 years. It showed that the rate of respiratory adverse events was stable in years 2 through 5 after treatment with BT. The amount of hospitalizations and emergency room visits did not increase. There was no deterioration in FVC and FEV1. The long term benefits from BT were not studied [31].

BT was approved by Food and Drug Administration (FDA) in April 2010. The mechanism of BT has not been fully elucidated, and the long term benefits and adverse effects are still unclear. Even the limited benefit on asthma symptomatic control at one year should be balanced against the short-term adverse effects and cost of procedure. BT should be performed in an experienced center and reserved for patients who demonstrate inability to improve asthma symptoms despite the optimal use of ICS and LABA.

#### **Conclusion**

Inhaled corticosteroids and long acting beta<sub>2</sub>-agonists remain the mainstay of asthma therapy. When asthma symptoms persist despite medication compliance and good inhalational technique, other novel therapies have been shown to be promising. Anti IgE therapy can reduce asthma



exacerbation in patients with moderate severe asthma, and it is well tolerated. However there is a significant placebo effect and high cost associated with Omalizumab therapy. Phosphodiesterase inhibitors can be used as an adjuvant therapy to inhaled steroids for patient with mild asthma, but there is insufficient data to support its effectiveness in severe persistent asthma. Immunotherapy should be used in addition to bronchodilators and antihistamines for the maximum benefit. It has not been shown to be as effective as a single form of therapy. The long term benefits and adverse effects of bronchioloplasty have not been fully elucidated. The limited benefit on asthma symptomatic control at one year should be balanced against adverse effects and cost.

Despite the prevalence of new and emerging therapies, a thorough history and physical, appropriate understanding of disease and compliance with therapy are more important than adding new therapy. The management of asthma is a dynamic process which can change over time. The most important key point is to educate each individual patient about their disease in order to facilitate the best management.

## REFERENCES

1. The state of asthma in America: Asthma in America survey (February 9, 2009). — URL: <http://www.asthmainamerica.com>
2. Expert panel report 3: guidelines for the diagnosis and management of asthma. Bethesda, MD: National Heart, Lung, and Blood Institute, August 2007. (NIH publication no. 07-4051). (February 9, 2009). — URL: <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/asthgdln.pdf>
3. Федеральная целевая программа РФ «Бронхиальная астма» на 2011–2015 годы, 2009 / Чучалин А.Г., 2000, 2003, 2006; Биличенко Т.Н., 1997; Лещенко И.В., 2001; Емельянов А.В., Федосеев Г.Б., Сергеева, 2002; Федосеев Г.Б., Трофимов В.И., 2006; Княжеская Н.П., 2006.
4. Parker, M. Asthma / M. Parker // *Otolaryngol. Clin. N.* — 2011. — Vol. 44. — P.667–684.
5. Derendorf, H. Relevance of pharmacokinetics and pharmacodynamics of inhaled corticosteroids to asthma / H. Derendorf, R. Nave, A. Drollmann [et al.] // *Eur. Respir. J.* — 2006. — Vol. 28, № 5. — P.1042–1050.
6. O'Sobande, P. Inhaled Corticosteroids in Asthma / P. O'Sobande, C.M. Kerckmar // *Management Respiratory Care.* — 2008 — Vol. 53, № 5. — P.625–634.
7. GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention: Updated 2010. — URL: <http://ginasthma.org>.
8. Brian, J. Lipworth Systemic Adverse Effects of Inhaled Corticosteroid Therapy A Systematic Review and Meta-analysis / J. Brian // *Arch. Intern. Med.* — 1999. — Vol. 159, № 9. — P.941–955.
9. Szeffler, S. Ciclesonide, a Novel Inhaled Steroid, Does Not Affect Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Function in Patients With Moderate-to-Severe Persistent Asthma / S. Szeffler, Sh. Rohatagi, J. Williams [et al.] // *Chest.* — 2005. — Vol. 128, № 3. — P.1104–1114.
10. Suissa, S. Inhaled Corticosteroids and the Risks of Diabetes Onset and Progression / S. Suissa, A. Kezouh, P. Ernst // *The American Journal of Medicine.* — 2010. — Vol. 123, № 11. — P.1001–1006.
11. Anderson, G.P. Why are long-acting beta-adrenoceptor agonists long acting? / G.P. Anderson, A. Linden, K.F. Rabe // *Eur. Respir. J.* — 1994. — Vol. 7, № 3. — P.569–578.
12. Pauwels, R.A. Formoterol as relief medication in asthma: a worldwide safety and effectiveness trial, on behalf of the RELIEF Study investigators / R.A. Pauwels, M.R. Sears, M. Campbell [et al.] // *Eur. Respir. J.* — 2003. — Vol. 22, № 5. — P.787–794.
13. Lang, D.M. The controversy over long-acting beta agonists: Examining the evidence / D.M. Lang // *Cleveland Clinic Journal Of Medicine.* — 2006. — Vol. 73, № 11. — P.973–992.
14. Jaeschke, R. The Safety of Long-Acting  $\beta$ -Agonists among Patients with Asthma Using Inhaled Corticosteroids Systematic Review and Metaanalysis / R. Jaeschke, P.M. O'Byrne, F. Mejza [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2008. — Vol. 178, № 10. — P.1009–1016.
15. Greenstone, I.R. Combination of inhaled long-acting beta<sub>2</sub>-agonists and inhaled steroids versus higher dose of inhaled steroids in children and adults with persistent asthma / I.R. Greenstone, M.N. Chroinin, V. Masse [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2010. — Vol. 4. — CD005533.
16. Chowdhury, B.A. The FDA and Safe Use of Long-Acting Beta-Agonists in the Treatment of Asthma / B.A. Chowdhury, G. Dal Pan // *N. Engl. Med. J.* — 2010. — Vol. 362, № 13. — P.1169–1171.
17. Salpeter, S.R. Long-acting Beta-Agonists with and without Inhaled Corticosteroids and Catastrophic Asthma Events / S.R. Salpeter, A.J. Wall, N.S. Buckley // *The American Journal of Medicine* — 2010. — Vol. 123, № 4. — P.322–328.
18. Walker, S. Anti-IgE for chronic asthma in adults and children (Review) (This is a reprint of a Cochrane review, prepared and maintained by The Cochrane Collaboration and published in The Cochrane Library) / S. Walker, M. Monteil, K. Phelan [et al.]. — 2008. — Issue 4.
19. Wu, L.C. Immunoglobulin E Receptor Signaling and Asthma Published / L.C. Wu // *The Journal of Biological Chemistry.* — 2011. — Vol. 286, № 38. — P.32891–32897.
20. Gauvreau, G.M. Roflumilast attenuates allergen-induced inflammation in mild asthmatic subjects / G.M. Gauvreau, L.-P. Boulet, C. Schmid-Wirlich [et al.] // *Respiratory Research.* — 2011. — Vol. 12, № 1. — P.140–150.
21. Lipworth, B.J. Phosphodiesterase-4 inhibitors for asthma and chronic obstructive pulmonary disease / B.J. Lipworth // *Lancet.* — 2005. — Vol. 365, № 9454. — P.167–175.
22. Euihyung, K. Improvement of Therapeutic Index of Phosphodiesterase Type IV Inhibitors as Anti-Asthmatics / K. Euihyung, Ch. Hyung-Ok, J. Sung-Hak [et al.] // *Bioorg. Med. Chem.* — 2003. — Vol. 13, № 14. — P.2355–2358.
23. Moote, W. Allergen-specific immunotherapy / W. Moote, H. Kim // *Allergy, Asthma & Clinical Immunology.* — 2011. — Vol. 7, № 1. — P.5–12.
24. Bidad, K. A Review of Allergy and Allergen Specific Immunotherapy / K. Bidad, M.H. Nicknam, F. Reza // *Iran J. Allergy Asthma Immunol.* — 2011. — Vol. 10, № 1. — P.1–9.
25. Abramson, J. Injection Allergen Immunotherapy for asthma / Abramson [et al.] // *Cochrane Database of Systematic Reviews* — 2010. — Issue 8, № CD001186. — DOI: 10.1002/14651858.CD001186.pub2
26. Calamita, Z. Efficacy of sublingual immunotherapy in asthma: systematic review of randomized clinical trials using the Cochrane Collaboration method / Z. Calamita, H. Saconato, A.B. Pela, A.N. Atallah // *Allergy.* — 2006. — Vol. 61, № 10. — P.1162–1172.
27. Alsamarai, A.M. Systemic Adverse Reaction to Specific Immunotherapy / A.M. Alsamarai, A.H. Ahmad Alobaidi, A.M. Alwan [et al.] // *J. Aller. Ther.* — 2011. — Vol. 2, № 2. — P.2155–2161.
28. Cox, G. Asthma Control during the Year after Bronchial Thermoplasty / G. Cox, N.C. Thompson, A.S. Rubin [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2007. — Vol. 356, № 13. — P.1327–1337.
29. Pavord, I.D. Safety and Efficacy of Bronchial Thermoplasty in Symptomatic, Severe Asthma / I.D. Pavord, G. Cox, N.C. Thompson [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2007. — Vol. 176, № 12. — P.1185–1191.
30. Castro, M. Effectiveness and Safety of Bronchial Thermoplasty in the Treatment of Severe Asthma / M. Castro, A.S. Rubin, M. Laviolette [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2010. — Vol. 181, № 2. — P.116–124.
31. Thompson, N.C. Long-term (5 year) safety of bronchial thermoplasty: Asthma Intervention Research (AIR) trial / N.C. Thompson, A.S. Rubin, R.M. Niven [et al.] // *BMC Pulmonary Medicine.* — 2011. — Vol. 11, № 8. — P.1471–2476.

## САРКОИДОЗ: ВОЗМОЖНОСТЬ СПОНТАННОЙ РЕМИССИИ

**ИРИНА ЮРЬЕВНА ВИЗЕЛЬ**, канд. мед. наук, профессор РАЕ, ассистент кафедры фтизиопульмонологии ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ, Казань, 420012, ул. Бутлерова, 49, e-mail: tatpulmo@mail.ru

**Реферат.** Представлен обзор исследований и клинических примеров, посвященных возможности спонтанной ремиссии саркоидоза. Обратное развитие саркоидоза чаще происходило в зарубежных клиниках, где исключен контакт больных с туберкулезом и другими инфекционными заболеваниями, которые могут быть триггером гранулематоза. Возможность спонтанной ремиссии не отрицает назначения активной терапии по жизненным показаниям.

**Ключевые слова:** саркоидоз, прогноз, ремиссия, лечение.

## SARCOIDOSIS: THE POSSIBILITY OF SPONTANEOUS REMISSION

**IRINA YU. VIZEL**, *cand. sci. med. phthisiopulmonology chair, Kazan State Medical University, 420012, Kazan, Butlerova str., 49, e-mail: tatpulmo@mail.ru*

**Abstract.** A review of clinical studies and examples on the possibility of spontaneous remission of sarcoidosis was presented. Regression of sarcoidosis occurred most often in foreign hospitals, where the contact with patients with tuberculosis and other infectious diseases is excluded, which can trigger granulomatosis. The possibility of spontaneous remission does not negate the purpose of active treatment according to vital indications.

**Key words:** sarcoidosis, prognosis, remission, treatment.

Саркоидоз — распространенное заболевание, характеризующееся образованием в различных органах неказеифицирующихся эпителиоидно-клеточных гранул, течение которого широко варьирует. В своем течении саркоидоз может иметь следующие варианты: спонтанная регрессия, регрессия на фоне лечения, стабилизация состояния (спонтанная или после терапии), прогрессирование; волнообразное течение и рецидив. Этиология заболевания неизвестна, что не позволяет пока влиять непосредственно на причину болезни. В ситуации, когда лечение направлено на следствие болезни, применение сильнодействующих средств требует веского обоснования. Большинство контролируемых исследований, направленных на оценку отдаленных результатов стероидной терапии, подвергаются критике по одной или двум позициям: прежде всего, в разработку включались пациенты с двусторонней лимфаденопатией без изменений в легких, для которых типичен хороший прогноз и спонтанные ремиссии, либо стероиды были назначены больным без клинической симптоматики, в отношении которых большинство клиницистов придерживаются правила «жди и наблюдай» (*wait and see*), прежде чем начать какое-либо лечение (Gibson G.J., 2001).

Под спонтанной инволюцией (ремиссией) следует понимать пусть медленное, но неуклонное обратное развитие патологического процесса, документированное объективными методами исследования и представленное естественному течению без применения терапевтических мер. В ранних сообщениях о лечении саркоидоза один из классиков учения о саркоидозе Льюис Зильцбах (Siltzbach L.E et al., 1974) писал: «Этиология саркоидоза пока ускользает от нас, так же как и точный метод лечения. Трудность состоит отчасти в непредсказуемости спонтанной ремиссии. С этим связаны сообщения об успехе применения солей кальция, золота, мышьяка, йодида калия, хаульмугрового масла, антлепрола и туберкулина».

**Отечественные исследования.** В одной из лучших отечественных монографий по саркоидозу А.Е. Рабухин и соавт. (Рабухин А.Е., Доброхотова М.Н., Тонитро-

ва Н.С., 1975) отмечали, что при саркоидозе I—II стадии всегда есть шанс спонтанной ремиссии. Зарубежные авторы констатировали, что саркоидоз может быть доброкачественным и в 70—80% случаев сопровождаться спонтанной ремиссией, тогда как число фатальных случаев не превышает 10% (Fanburg B.L., 1979). А.Г. Хоменко и О. Швайгер рекомендовали наблюдение больных без лечения в течение 2—6 мес (1982). На основании наблюдения за 1 520 больными с различными стадиями саркоидоза легких был сделан вывод о стойкости регрессии саркоидоза при спонтанном излечении (Бурова Н.Ю., Туганова В.Е., 1982).

При общем признании возможности спонтанной регрессии процесса частота этого явления существенно различается в отечественных и зарубежных работах. А.Г. Хоменко отмечал 26% спонтанных ремиссий (Хоменко А.Г., 1983). Профессор Л.В. Озерова в 1995 г. отмечала 20% случаев спонтанной регрессии изменений в легких (Озерова Л.В., 1995). При ретроспективном анализе за 25 лет среди 1500 больных саркоидозом в Центральном НИИ туберкулеза РАМН и 20 000 амбулаторных больных на 1996 г. спонтанная регрессия имела место у 20,6%, что позволило рекомендовать не лечить, а наблюдать в течение 1 года больных саркоидозом с впервые выявленными ограниченными изменениями ВГЛУ и легких и нормальной ФВД (Хоменко А.Г., Гедымин Л.Е., Озерова Л.В. и др., 1996). Спустя 3 года в публикации из того же НИИ частота спонтанных ремиссий составляла 8—17%, а выжидательная тактика в отношении лечения кортикостероидами (в течение 3—6 мес) была рекомендована только для лиц молодого возраста при отсутствии выраженных клинических проявлений заболевания и значительного поражения легочной ткани (Хоменко А.Г., Ерохин В.В., Филиппов В.П. и др., 1999). При обобщении данных больных саркоидозом за период с 1974 по 2001 г. спонтанные ремиссии были в 20% наблюдений (Озерова Л.В., Романов В.В., Зайцева И.П. и др., 2001). В конце 90-х годов сотрудники другого отечественного научного центра — Московского НИИ фтизиопульмонологии — констатировали спонтанные регрессии в

52,5% случаев саркоидоза I стадии, при наступлении полного излечения только в 5% случаев (Саницкая Л.Н. и др., 1998). Одновременно были опубликованы и менее оптимистичные данные: при саркоидозе внутригрудных лимфатических узлов частота спонтанной регрессии была 12%, при саркоидозе легких — 10,7 и 6,9% при саркоидозе легких и ВГЛУ (Борисов С.Е., Купавцева Е.А., 1998). Тем не менее эти авторы отмечали, что на основании многолетнего наблюдения более чем 5 000 больных в течение первых 5 лет с начала заболевания при адекватной терапии стойкая ремиссия саркоидоза достигалась в 90—95% случаев в зависимости от клинической формы (Борисов С.Е., Купавцева Е.А., Богородская Е.М. и др., 2001).

Сотрудники Московского НПЦ борьбы с туберкулезом, которые проанализировали 1241 случай саркоидоза, считали, что в настоящее время можно говорить не об излечении, а лишь об обеспечении длительной ремиссии этого заболевания (Гармаш Ю.Ю., 2005). В Воронеже обследование и лечение 276 (86,52%) больных проводилось в стационаре ПТД; 43 (13,48%) больных — в амбулаторных условиях. Спонтанная регрессия имела место лишь у 15 (4,70%) больных (Тюхтин Н.С. и др., 2002). На основании наблюдения за 276 больными саркоидозом в условиях противотуберкулезных учреждений было установлено, что спонтанная ремиссия была у 4% (Шкунов А.Н., 1995).

Более высокая частота спонтанной регрессии и ремиссии встречается при наблюдении больных пульмонологами. Так, по данным Е.И.Шмелева (2004), спонтанная ремиссия была характерна примерно для 2/3 больных. При анализе 150 вновь выявленных больных в Республике Татарстан спонтанная регрессия была установлена в 40% случаев среди больных I—II стадией саркоидоза (Визель А.А., Насретдинова Г.Р., Исламова Л.В., Визель Е.А., 2006). В течение первого года наблюдения в Республике Татарстан спонтанная ремиссия саркоидоза была отмечена в 34,8% случаев (Визель И.Ю., Визель А.А., 2010). При наблюдении больных саркоидозом в противотуберкулезных учреждениях частота спонтанных ремиссий невелика и отличается от таковой при наблюдении в пульмонологических и общеклинических учреждениях.

**Зарубежные публикации** дают более оптимистичные данные. Возможно, это связано с тем, что больных наблюдают в изоляции от туберкулеза и других инфекций, являющихся потенциальными триггерами гранлематозной реакции. В 1982 г. при наблюдении 243 пациентов в течение 10 лет было установлено, что у 87% больных саркоидозом в течение 2 лет происходило спонтанное уменьшение рентгенологических изменений в легких (Romer F.K., 1982). Американские авторы описали спонтанную ремиссию в 60% случаев (Baughman R.P., Sharma O.P., Lynch J.P. 3rd., 1998), голландские — в 93,3% случаев (Drent M., Jacobs J.A., de Vries J. et al., 1999), швейцарские — около 60% (Schoni M.H., 2000), французские — 50% (Londner C. et al., 2011), сербские — 2/3 случаев (Mihailovic-Vucinic V., Jovanovic D., 2008). Есть и менее оптимистичные заключения; так, в ходе исследования, проведенного в Институте легочных заболеваний Черногории, спонтанная ремиссия имела место только в 11% случаев при I стадии саркоидоза (Pavlovic-Popovic Z., Djuric B., 2002).

В китайской популяции саркоидоз встречается редко, и в большинстве случаев он проявлялся бессимптомной медиастинальной лимфаденопатией (Leung W.K.,

Lei K.I., Yim A. et al., 1998). Изучение прогноза саркоидоза в Японии показало что у 80—90% больных со стадией I—II происходила спонтанная ремиссия (Sugie T., Hashimoto N., Iwai K., 1994), позднее было показано, что в 76% случаев изменения (тени) на рентгенограммах органов грудной клетки исчезали в течение 10 лет (Asada K., Chida K., 2002). Сравнительное исследование прогноза течения саркоидоза в Финляндии и Японии свидетельствовало о том, что нормализация рентгенологической картины у японских больных саркоидозом выше, чем у финских — 73% против 40% (Pietinalho A., Ohmichi M., Lofroos A.B. et al., 2000).

**Случаи спонтанной ремиссии** саркоидоза представлены не только в обобщающих аналитических работах, но и в описаниях клинических случаев. В Испании в течение 3 лет наблюдали больную с поражением легких и селезенки и отметили спонтанную ремиссию процесса обеих локализаций. Контроль проводился с помощью РКТ (Arriero J.M. et al., 2000). В другом случае 24-летняя пациентка жаловалась на кашель, одышку и снижение веса в течение 3 мес. На рентгенограмме имелись обширные неомогенные затемнения в обоих легких. Саркоидоз был гистологически подтвержден трансбронхиальной биопсией. После этого больная в течение 6 мес к врачам не обращалась. Когда она обратилась вновь, все симптомы полностью разрешились, на рентгенограмме тени исчезли (McCullough P.C., McCullough A.E., 2002). В Португалии был опубликован случай гистологически подтвержденного саркоидоза у молодой женщины с бессимптомно протекавшей III стадией саркоидоза, спустя год наблюдения наступила спонтанная ремиссия без какого-либо лечения (Semlyn-Jones J. et al., 2009). Японские пульмонологи описали спонтанную регрессию процесса у 46-летней женщины, у которой исчезновение изменений в средостении и легких было доказано посредством ПЭТ и РКТ (Kaneiko M. et al., 2008). Даже при саркоидозе ЦНС, который принято считать критическим состоянием с плохим прогнозом, возможно обратное развитие. Японские геронтологи описали 58-летнюю женщину с увеитом и внутригрудной лимфаденопатией, у которой остро развились полидипсия и полиурия, несахарный диабет, а на МРТ было опухание гипофиза и ножки гипофиза. Биопсия поражений кожи подтвердила саркоидоз. Спустя 2 мес все эти изменения прошли спонтанно без применения СКС, что было расценено врачами как атипичное течение саркоидоза ЦНС (Inaba H. et al., 2009). Поражения селезенки и печени, наоборот, относятся к частым и бессимптомным проявлениям системного саркоидоза. Французские пульмонологи описали случай саркоидоза этой локализации, выявленный по данным РКТ брюшной полости, который имел спонтанную регрессию (Margery J. et al., 2007).

**Значимость ремиссий при назначении терапии.** Значимость спонтанной ремиссии, ее высокая частота требуют от врачей очень тщательного отбора пациентов для стартовой стероидной и цитостатической терапии, высокая частота положительного начального клинко-рентгенологического эффекта, как правило, негативно сказывается на отдаленном прогнозе. Об этом свидетельствовали следующие работы.

У больных саркоидозом хроническая лимфаденопатия средостения или корней легких может присутствовать в течение десятилетий без динамики или при минимальных изменениях. Наблюдение в течение 16 лет позволило авторам сделать заключение о том,



что параметры активности гранулематозного процесса не отражали длительности и течения саркоидоза, исхода или потребности в лечении (Israel H.L. et al., 1983). По данным сотрудников медицинского колледжа в Вирджинии (Ричмонд, США), бессимптомный саркоидоз часто разрешается спонтанно, и лишь у небольшой части больных развивается хроническое рецидивирующее течение со снижением функции легких, несмотря на применение стероидов (Puryear D.W., Fowler A.A. 3rd, 1996). Сотрудники университета Киото отмечали, что среди нелеченных частота улучшения рентгенологической картины была выше, чем среди леченных. Авторы сделали заключение, что бессимптомно протекающий саркоидоз лечить не следует, а лечение стероидами требуется только для облегчения прогрессирующих симптомов (Nagai S., Izumi T., 1994). Более высокую частоту последующих рецидивов саркоидоза у пациентов, получавших системные ГКС, чем после спонтанной ремиссии, отмечали и финские клиницисты (Pettersson T., 1998).

Зарубежные авторы рекомендуют изначально наблюдать за пациентами не менее 6 мес (Newman L.S. et al., 1997). Американские пульмонологи из Цинциннати подчеркивают, что не все больные нуждаются в лечении. Как минимум, треть больных вообще не требует лечения. Не ясно, в какой момент следует лечить бессимптомных пациентов, даже если у них имеется распространенный легочный процесс (Baughman R.P., Lynch J.P., 2003). Американский специалист по саркоидозу M.Judson (2000) также отмечал, что поскольку высока вероятность спонтанных ремиссий, а успех начатого лечения часто не влияет на отдаленные результаты, можно рекомендовать не спешить с назначением гормонов и зарезервировать их для больных с тяжелыми или прогрессирующими нарушениями функции легких. Сотрудники Института экологии и генетики микроорганизмов Уральского отделения РАН и Областного клинического диспансера «Фтизиопульмонология» (Пермь) установили, что у всех вновь выявленных пациентов, не получавших ранее гормоны, происходила нормализация состояния иммунной системы, клинически отмечалась ремиссия, а у ранее получавших ГКС стойкой ремиссии достичь не удалось. Ремиссия до 3 лет была констатирована только у больных с впервые выявленным саркоидозом,

не получавших ранее глюкокортикостероиды (Кеворков Н.Н. и др., 2002). В Канаде был отмечен случай сочетания саркоидоза легких и позвоночника с бессимптомным течением и спонтанной ремиссией, доказанный биопсией позвонка (Johnson A.K. et al., 2012). В Японии описан случай костного саркоидоза с легочным аспергиллезом, с быстрым разрешением костных проявлений после проведения лечения аспергиллеза интраконазолом (Murakami K. et al., 2011). Не менее экзотически выглядит развитие и спонтанное исчезновение в течение двух лет гистологически доказанного саркоидоза ВГЛУ у 72-летнего мужчины с раком предстательной железы. Показательно, что немецкие врачи не стали лечить саркоидоз, а мониторировали изменения с помощью ПЭТ (Takesh M. et al., 2012).

**Собственное наблюдение.** 23.11.2001 г., больная М., 1966 года рождения, была направлена к пульмонологу в связи с выявленными при профилактической флюорографии двусторонней диссеминации в легких и двусторонней лимфаденопатии. Жалоб она не предъявляла. После флюорографии была дообследована в противотуберкулезном диспансере: подтверждена диссеминация неясного генеза, КУМ (-), реакция Манту с 2 ТЕ — отрицательная, туберкулез был исключен. Больная имела высшее гуманитарное образование, вредных профессий и вредных привычек не имела. В анамнезе был отек Квинке на бета-лактамы антибиотиков, весенне-летний поллиноз. При объективном обследовании больная была нормального питания, правильного телосложения. Периферические лимфатические узлы не пальпировались, кожные покровы были чистыми. Тоны сердца были ритмичными, ясными; дыхание — жестким, хрипов не было. АД 115/75, пульс 80. Вентиляционная способность легких была не нарушена. ФЖЕЛ — 115,4% от должной; ОФВ<sub>1</sub> — 117,5% от должной; DLCO — 98% от должной; насыщение крови кислородом — 97%. В гемограмме: лейкоцитов — 4,2 Гига/л, СОЭ — 6 мм/час, лимфоцитов в лейкоформуле — 40%, тромбоцитов — 227 Гига/л. Согласно УЗИ гепато- и спленомегалии не было.

На рис. 1 отражена РКТ больной от 13.12.2001 г. В условиях онкологического диспансера была проведена видеоторакоскопическая биопсия легкого. В ткани

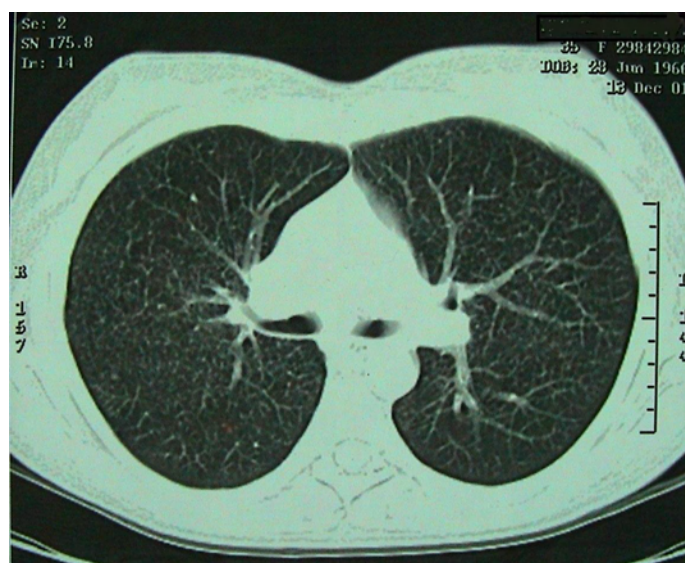


Рис. 1. Рентгеновская компьютерная томограмма (РКТ) больной М. при выявлении саркоидоза: синдром двусторонней диссеминации и умеренная внутригрудная лимфаденопатия



легкого было описано хроническое гранулематозное воспаление саркоидного типа. Операция прошла без осложнений, пациентка жалоб не предъявляла. Был выставлен клинический диагноз: саркоидоз ВГЛУ и легких, стадия II, гистологически верифицированный, ДН-0. Были назначены пентоксифиллин по 0,2 г 3 раза в день после еды и витамин Е по 200 мг утром и вечером. Однако в течение первой недели лечения развились бессонница, тошнота, преходящая диарея и кожный зуд. Пентоксифиллин был отменен и пациентка получала только витамин Е постоянно. Каждые 3 мес пациентке проводили прямую обзорную рентгенографию, клинический анализ крови, спирографию.

Состояние было удовлетворительным, жалоб не было. 10.07.2002 г. согласно РКТ была выраженная положительная динамика — ВГЛУ сократились в объеме, диссеминация значительно уменьшилась (рис. 2).

ФЖЕЛ — 128% от должного, ОФВ<sub>1</sub> — 125%, DLCO — 108% от должного, сатурация — 98%. Больная ежегодно посещала пульмонолога, признаков реактивации не было. 23.04.2004 г. на контрольной РКТ также признаков диссеминации не было (рис. 3). На последней консультации от 21.01.2011 г. была подтверждена полная ремиссия, на прямой (рис. 4) и боковой рентгенограммах лимфаденопатии и диссеминации выявлено не было. Параметры гемограммы и спирограммы

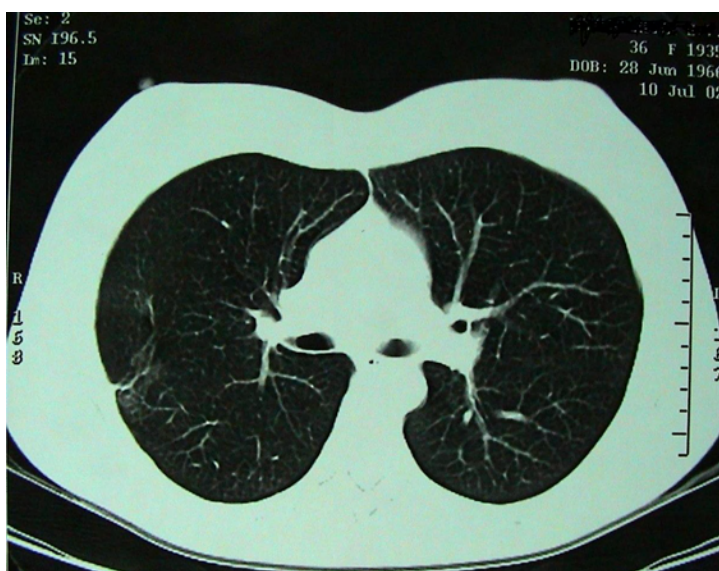


Рис. 2. РКТ легких больной М. спустя 7 мес после выявления. Сохраняются локальные интерстициальные изменения в правом легком

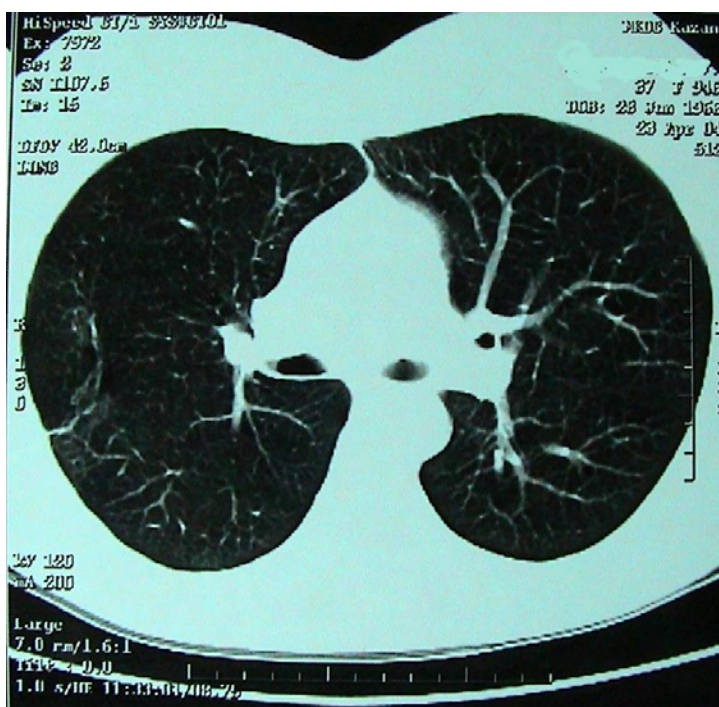


Рис. 3. РКТ легких больной М. спустя 2,5 года после выявления. Ремиссия. Локальные остаточные интерстициальные изменения

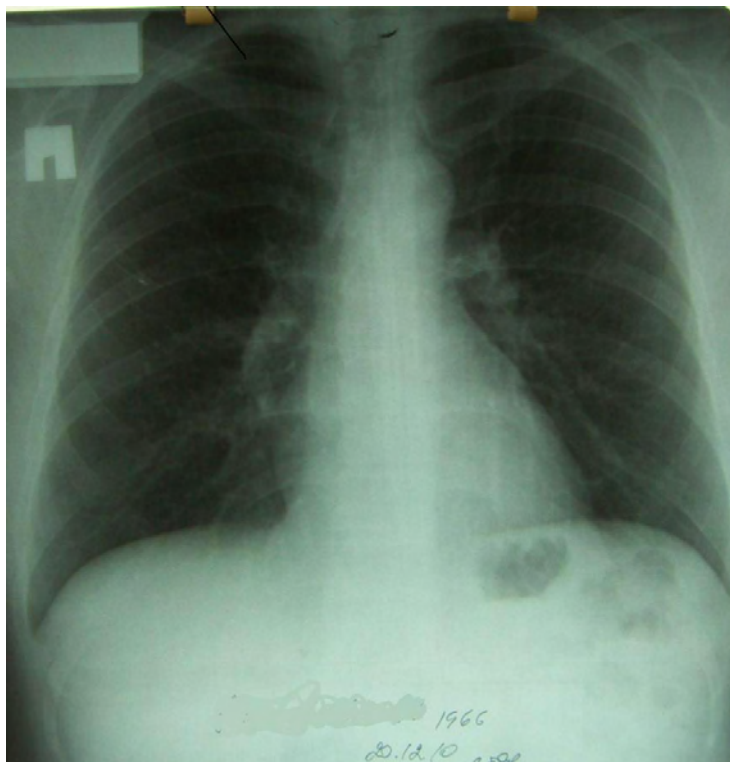


Рис. 4. Прямая обзорная рентгенограмма органов грудной клетки больной М. через 9 лет наблюдения без лечения. Ремиссия

были в пределах нормы. Была констатирована полная ремиссия в течение 8 из 9 лет наблюдения. Данный пример демонстрирует доброкачественное течение саркоидоза у женщины детородного возраста, у которой болезнь протекала бессимптомно с доказанными РКТ диссеминацией и внутригрудной лимфаденопатией, с гистологическим подтверждением диагноза.

**Заключение.** Анализ исследований и клинических примеров ни в коей мере не отрицает целесообразности применения существующих методов терапии саркоидоза, таких как применение СКС, метотрексата, пентоксифиллина, эфферентных методов терапии и т.д. Однако для начала активной терапии нужны веские причины: диагноз должен быть верифицирован, а врач должен быть уверен в том, что отсутствие лечения будет иметь самые неблагоприятные последствия (остановка сердца, слепота, развитие «сотового легкого» или развитие недостаточности органов или систем).

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Борисов, С.Е. Лечение саркоидоза / С.Е. Борисов, Е.А. Купавцева // Сборник научных трудов, посвященный 80-летию института. — М.: НИИ фтизиопульмонологии ММА им. И.М. Сеченова. — 1998. — С.62—68.  
Borisov, S.E. Lechenie sarkoidoza / S.E. Borisov, E.A. Kupavceva // Sbornik nauchnyh trudov, posvjajonnyj 80-letiju instituta. — M.: NII ftiziopul'monologii MMA im. I.M. Sechenova. — 1998. — S.62—68.
2. Борисов, С.Е. Диагностика и лечение саркоидоза в условиях специализированного центра / С.Е. Борисов, Е.А. Купавцева, Е.М. Богородская [и др.] // Пульмонология. — 2001. — 11-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания: сб. резюме. Реф. № XLIII.2. — С.225.  
Borisov, S.E. Diagnostika i lechenie sarkoidoza v uslovijah specializirovannogo centra / S.E. Borisov, E.A. Kupavceva, E.M. Bogorodskaja [i dr.] // Pul'monologija. — 2001. — 11-j Nacional'nyj kongress po boleznyam organov dyhanija: sb. rezjume. — Ref. № XLIII.2. — S.225.
3. Бурова, Н.Ю. Отдаленные результаты лечения больных саркоидозом органов дыхания / Н.Ю. Бурова, В.Е. Туганова // Проблемы туберкулеза. — 1982. — № 4. — С.46—49.  
Burova, N.Ju. Otdalennye rezul'taty lechenija bol'nyh sarkoidozom organov dyhanija / N.Ju. Burova, V.E. Tuganova // Problemy tubercul'oza. — 1982. — № 4. — S.46—49.
4. Визель, А.А. Оценка эффективности различных режимов лечения больных вновь выявленным саркоидозом в Республике Татарстан / А.А. Визель, Г.Р. Насретдинова, Л.В. Исламова, Е.А. Визель // Проблемы туберкулеза. — 2006. — № 4. — С.19—23.  
Vizel', A.A. Ocenka jeffektivnosti razlichnyh rezhimov lechenija bol'nyh vnov' vyjavlennym sarkoidozom v Respublike Tatarstan / A.A. Vizel', G.R. Nasretdinova, L.V. Islamova, E.A. Vizel' // Problemy tubercul'oza. — 2006. — № 4. — S.19—23.
5. Визель, И.Ю. Итоги одногодичного наблюдения больных с гистологически верифицированным саркоидозом / И.Ю. Визель, А.А. Визель // Казанский медицинский журнал. — 2010. — Т. XCI (6). — С.724—729.  
Vizel', I.Ju. Itogi odnogodichnogo nabljudenija bol'nyh s gistologicheski verifitsirovannym sarkoidozom / I.Ju. Vizel', A.A. Vizel' // Kazanskij meditsinski zhurnal. — 2010. — T. XCI (6). — S.724—729.
6. Гармаш, Ю.Ю. Роль социально-профессиональных факторов в формировании хронических форм саркоидоза органов дыхания и его рецидивов / Ю.Ю. Гармаш // Проблемы туберкулеза. — 2005. — № 8. — С.54—57.  
Garmash, Ju.Ju. Rol' social'no-professional'nyh faktorov v formirovanii hronicheskikh form sarkoidoza organov dyhanija i ego recidivov / Ju.Ju. Garmash // Problemy tubercul'oza. — 2005. — № 8. — S.54—57.
7. Кеворков, Н.Н. Ликопид в комплексном иммунокорригирующем лечении больных саркоидозом легких и внутригрудных лимфатических узлов / Н.Н. Кеворков, Г.А. Горовиц, С.А. Бахметьев // Терапевт. архив. — 2002. — № 3. — С.55—58.

- Kevorkov, N.N.* Likopid v kompleksnom immunokorrigirujuem lechenii bol'nyh sarkoidozom ljogkih i vnutrigrudnyh limfaticeskikh uzlov / N.N. Kevorkov, G.A. Gorovic, S.A. Bahmet'ev // *Terapevt. arhiv.* — 2002. — № 3. — S.55—58.
8. *Озерова, Л.В.* Саркоидоз: диагностика, клиника, течение и лечение / Л.В. Озерова // *Проблемы туберкулеза.* — 1995. — № 4. — С.51—54.  
*Ozerova, L.V.* Sarkoidoz: diagnostika, klinika, techenie i lechenie / L.V. Ozerova // *Problemy tubercul'oz'a.* — 1995. — № 4. — С.51—54.
  9. *Озерова, Л.В.* Атипичные и неблагоприятные варианты течения саркоидоза / Л.В. Озерова, В.В. Романов, И.П. Зайцева [и др.] // *Проблемы туберкулеза.* — 2001. — № 7. — С.42—45.  
*Ozerova, L.V.* Atipichnye i neblagoprijatnye varianty techenija sarkoidoz'a / L.V. Ozerova, V.V. Romanov, I.P. Zajceva [i dr.] // *Problemy tubercul'oz'a.* — 2001. — № 7. — С.42—45.
  10. *Рабухин, А.Е.* Саркоидоз / А.Е. Рабухин, М.Н. Доброхотова, Н.С. Тонитрова. — М.: Медицина, 1975. — 175 с.  
*Rabuhin, A.E.* Sarkoidoz / A.E. Rabuhin, M.N. Dobrohotova, N.S. Tonitrova. — М.: Medicina, 1975. — 175 s.
  11. *Саницкая, Л.Н.* Особенности клиники и течения саркоидоза I стадии / Л.Н. Саницкая, А.А. Зубков, В.Н. Адамович // *Дифференциальная диагностика саркоидоза и туберкулеза легких: сб. / под ред. В.Н. Адамовича.* — М., 1998. — С.52—58.  
*Sanickaja, L.N.* Osobennosti kliniki i techenija sarkoidoz'a I stadia / L.N. Sanickaja, A.A. Zubkov, V.N. Adamovich // *Differencial'naja diagnostika sarkoidoz'a i tuberkuleza legkih: sb. / pod red. V.N. Adamovicha.* — М., 1998. — С.52—58.
  12. *Саркоидоз / под ред. А.Г. Хоменко, О. Швайгера (СССР—ВНР).* — М.: Медицина, 1982. — 296 с.  
*Sarkoidoz / pod red. A.G. Homenko, O. Shvajgera (SSSR—VNR).* — М.: Medicina, 1982. — 296 s.
  13. *Тюхтин, Н.С.* Диспансерное наблюдение больных саркоидозом / Н.С. Тюхтин, М.Ф. Ушакова, Н.А. Стогова, Л.Н. Гришаева // *Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья.* — 2002. — № 10. — С.14—18.  
*Tjuhtin, N.S.* Dispansernoe nabljudenie bol'nyh sarkoidozom / N.S. Tjuhtin, M.F. Ushakova, N.A. Stogova, L.N. Grishaeva // *Nauchno-meditsinskij vestnik Central'nogo Chernozem'ja.* — 2002. — № 10. — С.14—18.
  14. *Хоменко, А.Г.* Саркоидоз органов дыхания (диагностика и терапия) / А.Г. Хоменко // *Клиническая медицина.* — 1983. — № 12. — С.129—134.  
*Homenko, A.G.* Sarkoidoz organov dyhanija (diagnostika i terapija) / A.G. Homenko // *Klinicheskaya meditsina.* — 1983. — № 12. — С.129—134.
  15. *Хоменко, А.Г.* К этиологии и патогенезу саркоидоза / А.Г. Хоменко, Л.Е. Гедымин, Л.В. Озерова [и др.] // *Пульмонология.* — 1996. — № 6. — С. 154. — Национальный конгресс по болезням органов дыхания. Новосибирск. Реф. № 0574.  
*Homenko, A.G.* K jetiologii i patogenezu sarkoidoz'a / A.G. Homenko, L.E. Gedymin, L.V. Ozerova [i dr.] // *Pul'monologija.* — 1996. — № 6. — С.154. — Nacional'nyj kongress po boleznyam organov dyhanija. Novosibirsk. Ref. № 0574.
  16. *Хоменко, А.Г.* Саркоидоз как системный гранулематоз / А.Г. Хоменко, В.В. Ерохин, В.П. Филиппов [и др.]. — М.: Медицина, 1999. — 39 с.  
*Homenko, A.G.* Sarkoidoz kak sistemnyj granulematoz / A.G. Homenko, V.V. Erohin, V.P. Filippov [i dr.]. — М.: Medicina, 1999. — 39 s.
  17. *Шкунов, А.Н.* Диспансерное наблюдение и эффективность лечения больных саркоидозом / А.Н. Шкунов // *Проблемы туберкулеза.* — 1995. — № 1. — С.56.  
*Shkunov, A.N.* Dispansernoe nabljudenie i jeffektivnost' lechenija bol'nyh sarkoidozom / A.N. Shkunov // *Problemy tubercul'oz'a.* — 1995. — № 1. — С.56.
  18. *Шмелев, Е.И.* Саркоидоз / Е.И. Шмелев // *Атмосфера: Пульмонология и аллергология.* — 2004. — № 2 (13). — С.3—10.
  - Shmelev, E.I.* Sarkoidoz / E.I. Shmelev // *Atmosfera: Pul'monologija i allergologija.* — 2004. — № 2 (13). — С.3—10.
  19. *Arriero, J.M.* Spontaneous remission of pulmonary and splenic lesions in sarcoidosis / J.M. Arriero, J. Signes-Costa, E. Chiner, J. Marco // *Radiography.* — 2000. — № 6(4). — P.303—306.
  20. *Asada, K.* Prognosis and prognostic factors of sarcoidosis in Japan / K. Asada, K. Chida // *Nippon Rinsho.* — 2002. — Vol. 60(9). — P.1839—1844.
  21. *Baughman, R.P.* Difficult treatment issues in sarcoidosis / R.P. Baughman, J.P. Lynch // *J. Intern. Med.* — 2003. — Vol. 253(1). — P.41—45.
  22. *Baughman, R.P.* Sarcoidosis: is therapy effective? / R.P. Baughman, O.P. Sharma, J.P. Lynch 3rd. // *Semin. Respir. Infect.* — 1998. — Vol. 13(3). — P.255—273.
  23. *Cemlyn-Jones, J.* Sarcoidosis: a less common presentation / J. Cemlyn-Jones, F. Gamboa, L. Teixeira [et al.] // *Rev. Port. Pneumol.* — 2009. — Vol. 15(3). — P.543—552.
  24. *Drent, M.* Does the cellular bronchoalveolar lavage fluid profile reflect the severity of sarcoidosis? / M. Drent, J.A. Jacobs, J. de Vries [et al.] // *Eur. Respir. J.* — 1999. — Vol. 13(6). — P.1338—1344.
  25. *Fanburg, B.L.* Drug therapy reviews: treatment of sarcoidosis / B.L. Fanburg // *Am. J. Hosp. Pharm.* — 1979. — Vol. 36(3). — P.351—354.
  26. *Gibson, G.J.* Sarcoidosis: old and new treatments / G.J. Gibson // *Thorax.* — 2001. — Vol. 56(5). — P.336—339.
  27. *Inaba, H.* Spontaneous remission of diabetes insipidus due to CNS sarcoidosis / H. Inaba, S. Suzuki, S. Shigematsu [et al.] // *Intern Med.* — 2009. — Vol. 48(4). — P.225—229.
  28. *Israel, H.L.* Course of chronic hilar sarcoidosis in relation to markers of granulomatous activity / H.L. Israel, M. Sperber, R.M. Steiner // *Invest. Radiol.* — 1983. — Vol. 18(1). — P.1—5.
  29. *Johnson, A.K.* Spontaneous clinical and radiological resolution of vertebral sarcoidosis: a case report / A.K. Johnson, J.M. Johnson, E. Ames, C. Filippi // *Spine (Phila Pa, 1976).* — 2012. — Vol. 37(6). — P.E414—E416.
  30. *Judson, M.A.* Clinical aspects of pulmonary sarcoidosis / M.A. Judson // *J. S. C. Med. Assoc.* — 2000. — Vol. 96(1). — P.9—17.
  31. *Kaneko, M.* Value of 18F-fluorodeoxyglucose-PET in the diagnosis and monitoring of pulmonary sarcoidosis: a case report / M. Kaneko, H. Tomioka, T. Kaneda [et al.] // *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi.* — 2008. — Vol. 46(6). — P.505—509.
  32. *Leung, W.K.* Sarcoidosis in a Hong Kong Chinese woman / W.K. Leung, K.I. Lei, A. Yim [et al.] // *Hong Kong Med. J.* — 1998. — Vol. 4(3). — P.333—336.
  33. *Londner, C.* Treatment of sarcoidosis / C. Londner, I. Zenda, O. Freynet [et al.] // *Rev. Med. Interne.* — 2011. — Vol. 32(2). — P.109—113.
  34. *Margery, J.* Spontaneous regression of hepatic and splenic involvements during sarcoidosis / J. Margery, A. Bonnichon, F. Vaylet [et al.] // *Rev. Pneumol. Clin.* — 2007. — Vol. 63(2). — P.109—110.
  35. *McCullough, P.C.* Nodular sarcoidosis / P.C. McCullough, A.E. McCullough // *N. Engl. J. Med.* — 2002. — Vol. 346(25). — P.1970.
  36. *Mihailovic-Vucinic, V.* Pulmonary sarcoidosis / V. Mihailovic-Vucinic, D. Jovanovic // *Clin. Chest Med.* — 2008. — Vol. 29(3). — P.459—473.
  37. *Murakami, K.* Rapid improvement of osseous sarcoidosis after the treatment of pulmonary aspergillosis by itraconazole / K. Murakami, T. Tamada, K. Abe [et al.] // *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* — 2011. — Vol. 28(1). — P.75—78.
  38. *Newman, L.S.* Sarcoidosis / L.S. Newman, C.S. Rose, L.A. Maier // *N. Engl. J. Med.* — 1997. — Vol. 336(17). — P.1224—1234.
  39. *Pavlovic-Popovic, Z.* Sarcoidosis: ten year experience / Z. Pavlovic-Popovic, B. Djuric // *Abstract book of 7th WASOG Congress in Stockholm, June 16—19.* — 2002. — Abstr. № 24.



40. *Pettersson, T.* Rheumatic features of sarcoidosis / T. Pettersson // *Curr. Opin. Rheumatol.* — 1998. — Vol. 10(1). — P.73—78.
41. *Pietinalho, A.* The prognosis of pulmonary sarcoidosis in Finland and Hokkaido, Japan: A comparative five-year study of biopsy-proven cases / A. Pietinalho, M. Ohmichi, A.B. Lofroos [et al.] // *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* — 2000. — Vol. 17(2). — P.158—166.
42. *Romer, F.K.* Presentation of sarcoidosis and outcome of pulmonary changes / F.K. Romer // *Dan. Med. Bull.* — 1982. — Vol. 29(1). — P.27—37.
43. *Schoni, M.H.* On the edge of facts and hypotheses / M.H. Schoni // *Respiration.* — 2000. — Vol. 67(2). — P.135—136.
44. *Siltzbach, L.E.* Course and prognosis of sarcoidosis around the world / L.E. Siltzbach, D.G. James, E. Neville [et al.] // *Am. J. Med.* — 1974. — Vol. 57(6). — P.847—852.
45. *Sugie, T.* Clinical and autopsy studies on prognosis of sarcoidosis / T. Sugie, N. Hashimoto, K. Iwai // *Nippon Rinsho.* — 1994. — Vol. 52(6). — P.1567—1570.
46. *Takesh, M.* Incidental detection and monitoring of spontaneous recovery of sarcoidosis via fluorine-18-fluoroethyl-choline positron emission tomography/computed tomography / M. Takesh, U. Haberkorn, L.G. Strauss [et al.] // *Hell. J. Nucl. Med.* — 2012. — Vol. 15(1). — P.63—65.

© Войтковская К.С., Черняев А.Л., 2012

УДК 616.24-092.4

## СИНДРОМ ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ЛЕГКИХ: ОПРЕДЕЛЕНИЕ, ПАТОГЕНЕЗ, ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ МОДЕЛИ И РОЛЬ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК ПРИ ЛЕЧЕНИИ ЖИВОТНЫХ

**КСЕНИЯ СЕРГЕЕВНА ВОЙТКОВСКАЯ**, студентка 6-го курса факультета фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова, Россия, Москва, Ломоносовский пр., 31, корп. 5, e-mail: ksusha-voi@yandex.ru  
**АНДРЕЙ ЛЬВОВИЧ ЧЕРНЯЕВ**, докт. мед. наук, профессор, зав. отделом патологии ФГУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России, Москва, ул. 11-я Парковая, 32, e-mail: cheral12@gmail.com

**Реферат.** Синдром острого повреждения легких (СОПЛ) является клиническим синдромом, имеющим четкие гистологические критерии повреждения структур ткани легкого. СОПЛ имеет широкое распространение в клинической практике и высокую летальность. В статье описаны определение, клиника, этиология, патогенез, экспериментальные модели воспроизведения СОПЛ, приведены данные литературы о роли мезенхимальных стволовых клеток (МСК) при лечении СОПЛ у животных, вызванного действием липополисахаридных комплексов.

**Ключевые слова:** синдром острого повреждения легких, эксперимент, липополисахарид, мезенхимальные стволовые клетки.

## ACUTE LUNG INJURY: THE DEFINITION, PATHOGENESIS, ANIMAL MODELS AND THE ROLE OF MESENCHYMAL STEM CELLS IN EXPERIMENTAL TREATMENT

**KSENIYA S. VOYTKOVSKAYA**, student of Faculty of Basic Medicine MSU, Russia, Moscow, Lomonosovskiy prospect, 31, corp. 5, e-mail: ksusha-voi@yandex.ru

**ANDREY L. CHERNIAEV**, MD, professor, head of pathology department FSI "Pulmonary Research Institute" Federal Medical and Biological Agency of Russia, Russia, Moscow, 11th Parkovaya street, 32, e-mail: cheral12@gmail.com

**Abstract.** Acute lung injury (ALI) is a clinical syndrome with definite histological criteria of lung structure lesion. ALI is widespread in clinical practice and has a high lethality. In this article we describe the definition, clinics, etiology, pathogenesis, animal models of ALI. In this review we describe a role of mesenchymal stem cells (MSC) in treatment of experimental ALI, induced by lipopolysaccharide.

**Key words:** acute lung injury, experiment, lipopolysaccharide, mesenchymal stem cells.

Впервые острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) был описан в 1967 г. D.G. Ashbaugh [1]. С тех пор было несколько попыток дать определение ОРДС и СОПЛ [2]. Эти термины можно определить через диагностические критерии, разработанные Американско-европейской согласительной конференцией в 1994 г. [3]: 1) острое начало; 2) диффузные билатеральные инфильтраты в легком на радиограмме грудной клетке; 3) давление в легочной артерии  $\leq 18$  мм рт. ст. или отсутствие клинических признаков гипертензии левого предсердия; 4) при СОПЛ респираторный индекс  $PaO_2/FiO_2 < 300$ , при ОРДС  $PaO_2/FiO_2 < 200$ . Таким образом, СОПЛ и ОРДС различают по выраженности гипоксемии.

Федерацией анестезиологов и реаниматологов в России принято такое определение: СОПЛ и ОРДС — это остро развивающиеся осложнения различных, как правило, тяжелых заболеваний и травм, выражающиеся неспецифическим поражением легких и проявляющиеся клинической картиной быстро нарастающей дыхательной недостаточности, клинико-лабораторными признаками прогрессирующего снижения легочного комплайенса, диффузии кислорода через альвеолокапиллярную мембрану, возрастания венозно-артериального шунтирования крови, устранение которых требует применения респираторной поддержки и других методов коррекции кислородтранспортной функции крови [4].



Распространенность СОПЛ и ОРДС в США составляет 78,9 и 58,7 на 10 000 населения в год соответственно. В мире летальность при ОРДС достигает 30—40%, в России — 40—60% и различается в зависимости от этиологического фактора, приведшего к ОРДС [4, 5]. В Европе около 7% пациентов, находящихся на ИВЛ, страдают ОРДС [6]. ОРДС является основной причиной дыхательной недостаточности у больных реанимационных отделений [2]. Примерно 25% всех наблюдений ОРДС связано с сепсисом.

СОПЛ и ОРДС являются полиэтиологическими синдромами. Основные причины, приводящие к развитию СОПЛ и ОРДС, приведены в *табл. 1* [4]. СОПЛ, развившийся в результате прямого воздействия на легкие, составляет 55% всех наблюдений СОПЛ, 20% составляет СОПЛ, развившийся без прямого действия на легкие, 21% составляет СОПЛ смешанной этиологии и 4% с неустановленной этиологией [6].

Физиологические изменения в острой фазе СОПЛ включают тяжелую гипоксемию и снижение комплайенса легких, снижение функциональной остаточной емкости, а также нарушение вентилиционно-перфузионного соотношения и увеличение числа шунтов.

Острая фаза СОПЛ характеризуется выходом в альвеолярные пространства богатого белком экссудата вследствие повышения проницаемости альвеолярно-капиллярного барьера. В этом процессе важную роль играет как повышение сосудистой проницаемости вследствие эндотелиального повреждения, так и повреждение альвеолярного эпителия.

Повышение сосудистой проницаемости происходит первично на уровне микрососудов легких и может приводить к накоплению экссудата в альвеолярных пространствах даже при нормальном давлении в сосудах легких. Описано несколько механизмов, вызывающих повреждение эндотелия, среди которых наибольшее внимание уделяется механизму, опосредованному полиморфно-ядерными лейкоцитами (ПЯЛ). Секвестрация и миграция ПЯЛ, вызванная как выработкой хемоаттрактантов в самом легком, так и активацией

нейтрофилов циркулирующими медиаторами, является характерной гистологической особенностью ОРДС [7]. ПЯЛ преобладают в экссудате в просветах альвеол и в бронхоальвеолярной лаважной жидкости (БАЛЖ), полученной от пациентов с ОРДС. В альвеолярном пространстве происходит активация и дегрануляция ПЯЛ с высвобождением протеаз, активных форм кислорода, провоспалительных цитокинов и прокоагулянтов, которые вызывают повышение сосудистой проницаемости и дисфункцию эндотелия. Клеточный и гуморальный компоненты СОПЛ/ОРДС тесно взаимосвязаны. Так, выделение макрофагами цитокинов [фактора некроза опухоли- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), интерлейкинов 1 и 6, интерферона] приводит к повреждению эндотелия, что еще более усиливает синтез медиаторов воспаления. Благодаря механизму обратной связи TNF- $\alpha$  активирует нейтрофилы и потенцирует синтез других цитокинов. Интерлейкин 1 не только потенцирует пирогенный эффект цитокинов, но и вместе с TNF- $\alpha$  стимулирует выход из активированных клеток токсичных свободных радикалов и протеолитических ферментов. Существуют работы, указывающие на то, что тромбоциты могут играть определенную роль в повреждении, опосредованном нейтрофилами. Тромбоциты могут взаимодействовать с нейтрофилами и моноцитами и сами по себе являются источником провоспалительных цитокинов. Тромбоцитопения значительно уменьшает повреждение легких в экспериментальной модели [8].

Изолированного повышения проницаемости сосудов легкого еще недостаточно для того, чтобы экссудат вышел в альвеолярное пространство [9], необходимо также повышение проницаемости альвеолярного эпителия, которая также опосредована ПЯЛ. При СОПЛ миграция большого количества активированных нейтрофилов и выделяемые ими токсические вещества (эластаза, матриксные металлопротеазы, катионные белки, такие как дефенсины, и активные формы кислорода) могут приводить к разрушению плотных контактов между альвеолоцитами, апоптозу и некрозу альвеолоцитов [10, 11].

Таблица 1

Причины СОПЛ и ОРДС

| Оказывающие прямое воздействие на легкие (легочные)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Не оказывающие прямое воздействие на легкие (внелегочные)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Более частые:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Легочная инфекция (пневмония неаспирационного генеза, цитомегаловирусная инфекция)</li> <li>• Аспирационная пневмония вследствие аспирации жидкостей (желудочный сок, жидкие углеводороды)</li> </ul> <p>Менее частые:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ингаляция токсических веществ (высокие концентрации кислорода, дым, едкие химикалии — двуокись азота, соединения аммония, кадмия, хлора, фосген)</li> <li>• Ушиб легкого</li> <li>• Жировая эмболия</li> <li>• Радиационный пневмонит</li> <li>• Эмболия легочной артерии</li> <li>• Утопление</li> <li>• Реперфузионный механизм</li> </ul> | <p>Более частые:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Шок любой этиологии</li> <li>• Инфекция (сепсис, перитонит и т.п.)</li> <li>• Тяжелая травма</li> <li>• Массивные гемотрансфузии</li> </ul> <p>Менее частые:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Острый панкреатит</li> <li>• Искусственное кровообращение</li> <li>• Острые отравления</li> <li>• Диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови (ДВС-синдром)</li> <li>• Ожоги</li> <li>• Острая черепно-мозговая травма (ЧМТ)</li> <li>• Уремия</li> <li>• Карциноматоз лимфатической системы</li> <li>• Эклампсия</li> <li>• Состояние после кардиоверсии</li> <li>• Инфаркт кишечника</li> <li>• Внутриутробная гибель плода</li> <li>• Тепловой удар</li> <li>• Гипотермические повреждения</li> <li>• Обширные хирургические вмешательства</li> <li>• Сердечно-легочная реанимация</li> </ul> |

Вследствие повреждения альвеолоцитов II типа нарушается транспорт ионов, что препятствует оттоку жидкости из альвеолярного пространства [12]. Кроме того, повреждение альвеолоцитов II типа приводит к нарушению синтеза сурфактанта [13]. Поскольку альвеолоциты II типа способны к дифференцировке в альвеолоциты I, их повреждение препятствует физиологическому восстановлению целостности альвеолярной стенки. Повреждение альвеолярного эпителия приводит к обнажению базальной мембраны, и на нее откладываются волокна фибрина, что приводит к образованию «гиалиновых мембран». Тяжелое повреждение альвеолярного эпителия и нарушение его репарации приводит к легочному фиброзу в исходе СОПЛ [14].

Лечение СОПЛ и ОРДС проводят в отделениях реанимации и интенсивной терапии, в него входит искусственная вентиляция легких в режиме РЕЕР, глюкокортикостероиды, ингаляции сурфактанта, оксида азота, антибактериальная терапия, антикоагулянты, инфузионная терапия [14].

К осложнениям СОПЛ и ОРДС относят развитие синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания и полиорганной недостаточности (присоединение к дыхательной недостаточности сердечной, почечной и/или церебральной).

Выделяют три стадии патогистологических изменений легких при СОПЛ [14]:

Ранняя экссудативная стадия (1—5-е сут) характеризуется повреждением альвеолоцитов, секвестрацией и миграцией ПЯЛ в просвет альвеол, нарушением проницаемости альвеолокапиллярной мембраны, интерстициальным и внутриальвеолярным отеком легких, образованием гиалиновых мембран, скоплением эритроцитов в просветах альвеол и наличием обтурирующих тромбов в микрососудах.

Фибропролиферативная стадия (6—10-е сут) — дифференцировка альвеолоцитов II типа в альвеолоциты I типа, разрешение отека легких, миграция мононуклеарных клеток, пролиферация фибробластов с отложением коллагена.

Фибротическая стадия (с 10-х сут) — развитие интерстициального и интраальвеолярного фиброза легких, фиброзеластоза интимы, гипертрофии мышечного слоя легочных артериол с облитерацией их просветов.

### Экспериментальные модели СОПЛ

Модели СОПЛ у животных позволяют раскрыть механизмы, лежащие в основе возникновения, прогрессирования и разрешения этого синдрома, а также найти новые мишени для фармакологического воздействия. Однако ни одна такая модель полностью не отражает всю совокупность местных и системных изменений, происходящих при СОПЛ у человека.

Большинство моделей острого повреждения легких у животных основано на воспроизведении известных факторов риска СОПЛ — сепсиса, жировой эмболии при переломах трубчатых костей, аспирации кислоты, ишемии-реперфузии сосудов легких [15]. Так же описаны экспериментальные модели на изолированном легком человека [16].

В табл. 2 приведены экспериментальные модели острого повреждения легких [15].

### Общая характеристика эндотоксиновой модели СОПЛ

Среди моделей острого повреждения легкого наиболее распространено введение LPS. LPS — это гликолипид клеточной стенки грамотрицательных бактерий, который состоит из полярной липидной головки (липид А) и цепи повторяющихся дисахаридов (О-цепь). Боль-

Т а б л и ц а 2

Экспериментальные модели острого повреждения легких

| Модель                                    | Какие особенности СОПЛ отражает                                                                 | Отличия от СОПЛ человека                                                                                   | Технические сложности                                                                                                        |
|-------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Олеиновая кислота                         | Острая фаза и фаза репарации гистопатологически и физиологически сходна с СОПЛ                  | Имеет сходство только с ОРДС человека, вызванным жировой эмболией. Не отражает патологию септического ОРДС | Хорошо воспроизводимая модель. Требуется внутривенное введение олеиновой кислоты, что может быть сложно у маленьких животных |
| LPS                                       | Нейтрофильное воспаление с увеличением количества внутрилегочных цитокинов                      | Изменения альвеолярно-капиллярной проницаемости невелики                                                   | Эксперимент хорошо воспроизводим                                                                                             |
| Аспирация кислоты                         | Нарушение альвеолярного и капиллярного барьера с нейтрофильной инфильтрацией                    | У человека происходит аспирация желудочного содержимого, а не чистой кислоты                               | Эксперимент хорошо воспроизводим. Небольшой интервал между повреждающей и неповреждающей дозой                               |
| Повышенное содержание кислорода в воздухе | Острая фаза эпителиального повреждения сменяется пролиферацией альвеолоцитов II типа и фиброзом | В легком человека 100% кислород не вызывает повреждения; вовлечена ли гипероксия в патогенез ОРДС не ясно  | Хорошая воспроизводимость эксперимента. Требуется специальное оборудование для обеспечения и мониторинга газового состава    |
| Блеомицин                                 | Острое воспалительное повреждение с последующим обратимым фиброзом                              | Не формируются гиалиновые мембраны. Физиопатологическое сходство не установлено                            | Хорошая воспроизводимость                                                                                                    |
| Легочная ишемия-реперфузия                | Увеличение проницаемости сосудов легких, инфильтрация полиморфно-ядерными нейтрофилами          | Геморрагическое повреждение                                                                                | Требуется сложная хирургическая операция                                                                                     |

| Модель                             | Какие особенности СОПЛ отражает                                                               | Отличия от СОПЛ человека                                                         | Технические сложности                  |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|
| Ишемия-реперфузия других органов   | Увеличенная проницаемость микрососудов и секвестрация полиморфно-ядерных нейтрофилов в легких | Воспалительный компонент органичен интерстицием                                  | Требуется хирургическое вмешательство  |
| Внутривенное введение бактерий     | Интерстициальный отек, секвестрация полиморфно-ядерных нейтрофилов                            | Минимально выраженный нейтрофильный альвеолит. Гиалиновые мембраны не образуются | Важное значение имеет выбор бактерии   |
| Внутрилегочное введение бактерий   | Увеличенная проницаемость сосудов, интерстициальный отек, нейтрофильный альвеолит             | Высевание культуры в дебюте ОРДС у человека редко                                | Важное значение имеет выбор бактерии   |
| Лигирование и пункция слепой кишки | Увеличена проницаемость сосудов, нейтрофильный альвеолит                                      | Формирование гиалиновых мембран минимально                                       | Необходимо хирургическое вмешательство |

шинство биологических эффектов LPS обусловлено действием липида A [17].

Гемодинамический ответ на внутривенное введение LPS характеризуется начальной фазой лейкопении, снижением сердечного выброса и падением артериального давления. Давление в легочной артерии повышается, что связано в основном с увеличением сопротивления посткапиллярных вен [18]. За начальной фазой следует медленное нарастание числа ПЯЛ и улучшение гемодинамики в течение 4–6 ч. Изменения в функции легких становятся сильно выражены в течение 2–4 ч и включают гипоксемию с повышением альвеолярно-артериальной разницы по кислороду. Введение LPS как внутривенно, так и интратрахеально сопровождается привлечением ПЯЛ в легочные капилляры. При внутривенном введении LPS первоначально повреждается эндотелий капилляров. Однако при внутривенном введении LPS лишь небольшое число ПЯЛ мигрируют в просветы альвеол [19]. Привлечение ПЯЛ происходит до того, как изменится проницаемость эпителия или нарушится альвеолярно-капиллярный барьер. Напротив, при интратрахеальном введении LPS происходит значительное увеличение числа ПЯЛ в просветах альвеол.

Ответ на введение LPS зависит от того, какой LPS используется. LPS, полученный от бактерий, образующих гладкие колонии, содержит О-цепь, состоящую из переменного числа повторяющихся дисахаридов, и такой LPS менее пирогенен. LPS, синтезируемый бактериями из шероховатых колоний, не обладает О-цепью и имеет более пирогенные свойства [19]. LPS также часто загрязнен, например, бактериальными липопротеинами, которые могут влиять на биологическое действие LPS, взаимодействуя с другими TLR-рецепторами [20].

К достоинствам использования LPS для моделирования СОПЛ можно отнести хорошую воспроизводимость эксперимента. LPS — мощный активатор врожденного иммунитета, обладает низкой прямой токсичностью на клетки *in vitro*.

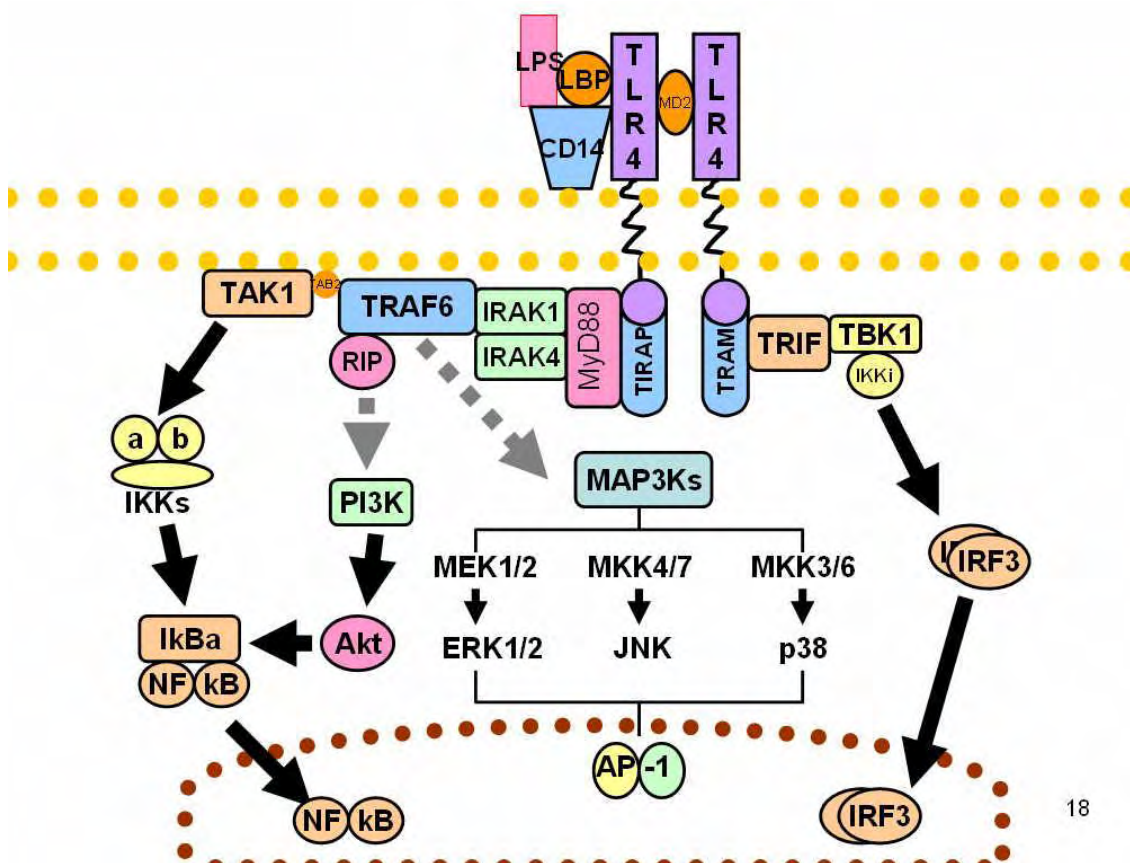
К недостаткам LPS можно отнести наличие примесей бактериальных липопротеинов при недостаточной чистоте препарата. Воздействие LPS не вызывает такого тяжелого эндотелиального и эпителиального повреждения, которое происходит у людей при ОРДС [19]. Таким образом, хотя введение LPS для моделирования СОПЛ наиболее распространено, оно полностью не воспроизводит картину СОПЛ.

### Молекулярные механизмы возникновения повреждений, вызванных LPS

LPS вызывает воспалительный ответ, взаимодействуя со специфическими белками организма-хозяина, запуская продукцию цитокинов. В острую фазу воспалительного ответа LPS связывается с LPS-связывающим белком плазмы крови (LBP). Этот белок усиливает ряд эффектов LPS, включая регуляцию CD18, увеличение адгезивных свойств нейтрофилов и продукции цитокинов (включая выброс TNF- $\alpha$  альвеолярными макрофагами). Далее комплекс LPS-LBP взаимодействует с секреторным или мембраносвязанным CD14 [21], запуская внутриклеточный каскад и развитие повреждения легкого (рисунк).

В БАЛЖ пациентов с ОРДС обнаружено повышенное количество LBP и CD14, которое коррелирует с увеличением в БАЛЖ общего белка и ПЯЛ [17]. Эти данные указывают на то, что эндотоксин принимает активное участие в развитии ОРДС у человека.

Комплекс LPS/CD14 взаимодействует с адаптерной молекулой MD2, которая обеспечивает распознавание комплекса Toll-подобным рецептором 4 (TLR4), который находится на поверхности моноцитов, нейтрофилов и других клеток, участвующих в высвобождении медиаторов воспаления [23]. TLR относится к большому суперсемейству трансмембранных сигнальных образраспознающих рецепторов (pattern recognition receptors — PRR) I типа — рецепторов IL-1 [24]. Молекулярная структура TLR характеризуется наличием экстра- и интрацеллюлярного цитозольного доменов. Экстрацеллюлярный переменный N-терминальный домен содержит повторяющиеся олигопептидные фрагменты с высоким содержанием лейциновых повторов (leucine-rich repeats — LRR), которые являются структурно-молекулярной основой его способности взаимодействовать с лигандами. Расположенный с внутренней стороны клеточной мембраны цитозольный C-терминальный домен содержит структурно высококонсервативную последовательность, состоящую примерно из 200 аминокислотных остатков, гомологичную рецептору IL-1 $\beta$ , в связи с чем получившую название Toll-интерлейкин-1-рецептор (TIR). Проведение активационного сигнала после связывания LPS обеспечивают внутриклеточные домены TLR4 путем взаимодействия между TIR-доменом TLR4 и TIR-доменом внутриклеточных адаптерных белков: протеина 88 первичного ответа миелоидной дифференцировки (MyD88), TIR-доменосодержащего адаптерного про-



Механизм LPS-опосредованного повреждения легкого [22]

теина (TIRAP), TIR-доменсодержащего адаптерного протеина, индуцирующего  $\beta$ -интерферон (TRIF) или TRIF-связанной адаптерной молекулы (TRAM).

TIR-TIR-взаимодействие между TLR4 и MyD88 приводит к фосфорилированию серин/треониновых ассоциированных с рецептором к интерлейкину-1 киназ 1 и 4 (IRAK1 и IRAK4) [25]. Вслед за этим происходит активация внутриклеточного ассоциированного с рецептором некроза опухоли фактора 6 (TRAF6). Далее цитоплазматически расположенная активируемая трансформирующим фактором роста  $\beta$  (TGF $\beta$ ) киназа 1 (TAK1) фосфорилирует ингибиторную субъединицу IKK $\gamma$ /I $\kappa$ B-киназного комплекса (IKK), и IKK приобретает активную димерную форму IKK $\alpha$ /IKK $\beta$ . Возбужденная IKK фосфорилирует ингибиторные I $\kappa$ B-белки, далее происходит освобождение и транслокация ядерного фактора транскрипции каппа В (NF- $\kappa$ B) в ядро, что приводит к началу экспрессии генов цитокинов, NO-синтазы и генов других медиаторов, ферментов и регуляторных молекул воспаления [26]. В результате активируются все основные клеточные функции, связанные с развитием фагоцитоза и представлением антигенов, продукцией NO и свободных форм кислорода, синтезом низкомолекулярных медиаторов воспаления и группы провоспалительных цитокинов, к которым относятся интерлейкины: IL-1, IL-6, IL-18, TNF- $\alpha$ , интерфероны I типа, хемокины.

В цитоплазме клетки TAK1 также возбуждает митогенассоциированные протеинкиназы (MAPK) — p38 MAPK, экстрацеллюлярную регулируемую киназу 1/2 (ERK1/2) и NH2-терминальную киназу Януса (JNK) [27], которые индуцируют представителей других классов

факторов транскрипции, в частности активирующий протеин 1 (AP-1).

В передаче сигнала возбуждения, ассоциированного с адаптерной молекулой TRIF, участвует TRAF-ассоциированный NF- $\kappa$ B активатор (TANK) связанная киназа-1 (TBK1), мишенью которой являются интерферонрегулирующие факторы транскрипции (IRF) [25].

В системном кровотоке эндотоксин активирует систему комплемента, праймирует и стимулирует нейтрофилы и моноциты. За праймингом ПЯЛ следует их активация компонентами комплемента, которая вносит вклад в развитие СОПЛ.

LPS также может вызывать толерантность к воспалительным воздействиям. Введение сублетальной дозы LPS приводит к уменьшению воспалительного ответа на последующие введения.

#### Патогистологические признаки повреждения легких при введении LPS

Показано, что через 15 мин после внутривенного введения LPS определяется аккумуляция, маргинация, дегрануляция и фрагментация ПЯЛ и активация лимфоцитов в микрососудах легочной ткани. Еще через 15 мин эти изменения становятся более выраженными и начинается миграция ПЯЛ в интерстиций с развитием интерстициального отека. Спустя 60 мин после внутривенной инъекции LPS наблюдалось повреждение ПЯЛ, альвеолоцитов I типа, эндотелиальных клеток и сосудистых стенок с развитием периваскулярного отека. Параллельно с этими нарушениями развивается нейтропения в крови при одновременном 6-кратном увеличении числа ПЯЛ в легких [28].



Через 2 ч после внутривенного введения LPS наблюдается увеличенное поступление ПЯЛ в легкие без явлений его отека. На фоне лейкопении в общем кровотоке увеличивается число нейтрофилов и моноцитов в просветах сосудов легких. На внешней стороне альвеолярных стенок или между альвеолоцитами видны мигрирующие ПЯЛ [29].

Через 24 ч после ингаляции LPS гистологически видна диффузная бронхопневмония с наличием умеренного или выраженного числа ПЯЛ в терминальных и респираторных бронхиолах. Кроме того, наблюдалась гиперплазия альвеолоцитов II типа и увеличение числа альвеолярных макрофагов в паренхиме легкого [30].

#### **Мезенхимальные стволовые клетки при лечении экспериментальной патологии легких**

Стволовые клетки (СК) обладают тремя основными свойствами: асимметричным делением, в результате которого одна дочерняя клетка становится коммитированной, а другая остается стволовой, способностью к самообновлению, т.е. пролиферации без дифференцировки, и способностью через стадию прогениторных клеток проходить дифференцировку в специализированные типы клеток. По происхождению различают эмбриональные и соматические СК, СК костного мозга — гемопоэтические, мезенхимальные и регионарные СК.

Мезенхимальные стволовые клетки (МСК) — это гетерогенная популяция мультипотентных стволовых клеток, у которых нет специфических маркеров. Существуют минимальные критерии определения МСК: способность адгезировать к пластику, способность к дифференцировке хотя бы в адипоциты, хондроциты и остециты, наличие фенотипов CD90+, CD73+, CD105+, CD34-, CD45-, CD14-, CD19-, HLA-DR-, CD11b- и CD79α [31]. Отсутствие антигенов CD14, CD34 и CD45 позволяет дифференцировать МСК от гемопоэтических клеток-предшественников [32].

МСК могут дифференцироваться в различные типы соединительной ткани: жировую ткань, строму костного мозга, хрящевую, грубоволокнистую соединительную и костную ткань. МСК можно выделить из жировой ткани, скелетных мышц, синовиальной жидкости, селезенки, тимуса, крови, легких, фетальной крови и амниотической жидкости. Наиболее доступно выделение МСК из костного мозга.

При культивировании *in vitro* МСК, как и другие прогениторные клетки, проходит последовательно 3 фазы: латентную фазу продолжительностью до 3—4 дней, фазу быстрого удвоения (логарифмическая кривая роста) и стационарную фазу. В стационарной фазе клетки не подвержены контактному торможению. МСК обладают высокой пролиферативной активностью и в оптимальных условиях культивирования сохраняют способность к дифференцировке после 50 и более удвоений [33]. Изучение клеточного цикла МСК выявило, что около 10% этих клеток активно пролиферируют (фазы S, G2 и M), в то время как остальные клетки остаются в фазе G0/G1 [34], что указывает на высокую способность этих клеток к дифференцировке.

МСК костного мозга создают нишу для гемопоэтических стволовых клеток (ГСК): путем непосредственного взаимодействия клеток, через выброс цитокинов и ростовых факторов МСК способствуют поддержанию и обновлению ГСК, а также участвуют в их пролиферации,

дифференцировке и выходе зрелых предшественников в кроветворное русло [35].

МСК экспрессируют широкий спектр молекул адгезии (STRO-1, VCAM-1, ICAM-1/2, ALCAM-1, L-селектин, CD105, CD44), интегринов, рецепторов к ростовым факторам (bFGFR, PDGFR, EGFR, TGFβ1R/IIIR), рецепторов хемокинов (рецепторы к интерлейкинам, CC и CXC) и продуцируют множество матриксных молекул, например, фибронектин, коллаген I, III и IV типа, ламинин, гиалуроновую кислоту и протеогликаны [36]. Экспрессия рецепторов к хемокинам приводит к широко известному эффекту хоуминга МСК в поврежденные ткани по градиенту хемокинов [37].

МСК экспрессируют очень низкое число молекул главного комплекса гистосовместимости I (MHC I) и не экспрессируют костимуляторные молекулы CD80, CD86, CD40, поэтому обладают низкой иммуногенностью [38]. Более того, они подавляют активацию и пролиферацию Т-лимфоцитов [39] и В-лимфоцитов [40]. В связи с этими свойствами МСК широко применяются в регенеративной медицине.

Эффективность МСК показана при идиопатическом фиброзе легкого в модели повреждения легкого блеомицином [41]: после введения МСК наблюдалось уменьшение степени выраженности воспаления и отложения коллагена в легком. Это объясняется преимущественно паракринными эффектами МСК: выделением цитокинов и хемокинов. Большое значение имеет антагонист рецептора к интерлейкину-1, который блокирует путь передачи провоспалительного сигнала с интерлейкина-1β.

На модели кистозного фиброза легких было показано, что МСК мигрируют в легкие и трансформируются в альвеолоциты [42], однако позже было показано, что это происходит всего у 1% МСК [43]. G. Zhen et al. показали увеличение экспрессии VEGF и подавление апоптоза альвеолярного эпителия под воздействием МСК у крыс с эмфиземой легких, индуцированной инстилляцией папаина в трахею [44].

При остром повреждении легкого мыши, вызванного LPS, показано, что МСК уменьшают системный воспалительный ответ и увеличивают выживаемость животных [45, 46]. Несмотря на наличие TLR4 на поверхности МСК, эти клетки не влияют на распределение LPS и не участвуют в его клиренсе. Эффект МСК, по всей видимости, связан с подавлением острого воспалительного ответа на введение LPS, с уменьшением количества провоспалительных цитокинов и увеличением количества противовоспалительных цитокинов, особенно IL-10. Другое исследование показало, что IL-10 секретируется первично моноцитами и альвеолярными макрофагами в ответ на выброс простагландина E2 МСК [47]. Введение МСК или культивационной среды может сделать обратимым повреждение, вызванное гипероксией у перинатальных мышей и крыс [48, 49]. Кроме того, показана эффективность МСК или среды, в которой культивировались МСК, при тяжелом повреждении перфузируемого *ex vivo* легкого эндотоксином: введение МСК через час после введения эндотоксина нормализовало сосудистую и эпителиальную проницаемость, уменьшило отек легких и способствовало ускорению клиренса жидкости из альвеолярных пространств [50]. Такой же эффект давало введение среды, в которой культивировались МСК.

**Заключение.** Распространенность СОПЛ как одного из тяжелых легочных осложнений составля-

ет от 58,7 до 78,9 на 100 тыс. населения в США с высокой летальностью во всем мире, достигающей 30–60%. Изучение СОПЛ в экспериментальных моделях имеет важное значение для подбора адекватной терапии этого состояния. Одним из возможных перспективных методов коррекции проявлений СОПЛ могут служить мезенхимальные стволовые клетки, влияющие на отдельные звенья патогенеза этой патологии легких.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ashbaugh, D.G. Acute respiratory distress in adults / D.G. Ashbaugh, D.B. Bigelow, T.L. Petty, B.E. Levine // *Lancet*. — 1967. — Vol. 2. — P.319–323.
2. Ware, L.B. The Acute Respiratory Distress Syndrome / L.B. Ware, A.M. Matthay // *N. Engl. J. Med.* — 2000. — Vol. 342. — P.1334–1349.
3. Bernard, G.R. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination / G.R. Bernard, A. Artigas, K.L. Brigham [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 1994. — Vol. 149. — P.818–824.
4. Общероссийская общественная организация «Федерация анестезиологов и реаниматологов». Протокол ведения больных. Диагностика и интенсивная терапия синдрома острого повреждения легких и острого респираторного дистресс-синдрома. Принят на X съезде анестезиологов и реаниматологов 21 сентября 2006 года. — URL: <http://far.org.ru/Data/farDisk/Protokoly/2.htm>  
Obwerossijskaja obwestvennaja organizacija «Federacija anesteziologov i reanimatologov» Protokol vedenija bol'nyh. Diagnostika i intensivnaja terapija sindroma ostrogo povrezhdenija legkih i ostrogo respiratornogo distress-sindroma. Prinjat na X s'ezde anesteziologov i reanimatologov 21 sentjabrja 2006 goda. — URL: <http://far.org.ru/Data/farDisk/Protokoly/2.htm>
5. Gordon, D. Incidence and Outcomes of Acute Lung Injury / D. Gordon, E.C. Rubenfeld, E. Peabody [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2005. — Vol. 353. — P.1685–1693.
6. Brun-Buisson, C. Epidemiology and outcome of acute lung injury in European intensive care units. Results from the ALIVE study / C. Brun-Buisson, C. Minelli, G. Bertolini [et al.] // *Intensive Care Med.* — 2004. — Vol. 30. — P.51–61.
7. American Thoracic Society. Round Table Conference: acute lung injury // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 1998. — Vol. 158. — P.675–679.
8. Looney, M.R. Platelet depletion and aspirin treatment protect mice in a two-event model of transfusion-related acute lung injury / M.R. Looney, J.X. Nguyen, Y. Hu [et al.] // *J. Clin. Invest.* — 2009. — Vol. 119, № 11. — P.3450–3461.
9. Wiener-Kronish, J.P. Differential responses of the endothelial and epithelial barriers of the lung in sheep to *Escherichia coli* endotoxin / J.P. Wiener-Kronish, K.H. Albertine, M.A. Matthay // *J. Clin. Invest.* — 1991. — Vol. 88, № 3. — P.864–875.
10. Albertine, K.H. Fas and Fas Ligand Are Up-Regulated in Pulmonary Edema Fluid and Lung Tissue of Patients with Acute Lung Injury and the Acute Respiratory Distress Syndrome / K.H. Albertine, M.F. Soulier, Z. Wang [et al.] // *Am. J. Pathol.* — 2002. — Vol. 161, № 5. — P.1783–1796.
11. Zemans, R.L. Transepithelial migration of neutrophils: mechanisms and implications for acute lung injury / R.L. Zemans, S.P. Colgan, G.P. Downey // *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* — 2009. — Vol. 40, № 5. — P.519–535.
12. Modelska, K. Acid-induced lung injury: protective effect of anti-interleukin-8 pretreatment on alveolar epithelial barrier function in rabbits / K. Modelska, J.F. Pittet, H.G. Folkesson [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 1999. — Vol. 160. — P.1450–1456.
13. Lewis, J.F. Surfactant and the adult respiratory distress syndrome / J.F. Lewis, A.H. Jobe // *Am. Rev. Respir. Dis.* — 1993. — Vol. 147. — P.218–233 [Erratum, *Rev. Respir. Dis.* — 1993. — Vol. 147. — P.1068].
14. Bitterman, P.B. Pathogenesis of fibrosis in acute lung injury / P.B. Bitterman // *Am. J. Med.* — 1992. — Vol. 92. — P.39S–43S.
15. Matute-Bello, G. Animal models of acute lung injury / G. Matute-Bello, W.F. Charles, R.M. Thomas // *Am. J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Physiol.* — 2008. — Vol. 295, № 3. — P.L379–L399.
16. Lee, J.W. Allogeneic human mesenchymal stem cells for treatment of *E. coli* endotoxin-induced acute lung injury in the ex vivo perfused human lung / J.W. Lee, X. Fang, N. Gupta [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2009. — Vol. 106. — P.16357–16362.
17. Schromm, A.B. Biological activities of lipopolysaccharides are determined by the shape of their lipid A portion / A.B. Schromm, K. Brandenburg, H. Loppnow [et al.] // *Eur. J. Biochem.* — 2000. — Vol. 267, № 7. — P.2008–2013.
18. Kuida, H. Effect of gram-negative endotoxin on pulmonary circulation / H. Kuida, L.B. Hinshaw, R.P. Gilbert, M.B. Visscher // *Am. J. Physiol.* — 1958. — Vol. 192. — P.335–344.
19. Komuro, T. Comparison of R- and S-form lipopolysaccharides fractionated from *Escherichia coli* UKT-B lipopolysaccharide in pyrogen and Limulus tests / T. Komuro, C. Yomota, T. Kimura, C. Galanos // *FEMS Microbiol. Lett.* — 1989. — Vol. 51, № 1. — P.79–83.
20. Tapping, R.I. Toll-like receptor 4, but not toll-like receptor 2, is a signaling receptor for *Escherichia* and *Salmonella* lipopolysaccharides / R.I. Tapping, S. Akashi, K. Miyake [et al.] // *J. Immunol.* — 2000. — Vol. 165, № 10. — P.5780–5787.
21. Akashi, S. Regulatory roles for CD14 and phosphatidylinositol in the signaling via toll-like receptor 4-MD-2 / S. Akashi, H. Ogata, F. Kirikae [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 2000. — Vol. 268. — P.172–177.
22. URL: [http://en.wikipedia.org/wiki/File:Toll-like\\_receptor\\_pathways\\_revised.jpg](http://en.wikipedia.org/wiki/File:Toll-like_receptor_pathways_revised.jpg)
23. Nagai, Y. Essential role of MD-2 in LPS responsiveness and TLR4 distribution / Y. Nagai, S. Akashi, M. Nagafuku [et al.] // *Nat. Immunol.* — 2002. — Vol. 3. — P.667–672.
24. Takeda, K. Toll-like receptors / K. Takeda, T. Kaisho, S. Akira // *Ann. Rev. Immunol.* — 2003. — Vol. 21. — P.335–376.
25. Basu, S. Toll-like receptors: function and roles in lung disease / S. Basu, M.J. Fenton // *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* — 2004. — Vol. 286. — P.L887–L892.
26. Muzio, M. IRAK (Pelle) family member IRAK-2 and MyD88 as proximal mediators of IL-1 signaling / M. Muzio, J. Ni, P. Feng, V. Dixit // *Science*. — 1997. — Vol. 278 (5343). — P.1612–1617.
27. Guillot, L. Response of Human Pulmonary Epithelial Cells to Lipopolysaccharide Involves Toll-like Receptor 4 (TLR4)-dependent Signaling Pathways. Evidence for an intracellular compartmentalization of TLR4 / L. Guillot, S. Medjane, K. Le-Barillec [et al.] // *J. Biol. Chem.* — 2004. — Vol. 279. — P.2712–2718.
28. Meyrick, B. Acute effects of *E. coli* endotoxin on the pulmonary microcirculation of anesthetized sheep: structure-function relationships / B. Meyrick, K.L. Brigham // *Lab. Invest.* — 1983. — Vol. 48. — P.458–470.
29. Williams, J.H. Activated pulmonary vascular neutrophils as early mediators of endotoxin-induced lung inflammation / J.H. Williams, S.K. Patel, D. Hatakeyama [et al.] // *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* — 1993. — Vol. 8. — P.134–144.
30. Gordon, T. Effect of inhaled endotoxin on intraepithelial mucosubstances in F344 rat nasal and tracheobronchial airways / T. Gordon, J.R. Harkema // *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* — 1994. — Vol. 10. — P.177–183.
31. Dominici, M. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells The International Society for Cellular Therapy position statement / M. Dominici, K. Le Blanc, I. Mueller [et al.] // *Cytotherapy*. — 2006. — Vol. 8. — P.315–317.
32. Baddoo, M. Characterization of mesenchymal stem cells isolated from murine bone marrow by negative selection / M. Baddoo, K. Hill, R. Wilkinson [et al.] // *J. Cel. Biochem.* — 2003. — Vol. 89. — P.1235–1249.

33. *Ramalho-Santos, M.* «Stemness»: transcriptional profiling of embryonic and adult stem cells / M. Ramalho-Santos, S. Yoon, Y. Matsuzaki [et al.] // *Science*. — 2002. — Vol. 298. — P.597—600.
34. *Cognet, P.A.* Phenotypical and functional properties of human bone marrow mesenchymal progenitor cells / P.A. Cognet, J.J. Minguell // *J. Cell. Physiol.* — 1999. — Vol. 181. — P.67—73.
35. *Muguruma, Y.* Reconstitution of the functional human hematopoietic microenvironment derived from human mesenchymal stem cells in the murine bone marrow compartment / Y. Muguruma, T. Yahata, H. Miyatake [et al.] // *Blood*. — 2006. — Vol. 107. — P.1878—1887.
36. *Honczarenko, M.* Human bone marrow stromal cells express a distinct set of biologically functional chemokine receptors / M. Honczarenko, Y. Le, M. Swierkowski [et al.] // *Stem. Cells*. — 2006. — Vol. 24. — P.1030—1041.
37. *Lapidot, T.* How do stem cells find their way home? / T. Lapidot, A. Dar, O. Kollet // *Blood*. — 2005. — Vol. 106. — P.1901—1910.
38. *Krampera, M.* Bone marrow mesenchymal stem cells inhibit the response of naive and memory antigen-specific T cells to their cognate peptide / M. Krampera, S. Glennie, J. Dyson [et al.] // *Blood*. — 2003. — Vol. 101. — P.3722—3729.
39. *Di Nicola, M.* Human bone marrow stromal cells suppress T-lymphocyte proliferation induced by cellular or nonspecific mitogenic stimuli / M. Di Nicola, C. Carlo-Stella, M. Magni, [et al.] // *Blood*. — 2002. — Vol. 99. — P.3838—3843.
40. *Corcione, A.* Human mesenchymal stem cells modulate B-cell functions / A. Corcione, F. Benvenuto, E. Ferretti [et al.] // *Blood*. — 2006. — Vol. 107. — P.367—372.
41. *Neuringer, I.P.* Lung stem cell update: promise and controversy / I.P. Neuringer, S.H. Randell // *Monaldi Arch. Chest. Dis.* — 2006. — Vol. 65. — P.47—51.
42. *Kotton, D.N.* Bone marrow-derived cells as progenitors of lung alveolar epithelium / D.N. Kotton, B.Y. Ma, W.V. Cardoso [et al.] // *Development*. — 2001. — Vol. 128. — P.5181—5188.
43. *Kotton, D.N.* Failure of bone marrow to reconstitute lung epithelium / D.N. Kotton, A.J. Fabian, R.C. Mulligan // *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* — 2005. — Vol. 33. — P.328—334.
44. *Zhen, G.* Mesenchymal stem cell transplantation increases expression of vascular endothelial growth factor in papain-induced emphysematous lungs and inhibits apoptosis of lung cells / G. Zhen, Z. Xue, J. Zhao [et al.] // *Cytotherapy*. — 2010. — Vol. 12, № 5. — P.605—614.
45. *Rojas, M.* Bone marrow-derived mesenchymal stem cells in repair of the injured lung / M. Rojas, J. Xu, C.R. Woods [et al.] // *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* — 2005. — Vol. 33. — P.145—152.
46. *Gupta, N.* Intrapulmonary delivery of bone marrow-derived mesenchymal stem cells improves survival and attenuates endotoxin-induced acute lung injury in mice / N. Gupta, X. Su, B. Popov [et al.] // *J. Immunol.* — 2007. — Vol. 179. — P.1855—1863.
47. *Németh, K.* Bone marrow stromal cells attenuate sepsis via prostaglandin E(2)-dependent reprogramming of host macrophages to increase their interleukin-10 production / K. Németh, A. Leelahavanichkul, P.S. Yuen [et al.] // *Nat. Med.* — 2009. — Vol. 15, № 1. — P.42—49 [Erratum in *Nat. Med.* — 2009. — Vol. 15, № 4. — P.462].
48. *Van Haaften, T.* Airway delivery of mesenchymal stem cells prevents arrested alveolar growth in neonatal lung injury in rats / T. van Haaften, R. Byrne, S. Bonnet [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* — 2009. — Vol. 180. — P.1131—1142.
49. *Aslam, M.* Bone marrow stromal cells attenuate lung injury in a murine model of neonatal chronic lung disease / M. Aslam, R. Baveja, O.D. Liang [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2009. — Vol. 180. — P.1122—1130.
50. *Lee, J.W.* Allogeneic human mesenchymal stem cells for treatment of E. coli endotoxin-induced acute lung injury in the ex vivo perfused human lung / J.W. Lee, X. Fang, N. Gupta [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 2009. — Vol. 106. — P.16357—16362.

## ПАМЯТИ НИКОЛАЯ ГРИГОРЬЕВИЧА СОКОЛОВА

А.А. ВИЗЕЛЬ

Никогда ничего не вернуть,  
Как на солнце не вытравить пятна.  
И в обратный отправившись путь,  
Все равно не вернешься обратно...

Николай Новиков

...20 ноября 2011 года, в возрасте 64 лет, ушел из жизни Николай Григорьевич Соколов, начальник «Лаборатории микропроцессорной и вычислительной техники» Казанского государственного научно-производственного объединения «Медфизприбор» Министерства здравоохранения СССР. С скромный, всегда готовый прийти на помощь пользователям своих приборов, он олицетворял человека из 60-х, одержимого идеей и верящего в воплощение в жизнь отечественной инженерной мысли.

Сегодня мы гордимся, работая на оборудовании «Егер», «СенсорМедикс», «Мир», и только с грустью вспоминаем середину 70-х годов XX в., когда в старой клинике близ университета мы работали под руководством профессора Р.Ш. Абдрахмановой на полном комплексе функционального оборудования, разработанного и построенного в Казани, на тихой улице Щапова. Сегодня на технике супербрендов мы делаем то же самое, только все упрощено компьютерами...

Так сложилось, что наши творческие дороги с Николаем Григорьевичем шли параллельно, пересекаясь в бесконечности. Он обсуждал будущее отечественных приборов с лидерами пульмонологической науки во Всесоюзном НИИ пульмонологии МЗ СССР, спорил с удивительной женщиной и блестящим специалистом Вандой Константиновной Кузнецовой, и в спорах рождалась истина. Казань от «Егера» не отставала. Я не знал тогда Соколова, но в те же годы учился в этом НИИ у той же Кузнецовой...

В 80-е годы Николай Григорьевич создал портативный спироанализатор, который ни в чем не отставал от Европы. Но бюрократическая машина того времени не успевала за мыслью, все тонуло в бумагах, а наши «идеологические противники» быстро решали как бумажные вопросы, так и регулярное и надежное снабжение комплектующими... На его приборах делали диссертации и проводили рутинные исследования нынешние ведущие профессора пульмонологии, терапии, неврологии. Идея компьютерного мониторинга была экстраполирована и на урологию, Соколов создал свой урофлоуметр... Смутные 90-е развалили наше медицинское приборостроение. Многие инженеры разбегались по кооперативам. Но Николай Григорьевич остался верен медицине. Он увлекал за собой молодых кооператоров, бизнесменов времен перестройки, убеждал в рентабельности создания приборов, верил, что врачи осознают насущную необходимость функциональной диагностики. Как бы ни было трудно, он продолжал идти вперед, и на первых отечественных персоналках, а потом уже на «ай-ти» был создан «анализатор дыхания — АД», проживший три поколения АД-01, АД-02, АД-03. В брендовых западных компаниях трудятся большие лаборатории, физиологи, физики, программисты (я был на производствах «Егера» и видел точную немецкую ручную сборку оборудования, которое не выходит из строя десятилетиями, его списывают по закону, а не по износу...). Соколов был всем в одном лице. Рядом с ним появлялись талантливые молодые инженеры, но, не выдерживая нестабильности, а подчас и нищеты, уходили... Его приборы стали основными в РКБ, ДРКБ, РКБ-2 нашей республики. Наша кафедра работала на всех поколениях его прибора. Чем мы могли помочь? Сделали свой оригинальный алгоритм интерпретации совместно еще с одним увлеченным математиком — Евгением Белиловским (сегодня это один из ведущих специалистов русского бюро ВОЗ). Алгоритм мы утвердили в Минздраве РСФСР и он почти 20 лет работал в «АД». Мы несколько раз выставляли «АД» на национальных конгрессах пульмонологов, прибор пошел в больницы других регионов... Николай Григорьевич постоянно что-то дорабатывал и тотчас дарил это пользователям приборов. Он не был бизнесменом от науки, он был истинным творцом. А таким, увы, недостаток не грозит.

Мы не были друзьями. Но мы были единомышленниками, соратниками. Вот и сегодня «АД» стоит на нашей кафедре, и, кажется, дверь откроется, войдет Николай Григорьевич и скажет: «Я принес вам новую программу. Вам будет удобней работать...». Но вот уже полгода телефон молчит, и дверь открыть некому. «АД» доживут свой век и уйдут в никуда. Но останется добрая память о человеке, приборы которого помогли тысячам врачей лечить десятки тысяч пациентов... На таких стояло и стоять будет Отечество наше.



# **ИНФОРМАЦИЯ О V (ЮБИЛЕЙНОЙ) ВСЕРОССИЙСКОЙ ЕЖЕГОДНОЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ ВРАЧЕЙ МЕДИКО-САНИТАРНЫХ ЧАСТЕЙ МВД РФ С УЧАСТИЕМ ВРАЧЕЙ РЕСПУБЛИКИ ТАТАРСТАН И С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ: «АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ, ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ В ОБЩЕМЕДИЦИНСКОЙ ПРАКТИКЕ»**

Конференция состоится **19—20 октября 2012 г.** с 8.00 до 18.00 в Культурном центре МВД по РТ им. Менжинского по адресу г. Казань, ул. Карла Маркса, 26.

## **Организаторы конференции:**

Министерство здравоохранения РТ,  
МВД РФ, МВД по РТ, Медико-санитарная часть МВД России по РТ,  
Казанский государственный медицинский университет,  
Кафедра общей врачебной практики КГМУ,  
ООО «Отель-клиника».

## **Оргкомитет конференции:**

**Начальник МСЧ МВД по РТ**, полковник внутренней службы, канд. мед. наук, профессор РАЕ, заслуженный врач РТ **Потапова Марина Вадимовна**.

**Председатель конференции** — профессор кафедры общей врачебной практики КГМУ, заслуженный деятель науки и образования, академик РАЕ, заслуженный врач РТ **Амиров Наиль Багауевич**.

**Сопредседатель конференции** — зав. кафедрой фтизиопульмонологии КГМУ, профессор, академик АН РН, заслуженный врач РТ **Визель Александр Андреевич**.

**Секретарь конференции** — доцент кафедры терапии КГМА, канд. мед. наук, профессор РАЕ **Галеева Зарина Мунировна**.

Зав. кафедрой общей врачебной практики КГМУ, профессор, заслуженный врач РТ **Сигитова Ольга Николаевна**.

Начальник клинического госпиталя МВД по РТ **Сабиров Ленар Фарахович**.

Начальник поликлиники МСЧ МВД по РТ, старший лейтенант внутренней службы **Хисамеев Рустем Шагитович**.

Начальник информационного центра МВД по РТ, подполковник внутренней службы **Нижельская Ирина Алексеевна**.

Заместитель начальника МСЧ МВД России по РТ, майор внутренней службы **Хабирова Лилия Мирсаитовна**.

Начальник организационно-методического и лечебно-профилактического отдела МСЧ МВД России по РТ, подполковник внутренней службы **Павлова Гульнара Шамильевна**.

Старший инспектор-врач МСЧ МВД России по РТ капитан внутренней службы **Гинятуллина Ляйсан Рафкатовна**.

**Заявки на участие в конференции, тезисы и статьи** принимаются **до 20.09.2012 г.** в приемной начальника МСЧ МВД по РТ по адресу г. Казань, ул. Лобачевского, 13, тел. +7 (843) 291-36-87 или в приемной начальника Клинического госпиталя МВД по РТ по адресу г. Казань, ул. Оренбургский тракт, 132, тел./факс +7 (843) 277-88-84.

**Адрес проведения конференции:** г. Казань, ул. Карла Маркса, 26. Культурный центр МВД по РТ им. Менжинского.

Контактные телефоны: (843) 277-88-84, **291-26-76**, 291-26-76, факс: 277-88-84,

e-mail: namirov@mail.ru, zarina26@bk.ru, lordara@mail.ru, 1610med@mail.ru

Будет выпущен очередной номер рецензируемого научно-практического журнала «Вестник современной клинической медицины» (vskmjournal@gmail.com) и приложение к журналу «Материалы конференции» (см. правила оформления статей и кратких сообщений для авторов на сайтах [www.kgmu.kcn.ru](http://www.kgmu.kcn.ru), [www.es.rae.ru.vskm](http://www.es.rae.ru.vskm), [www.hospitalmvdrt.ru](http://www.hospitalmvdrt.ru), [www.mschmvdrt.ru](http://www.mschmvdrt.ru)).

Всем зарегистрированным делегатам конференции по ее окончании будут вручены «Сертификаты участника».

Программа конференции формируется и будет выслана дополнительно.

По всем вопросам согласования программы конференции обращаться к председателю конференции **Амирову Наилю Багауевичу**;

контактные телефоны: +7 843 291 26 76 (служ.); +7 9053 130 111 (сот.); e-mail: namirov@mail.ru

Информация для фирм-спонсоров конференции:

Спонсорский взнос составляет от 20 000 до 70 000 руб. В рамках взноса возможны следующие мероприятия: размещение баннеров на сцене, 1—2 выставочных стола, размещение рекламы в журнале, организация викторин и лотереи, проведение спонсорских симпозиумов.

Ниже приведены расценки:  
20 000 — один выставочный стол,  
40 000 — 2 выставочных стола,  
60 000 — 2 выставочных стола + организация викторин и лотереи,  
70 000 — Генеральный спонсор — размещение баннеров на сцене, 2 выставочных стола, размещение рекламы в журнале, организация викторин и лотереи.  
50 000 — Сателлитный симпозиум.

Победители викторин и лотереи будут награждаться в конце 1-го дня работы конференции.  
Компании могут приготовить для участников конференции конкурсы вопросов и ответов, сюрпризы, сертификаты участника, награды за статьи в журнале и тезисы в сборнике конференции и т.д.

Расчетный счет для финансирования конференции.  
Полное наименование: Федеральное казенное учреждение здравоохранения «Медико-санитарная часть Министерства внутренних дел России по Республике Татарстан».

Краткое наименование: «ФКУЗ МСЧ МВД России по Республике Татарстан».

Источник финансирования: ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ВНЕБЮДЖЕТ

ИНН 1655104997, КПП 165501001

УФК по РТ р.счет 40503810200001000001 в ГРКЦ НБ Респ.Татарстан банка России г. Казань

л/счет 03111822490

БИК 049205001

ОКПО 08811212

ОКОГУ 13110

ОКАТО 92401367000

ОКОПФ81

ОКФС-12

ОГРН 1061655009217

Код дохода: 18830399010010000180 **Пожертвование.**

Учредительный документ: Устав.

Электронная почта: Lechexp@mvdrt.ru

Начальник: Потапова Марина Вадимовна.

Главный бухгалтер: Закирова Эльмира Равиловна.

**Альтернативный расчетный счет** для спонсорского финансирования конференции и размещения рекламы в журнале «Вестник современной клинической медицины» представляет **ООО «Многопрофильный медицинский центр «ОТЕЛЬ-КЛИНИКА»**.

Контактное лицо — Генеральный директор Наиль Багауевич Амиров.

Контактный телефон: +7 9053 130 111 (моб.).

Реквизиты:

Общество с ограниченной ответственностью «ММЦ «ОТЕЛЬ-КЛИНИКА».

Фактический адрес:

420015 РТ г. Казань, ул. Горького, д.3.

Директор — **Амиров Наиль Багауевич**;

моб. тел.: **+7 9053 130 111**

ИНН 1657063658, КПП 165701001

Р/счет 407028102000000009476

в АКБ «ЭНЕРГОБАНК» БИК 049205770

К/счет 30101810300000000770

Главный бухгалтер **Зимурова Ирина Алексеевна**;

тел.: (843) 238-71-26 (раб.);

моб.тел.: +7 905 317 45 16

Отдел маркетинга и организации финансирования конференции — ММЦ «ОТЕЛЬ-КЛИНИКА»:

Амирова Рената Наилевна,

г. Казань, ул. Горького, д.3А,

тел.: (843) 236 19 59, (843) 238 82 84;

e-mail: renata1980@mail.ru

# 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. Галеева, 2012);

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, флеш). 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. Дискуссии. 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 граф (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;

- материал и методы исследования;

- результаты и их 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 алфавитном 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) и ГОСТ Р 7.0.5-2008 «Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Библиографическая ссылка. Общие требования и правила составления».

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

#### **ОБРАЗЕЦ ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЬИ И СПИСКА ЛИТЕРАТУРЫ**

© А.Д. Протасов, А.А. Рыжов, А.В. Жестков,  
М.П. Костинов, 2012

УДК 616.24-036.12:576.8.097.3

#### **ВЛИЯНИЕ КОМПЛЕКСНОЙ ВАКЦИНАЦИИ ПРОТИВ ПНЕВМОКОККОВОЙ, ГЕМОФИЛЬНОЙ ТИПА В ИНФЕКЦИЙ И ГРИППА НА КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ**

**Андрей Дмитриевич Протасов**, канд. мед. наук, ассистент кафедры общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России, Самара, тел. 8-927-744-41-26, e-mail: crosss82@mail.ru

**Алексей Анатольевич Рыжов**, канд. мед. наук, лаборатория вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний ФГБУ «НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова» РАМН, Москва, e-mail: vaccine@bk.ru

**Александр Викторович Жестков**, докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России, Самара, тел. (846) 260-33-61, e-mail: zhestkovav@yandex.ru

**Михаил Петрович Костинов**, заслуженный деятель науки РФ, докт. мед. наук, профессор, зав. лабораторией вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний ФГБУ «НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова» РАМН, Москва, e-mail: vaccine@bk.ru

**Реферат.** Статья посвящена анализу клинического эффекта сочетанного применения вакцин против пневмококковой, гемофильной типа В инфекций и гриппа у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) в сравнении с невакцинированными пациентами. I гр. — 48 пациентов с ХОБЛ, одномоментно вакцинированных против пневмококковой, гемофильной типа В инфекций и гриппа [средний возраст — (61,46±1,17) лет]. II гр. — 80 невакцинированных пациентов с ХОБЛ [средний возраст (54,65±0,6) лет]. После вакцинации у больных ХОБЛ частота обострений заболевания снизилась в 3,7 раза, а проведенных курсов антимикробной химиотерапии — в 4,3 раза.

**Ключевые слова:** вакцинопрофилактика, хроническая обструктивная болезнь легких.

#### **THE INFLUENCE OF COMPLEX VACCINATION AGAINST PNEUMOCOCCUS, HAEMOPHILUS INFLUENZAE TYPE B INFECTIONS AND INFLUENZA IN THE CLINICAL COURSE OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE**

A. Protasov, A. Ryzhov, A. Zhestkov, M. Kostinov

**Abstract.** This article analyzes the clinical effect of combined use of vaccines against Pneumococcal, Haemophilus influenzae type b infections and influenza in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) compared with unvaccinated patients. I group — 48 patients with COPD, simultaneously vaccinated against Pneumococcal, Haemophilus influenzae type b infections and influenza [mean age — (61,46±1,17) years]. II group — 80 non-vaccinated patients with COPD [mean age — (54,65±0,6) years]. In patients with COPD the frequency of exacerbations of the disease decreased by 3,7 times after vaccination, and conducted courses of antimicrobial chemotherapy — 4,3 times.

**Key words:** vaccination, chronic obstructive pulmonary disease

Текст статьи...

#### **Литература**

1. *Синопальников, А.И.* Инфекционное обострение хронической обструктивной болезни легких / А.И. Синопальников, А.Г. Романовских // Пульмонология. — 2006. — № 1.

#### **References**

1. *Sinopal'nikov, A.I.* Infekcionnoe obostrenie hronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkih / A.I. Sinopal'nikov, A.G. Romanovskih // Pul'monologija. — 2006. — № 1.

14. *Соодаева, С.К.* Окислительный стресс и антиоксидантная терапия при заболеваниях органов дыхания / С.К. Соодаева // Пульмонология. — 2006. — № 5. — С.122—26.

15. *Loukides, S.* The relationships among hydrogen peroxide in expired breath condensate, airway inflammation, and asthma Severity / S. Loukides, D. Bouros, G. Papatheodorou [et al.] // Chest. — 2002. — Vol. 121, № 2. — P.338—346.

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**), представленной 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 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 2 экземплярах и на электронных носителях направлять по адресу: 420059, Казань ул. Оренбургский тракт, 132, в редколлегия 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 редколлегия журнала: Амиров Наиль Багауевич (главный редактор), **e-mail: [namirov@mail.ru](mailto:namirov@mail.ru)**, Визель Александр Андреевич (заместитель главного редактора), **e-mail: [lordara@mail.ru](mailto:lordara@mail.ru)**, Галеева Зарина Мунировна (ответственный секретарь редколлегии), **e-mail: [zarina26@bk.ru](mailto:zarina26@bk.ru)**, Шаймуратов Рустем Ильдарович (компьютерное сопровождение журнала), **e-mail: [russtem@gmail.ru](mailto:russtem@gmail.ru)**.

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

По вопросу размещения рекламы в журнале обращаться в Отдел рекламы ММЦ «Отель-Клиника». Контактное лицо: 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 beginnig 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 2 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: [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).**

For more information you may apply to Editorial Board of journal: Amirov Nail Bagaouovich (editor-in chief), Vizel Alexander Andreyevich (deputy editor-in-chief), Galeyeva Zarina Mounirovna (responsible secretary of Editorial Board).

Computer support: Shaymuratov R.I., e-mail: [russtem@gmail.com](mailto:russtem@gmail.com)

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 2013 ГОД

Вестник современной  
клинической медицины

форма № ПД-4

ММЦ «Отедь-Клиника»

(наименование получателя платежа)  
1 6 5 7 0 6 3 6 5 8  
(ИНН получателя платежа)

в АКБ «Энергобанк» БИК: 0 4 9 2 0 5 7 7 0  
(наименование банка получателя платежа)

Номер кор./сч. банка получателя платежа: 3 0 1 0 1 8 1 0 3 0 0 0 0 0 0 0 7 7 0  
подписка на журнал «Вестник современной  
клинической медицины» (2013 г.)

(наименование платежа)  
Ф.И.О. 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 взимаемой платы за  
услуги банка, ознакомлен и согласен. Подпись плательщика

Кассир

БЛАНК ЗАКАЗА

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

Вестник современной  
клинической медицины

ММЦ «Отедь-Клиника»

(наименование получателя платежа)  
1 6 5 7 0 6 3 6 5 8  
(ИНН получателя платежа)

в АКБ «Энергобанк» БИК: 0 4 9 2 0 5 7 7 0  
(наименование банка получателя платежа)

Номер кор./сч. банка получателя платежа: 3 0 1 0 1 8 1 0 3 0 0 0 0 0 0 0 7 7 0  
подписка на журнал «Вестник современной  
клинической медицины» (2013 г.)

(наименование платежа)  
Ф.И.О. 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 взимаемой платы за  
услуги банка, ознакомлен и согласен. Подпись плательщика

Квитанция

Кассир