

ТЕРАПИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА СНА

Авторы номера

Леонова Е. И.
Шехян Г. Г.
Левицкий Г. Н.
Бабак С. Л.
Авксентьева М. В.
Омельяновский В. В.
Одинцова Д. В.
Малявин А. Г.
Чеснокова В. Ю.
Волков Е. А.
Витебская А. В.
Подчерняева Н. С.
Горбунова М. В.
Шашенков И. В.
Орлова Г. П.
Илькович М. М.
Бетанели Т. Ш.
Давыдкин И. Л.
Сивокозов И. В.
Романов В. В.
и другие



**Сергей
Николаевич
Авдеев**

Интервью с доктором медицинских наук,
профессором, заместителем директора по научной
работе ФГБУ «Научно-исследовательский институт
пульмонологии» ФМБА России
читайте на с. 42–43

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Доктор.Ру

№ 3 (104) — 4 (105), 2015

Научно-практический медицинский рецензируемый журнал «Доктор.Ру»
Терапия. Заболевания органов дыхания
Клиническая медицина сна
№ 3 (104) — 4 (105), 2015 год

Включен в Перечень российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук

Главный редактор
журнала «Доктор.Ру»
Терапия. Клиническая медицина сна
МАЛЯВИН А. Г.

Главный редактор
журнала «Доктор.Ру»
Терапия. Заболевания органов дыхания
ШМЕЛЁВ Е. И.

Редакционный совет
АВДЕЕВ С. Н.
АКСЁНОВА В. А.
БОЕВА О. И.
БОКЕРИЯ О. Л.
ВАСИЛЬЕВА Е. Ю.
ВОЛКОВ И. К.
ГЕНС Г. П.
ИВАНОВА Е. С.
ИЛЬКОВИЧ М. М.
КАЛИНКИН А. Л.
КАРПОВА Е. П.
МАЕВ И. В.
МАРТЫНОВ А. И.
МИСНИКОВА И. В.
СТЕПАНЯ И. Э.
ТУРОВСКИЙ А. Б.
ФИТЦЕ И.
ЧЕРНЕХОВСКАЯ Н. Е.
ШУЛЬЖЕНКО Л. В.
ЮЩУК Е. Н.

Директор журнала
Антониади Е. Г.
antoniadi@rusmg.ru

Научные редакторы
Бабак С. Л., д. м. н.
Кнорринг Г. Ю., к. м. н.
Эрдес С. И., д. м. н., профессор

Редакция
redaktor@rusmg.ru

Реклама
reklama@rusmg.ru

Отдел развития
obrazovanie@rusmg.ru

Макет и цветокоррекция
design@rusmg.ru

Фото на обложке, с. 30, 41, 42
из архива «Доктор.Ру»

Адрес редакции
107078, г. Москва, ул. Новая Басманная, д. 23,
стр. 1а, а/я 52.
Тел.: (495) 580-09-96

Учредитель Некоммерческое партнерство
содействия развитию системы здравоохранения
и медицины «РУСМЕДИКАЛ ГРУПП».

Свидетельство о регистрации средства массовой
информации ПИ ФС77-31946 от 23 апреля 2008 г.

■ — на правах рекламы

При перепечатке текстов и фотографий,
а также при цитировании материалов журнала
ссылка обязательна.

Редакция не несет ответственности
за содержание рекламных материалов.
Мнение редакции может не совпадать
с мнением авторов.

За точность цитат и библиографических данных
ответственность несут авторы.

Отпечатано в ООО Агентство «МОРЕ».
Тираж: 5000 экз.

В научной электронной библиотеке eLIBRARY.ru
доступны полные тексты статей «Доктор.Ру».

Подписной индекс журнала в каталоге Агентства
«Роспечать»:
на полугодие — 18413;
на год — 80366.

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ Доктор.Ру

№ 3 (104) — 4 (105), 2015
ТЕРАПИЯ. ЗАБОЛЕВАНИЯ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ
ТЕРАПИЯ. КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА СНА

ТЕРАПИЯ

- 3–6 **Предикторы возникновения фибрилляции предсердий у больных хронической обструктивной болезнью легких.**
Леонова Е. И., Шехян Г. Г., Задионченко В. С.
- 7–11 **Изучение эффективности неинвазивной вентиляции легких при боковом амиотрофическом склерозе в Российской Федерации.**
Левецкий Г. Н., Бабак С. Л., Левин О. С., Зверев В. В.
- 12–16 **Перспективы оценки технологий в здравоохранении Российской Федерации.**
Авксентьева М. В., Омельяновский В. В.
- 17–21 **Роль пневмонии в танатогенезе у больных с инфарктом миокарда и инсультом.**
Одинцова Д. В., Малявин А. Г.
- 22–24 **Хронический генерализованный пародонтит как фактор риска развития хронической обструктивной болезни легких тяжелого течения.**
Чеснокова В. Ю., Волков Е. А., Малявин А. Г., Эль Зейн Б. А.
- 25–29 **Особенности роста детей при ювенильной склеродермии.**
Витебская А. В., Подчерняева Н. С., Бокарева Е. И., Осминина М. К., Шпитонкова О. В.

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА СНА

- 30 **СЛОВО ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА**
- 30–33 **Кардиоваскулярные проявления обструктивного апноэ сна: гипотезы против фактов (часть 2).**
Горбунова М. В., Бабак С. Л., Шашенков И. В., Малявин А. Г.
- 34–40 **Эффекты A-Flex-терапии у пациентов с обструктивным апноэ во сне, метаболическим синдромом и нарушением углеводного обмена.**
Горбунова М. В., Бабак С. Л., Шашенков И. В., Малявин А. Г.

ЗАБОЛЕВАНИЯ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

- 41 **СЛОВО ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА**
- ИНТЕРВЬЮ В НОМЕР**
- 42–43 Профессор С. Н. Авдеев: «Многие рекомендации по лечению заболеваний легких в России являются международными, в работе многих международных комитетов принимают участие российские специалисты...»
- 44–49 **Амиодарон-индуцированный экзогенный токсический альвеолит (анализ данных литературы и собственных наблюдений).**
Орлова Г. П., Илькович М. М., Николаева Ю. В., Сперанская А. А.
- 50–53 **Комбинированное отхаркивающее средство в лечении больных внебольничной пневмонией.**
Бетанели Т. Ш., Давыдкин И. Л., Осадчук А. М., Кривова С. П., Ушмодина О. В.
- 53–56 **Оценка качества жизни у пациентов с экзогенным аллергическим альвеолитом.**
Сивокосов И. В., Романов В. В., Шмелёв Е. И.
- 56 **СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**
- 57–59 **НОВОСТИ**
- 60 **ТРЕБОВАНИЯ К РУКОПИСЯМ**

ACADEMIC AND PRACTICAL PEER-REVIEWED MEDICAL JOURNAL

Doctor.Ru

NO. 3 (104) — 4 (105), 2015
INTERNAL MEDICINE. RESPIRATORY DISORDERS
INTERNAL MEDICINE. CLINICAL SLEEP MEDICINE

INTERNAL MEDICINE

- 3–6 **Predictors of Atrial Fibrillation in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease.**
E. I. Leonova, G. G. Shekhyan, V. S. Zadionchenko
- 7–11 **Amyotrophic Lateral Sclerosis: Efficacy of Non-Invasive Pulmonary Ventilation in Russian Federation.**
G. N. Levitsky, S. L. Babak, O. S. Levin, V. V. Zverev
- 12–16 **Perspectives of Health Technology Assessment in the Russian Federation.**
M. V. Avxentyeva, V. V. Omelyanovsky
- 17–21 **Role of Pneumonia in Lethal Outcomes in Patients with Myocardial Infarction and Stroke.**
D. V. Odintsova, A. G. Malyavin
- 22–24 **Chronic Generalized Periodontitis as Risk Factor for Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease.**
V. Yu. Tchesnokova, E. A. Volkov, A. G. Malyavin, B. A. El Zein
- 25–29 **Specific Patterns of Growth in Children with Juvenile Scleroderma.**
A. V. Vitebskaya, N. S. Podchernyaeva, E. I. Bokareva, M. K. Osminina, O. V. Shpitionkova

CLINICAL SLEEP MEDICINE

- 30 **EDITOR-IN-CHIEF'S MESSAGE**
- 30–33 **Cardiovascular Complications of Obstructive Sleep Apnea: Hypotheses Versus Facts. Part II.**
M. V. Gorbunova, S. L. Babak, I. V. Shashenkov, A. G. Malyavin
- 34–40 **Effects of Using A-Flex Technique in Patients with Obstructive Sleep Apnea, Metabolic Syndrome and Impaired Carbohydrate Metabolism.**
M. V. Gorbunova, S. L. Babak, I. V. Shashenkov, A. G. Malyavin

RESPIRATORY DISORDERS

- 41 **EDITOR-IN-CHIEF'S MESSAGE**

INTERVIEW

- 42–43 Prof. S. N. Avdeev: "A lot of guidelines are international; Russian specialists participate in activities of many international committees..."
- 44–49 **Amiodarone-Induced Alveolitis: Analysis of Publications and Authors' Observations.**
G. P. Orlova, M. M. Il'kovich, Yu. V. Nikolaeva, A. A. Speranskaya
- 50–53 **Use of Combined Expectorant in Treating Patients with Community-Acquired Pneumonia.**
T. Sh. Betaneli, I. L. Davydkin, A. M. Osadchuk, S. P. Krivova, O. V. Ushmodina
- 53–56 **Quality-of-Life Assessment in Patients with Extrinsic Allergic Alveolitis.**
I. V. Sivokozov, V. V. Romanov, E. I. Shmelev

- 56 **LIST OF ABBREVIATIONS**

- 57–59 **NEWS**

- 60 **MANUSCRIPT SUBMISSION REQUIREMENTS**

Academic and Practical
Peer-Reviewed Medical Journal
Doctor.Ru
Internal Medicine. Respiratory Disorders
Clinical Sleep Medicine

No. 3 (104) — 4 (105), 2015

The Journal is on an exclusive list of Russian peer-reviewed scientific journals, in which researchers must publish the key scientific results of their Ph.D. and doctoral dissertations.

Editor-in-Chief
Doctor.Ru, Internal Medicine. Clinical Sleep Medicine

A. G. MALYAVIN

Editor-in-Chief
Doctor.Ru, Internal Medicine. Respiratory Disorders

E. I. SHMELEV

Editorial Board Doctor.Ru

S. N. AVDEEV
V. A. AKSIONOVA
O. I. BOEVA
O. L. BOKERIA
E. YU. VASILIEVA
I. K. VOLKOV
G. P. GENS
E. S. IVANOVA
M. M. IL'KOVICH
A. L. KALINKIN
E. P. KARPOVA
I. V. MAEV
A. I. MARTYNOV
I. V. MISNIKOVA
I. E. STEPANYAN
A. B. TUROVSKY
I. FIETZE
N. E. TCHERNEKHOVSKAYA
L. V. SHULZHENKO
E. N. YUSHCHUK

Journal Director

E. G. Antoniadı, antoniadi@rusmg.ru

Science Editors:

S. L. Babak
G. Yu. Knorrıng
S. I. Erdes

Editorial Board

redaktor@rusmg.ru

Marketing Department

reklama@rusmg.ru

Development Team

obrazovanie@rusmg.ru

Journal layout and color scheme

design@rusmg.ru

Photos: front cover, page 30, 41, 42 come from Doctor.Ru archive

Journal Central Office:

23 Novaya Basmannay St., bld. 1a, Moscow, 107078
or P.O. Box 52, Moscow, 107078
Tel.: (495) 580-09-96

Founder: RUSMEDICAL GROUP, a nonprofit partnership involved in developing the Russian medical and healthcare systems.

Certificate of mass-media registration
ПН ФС77-31946 issued April 23, 2008

■ This is paid promotional information.

If the text or photos published in the journal are reprinted, or any journal materials are quoted elsewhere, a direct link to the journal must be included. The Editorial Board is not in any way responsible for the content of promotional materials. The statements and opinions expressed in this journal do not necessarily reflect the opinions of the Editorial Board. Authors are solely responsible for the factual accuracy of their quotations and references.

Printed by: 000 MORE Agency
Circulation: 5,000 copies

Full texts of our articles are available at the scientific electronic library eLIBRARY.ru.
Subscription codes in the Rospechat catalogue:
18413 (6-month subscription)
80366 (12-month subscription)

Предикторы возникновения фибрилляции предсердий у больных хронической обструктивной болезнью легких

Е. И. Леонова, Г. Г. Шехян, В. С. Задионченко

Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова

Цель исследования: изучение параметров сердечно-сосудистой системы в качестве предикторов развития фибрилляции предсердий (ФП) у больных ХОБЛ.

Дизайн: сравнительное открытое исследование в параллельных группах.

Материалы и методы. Исследуемую группу составили 45 больных неклапанной пароксизмальной ФП и ХОБЛ II–IV стадий (по критериям Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, 2011) вне обострения, в группу контроля вошли 40 пациентов с ХОБЛ II–IV стадий вне обострения без ФП. Всем пациентам проводили суточное мониторирование ЭКГ, АД с измерением жесткости сосудистой стенки и центрального давления в аорте, ЭхоКГ, исследование выраженности системного воспаления по уровню высокочувствительного СРБ.

Результаты и обсуждение. У больных с ФП было установлено повышение жесткости сосудистой стенки на фоне более выраженного системного воспаления и наблюдалась связь этих параметров с частотой пароксизмов ФП. Были также выявлены особенности ремоделирования миокарда (размеры левого и правого предсердий, базальный диаметр ПЖ) и повышение систолического давления в легочной артерии, коррелировавшие с частотой пароксизмов ФП.

Заключение. Параметры, коррелирующие с частотой пароксизмов ФП, могут рассматриваться в качестве предикторов ее развития у больных ХОБЛ.

Ключевые слова: предикторы, фибрилляция предсердий, хроническая обструктивная болезнь легких, факторы риска.

Predictors of Atrial Fibrillation in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease

E. I. Leonova, G. G. Shekhyan, V. S. Zadionchenko

A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

Study Objective: To investigate the parameters of the cardiovascular system as predictors of atrial fibrillation (AF) in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

Study Design: This was a comparative, open-label, parallel-group study.

Materials and Methods: The study group included 45 patients with paroxysmal non-valvular AF and COPD stage II-IV (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease [GOLD], 2011) in remission. The control group included 40 patients with COPD stage II-IV in remission who did not have AF. The following study assessments were performed on all patients: ECG monitoring, blood-pressure measurement, measurement of arterial stiffness, measurement of central blood pressure in the aorta, echocardiography, and an evaluation of the severity of systemic inflammation by a high-sensitivity C-reactive protein [CRP] test.

Results and Discussion: Patients with AF had an increased stiffness of the vascular wall accompanied by more significant systemic inflammation. These parameters correlated with the frequency of AF paroxysms. We also identified a number of specific features of myocardium remodeling (the sizes of the left and right atria and the right ventricular basal diameter) and observed an increase in systolic blood pressure in the pulmonary artery. These changes also correlated with the frequency of AF paroxysms.

Conclusion: Parameters that correlate with the frequency of AF paroxysms can be considered as predictors of AF onset in patients with COPD.

Keywords: predictors, atrial fibrillation, chronic obstructive pulmonary disease, risk factors.

По данным ВОЗ, ХОБЛ занимает 3-е место в структуре смертности. Ведущей причиной смерти при этом заболевании являются сердечно-сосудистые осложнения. Известно, что хроническое системное воспаление при ХОБЛ — важный фактор риска развития поражения сердечно-сосудистой системы, поэтому данная нозология сопровождается АГ, ИБС, сердечной недостаточностью, аритмиями. Наиболее неблагоприятные осложнения, несмотря на относительно редкую встречаемость у больных ХОБЛ (10%), влечет за собой фибрилляция предсердий (ФП) [5]. Больные ХОБЛ часто не подозревают о наличии у них ФП и не получают антикоагулянтную терапию, имея при этом высокий риск возникновения

тромбоэмболических осложнений. Поэтому поиск предикторов развития ФП у больных ХОБЛ является актуальной проблемой.

Исследования, посвященные данному вопросу, не дают исчерпывающей информации о том, какие изменения сердечно-сосудистой и бронхолегочной систем влияют на возникновение и протекание этого вида аритмии у пациентов с ХОБЛ. Имеются данные о том, что повышение давления в легочной артерии и увеличение диаметра ПЖ связаны с развитием ФП у больных ХОБЛ [6, 7, 8].

Есть сведения, что диастолическая дисфункция ЛЖ коррелирует с выраженностью бронхообструкции. Предполагают, что хроническое легочное сердце при вторичной легочной

Задионченко Владимир Семенович — д. м. н., заслуженный деятель науки РФ, профессор кафедры поликлинической терапии лечебного факультета ГБОУ ВПО «МГМСУ им. А. И. Евдокимова» Минздрава России. 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1. E-mail: z7vladimir@bk.ru

Леонова Елена Игоревна — аспирант кафедры поликлинической терапии лечебного факультета ГБОУ ВПО «МГМСУ им. А. И. Евдокимова» Минздрава России. 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1. E-mail: zei86@mail.ru

Шехян Грант Георгиевич — к. м. н., доцент кафедры поликлинической терапии лечебного факультета ГБОУ ВПО «МГМСУ им. А. И. Евдокимова» Минздрава России. 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1. E-mail: grant.shekhyan@mail.ru

гипертензии может изменять геометрию ЛЖ [9, 5]. Однако не установлено, насколько диастолическая функция ЛЖ может влиять на возникновение и течение ФП у больных ХОБЛ.

Н. А. Кароли и соавт. [2] выявили корреляционную связь между жесткостью сосудистой стенки и тяжестью течения ХОБЛ. Авторы другого исследования отмечают, что у больных с сочетанием ХОБЛ и АГ жесткость сосудистой стенки, как и пульсовое давление в аорте, статистически значимо выше, чем у больных с изолированными патологиями. Однако влияние параметров ригидности и центральной гемодинамики на возникновение ФП у больных ХОБЛ не изучено [1].

Известно, что высокочувствительный СРБ (ВчСРБ) связан как с возникновением, так и с частотой рецидивирования ФП в общей популяции [4]. Однако степень влияния системного воспаления на возникновение ФП у больных ХОБЛ не изучена.

Цель исследования: изучение состояния сердечно-сосудистой системы и системного воспаления у больных ХОБЛ с ФП и выявление параметров, влияющих на возникновение данного вида аритмии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводили на базе кардиологического и пульмонологического отделений филиала № 1 Городской клинической больницы № 24 Департамента здравоохранения г. Москвы в период с февраля 2014 по январь 2015 г. В исследование включали пациентов с ХОБЛ, наличие которой подтверждалось спирометрией. Изучали также данные оценочного теста по ХОБЛ (COPD Assessment Test) и модифицированной шкалы одышки Modified Medical Research Council. Критериями исключения являлись ИБС, пороки сердца, сахарный диабет, нарушения функции щитовидной железы, бронхиальная астма, синдром Вольфа — Паркинсона — Уайта, синдром слабости синусового узла, постоянная форма ФП.

Распределение пациентов по группам проводили на основании подтвержденного медицинскими документами анамнеза пароксизмальной формы ФП и результатов суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру (ХМ-ЭКГ).

Исследуемую группу составили 45 больных с неклапанной пароксизмальной ФП и ХОБЛ II–IV стадий (по критериям Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, 2011) вне обострения. Из них 22 человека имели ФП в анамнезе,

у 23 данный вид аритмии был зарегистрирован впервые при включении в исследование. Группу контроля составили 40 пациентов с ХОБЛ II–IV стадий вне обострения без ФП.

Средний возраст больных в группе ХОБЛ и ФП (Me [25к%; 75к%]) составил 68 [62; 74] лет, в контрольной группе — 65 [61; 69] лет ($p = 0,032$). Длительность течения ХОБЛ у пациентов с коморбидной патологией составила 10,0 [6,0; 12,0] года, в группе больных ХОБЛ — 8,5 [6,3; 11,0] года ($p = 0,137$). Индекс курения (пачка/лет) статистически значимых различий не имел. В обеих группах преобладали лица мужского пола (табл. 1). С учетом возможного влияния терапии ХОБЛ на возникновение и частоту пароксизмов ФП проводили ее сравнительную оценку, при этом статистически значимых различий между группами выявлено не было. По результатам ХМ-ЭКГ оценивали наличие и количество эпизодов ФП за сутки.

Пациентам обеих групп проводили СМАД с определением центрального давления в аорте и параметров жесткости сосудистой стенки: средней скорости распространения пульсовой волны в аорте (PWao), времени распространения отраженной пульсовой волны (RWTT), амбулаторного индекса ригидности артерий (AASI), а также максимальной скорости нарастания АД (dP/dt) с помощью суточного монитора АД VPLab МнСДП-2 (ООО «Петр Телегин», г. Нижний Новгород).

Всем пациентам выполняли ЭхоКГ с использованием эхокардиографа Vivid 7 Expert (General Electric Medical Systems, Германия) с определением диастолической функции миокарда ЛЖ: пиковых скоростей раннего наполнения (vE, м/с) и позднего наполнения (vA, м/с), времени замедления раннего диастолического наполнения (DT), времени изоволюметрического расслабления (IVRT). В качестве маркера выраженности системного воспаления оценивали ВчСРБ.

Статистическую обработку данных осуществляли в программе IBM SPSS Statistics 20.0 (IBM, США). Межгрупповое сравнение производили с использованием U-критерия Манна — Уитни. Для анализа взаимосвязи признаков применяли коэффициент ранговой корреляции Спирмена (R). Данные описательной статистики представлены в виде медианы, 1-го и 3-го квартилей. Для оценки качественных признаков использовали критерий χ^2 . Статистически значимыми считали различия при $p \leq 0,05$. Проводился линейный регрессионный анализ.

Таблица 1

Характеристика групп

| Параметры характеристики | Хроническая обструктивная болезнь легких в сочетании с фибрилляцией предсердий | Хроническая обструктивная болезнь легких без фибрилляции предсердий | P |
|--|--|---|-------|
| Число больных, n | 45 | 40 | – |
| Пол (муж./жен.) | 40/5 | 38 /2 | 0,474 |
| Возраст, лет | 68 [62; 74] | 65 [61; 69] | 0,032 |
| Стадия хронической обструктивной болезни легких | II–IV | II–IV | – |
| Длительность хронической обструктивной болезни легких, лет | 10,0 [6,0; 12,0] | 8,5 [6,3; 11,0] | 0,137 |
| Индекс курения (пачка/лет) | 40 [35; 50] | 41 [40; 50] | 0,206 |
| Артериальная гипертензия (степень) | 2–3 | 2–3 | – |
| Длительность артериальной гипертензии, лет | 7 [5; 10] | 5 [3; 12] | 0,564 |

Примечание. Данные представлены в виде медианы, первого и третьего квартилей. Для расчета статистической значимости различий между группами использовали двухсторонний U-критерий Манна — Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Пациенты обеих групп имели АГ, преимущественно 3-й степени, и патологические суточные профили АД без статистически значимых различий. По длительности течения АГ статистически значимых различий выявлено не было ($p = 0,564$) (см. табл. 1). При этом у больных ХОБЛ в сочетании с ФП было отмечено статистически значимое повышение систолического АД в дневное время ($p = 0,024$) в сравнении с контрольной группой, что, вероятно, связано с наибольшей активацией у них симпатoadренальной системы на фоне ХОБЛ (табл. 2).

При изучении параметров жесткости сосудистой стенки PWao была статистически значимо выше у больных с ФП ($p < 0,001$) и коррелировала с количеством пароксизмов ($R = 0,388$, $p = 0,023$).

RWT ($p = 0,03$), AASI ($p = 0,018$) и $(dP/dt)_{max}$ ($p = 0,009$) также оказались выше в группе больных с коморбидной

патологией и не коррелировали с количеством пароксизмов ФП. При оценке центрального давления в аорте статистически значимых различий выявлено не было.

Уровень СРБ был выше в группе ХОБЛ и ФП ($p = 0,001$) и коррелировал с частотой пароксизмов ФП за сутки ($R = 0,583$; $p = 0,002$), а также с PWao ($R = 0,374$, $p = 0,04$). Повышение жесткости сосудистой стенки и бóльшая выраженность системного воспаления в группе с ФП, вероятно, обусловлены более тяжелым течением ХОБЛ.

По данным ЭхоКГ, группы статистически значимо различались объемом левого предсердия ($p = 0,006$) и площадью правого предсердия ($p = 0,001$), которые коррелировали с частотой пароксизмов ФП ($R = 0,432$; $p = 0,02$ и $R = 0,429$; $p = 0,011$ соответственно) (см. табл. 2).

Конечный систолический и диастолический размеры и объемы ЛЖ у пациентов обеих групп находились в пределах

Таблица 2

Сравнительный и корреляционный анализы в группах

| Показатель | Хроническая обструктивная болезнь легких в сочетании с фибрилляцией предсердий (n = 45) | Хроническая обструктивная болезнь легких без фибрилляции предсердий (n = 40) | P (между группами) | Корреляция с количеством пароксизмов ФП в сутки | P (корреляции) |
|---|---|--|--------------------|---|----------------|
| Систолическое артериальное давление в дневное время, мм рт. ст. | 140 [132; 157] | 132 [127; 139] | 0,024 | ns | – |
| Средняя скорость распространения пульсовой волны в аорте, м/с | 12,5 [11,5; 14,0] | 11,4 [10,7; 12,6] | < 0,001 | R = 0,388 | 0,023 |
| Время распространения отраженной пульсовой волны, мс | 121 [113; 128] | 115 [112; 123,5] | 0,03 | ns | – |
| Амбулаторный индекс ригидности артерий | 0,49 [0,35; 0,62] | 0,45 [0,29; 0,54] | 0,018 | ns | – |
| Максимальная скорость нарастания артериального давления, мм рт. ст./с | 695 [528; 805] | 582 [475; 667] | 0,009 | ns | – |
| Левое предсердие, мл | 68,5 [52,7; 80] | 56 [45,5; 64] | 0,006 | R = 0,432 | 0,02 |
| Правое предсердие, см ² | 55,5 [43,3; 67,7] | 35,0 [23,5; 47,0] | 0,001 | R = 0,429 | 0,011 |
| Базальный диаметр правого желудочка, см | 3,2 [2,7; 3,7] | 2,7 [2,5; 2,9] | 0,02 | R = 0,511 | 0,002 |
| Задняя стенка левого желудочка, см | 1,2 [1,0; 1,2] | 1 [0,9; 1,1] | 0,005 | ns | – |
| Свободная стенка правого желудочка, см | 0,6 [0,5; 0,7] | 0,5 [0,4; 0,6] | 0,044 | ns | – |
| Межжелудочковая перегородка, см | 1,12 [1,10; 1,30] | 1,05 [1,00; 1,20] | 0,01 | ns | – |
| Индекс относительной толщины левого желудочка | 0,49 [0,47; 0,52] | 0,41 [0,38; 0,43] | 0,005 | ns | – |
| Систолическое давление в легочной артерии, мм рт. ст. | 29 [26; 38] | 19 [14; 23] | 0,006 | R = 0,412 | 0,002 |
| C-реактивный белок, нг/мл | 4,4 [2,7; 9,5] | 2,4 [0,9; 3,7] | < 0,001 | R = 0,583 | 0,002 |
| Фракция выброса левого желудочка, % | 61,5 [57,0; 66,5] | 64,0 [62,5; 69,0] | 0,01 | ns | – |

Примечание. Данные представлены в виде медианы и первого и третьего квартилей. Для расчета статистической значимости различий между группами использовали двухсторонний U-критерий Манна — Уитни, для определения взаимосвязи признаков — коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

нормы и статистически значимо не различались. Фракция выброса ЛЖ была ниже у пациентов с ФП (вне пароксизма) ($p = 0,01$), что говорит о влиянии ФП на сократительную способность миокарда ЛЖ.

Базальный диаметр ПЖ (БДПЖ) был выше у пациентов группы ХОБЛ и ФП ($p = 0,02$) и коррелировал с частотой пароксизмов ($R = 0,511$; $p = 0,002$).

Задняя стенка ЛЖ, свободная стенка ПЖ и межжелудочковая перегородка оказались более утолщенными у больных с ФП ($p = 0,005$; $p = 0,044$; $p = 0,01$ соответственно), однако корреляционной связи этих параметров с частотой пароксизмов ФП выявлено не было. Индекс массы миокарда ЛЖ был выше нормы в обеих группах: у пациентов с ФП (Ме [25к%; 75к%]) он составил 138 [128; 154] г/м², в контрольной группе — 134 [126; 138] г/м², но без статистически значимых различий. При этом индекс относительной толщины ЛЖ был выше нормальных значений у больных с коморбидной патологией и в норме в группе без ФП ($p = 0,005$). Таким образом, у пациентов с ФП наблюдался прогностически наиболее неблагоприятный концентрический тип гипертрофии ЛЖ, тогда как у больных ХОБЛ без ФП — эксцентрический.

При оценке диастолической функции выявлено, что соотношение vE/vA ЛЖ было менее 1 в обеих группах, что свидетельствует о наличии диастолической дисфункции I типа, связанной с гемодинамическими изменениями на фоне АГ. DT и IVRT ЛЖ были выше нормы в обеих группах без статистически значимых различий. Систолическое давление в легочной артерии (СисДЛА) было выше в группе ХОБЛ и ФП ($p = 0,006$) и имело взаимосвязь с количеством пароксизмов ($R = 0,412$; $p = 0,002$). Зависимость количества пароксизмов ФП от $PWao$, БДПЖ, СисДЛА и размеров предсердий была подтверждена в линейном регрессионном анализе.

ОБСУЖДЕНИЕ

Системное воспаление влияет на жесткость сосудистой стенки, о чем свидетельствует прямая корреляционная связь между $PWao$ и уровнем СРБ. Взаимосвязь между $PWao$, СРБ и количеством пароксизмов ФП позволяет рассматривать эти показатели в качестве предикторов возникновения аритмии.

ЛИТЕРАТУРА

- Аксенова Т. А., Горбунов В. В., Царенок С. Ю., Пархоменко Ю. В. Показатели артериальной ригидности у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с гипертонической болезнью при суточном мониторинговании // Пульмонология. 2013. № 3. С. 41–44.
- Кароли Н. А., Долишняя Г. Р., Ребров А. П. Особенности суточного профиля артериальной ригидности у больных хронической обструктивной болезнью легких с различной тяжестью процесса и в разные фазы заболевания // Фундам. исследования. 2013. № 3. С. 74–78.
- Aviles R. J., Martin D. O., Apperson-Hansen C., Houghtaling P. L. Inflammation as a risk factor for atrial fibrillation // Circulation. 2003. Vol. 108. N 24. P. 3006–3010.
- Camm A. J., Lip G. Y. H., De Caterina R., Savelieva I. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special

Более выраженное системное воспаление, большая жесткость сосудистой стенки и повышенное систолическое АД днем, характерные для больных с ФП, могут являться механизмами ремоделирования миокарда и способствовать развитию аритмии.

Учитывая статистически значимую корреляционную связь между количеством пароксизмов ФП и СисДЛА, правым предсердием, БДПЖ, можно сделать вывод о влиянии тяжести течения ХОБЛ на возникновение аритмии. Поэтому особенности течения ХОБЛ в качестве предикторов развития ФП должны стать предметом дальнейшего изучения.

Отметим, что у 22 (49%) больных основной группы ФП была выявлена впервые, по результатам ХМ-ЭКГ, и протекала практически бессимптомно, остальные 23 (51%) пациента имели ФП в анамнезе, при этом из всех больных антикоагулянтную терапию получали только 8 (17,8%) человек.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Параметры, коррелирующие с количеством пароксизмов фибрилляции предсердий (ФП), могут быть рассмотрены в качестве предикторов развития данного вида аритмии у больных ХОБЛ. К ним относятся средняя скорость распространения пульсовой волны в аорте, СРБ, площадь правого предсердия и объем левого предсердия, базальный диаметр ПЖ и систолическое давление в легочной артерии.

Параметры, имеющие статистически значимые различия между группами, но не коррелирующие с количеством пароксизмов ФП, вероятно, могут рассматриваться как факторы риска развития ФП. Среди них возраст, увеличение времени распространения отраженной пульсовой волны, амбулаторного индекса ригидности артерий и максимальной скорости нарастания АД, а также утолщение задней стенки ЛЖ, межжелудочковой перегородки, свободной стенки ПЖ и повышение индекса относительной толщины ЛЖ.

Частое бессимптомное течение ФП у пациентов с ХОБЛ говорит о необходимости проведения суточного мониторинга ЭКГ по Холтеру для исключения данного вида аритмии.

contribution of the European Heart Rhythm Association // Europace. 2012. Vol. 14. N 10. P. 1385–1413.

- De Oliveira Caram L. M., Ferrari R., Naves C. R., Tanni S. E. et al. Association between left ventricular diastolic dysfunction and severity of chronic obstructive pulmonary disease // Clinics (Sao Paulo). 2013. Vol. 68. N 6. P. 772–776.
- Haissaguerre M., Jaïs P., Shah D. C., Takahashi A. et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins // N. Engl. J. Med. 1998. Vol. 339. N 10. P. 659–666.
- Kang H., Bae B. S., Kim J. H., Jang H. S. et al. The relationship between chronic atrial fibrillation and reduced pulmonary function in cases of preserved left ventricular systolic function // Korean Circ. J. 2009. Vol. 39. N 9. P. 372–377.
- Melnichenko O. V., Nekrasov A. A., Kuznetsov A. N. Factors Associated with the Development of Atrial Fibrillation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease // IJBM. 2011. Vol. 1. N 2. P. 71–73.
- Shujaat A., Minkin R., Eden E. Pulmonary hypertension and chronic cor pulmonale in COPD // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. 2007. Vol. 2. N 3. P. 273–282. 

Библиографическая ссылка:

Леонова Е. И., Шехян Г. Г., Задюнченко В. С. Предикторы развития фибрилляции предсердий у больных хронической обструктивной болезнью легких // Доктор.Ру. Терапия. Заболевания органов дыхания. Клиническая медицина сна. 2015. № 3 (104) — № 4 (105). С. 3–6.

Изучение эффективности неинвазивной вентиляции легких при боковом амиотрофическом склерозе в Российской Федерации

Г. Н. Левицкий^{1,2}, С. Л. Бабак³, О. С. Левин^{4,5}, В. В. Зверев¹

¹ Благотворительный Фонд помощи больным боковым амиотрофическим склерозом, г. Москва

² Клинико-диагностический центр «Реал Хэлс», г. Москва

³ Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова

⁴ Российская медицинская академия последипломного образования, г. Москва

⁵ Городская клиническая больница имени С. П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы

Цель исследования: изучение эффективности неинвазивной вентиляции легких (НВЛ) в режиме S при боковом амиотрофическом склерозе (БАС).

Дизайн: открытое проспективное исследование.

Материалы и методы. Изучались возможность адаптации больных к НВЛ методами электронного мониторинга использования приборов пациентами и спирографии, продолжительность жизни, комплаенс у 28 больных БАС в возрасте от 32 до 72 лет. У 18 больных был спинальный, у 10 — бульбарный дебют БАС.

Результаты и обсуждение. Эффективность терапии отмечена у 17 больных БАС, адаптированных к НВЛ, у которых продолжительность жизни была выше, чем у лиц, не адаптированных к лечению. У адаптированных больных со спинальным дебютом отмечали более высокую продолжительность жизни, чем у таковых с бульбарным дебютом. Адаптированные пациенты повышали давление 1–2 раза в 47% случаев, неадаптированные — в 9% случаев. У 4-х больных происходила форсированная адаптация к прибору, у прочих — постепенная. ФЖЕЛ была выше 50% у адаптированных больных со спинальным и выше 65% у адаптированных больных с бульбарным дебютом. Спирографию в динамике выполняли единичным больным с высоким комплаенсом, было показано увеличение ФЖЕЛ на фоне лечения на 33–50%.

Заключение. S-режим НВЛ при БАС эффективен и продлевает жизнь пациентам со спинальным дебютом БАС и ФЖЕЛ > 50% и бульбарным дебютом БАС с ФЖЕЛ > 65%. Прочим больным с бульбарным БАС, вероятно, показана ранняя трахеостомия и вентиляция в трахеостому с давлением вдоха до 40 см водного столба.

Ключевые слова: боковой амиотрофический склероз, неинвазивная вентиляция легких, продолжительность жизни, комплаенс.

Amyotrophic Lateral Sclerosis: Efficacy of Non-Invasive Pulmonary Ventilation in Russian Federation

G. N. Levitsky^{1,2}, S. L. Babak³, O. S. Levin^{4,5}, V. V. Zverev¹

¹ Charity Amyotrophic Lateral Sclerosis Foundation, Moscow

² Real Health Clinical and Diagnostic Center, Moscow

³ A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

⁴ Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow

⁵ S. P. Botkin City Clinical Hospital, Moscow Department of Healthcare

Study Objective: To investigate the efficacy of S-mode non-invasive pulmonary ventilation (NIPV) in patients with amyotrophic lateral sclerosis (ALS).

Study Design: This was an open-label, prospective study.

Materials and Methods: The study population included 28 ALS patients, aged 32 to 72. Eighteen patients had spinal-onset and 10 patients had bulbar-onset ALS. In this population, we assessed how successfully ALS patients can adapt to using NIPV devices. For this purpose, electronic monitoring was used to track NIPV parameters and spirometry data were analyzed. In addition, we studied the information about the duration of life and treatment compliance.

Results and Discussion: The study treatment was effective in 17 patients who were able to adapt to NIPV. These patients lived longer than patients who failed to adapt to this treatment. In the subgroup of patients who were able to adapt to the procedure, the spinal-onset form was associated with longer survival than the bulbar-onset form. Among patients who were able to adapt to NIPV, 49% increased the pressure and did it once or twice during the study. Among those who could not adapt to the study treatment, only 9% increased the pressure. Four patients rapidly adapted to using the device, and the rest managed to do it gradually. In patients who were able to adapt to NIPV, forced vital capacity (FVC) was above 50% in subjects with the spinal-onset form and above 65% in subjects with the bulbar-onset form. Follow-up spirometry was performed on single patients who showed high compliance. It revealed an increase in FVC by 33–50% during the treatment period.

Conclusion: For ALS patients, S-mode NIPV is an effective treatment option. It can improve survival in patients with the spinal-onset form who have FVC greater than 50% and in patients with the bulbar-onset form who have FVC greater than 65%. Other categories of patients with the bulbar-onset ALS appear to require an early tracheostomy and tracheostomy ventilation with the inspiration pressure of up to 40 cm H₂O.

Keywords: amyotrophic lateral sclerosis, non-invasive pulmonary ventilation, duration of life, compliance.

Боковой амиотрофический склероз (БАС) — нейродегенеративное заболевание, сопровождающееся поражением центральных и периферических мотонейронов, прогрессирующим течением и неизбежным наступлением терминальной дыхательной недостаточности (ДН) [1]. Главным мето-

дом лечения ДН при БАС является неинвазивная вентиляция легких (НВЛ).

Основные показания к НВЛ:

- клинические симптомы ДН (одышка и утомление при физической нагрузке, ослабление кашля, нарушения

Бабак Сергей Львович — д. м. н., врач-пульмонолог, профессор кафедры фтизиатрии и пульмонологии лечебного факультета ГБОУ ВПО «МГМСУ им. А. И. Евдокимова» Минздрава России. 107150, Москва, ул. Лосиноостровская, д. 39, стр. 2. E-mail: sergbabak@mail.ru (Окончание на с. 8.)

отхаркивания, нарушения сна в виде бессонницы, частые пробуждения и ощущение неудовлетворенности сном);

- признаки хронического легочного сердца (легочной гипертензии, пастозности стоп, вертикализации электрической оси сердца);
- респираторный ацидоз венозной крови $\text{pH} < 7,3$;
- $\text{PaCO}_2 > 55$ мм рт. ст. или 6 кПа по данным капнографии;
- ночная $\text{SpO}_2 < 88\%$ более 5 минут сна при проведении кислородотерапии со скоростью 2 л/мин;
- максимальное давление вдоха менее 60 см H_2O по данным манометрии вдоха;
- ФЖЕЛ $< 50\%$ от должной по данным спирометрии согласно Консенсусу по показаниям к НВЛ при рестриктивной ДН, ХОБЛ и ночной гиповентиляции [5].

При БАС развивается вентиляционная ДН, поэтому из показателей спирометрии важна величина ФЖЕЛ, отражающая объем воздуха, который подвергается газообмену. Согласно рекомендациям по применению НВЛ при нервно-мышечных заболеваниях терапевтический эффект достигается при проведении НВЛ в течение 4 часов и более в положении лежа с постепенным повышением давления вдоха и выдоха с разницей в 6 см водн. ст. Если НВЛ, проводимая в течение 4 часов в день и более, имеет положительный результат, то это является критерием комплаентности пациента к терапии. При нервно-мышечных заболеваниях наиболее эффективен режим поддержания спонтанного дыхания с обратной связью по частоте дыхательных движений, обозначаемый как VIPAP/spontaneous timed (ST) [13, 15].

В то же время существуют иные рекомендации относительно начала проведения НВЛ при БАС. В рандомизированном исследовании показано, что при ФЖЕЛ 50–60% приспособиться к НВЛ могут лишь 47% больных спинальным дебютом БАС и лишь 30% пациентов с бульбарным БАС [2]. Установлено, что НВЛ статистически значимо продлевает жизнь больным спинальным, но не бульбарным дебютом БАС, которые жили на 205 дней дольше пациентов с бульбарным дебютом [2]. Европейский консенсус по лечению БАС придерживается мнения, что НВЛ необходимо начинать, как только ФЖЕЛ станет ниже 80% [3]. В ретроспективном исследовании N. Lechtzin и соавт. показано, что больные БАС (объединенная группа спинального и бульбарного дебюта) с ФЖЕЛ более 65% жили в среднем на 11 месяцев дольше, чем пациенты с БАС, которым НВЛ проводили при ФЖЕЛ менее 50% [9]. Однако в одном из исследований предикторов приспособления к НВЛ при БАС ассоциаций с полом, возрастом больных и ФЖЕЛ на момент начала терапии (по последнему показателю имела тенденция) не выявлено [7]. В другом исследовании показано, что предикторами приспособления являются отсутствие или малая выраженность бульбарных нарушений, меньшая скорость падения ФЖЕЛ и ИМТ, тогда как предикторы продления жизни — приспособление к НВЛ (использование ее в течение 4 часов в сутки и более) и меньшая скорость падения ФЖЕЛ [11].

Проводилось исследование порядка увеличения давления вдоха и выдоха на НВЛ при БАС у 14 больных. Показано, что

у 78% приспособившихся пациентов оптимальным давлением вдоха и выдоха было 19/5 см водн. ст., тогда как у 22% больных оптимальным был начальный терапевтический уровень 9/4 см водн. ст. В данном исследовании 44% пациентов повышали давление 1 раз, 22% — 2 раза, и по 6% больных — 3 и 5 раз [6]. В разных странах различается количество больных БАС, которые используют НВЛ и приспособились к нему. В отличие от исследования K. L. Gruis и соавт., проводившегося в США, где к НВЛ приспособились 70% пациентов, в исследовании B. R. Ristma и соавт., проведенном в 15 центрах БАС в Канаде, показано, что НВЛ пользовались лишь 18,3% лиц, имевших БАС, которым это было показано, и большинство не могли приспособиться к этой терапии в 70% центров [7, 14]. Существуют и разные подходы к повышению давления вдоха и выдоха: некоторые специалисты увеличивают только давление вдоха, а некоторые — оба давления с разницей в 6 см водн. ст. [6, 15]. Мнения относительно влияния НВЛ на качество жизни больных БАС различны. Так, L. S. Aboussouan и соавт. выявляли улучшение качества жизни, оцененного при SF-36, тогда как K. Zamietra и соавт. не отмечали его улучшения, используя шкалу ALSSQoL-R [2, 16]. Полагают, что механизмами терапевтического воздействия НВЛ при БАС являются уменьшение дыхательной работы и утомление дыхательных мышц [10, 15].

Актуальность настоящего исследования НВЛ при БАС в первую очередь вызвана противоречивыми данными зарубежных исследований и тем, что в РФ такие исследования ранее не проводились, но при этом практика применения НВЛ при БАС в РФ существует, и разные специалисты применяют разные методологические подходы. Как видно из обзора литературы, исследования НВЛ при БАС малочисленны и единого мнения о показаниях и сроках начала НВЛ, оптимальном режиме повышений давления, предикторах приспособления и продления жизни, а также влиянии НВЛ на качество жизни больных БАС нет. Различные подходы к проведению НВЛ при БАС, различия в системах здравоохранения и комплаенсе больных БАС приводят к различиям в приспособлении пациентов к НВЛ и эффективности лечения БАС в разных странах [2, 3, 6, 9, 13, 14, 16].

Кроме того, аппараты НВЛ в РФ больным БАС не предоставляются государством на льготных основаниях (одной из причин может быть отсутствие научного обоснования эффективности данного метода в отечественной практике). Аппараты НВЛ являются дорогостоящими, а в условиях, когда пациенты вынуждены приобретать их самостоятельно, возникает вопрос о целесообразности применения приборов, работающих в режиме S (spontaneous, без обратной связи по частоте дыхательных движений), которые стоят существенно дешевле приборов, работающих в режиме ST.

Целью исследования являлось изучение эффективности НВЛ при БАС в РФ. Анализировали особенности приспособления пациентов с БАС к НВЛ, продолжительность их жизни и комплаенс в ходе применения НВЛ, а также влияние терапии на параметры спирометрии и качество жизни пациентов.

Зверев Виталий Васильевич — д. м. н., профессор, академик РАН, директор ФГБНУ «НИИВС им. И. И. Мечникова», президент Благотворительного Фонда помощи больным боковым амиотрофическим склерозом. 105064, Малый Казенный пер., д. 5а. E-mail: zverev@bioservice.ru

Левин Олег Семенович — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой неврологии РМАПО. 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1 E-mail: neurolev@mail.ru

Левицкий Глеб Николаевич — к. м. н., директор Благотворительного Фонда помощи больным боковым амиотрофическим склерозом, президент ООО Клинико-диагностический центр «Реал Хэлс». 129345, г. Москва, ул. Летчика Бабушкина, д. 42. E-mail: alsrus@gmail.com (Окончание. Начало см. на с. 7.)

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводили в период с 2007 по 2012 г. на базе Городской поликлиники № 144 г. Москвы (ныне филиал № 3 Городской поликлиники № 107 г. Москвы) и кафедры пульмонологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А. И. Евдокимова на базе Клинической больницы Центросоюза г. Москвы при поддержке Благотворительного Фонда помощи больным БАС.

В исследовании принимали участие 28 больных БАС, среди которых было 13 мужчин и 15 женщин в возрасте от 32 до 72 лет (средний возраст — $56,2 \pm 9,4$ года). Среди них было 10 больных бульбарным дебютом и 16 больных спинальными дебютами. Диагноз БАС ставили на основании Пересмотренных Эль-Эскориальских критериев 1998 г. и электромиографических критериев Ламберта [8, 12] с учетом результатов МРТ (исследовали отдел центральной нервной системы в проекции дебюта и более роstralный, т. е. вышележащий отдел). Всех больных оценивали по шкале ALSFRS-R [4]. У 15 больных прогрессирование было быстрым, а у 13 — медленным (скорость прогрессирования более или менее 12 баллов/месяц соответственно).

Использовали приборы НВЛ iSleep 22 (BREAS, дистрибьютер в РФ — С-Инструментс Медикал, г. Москва), работающие в режиме S. Благотворительный Фонд помощи больным БАС предоставил аппарат 14 больным, остальные 14 приобрели прибор самостоятельно. Первоначально пациентам рекомендовали использовать давление вдоха 9–10 см водн. ст. и давление выдоха 4 см водн. ст. (разница в 6 см водн. ст.), а затем в течение месяца постепенно выйти на дыхание лежа в течение 4 часов, но желательнее ночью. Каждый месяц больным рекомендовали предоставлять данные с записью работы прибора на флэш-карте для анализа (при этом изучали среднее время использования прибора в день, общее время использования и величину утечки) и повышать давление вдоха и выдоха на 1 см водн. ст., а также проходить спирографическое исследование с помощью аппарата Спиролан (ООО «Лана-Медика», г. Санкт-Петербург) один раз в 2–3 месяца (через 2 месяца при бульбарном дебюте и/или быстром прогрессировании, через 3 месяца при спинальном дебюте и/или медленном прогрессировании) с определением жизненной емкости легких (ЖЕЛ), ФЖЕЛ, ОФВ₁ и индекса Тиффно, ежемесячно менять фильтры в приборе и еженедельно мыть воздухопровод водой с мылом комнатной температуры. При спинальном дебюте использовались ороназальные, а при бульбарном — назальные маски. Для выражения переменных применяли средние значения и стандартные отклонения, статистический анализ проводили с помощью пакета программы BioStat (AnalystSoft, Венгрия), критериев Манна — Уитни и χ^2 , статистически значимыми считались результаты при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

К НВЛ адаптировались 17 больных БАС и 11 не смогли адаптироваться (лечились НВЛ менее 4 часов в день). Среди адаптированных было 7 больных с медленным прогрессированием болезни, среди неадаптированных — 6 ($\chi^2 = 0,093$, $p = 0,76$), данные группы по представленности медленного прогрессирования статистически значимо не различались.

Продолжительность жизни адаптированных к НВЛ больных была статистически значимо выше и составляла $35,1 \pm 14,2$ месяца по сравнению с продолжительностью жизни неадаптированных пациентов ($22,5 \pm 9,2$ месяца) ($p = 0,037$). При сравнении больных БАС со спинальным дебютом продолжительность жизни адаптированных пациентов была ста-

тистически значимо выше $31,6 \pm 10,3$ месяца, чем продолжительность жизни неадаптированных больных со спинальным дебютом ($16,3 \pm 6,1$ месяца) ($p = 0,049$) (рис. 1).

При сравнении пациентов с бульбарным дебютом и вторичными бульбарными нарушениями статистически значимых различий в продолжительности жизни выявлено не было ($33,3 \pm 3,09$ и $33,3 \pm 9,6$ месяца соответственно; $p > 0,06$). Пациенты использовали давление вдоха от 9 до 14 и выдоха от 4 до 9 мм водн. ст. ($9,6 \pm 1,2$ и $4,7 \pm 1,25$ см водн. ст. соответственно). При этом у адаптированных пациентов отмечалась тенденция к использованию более высоких давлений вдоха и выдоха, чем у неадаптированных ($10 \pm 1,34$ и $9,5 \pm 1,7$ см водн. ст. для вдоха соответственно при $p = 0,086$ и $5,05 \pm 1,34$ и $4,2 \pm 0,8$ см водн. ст. для выдоха соответственно при $p = 0,076$). Адаптированные пациенты повышали давление 1–2 раза в 47% случаев, тогда как неадаптированные лишь в 9% случаев ($\chi^2 = 2,2$; $p = 0,137$). Среднее время использования НВЛ у адаптированных больных в минутах в день составило 389 ± 123 , что было статистически значимо выше этой величины у неадаптированных больных, у которых это время составило 92 ± 16 ($p = 0,001$). При этом выделялась небольшая подгруппа адаптированных больных, у которых время проведения НВЛ достигло 4 часов и более, что произошло статистически значимо раньше ($39 \pm 7,5$ дня), чем у остальных пациентов (184 ± 168 дней) ($p = 0,004$).

Исходная ФЖЕЛ при спирографии была выше 50% у 10 приспособившихся и ниже 50% у 8 не приспособившихся к НВЛ больных со спинальным дебютом ($\chi^2 = 10,2$; $p = 0,001$), а также выше 65% у 5 приспособившихся к НВЛ больных с бульбарным дебютом БАС и ниже 65% у 3 не приспособившихся ($\chi^2 = 4,2$; $p = 0,038$).

Наблюдения спирографии в динамике у больных БАС на НВЛ были единичными. Так, в группе адаптированных больных повторную спирографию прошли 4 пациента. На рисунке 2 показано увеличение ЖЕЛ и ФЖЕЛ, а также ОФВ₁ на фоне применения НВЛ в течение месяца. Впоследствии на фоне дезадаптации к НВЛ у одной больной эти показатели снизились, а у другого пациента оставались стабильными. У трех оставшихся пациентов данные показатели оставались стабильными в течение года терапии.

Рис. 1. Продолжительность жизни у адаптированных и не адаптированных больных боковым амиотрофическим склерозом к неинвазивной вентиляции легких.

Примечание. 1 — все больные, 2 — спинальный дебют. $P < 0,05$ для адаптированных больных в целом по группе и больных со спинальным дебютом бокового амиотрофического склероза



ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование показало, что НВЛ в режиме S продлевает жизнь адаптированных больных в группе в целом и преимущественно жизнь больных спинальными дебютами БАС, что подтверждает данные L. S. Aboussouan и соавт. [2]. Приспособление пациента к НВЛ напрямую зависит от величины ФЖЕЛ и соответствует величинам более 50% для больных со спинальным дебютом и 65% для больных с бульбарным дебютом. Это уточняет данные N. Lechtzin о величине ФЖЕЛ, необходимой для продления жизни больных БАС со спинальным дебютом, так как данное ретроспективное исследование указывало на продление жизни при БАС у больных с ФЖЕЛ выше 65% в группе в целом [9].

В настоящем исследовании давление в приборе повышали 1 раз 47% приспособившихся больных, тогда как в исследовании K. L. Gruis и соавт. — 44% [6]. Нами установлено 2 вида адаптации к прибору: постепенная — у 13 (46,2%)

больных (рис. 3) и форсированная — у 4 (14,2%) (рис. 4). Причины форсированной адаптации, которая длилась около месяца, нами не установлены. У данных больных были как спинальный, так и бульбарный дебют, как быстрое, так и медленное прогрессирование болезни. На рисунке 5 показано отсутствие адаптации к прибору, а на рисунке 6 — постепенная дезадаптация у больного с бульбарным дебютом (Б) и первоначально идеальным приспособлением при ФЖЕЛ выше 65% (А). Единичные наблюдения показателей спирографии в динамике указывают на возможность улучшения и стабилизации легочных объемов при постоянной терапии НВЛ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Неинвазивная вентиляция легких (НВЛ) может продлевать жизнь пациентов с боковым амиотрофическим склерозом (БАС) преимущественно со спинальным дебютом при нача-

Рис. 2. Показатели спирографии на фоне неинвазивной вентиляции легких при боковом амиотрофическом склерозе

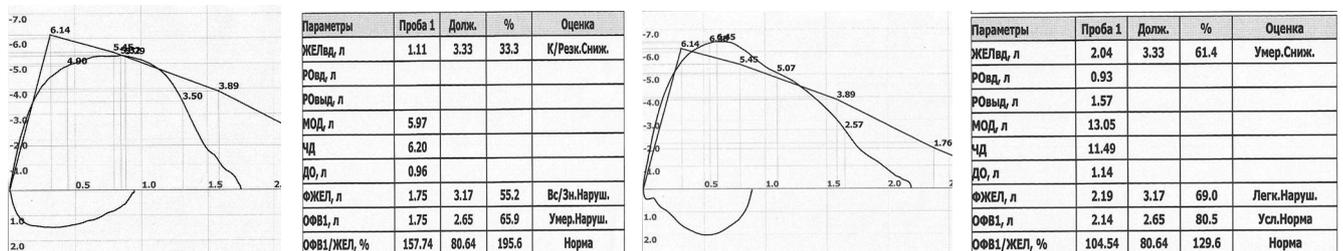


Рис. 3. Постепенная адаптация

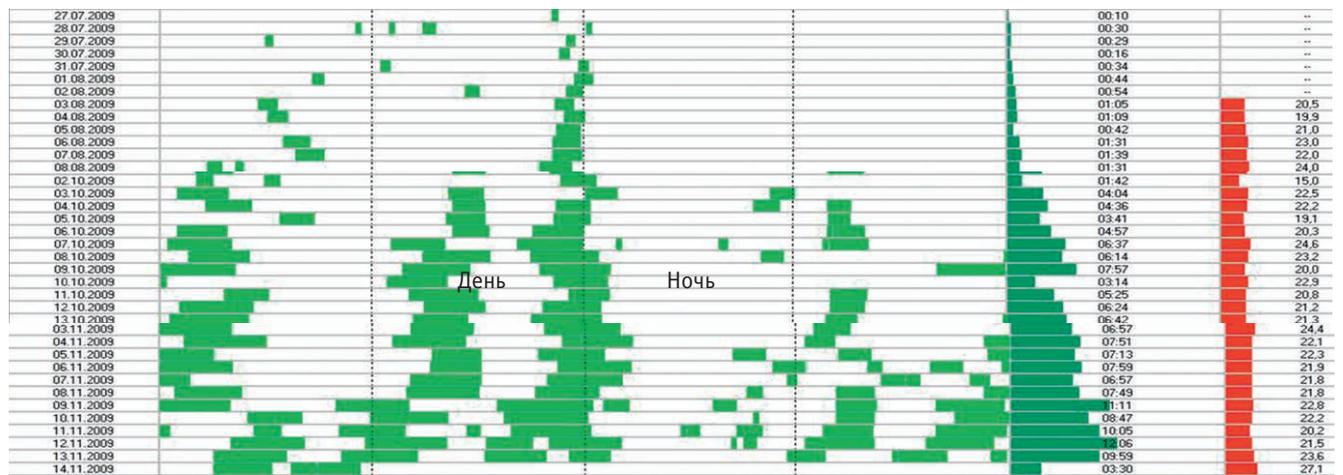
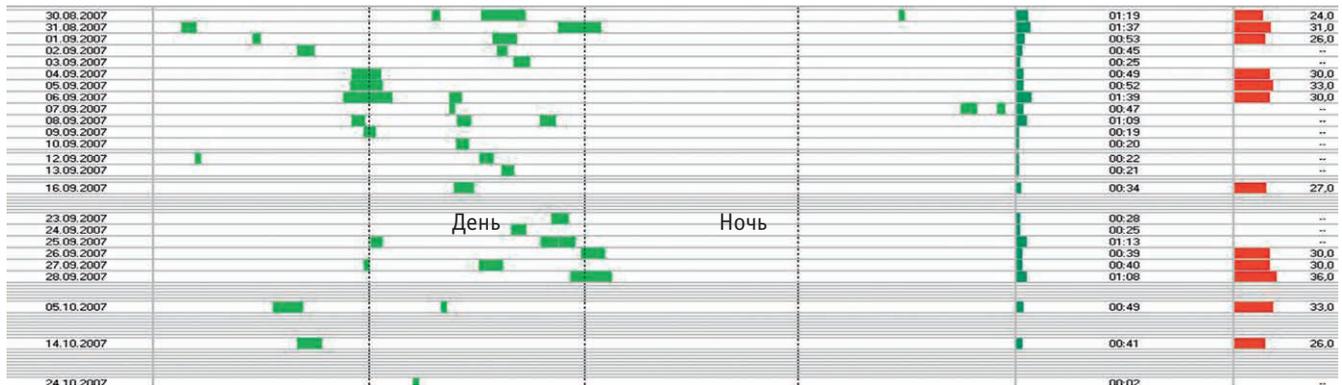


Рис. 4. Форсированная адаптация

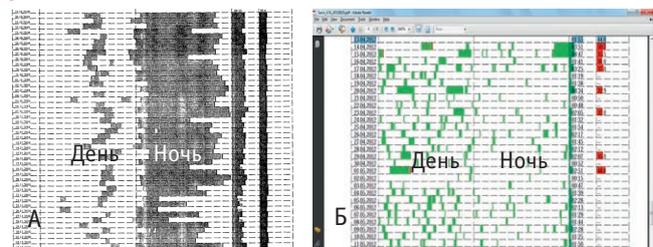


Рис. 5. Отсутствие адаптации к неинвазивной вентиляции легких



ле терапии с ФЖЕЛ > 50% с помощью экономически более доступных приборов, работающих в режиме S, чем аппараты, которые работают в режиме ST, что соответствует рекомендациям Европейского консенсуса по БАС 2005 г. о необходимости начала НВЛ при ФЖЕЛ менее 80%, но не ниже 50%, в отличие от рекомендаций 1999 г. [3, 5]. В настоящем исследовании было получено мало наблюдений об успешности НВЛ у больных БАС с бульбарным дебютом, имевших ФЖЕЛ выше 65%, что не позволяет сделать статистически обоснованный вывод. Вероятно, больным БАС с бульбарным дебютом для хорошего результата терапии НВЛ нужно проводить более мощными приборами с развитием давления вдоха до 40 см водн. ст. (например, Vivo 40, BREAS, дистрибьютер в РФ — С-Инструментс Медикал, г. Москва) при условии установления ранней трахеостомы, которая позволяет удалять секреты из трахеи, мешающие приспособиться к НВЛ больным БАС с бульбарным дебютом.

Рис. 6. А — идеальная адаптация к неинвазивной вентиляции легких у больного С. 62 лет с бульбарным дебютом бокового амиотрофического склероза при форсированной жизненной емкости легких более 65%; Б — дезадаптация к неинвазивной вентиляции легких у того же пациента



ЛИТЕРАТУРА

1. Левицкий Г. Н. Боковой амиотрофический склероз: лечение и теоретические вопросы. М., Практическая медицина, 2010. 562 с.
2. Aboussouan L. S., Khan S. U., Meeker D. P., Stelmach K. et al. Effect of noninvasive positive-pressure ventilation on survival in amyotrophic lateral sclerosis // *Ann. Intern. Med.* 1997. Vol. 127. N 6. P. 450–453.
3. Andersen P. M., Boracio G. D., Dengler R., Hardiman O. et al. EFNS task force on management of amyotrophic lateral sclerosis: guidelines for diagnosing and clinical care of patients and relatives // *Eur. J. Neurol.* 2005. Vol. 12. N 12. P. 921–938.
4. Cedarbaum J. M., Stambler N., Malta E., Fuller C. et al. The ALSFRS-R: a revised ALS functional rating scale that incorporates assessments of respiratory function. BDNF ALS Study Group (Phase III) // *J. Neurol. Sci.* 1999. Vol. 169. N 1–2. P. 13–21.
5. Clinical indications for noninvasive positive pressure ventilation in chronic respiratory failure due to restrictive lung disease, COPD, and nocturnal hypoventilation — a consensus conference report // *Chest.* 1999. Vol. 116. N 2. P. 521–534.
6. Gruis K. L., Brown D. L., Lisabeth L. D., Zebarah V. A. et al. Longitudinal assessment of noninvasive positive pressure ventilation adjustments in ALS patients // *J. Neurol. Sci.* 2006. Vol. 247. N 1. P. 59–63.
7. Gruis K. L., Brown D. L., Schoennemann A., Zebarah V. A. et al. Predictors of noninvasive ventilation tolerance in patients with amyotrophic lateral sclerosis // *Muscle Nerve.* 2005. Vol. 32. N 6. P. 808–811.

8. Lambert E. H. Electromyography in amyotrophic lateral sclerosis. In: *Motor neuron diseases: research on amyotrophic lateral sclerosis and related disorders* / Ed. by F. H. Norris Jr, L. T. Kurland. N. Y.: Grune and Stratton, 1969. P. 135–153.
9. Lechtzin N., Scott Y., Busse A. M., Clawson L. L. et al. Early use of non-invasive ventilation prolongs survival in subjects with ALS // *Amyotroph. Lateral. Scler.* 2007. Vol. 8. N 3. P. 185–188.
10. Lechtzin N., Shade D., Clawson L., Wiener C. M. Supramaximal inflation improves lung compliance in subjects with amyotrophic lateral sclerosis // *Chest.* 2006. Vol. 129. N 5. P. 1322–1329.
11. Lo Coco D., Marchese S., Pesco M. C., La Bella V. et al. Noninvasive positive-pressure ventilation in ALS: predictors of tolerance and survival // *Neurology.* 2006. Vol. 67. N 5. P. 761–765.
12. Miller R. G., Bradley W. G., Gelinas D. F., Sufit R. et al. Continuum. Amyotrophic lateral sclerosis. 2002. Vol. 8. N 4. 227 p.
13. Ozsancak A., D'Ambrosio C., Hill N. S. Nocturnal noninvasive ventilation // *Chest.* 2008. Vol. 133. N 5. P. 1275–1286.
14. Ritsma B. R., Berger M. J., Charland D. A., Khoury M. A. et al. NIPPV: prevalence, approach and barriers to use at Canadian ALS centres // *Can. J. Neurol. Sci.* 2010. Vol. 37. N 1. P. 54–60.
15. Simonds A. K. NIV and neuromuscular disease // *Eur. Respir. Mon.* 2008. Vol. 41. P. 224–239.
16. Zamietra K., Lehman E. B., Felgoise S. H., Walsh S. M. et al. Non-invasive ventilation and gastrostomy may not impact overall quality of life in patients with ALS // *Continuum Amyotroph. Lateral Scler.* 2012. Vol. 13. N 1. P. 55–58. D

Библиографическая ссылка:

Левицкий Г. Н., Бабак С. Л., Левин О. С., Зверев В. В. Изучение эффективности неинвазивной вентиляции легких при боковом амиотрофическом склерозе в Российской Федерации // *Доктор.Ру. Терапия. Заболевания органов дыхания. Клиническая медицина сна.* 2015. № 3 (104) — № 4 (105). С. 7–11.

Перспективы оценки технологий в здравоохранении Российской Федерации

М. В. Авксентьева^{1, 2}, В. В. Омеляновский¹

¹ Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте Российской Федерации, г. Москва

² Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова

Цель обзора: предложить варианты организации работ по оценке технологий здравоохранения (ОТЗ) в России на основе анализа зарубежного опыта.

Основные положения. ОТЗ — формализованный процесс сбора, анализа и обобщения информации о технологиях, влияющих на здоровье, с подготовкой и распространением отчетов о медицинских, социальных, экономических и других последствиях ее применения. Цель ОТЗ — информационная поддержка безопасной, эффективной и ориентированной на нужды пациента политики здравоохранения, направленной на достижение наилучшего результата в рамках имеющихся возможностей. В России используются некоторые элементы ОТЗ, но полноценный процесс пока не сформирован. Оптимальным вариантом организации работ по ОТЗ в России авторы считают создание органа по ОТЗ в статусе федерального государственного бюджетного учреждения при Минздраве России.

Заключение. Становление ОТЗ в России должно способствовать достижению оптимального результата — улучшению состояния индивидуального и популяционного здоровья — в рамках выделенных средств.

Ключевые слова: оценка технологий здравоохранения, доказательная медицина, систематический обзор, экономическая оценка.

Perspectives of Health Technology Assessment in the Russian Federation

M. V. Avxentyeva^{1, 2}, V. V. Omelyanovsky¹

¹ Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration, Moscow

² I. M. Sechenov First Moscow State Medical University

Objective of the Review: To suggest ways to organize the assessment of health-care technologies in Russia, based on the analysis of foreign experiences.

Key Points: The assessment of health-care technologies is a formalized process of collecting, analyzing, and summarizing information about technologies that influence peoples' health. It also includes the preparation and distribution of reports about medical, social, economic, and other consequences arising out of the use of this information. The goal of this assessment is to provide an informational support in implementing safe and effective patient-centered health-care policy that aims to achieve the best possible outcomes with the resources available. In Russia, only some components of the assessment of health-care technologies are currently used, but a comprehensive process is still to be developed. The authors believe that a federal state budget-funded organization focused on assessing health-care technologies should be established at the Ministry of Health. They think this would be an optimal way to organize the process of assessing health-care technologies in Russia.

Conclusion: Developing the assessment of health-care technologies in Russia should contribute to an optimal outcome — an improved individual and population health — with the resources available.

Keywords: assessment of health-care technologies, evidence-based medicine, systematic review, economic assessment.

Оценка технологий здравоохранения (ОТЗ) — междисциплинарный процесс, в ходе которого на систематической открытой непредвзятой устойчивой основе обобщается информация о медицинских, социальных, экономических и этических вопросах, связанных с применением технологий здравоохранения. Его целью является информационная поддержка безопасной, эффективной и ориентированной на нужды пациента политики здравоохранения, которая направлена на достижение наилучшего результата в рамках имеющихся возможностей [9].

Под технологиями здравоохранения (технологиями, влияющими на здоровье) понимают методы применения научного знания в здравоохранении и охране здоровья. Такими технологиями считают любые подходы к диагностике, лечению, профилактике и реабилитации, вакцины, лекарственные препараты, медицинские изделия, хирургические и терапевтические процедуры, а также системы, в рамках которых осуществляется укрепление и восстановление здоровья пациента [9].

Во всех развитых странах мира ОТЗ признана важным инструментом формирования политики здравоохранения,

направленной на улучшение индивидуального и популяционного здоровья при рациональном расходовании ресурсов. ОТЗ обеспечивает лиц, принимающих решения, объективной информацией и способствует достижению оптимального результата в рамках имеющихся средств и реализации принципа равной доступности услуг здравоохранения для населения [8]. Организации, проводящие ОТЗ в целях поддержки управленческих решений, информирования лиц, принимающих решения по распределению ресурсов здравоохранения, по данным Международного общества фармакоэкономических исследований и оценки исходов (International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research), существуют более чем в 60 странах мира. При этом страны, которые более других нуждаются в ОТЗ, используют ее в наименьшей степени (африканские страны, многие страны Юго-Восточной Азии и Латинской Америки). Напротив, развитые страны придают ОТЗ большое значение и инвестируют в нее крупные средства [5].

ОТЗ образует методологическую основу информационного обеспечения для принятия решений по применению

Авксентьева Мария Владимировна — д. м. н., профессор Высшей школы управления здравоохранением ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России; ведущий научный сотрудник Лаборатории оценки технологий здравоохранения ИПЭИ ФГБОУ ВПО РАНХиГС при Президенте РФ. 119571, г. Москва, пр-т Вернадского, д. 82, стр. 1. E-mail: avksent@yahoo.com

Омеляновский Виталий Владимирович — д. м. н., профессор, заведующий Лабораторией оценки технологий здравоохранения ИПЭИ ФГБОУ ВПО РАНХиГС при Президенте РФ. 119571, г. Москва, пр-т Вернадского, д. 82, стр. 1. E-mail: vinaka@yandex.ru

в широкой практике и финансированию конкретных методов укрепления и восстановления здоровья. Например, ОТЗ может помочь выбрать оптимальные методы профилактики обследования для включения их в программы диспансеризации или провести обоснованный отбор для перечня лекарств, которые будут предоставляться населению бесплатно и финансироваться за счет государственного бюджета. Другими примерами принятия решений, когда ОТЗ может быть полезна, являются включение методов диагностики, профилактики и лечения в клинические руководства/рекомендации/стандарты медицинской помощи, закупка оборудования для медицинской организации, выбор оптимальных организационных способов оказания отдельных медицинских услуг.

Благодаря ОТЗ появляется возможность принимать решения, основываясь на объективной информации, — обобщенных результатах качественных научных исследований, а не только на мнениях, предпочтениях и интересах отдельных экспертов.

Потребность в ОТЗ, очевидно, определяется объективными характеристиками современного здравоохранения:

- необходимостью обеспечения населения качественной и общедоступной медицинской помощью при ограниченном финансировании;
- большим ассортиментом доступных методов диагностики, лечения, профилактики, зачастую без ясных преимуществ одних перед другими, что приводит к необоснованным вариациям в медицинской практике;
- вероятностным характером медицины: точно предсказать эффект лечения для конкретного больного невозможно, можно только в хорошо организованных исследованиях с участием достаточно большого числа пациентов оценить преимущества одних методов укрепления и восстановления здоровья перед другими;
- ограниченностью личного опыта отдельных медицинских работников вследствие современной организации медицинской помощи (специализации и многоуровневости) и характера заболеваемости — преобладания хронических заболеваний, при которых исход болезни отсрочен, зачастую оценивается субъективно и не всегда напрямую связан с лечением;
- дисбалансом между растущими потребностями в медицинской помощи и возможностями их удовлетворения, при том что превышение определенного уровня расходов на здравоохранение, как правило, не приводит к пропорциональному улучшению состояния здоровья населения.

При этом в последние 20–30 лет появились реальные возможности обеспечить ОТЗ с технической точки зрения. Информатизация в медицине и здравоохранении привела к формированию электронных баз медицинских исследований, беспрецедентному повышению скорости поиска и обработки научной биомедицинской информации. Кроме того, постоянно совершенствуются методы оценки медицинской результативности и экономической эффективности подходов к диагностике, лечению и профилактике заболеваний, включая ужесточение и унификацию требований к клиническим исследованиям. Появление технологий обобщения информации — систематического обзора, метаанализа, непрямого и сетевого сравнения — внесло значимый вклад в практическую реализацию принципов доказательной медицины и обеспечило методическую основу ОТЗ.

Иными словами, ОТЗ подразумевает комплексный анализ сведений о медицинской и экономической эффектив-

ности изучаемой технологии в сравнении с альтернативами и выбор оптимального варианта из всех доступных.

Как правило, ОТЗ осуществляют в несколько этапов (рис. 1). *Первый этап* — поиск и анализ сведений о медицинской эффективности и безопасности технологии, являющейся предметом оценки. На этом этапе проводят систематический обзор доказательств ценности технологии с точки зрения ее влияния на здоровье. Как было отмечено, разработка методологии систематических обзоров, оценки достоверности научных доказательств и обоснование доказательных рекомендаций по применению медицинских вмешательств рассматриваются как важные вехи в истории ОТЗ.

Вторым этапом является оценка экономических последствий применения технологии. Если методология первого этапа едина для всех стран, внедривших ОТЗ, то осуществление второго довольно вариативно. В некоторых странах он пока отсутствует, но частота выполнения экономической оценки в рамках ОТЗ неуклонно растет. Она включает в себя как расчет предстоящих затрат на внедрение технологии, так и полноценную экономическую оценку (клинико-экономический, или фармакоэкономический, анализ) с использованием методов «затраты — эффективность», «затраты — полезность» или «затраты — выгода».

На *третьем этапе* обсуждаются дополнительные последствия применения технологии: организационные изменения, необходимые для ее внедрения, этические и нормативно-правовые проблемы и проч.

Итогом ОТЗ является отчет, обобщающий результаты всех этапов, в котором формулируются рекомендации по применению технологии и, при необходимости, по ее дальнейшему изучению. Их используют при формировании клинических руководств, страховых программ, стандартов медицинской помощи и перечней лекарств, затраты на которые покрываются системой здравоохранения.

Важное условие объективности ОТЗ — выполнение всех этапов специалистами, прошедшими подготовку по поиску, анализу и обобщению результатов научных исследований в медицине и здравоохранении. При этом процесс ОТЗ должен быть прозрачным, а проводящие оценку специалисты — свободными от конфликта интересов. Именно поэтому во многих странах созданы специализированные структуры, ответственные за проведение ОТЗ на государственном уровне. Важно осознавать, что отечественная практика экспертной поддержки управленческих решений не заменяет ОТЗ, отличаться от нее отсутствием прозрачного процесса поиска, анализа, обобщения и обсуждения фактических данных. Кроме того,

Рис. 1. Основные этапы оценки технологий здравоохранения (рисунок авторский)



несмотря на более чем пятнадцатилетний опыт использования отдельных элементов ОТЗ, публикации монографий на русском языке, посвященных этому процессу [1, 3, 4], и утверждение в 2014 г. национального стандарта ГОСТ Р 56044 — 2014 «Оценка медицинских технологий. Общие положения» (ГОСТ Р) [2], российские рекомендации по методике осуществления ОТЗ все еще отстают от лучшей зарубежной практики.

В результате государство затрачивает значительные финансовые ресурсы на закупку лекарственных препаратов, медицинской техники и изделий медицинского назначения, а также на реформы здравоохранения без должного медико-социального и экономического обоснования. Процесс формирования перечней лекарственных средств, стандартов медицинской помощи, национальных клинических рекомендаций не регламентирован процедурами, которые бы внятно описывали критерии оценки рассматриваемых технологий и алгоритмы принятия решений экспертными группами, и зачастую носит закрытый характер. Финансовые вливания в систему здравоохранения в последние годы пока не принесли ощутимого результата в виде значительного улучшения показателей здоровья населения.

ОТЗ по-разному организована в разных странах. Проводить оценку могут уполномоченные правительством/парламентом и/или министерством здравоохранения специально созданные структуры (агентства), образовательные и научные организации (университеты). Различаются и источники финансирования деятельности по ОТЗ. Во многих странах этот процесс одновременно выполняют несколько организаций, причем как независимо друг от друга, так и в рамках единой системы. Наблюдается зависимость между степенью влияния результатов ОТЗ на принятие решений по применению технологий, влияющих на здоровье, и организацией работы по ОТЗ: в странах, где результаты наиболее востребованы системой здравоохранения, чаще имеется уполномоченное агентство с ясно определенными задачами и функциями. Заключение агентств по ОТЗ носят обычно рекомендательный характер. Окончательное решение о финансировании медицинских технологий, как правило, принимает либо министерство здравоохранения, либо правительство [7].

Вплоть до настоящего времени наиболее востребованы результаты ОТЗ в регулировании лекарственного обеспечения. Это объясняется двумя основными причинами. Во-первых, в развитых странах на лекарства уходят значительные средства: к примеру, в 2005 г. все страны-члены Организации экономического сотрудничества и развития затратили на них более 550 000 000 000 долларов, что составило приблизительно 1,5% валового внутреннего продукта [6]. Во-вторых, лекарства лучше изучаются, чем другие технологии, влияющие на здоровье, на них распространяются жесткие правила предрегистрационных и пострегистративных испытаний, поэтому об их эффективности и безопасности накоплен наибольший объем качественной информации. В большинстве экономически развитых стран расходы на лекарственное лечение покрываются за счет средств системы здравоохранения не только стационарам, но и непосредственно пациентам на этапе амбулаторного лечения. При обеспечении населения лекарствами используются различные механизмы регулирования фармацевтического рынка, в частности, выбор тех препаратов, затраты на которые покрываются системой здравоохранения, а также регулирование цен на лекарства и уровня возмещения затрат. Термины «возмещение затрат» (reimbursement), «возмещаемые лекарства», «уровень возмещения» появились в связи с тем, что во многих странах

пациент сначала сам покупает лекарство для амбулаторного применения, а потом получает компенсацию (возмещение) от системы здравоохранения. Поэтому регулирование лекарственного обеспечения на амбулаторном этапе в англоязычных странах часто обозначают как возмещение и ценообразование (reimbursement & pricing). Именно в этих процессах роль ОТЗ становится все более заметной. Тем не менее во многих странах объектом оценки становятся и нелекарственные технологии, а также программы общественного здравоохранения, включая вакцинацию, профилактику, скрининг и др.

Потребность в ОТЗ в РФ очевидна: все перечисленные ранее предпосылки ее формирования характерны и для нашей страны. Однако важным вопросом, так и не решенным в РФ, является выбор оптимального варианта институализации ОТЗ, т. е. организации (или нескольких организаций), которая может и должна осуществлять ОТЗ, ее учредителя, источников финансирования работ и требований к сотрудникам, задействованным в процессе оценки.

Опыт разных стран свидетельствует, что на национальном уровне институализация может быть реализована различными способами, каждый из которых характеризуется своими достоинствами и недостатками. Учитывая способ организации и управления здравоохранением в РФ, на федеральном уровне могут рассматриваться четыре альтернативных варианта моделей ОТЗ:

- создание органа по ОТЗ при Правительстве РФ;
- создание органа по ОТЗ в структуре Минздрава России (департамента по ОТЗ);
- создание органа по ОТЗ в статусе федерального государственного бюджетного учреждения (ФГБУ) при Минздраве России;
- наделение функциями органов по ОТЗ структурных подразделений научно-исследовательских институтов и вузов при общем руководстве Минздрава России.

Сравнительная характеристика моделей ОТЗ приведена в *таблице*. Оптимальным представляется первый вариант, но наиболее реалистичным, при этом лишенным значимых недостатков — четвертый. Возможно сочетание третьего и четвертого вариантов: создание организации (ФГБУ), отвечающей за координацию работ по ОТЗ, которые в свою очередь выполняются различными структурами по единой методологии.

Институализация на региональном уровне также может стать одним из перспективных вариантов внедрения ОТЗ в РФ, как это успешно осуществлено в ряде крупных зарубежных стран (Канаде, Испании, Великобритании). Оптимальным вариантом для России представляется создание организации по ОТЗ при органе управления здравоохранением субъекта Федерации, при этом в зависимости от региональных условий может либо формироваться новая организация, ответственная за проведение оценки, либо наделяться функциями ОТЗ одна из уже существующих организаций, подведомственных органу управления (например, информационно-аналитический центр или областная больница). Наиболее реалистичным вариантом выполнения содержательной части оценки является так называемая облегченная ОТЗ, или мини-ОТЗ, описанная в ряде зарубежных и отечественных источников, в том числе в ГОСТ Р [2].

Необходимое условие внедрения ОТЗ в РФ — нормативное урегулирование вопроса о включении органа по ОТЗ в систему экспертизы и принятия решений. Это требует актуализации законодательства и нормативно-правовой базы здравоохранения. Первый важный шаг уже сделан. Принят Федеральный закон от 22.12.2014 N 429-ФЗ

Сравнительная характеристика возможных моделей оценки технологий здравоохранения (ОТЗ) в России

| № | Вариант | Преимущества | Недостатки |
|---|---|--|--|
| 1 | Создание органа по ОТЗ при Правительстве Российской Федерации | <ul style="list-style-type: none"> независимость от Минздрава России; формирование новой структуры без негативного прошлого опыта | <ul style="list-style-type: none"> инертность органов исполнительной власти; неприятие нового органа со стороны Минздрава России |
| 2 | Создание органа по ОТЗ в структуре Минздрава России (департамента по ОТЗ) | <ul style="list-style-type: none"> хорошее взаимодействие между департаментом по ОТЗ и департаментами, ответственными за принятие решений по финансированию | <ul style="list-style-type: none"> полная зависимость от Минздрава России; необходимость следовать многочисленным бюрократическим процедурам; увеличение числа чиновников |
| 3 | Создание органа по ОТЗ в статусе федерального государственного бюджетного учреждения при Минздраве России | <ul style="list-style-type: none"> хорошее взаимодействие между органом по ОТЗ и исполнительной властью; большая свобода в сравнении со вторым вариантом | <ul style="list-style-type: none"> зависимость от Минздрава России и необходимость следовать бюрократическим процедурам, хотя и менее выраженные, чем во втором варианте |
| 4 | Наделение функциями органов по ОТЗ структурных подразделений научно-исследовательских институтов и вузов при общем руководстве Минздрава России | <ul style="list-style-type: none"> достаточная степень свободы в вынесении заключений; способность конкурентной среды повышать качество работы | <ul style="list-style-type: none"> сложившиеся коллективы со сложившимися правилами; высокая вероятность неконструктивной конкуренции (нежелания следовать единым правилам) |

Примечание. До недавнего времени в медицинской общественности обсуждали еще один вариант организации системы ОТЗ — под эгидой РАМН. Однако неясный статус РАМН в настоящее время и многочисленные проблемы, обусловленные реформированием академии и подведомственных ей учреждений, делают этот вариант неактуальным. В рамках научно-исследовательской работы также рассматривался вопрос о создании организации по ОТЗ при фондах ОМС, однако функции фондов не предусматривают регулирования лечебно-диагностического процесса и программ охраны здоровья, в связи с чем данный вариант был исключен из числа возможных альтернатив.

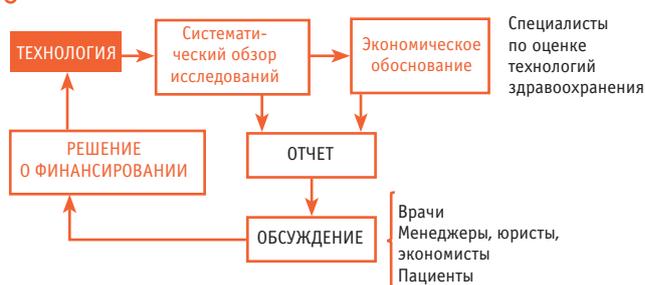
«О внесении изменений в Федеральный закон "Об обращении лекарственных средств"». В нем было введено понятие комплексной оценки лекарственного препарата, которая фактически представляет собой определение ОТЗ в применении к лекарствам. В дальнейшем целесообразна и актуализация законодательства, касающегося установления стандартов медицинской помощи, клинических рекомендаций, где ОТЗ, судя по мировому опыту, крайне востребована.

С методической точки зрения, внедрение ОТЗ в полном объеме означает следование определенному порядку действий при необходимости принять решение о применении той или иной технологии и о финансировании ее из средств ОМС или бюджетов разных уровней (рис. 2).

Организации, уполномоченной проводить ОТЗ, должен поступить заказ на подготовку отчета о характеристиках изучаемой технологии и ожидаемых последствиях ее применения — медицинских, экономических, социальных и проч.

Специалисты по ОТЗ, прошедшие подготовку и обладающие необходимыми знаниями и навыками по поиску, анализу и обобщению результатов исследований и клинико-экономического анализа, готовят систематический обзор доказательств эффективности и безопасности технологии и проводят оценку экономических последствий ее применения путем либо систематического обзора ранее выполненных исследований, либо построения собственной модели. По результатам работы формируется отчет, который предостав-

Рис. 2. Унифицированный порядок действий при возникновении потребности в оценке технологий здравоохранения (рисунки авторские)



ляется на обсуждение лицам, участвующим в формулировании рекомендаций по применению технологии в практике и ее финансированию. При обсуждении также затрагиваются вопросы социальных, этических, организационных, юридических последствий использования технологии. Итогом должны стать рекомендации по ее применению (включая целесообразность финансирования) и/или дальнейшему изучению. Данный порядок действий необходимо нормативно закрепить. Срок подготовки отчета должен составлять не менее трех месяцев (оптимальный срок — 6 месяцев).

Важно представлять проблемы, потенциально препятствующие внедрению ОТЗ в практику принятия решений.

В нашей стране такими проблемами, с точки зрения авторов, являются:

1) в здравоохранении:

- многообразии научных школ, мнений, направлений;
- медленное продвижение идеологии доказательной медицины;
- отсутствие стремления к консенсусу и прозрачности;
- слабое развитие информатизации;

2) в обществе: господство представления об отсутствии унифицированных подходов к ведению больных, вера в «тайное знание».

Решение части этих проблем лежит в сфере образования специалистов, работающих в здравоохранении, причем не только медиков, но и юристов, экономистов, менеджеров. Параллельно необходимо распространение идеологии ОТЗ в обществе в целом путем популяризации информации о принципах доказательной медицины, необходимости и возможности разработки и применения стандартизированных алгоритмов ведения больных, о наличии достоверных источников информации об эффективных медицинских вмешательствах. Другая часть проблем обусловлена особенностями культуры общения и взаимодействия людей в обществе в целом, и поиск путей их решения требует привлечения социологов, психологов, политологов.

Признание ОТЗ на государственном уровне, ее обязательное последовательное использование перед принятием решений о применении влияющих на здоровье технологий должно, как свидетельствует опыт зарубежных стран, привести к повышению эффективности здравоохранения за счет:

- исключения из практики устаревших, неэффективных, небезопасных методов;
- продвижения наиболее эффективных и безопасных подходов из имеющихся альтернатив;
- улучшения вследствие перечисленного выше исходов оказания медицинской помощи (снижения летальности, смертности и инвалидности, увеличения частоты выздоровления, достижения ремиссии хронических заболеваний и восстановления функциональных способностей организма);
- снижения цен на лекарства и медицинские изделия, не обладающие доказанными преимуществами перед дру-

гими альтернативами или требующие слишком высоких затрат на достижение ожидаемого эффекта.

Очевидно, что внедрение ОТЗ является необходимым, но недостаточным условием достижения перечисленных выше результатов. Требуется внесение организационных изменений в систему здравоохранения, которые обеспечивают возможность применения результатов ОТЗ. Так, для исключения из практики устаревших, неэффективных, небезопасных и продвижения, напротив, наиболее действенных и безопасных методов необходим комплекс мероприятий, таких как:

- распространение отчетов по ОТЗ среди медицинского сообщества и населения в целом (в последнем случае — в упрощенном общедоступном виде);
- включение в программы подготовки медицинских работников и управленческих кадров в сфере здравоохранения изучения вопросов клинической эпидемиологии, доказательной медицины, клинико-экономического анализа и методологии ОТЗ;
- разработка перечней лекарственных препаратов, клинических руководств/рекомендаций и индикаторов качества медицинской помощи на основе ОТЗ;
- использование ОТЗ для обоснования тарифов на оказание медицинских услуг и их пересмотра.

Для снижения цен на лекарства и медицинские изделия необходимо, кроме собственно ОТЗ (которая покажет, обладает ли новое лекарство или изделие значимыми преимуществами перед альтернативами, уже используемыми в практике), внедрение усовершенствованной методики регулирования цен на лекарства и медицинские изделия на основе установления референтных цен на международное непатентованное наименование лекарственного средства и переговорного ценообразования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Как свидетельствует международный опыт, в конечном счете становление оценки технологий здравоохранения в России должно способствовать рациональному расходованию ограниченных ресурсов здравоохранения путем достижения оптимального результата — улучшения состояния индивидуального и популяционного здоровья — в рамках выделенных средств.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андреев Б. В., Балыкина Ю. Е., Белоусов Д. Ю., Вилюм И. А. Основные понятия в оценке медицинских технологий. Методическое руководство / Под ред. А. С. Колбина, С. К. Зырянова, Д. Ю. Белоусова. М.: ОКИ, 2013. 42 с.
2. ГОСТ Р 56044 — 2014. Оценка медицинских технологий. Общие положения. М.: Стандартинформ, 2014. 111 с.
3. Стародубов В. И. Оценка медицинских технологий: международный опыт / Под ред. В. И. Стародубова, Н. Н. Каграманяна. М.: Ассоциация международных фармацевтических производителей (АИРМ), 2012. 101 с.
4. Хабриев Р. У., Ягудина Р. И., Правдюк Н. Г. Оценка технологий здравоохранения. М.: МИА: 2013. 416 с.

5. Banta D. What is technology assessment? // *Int. J. Technol. Assess. Health Care*. 2009. Vol. 25. Suppl. 1. P. S7–9.
6. *Efficiency in Health-care Delivery. Joint OECD/European Commission Conference: Improving Health-System Efficiency: Achieving Better Value For Money*. DELSA/HEA/EFF. 2008. 19 p.
7. *EUnetHTA Handbook on HTA Capacity Building. Work Package 8 Lead Partner: CAHTA, Catalan Agency for Health Technology Assessment and Research*. Spain, 2008. 90 p.
8. Garrido M. V., Kristensen F. B., Nielsen C. P., Busse R. Health technology assessment and health policy-making in Europe. Current status, challenges and potential. WHO Regional Office for Europe, 2008. 182 p.
9. *Health Technology Assessment (HTA) Glossary*. INAHTA, 2006. URL: <http://www.inahta.net/> (дата обращения — 23.04.2015). 

Библиографическая ссылка:

Авксентьева М. В., Омеляновский В. В. Перспективы оценки технологий в здравоохранении Российской Федерации // Доктор.Ру. Терапия. Заболевания органов дыхания. Клиническая медицина сна. 2015. № 3 (104) — № 4 (105). С. 12–16.

Роль пневмонии в танатогенезе у больных с инфарктом миокарда и инсультом

Д. В. Одинцова, А. Г. Малявин

Московский государственный медико-стоматологический институт имени А. И. Евдокимова

Цель исследования: оценить роль пневмонии в танатогенезе у больных с инфарктом миокарда и инсультом.

Дизайн: ретроспективный анализ.

Материалы и методы. Изучены архивные данные 140 патологоанатомических вскрытий и историй болезни пациентов, умерших от сердечно-сосудистых катастроф, которые проходили лечение в Городской клинической больнице № 33 имени проф. А. А. Остроумова г. Москвы.

Результаты и обсуждения. Диагноз пневмонии, выставленный за время стационарного лечения, был документально зарегистрирован у 79 (56,4%) пациентов, а при направлении на патологоанатомическое вскрытие указывался у 123 (87,9%). Патоморфологические признаки пневмонии выявлены в 75 (53,6%) случаях, а как основная причина смерти — в 21 (15,0%) патологоанатомическом протоколе. Пневмония развилась у 65 (67,7 ± 4,8%) пациентов с ишемическим инсультом и у 24 (23 ± 4,4%) — с геморрагическим. У больных, не имевших пневмонии, статистически значимо чаще основным клиническим диагнозом был инфаркт миокарда. Значимыми предикторами развития пневмонии у пациентов с инсультом и инфарктом миокарда являются возраст, гипертермия, лейкоцитоз, аускультативные признаки и диагноз острого нарушения мозгового кровообращения.

Заключение. Данное исследование подтверждает высокую частоту развития пневмонии у пациентов с сердечно-сосудистыми катастрофами и ее роль в танатогенезе. Своевременная диагностика и создание алгоритмов ведения и лечения пациентов данной группы позволяют улучшить их выживаемость и прогноз. Частота встречаемости пневмонии и ее роль в танатогенезе требуют дальнейшего изучения.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, инсульт, инфаркт миокарда, пневмония, смертность.

Role of Pneumonia in Lethal Outcomes in Patients with Myocardial Infarction and Stroke

D. V. Odintsova, A. G. Malyavin

A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

Study Objective: To assess the role of pneumonia in lethal outcomes in patients with myocardial infarction and stroke.

Study Design: This was a retrospective analysis.

Materials and Methods: We reviewed archive data of 140 autopsy reports and case histories of patients who died of cardiovascular accidents. These were patients who had been treated at Prof. Ostroumov City Clinical Hospital No. 33, Moscow.

Results and Discussion: Pneumonia diagnosed during hospital treatment was documented in 79 (56.4%) patients and was reported in 123 (87.9%) cases referred for autopsy. Pathological signs of pneumonia were found in 75 (53.6%) of cases and pneumonia was recorded as the main cause of death in 21 (15.0%) of autopsy reports. Pneumonia developed in 65 (67.7 ± 4.8%) patients with ischemic stroke and 24 (23 ± 4.4%) patients with hemorrhagic stroke. Patients without pneumonia statistically more often had myocardial infarction as their main clinical diagnosis. In patients with stroke and myocardial infarction, age, pyrexia, leukocytosis, auscultatory evidence of cerebrovascular accident, and a confirmed diagnosis of cerebrovascular accident are significant predictors of pneumonia.

Conclusion: This study confirmed that pneumonia is commonly developed in patients with cardiovascular accidents and plays a certain role in the lethal outcome. A timely diagnosis and creation of treatment and management guidelines for this patient population would improve their survival and prognosis. Further studies are needed to investigate the prevalence of pneumonia and its role in lethal outcomes.

Keywords: cardiovascular diseases, stroke, myocardial infarction, pneumonia, mortality.

Вопрос смертности от ССЗ для России чрезвычайно актуален. По данным Росстата, в 2013 г. смертность населения от болезней системы кровообращения составила 698,1 на 100 000 человек. На сегодняшний день ССЗ являются первой причиной смерти россиян и составляют 56,8% случаев.

Значительное число больных, у которых развилась сосудистая катастрофа, погибают в течение первых суток в результате шока или острой гипоксии мозга. Однако не менее значительна доля лиц, у которых констатируют смерть через несколько дней в связи с прогрессирующим ухудшением состояния и присоединением других патологических процессов, несмотря на оказываемую им специализированную медицинскую помощь. Есть веские основания предполагать, что в таких случаях существенную роль в танатогенезе играет развитие госпитальной и аспирационной пневмо-

нии. В Российской Федерации в 2010 г. зарегистрировано 25 617 случаев внутрибольничных инфекций. Заболеваемость составила 0,8 на 1000 госпитализированных лиц.

Нозокомиальная пневмония (НП) — инфекционное заболевание, которое является одним из наиболее часто встречающихся в стационаре (оно второе по распространенности среди всех нозокомиальных инфекций, составляет 13–18% случаев) и самым частым у пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии (> 45%). За последние 5 лет позитивных изменений в работе по учету больных НП не произошло. Регистрация заболеваний в большинстве лечебно-профилактических учреждениях остается на низком уровне, вместе с тем, по данным Роспотребнадзора, НП в России ежегодно переносят до 8% пациентов, или около 2 млн человек [1]. Особая категория НП у пациентов, находящихся на ИВЛ, так называемая вентилятор-ассоциированная

Малявин Андрей Георгиевич — д. м. н., профессор, врач-пульмонолог, профессор кафедры фтизиатрии и пульмонологии лечебного факультета ГБОУ ВПО «МГМСУ им. А. И. Евдокимова» Минздрава России. 107150, г. Москва, ул. Лосиноостровская, д. 39, стр. 2. E-mail: maliavin@mail.ru

Одинцова Дина Викторовна — аспирант кафедры фтизиатрии и пульмонологии лечебного факультета ГБОУ ВПО «МГМСУ им. А. И. Евдокимова» Минздрава России. 107150, г. Москва, ул. Лосиноостровская, д. 39, стр. 2. E-mail: dina-odin@yandex.ru

пневмония, которая развивается у 9–27% от общего числа пациентов с интубацией трахеи.

Актуальность проблемы НП заключается в том, что, помимо высокой частоты встречаемости, данное заболевание характеризуется высокой летальностью, которая достигает 30–70%. Это может быть обусловлено тяжестью основного заболевания и наличием сопутствующих болезней, при этом определить так называемую атрибутивную летальность, т. е. непосредственно связанную с НП, бывает очень сложно. Тем не менее, согласно имеющимся данным, среди пациентов с НП она составляет от 10 до 50%.

На Международной конференции по проблемам инсультов (International Stroke Conference) (февраль 2009 г.) были представлены результаты крупного международного исследования, в котором сравнивались уровни выживаемости после инсультов в разных странах. Согласно этому анализу, среди изученных 192 стран на первом месте по уровню смертности от инсультов находится Россия (251 человек на 100 000 населения). Данная тенденция сохраняется в настоящее время: за 10 месяцев 2014 г. показатель составил 203,7 на 100 000 населения.

Пациенты с инсультом в острой фазе имеют повышенный риск развития инфекций, но, по данным разных авторов, частота инфекционных осложнений значительно варьируется (5–65% случаев). Это связано с различиями между выборками больных, дизайном исследований, методами определения инфекции [4, 5, 12], поэтому статистически значимые данные о частоте развития инфекций у пациентов после инсультов отсутствуют.

В исследовании, которое включало 14 293 пациента, пневмония являлась наиболее частой постинсультной инфекцией, связанной с ОР смертности (3,0) [5]. Учитывая значение инфекции в исходах инсультов, в настоящее время ученые исследуют новые лечебные подходы к инфекционным осложнениям, такие как профилактическое назначение антибиотиков [10].

W. F. Westendorp и соавт. провели системный обзор и метаанализ постинсультных инфекций [14]. Они изучили когортные и рандомизированные клинические исследования, в которых сообщалось о частоте возникновения таких инфекций. Всего было проанализировано 87 работ с общим числом пациентов 137 817. Изучение такого количества случаев позволило вывести статистически значимую оценку инфекций, развивающихся после инсульта. По данным обзора, частота возникновения пневмоний составляла 10% (95%-ный ДИ: 9–10%), в отделениях интенсивной терапии — 45% (95%-ный ДИ: 38–52%). Авторами не было найдено связи между возрастом или дисфагией и частотой развития пневмонии. Было показано, что данное заболевание является независимым фактором риска (ФР) неблагоприятного исхода и смерти после инсульта.

В работе других ученых было выявлено, что частыми возбудителями инфекционных осложнений являются *Staphylococcus aureus* и грамотрицательные бактерии, такие как *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* или *Enterobacter spp.*, реже штаммы *Streptococcus species*. Известно, что грамотрицательные бактерии и *St. Aureus*, которые находятся в содержимом ротоглотки, вызывают аспирационную пневмонию. Они часто провоцируют нозокомиальные инфекции. Штаммы стрептококка являются наиболее распространенными возбудителями внебольничной пневмонии. У инсультных пациентов они могут стать причиной внебольничной аспирационной пневмонии в случаях,

когда аспирация возникает в момент развития инсульта [4]. Часто при постинсультной пневмонии не удается определить ее возбудитель. Количество культур у пациентов с пневмонией обычно невысокое; сбор материала затруднен у больных с инсультом из-за неврологического дефицита или нарушенного сознания. В некоторых случаях при подозрении на пневмонию выявляют неинфекционный аспирационный пневмонит или анаэробную инфекцию, определение которой требует специальных техник посева [7].

Частота развития инфекции связана также с клиническим состоянием пациентов. Исследования больных с более тяжелой формой инсульта и более низким уровнем сознания выявляют среди них широкую распространенность инфекций, в особенности пневмонии. Эти данные совпадают с более ранними исследованиями, в которых сообщается о ФР развития пневмонии [6]. Риск аспирации возрастает у этих пациентов из-за отсутствия у них защитных рефлексов и связан с уровнем нарушения сознания. В системном обзоре R. Martino и соавт. показано, что дисфагия возникает у 37–78% инсультных больных и повышает риск развития пневмонии в 3–11 раз у лиц с подтвержденной аспирацией [8]. Однако около половины пациентов с инсультом не имеют аспирации, что свидетельствует о наличии у них других механизмов, например вызванной инсультом иммуносупрессии [5].

Было выявлено, что частота развития инфекции выше у больных, находящихся в отделениях интенсивной терапии. Пациенты, которые поступают в реанимационное отделение, как правило, чаще подвергаются инвазивным процедурам и имеют более тяжелые формы инсультов. Инвазивные методы лечения, такие как ИВЛ, повышают риск развития инфекции за счет создания для нее входных ворот [13, 15].

В обзоре D. van de Beek и соавт. также показаны возможные стратегии, направленные на предупреждение инфекции у больных, перенесших инсульт. Некоторые из таких мероприятий, например профилактику аспирации, проводят в неврологических отделениях, что снижает летальность. Авторы показали, что инфекция может быть предупреждена за счет профилактического назначения антибиотиков. Сокращения летальности выявлено не было, однако исследования, рассмотренные в работе, были малочисленными и гетерогенными и функциональные исходы не изучались [11].

Ежегодно в России фиксируют более 600 000 случаев острого коронарного синдрома [2]. Пациенты с острым инфарктом миокарда (ОИМ) имеют ФР и сопутствующие болезни, предрасполагающие к развитию внутрибольничной инфекции. Анализ последствий инфекции в этой группе больных, ее распространенности и предикторам развития посвящено небольшое количество исследований. В работе M. C. Nash и соавт. частота пневмоний при ОИМ составляла 15% и значительно увеличивала летальность [9]. К ФР развития внутрибольничной инфекции относили женский пол, наличие сопутствующих заболеваний, проведение инвазивных процедур, в том числе ИВЛ.

Использование ИВЛ при ОИМ статистически значимо связано с развитием пневмонии [3]. Было показано, что риск ее возникновения возрастал при употреблении алкоголя, хроническом бронхите, ХОБЛ и не был связан с социально-демографическими характеристиками. Пневмония часто осложнялась острой почечной и сердечной недостаточностью.

Пациенты с развившимся инфарктом или острым нарушением мозгового кровоснабжения нуждаются в активной

терапии на базе отделения интенсивной терапии или реанимации, так как у них имеются предпосылки для формирования пневмонии. Среди таких предпосылок можно выделить изменение биомеханики дыхания вследствие болевых ограничений и нарушений нервной регуляции, аспирацию (особенно часто при бульбарных нарушениях, а также синкопе), интубацию, нарушение механизмов защиты (вегетативной регуляции, мукоцилиарного клиренса, центральных механизмов регуляции иммунного ответа и др.) от колонизации и инвазии инфекционных агентов.

Развитие пневмонии у пациентов с сосудистыми катастрофами существенно ухудшает их состояние вследствие интоксикации, а также нарастания нагрузки на сердечно-сосудистую систему из-за усугубления вентиляционно-перфузионной диссоциации и истощения компенсаторных механизмов.

Ввиду определенных сложностей и сложившейся практики, пневмония редко рассматривается как причина смерти, но несколько чаще как смертельное осложнение. В известной мере это искажает истинное значение пневмонии как фактора танатогенеза при сосудистых катастрофах. Важно определить истинную роль пневмонии как смертельного осложнения или сочетанного заболевания при сосудистых катастрофах не только со статистических, но и с клинических позиций, что позволит разрабатывать эффективные способы профилактики, рекомендации по своевременной диагностике и лечению заболевания.

Цель исследования: оценить роль пневмонии в танатогенезе у больных с инфарктом миокарда и инсультом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для оценки роли пневмонии в танатогенезе у пациентов с сердечно-сосудистыми катастрофами мы изучили 140 протоколов патологоанатомических вскрытий и архивный материал историй болезни пациентов, умерших в отделениях Городской клинической больницы № 33 имени проф. А. А. Остроумова г. Москвы. Среди них было 54 (38,6%) мужчины и 86 (61,4%) женщин. Средний возраст пациентов на момент госпитализации составлял 76,6 лет. При анализе структуры основного клинического диагноза выявлено, что ишемический инсульт был у 84 (60,0%) пациентов, геморрагический — у 33 (23,6%), инфаркт миокарда — у 23 (16,4%). Средняя длительность госпитализации по медиане составляла 10 дней (5; 20). Изучали анамнез пациентов, данные объективных осмотров и клинических обследований, результаты лабораторно-инструментальных исследований, вскрытий и гистохимических исследований препаратов легких. Все данные кодировали и заносили в программу Microsoft Excel (Microsoft Corporation, США), статистическую обработку осуществляли с помощью программы SPSS Statistics (Statistical Package for the Social Sciences, США).

Для оценки прогностической значимости предикторов пневмонии у умерших пациентов с ССЗ применяли метод множественного логистического регрессионного анализа. Развитие пневмонии представлено в виде бинарной переменной, где 0 — отсутствие пневмонии, 1 — ее наличие.

В качестве возможных предикторных переменных рассматривали возраст, пол, длительность течения заболевания, основной и сопутствующие диагнозы, наличие клинических симптомов пневмонии, применение и длительность ИВЛ. Математически модель логистической регрессии выражает зависимость логарифма шанса (логита) от линейной комби-

нации факторных переменных. Соответственно, вероятность прогнозируемого события может быть выражена через следующее уравнение:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-(b_0 + b_1x_1 + \dots + b_nx_n)}},$$

где:

p — вероятность прогнозируемого события;

e — математическая константа 2,72 (основание натурального логарифма);

b_0 — константа модели;

b_1 — коэффициент при предикторной переменной x_1 , показывающий изменение логарифмических шансов, вызванное единичным изменением независимой переменной;

n — порядковый номер предиктора, включенного в уравнение.

Предикторы, включенные в уравнение, прошли проверку на наличие коллинеарности и автокорреляции.

Построение логистической регрессионной модели осуществляли методом пошагового включения прогностических факторов с определением минимального набора предикторов и использовали коэффициент детерминации Нейджелкерка (значения R^2 , показывающего долю влияния всех предикторов модели на дисперсию зависимой переменной).

Проверку статистической значимости модели осуществляли при помощи критерия χ^2 . При значении $p < 0,05$ нулевая гипотеза о незначимости модели отвергалась. Соответственно модели использованным данным оценивали с помощью критерия согласия Хосмера — Лемешева. При $p > 0,05$ принималась гипотеза о согласованности модели. Интерпретацию параметров логистической регрессии производили на основе величины $\exp(b)$: если коэффициент b являлся положительным, то $\exp(b) > 1$, и шансы наступления прогнозируемого события возрастали, отрицательное значение коэффициента b указывало на снижение шансов ($\exp(b) < 1$). Чувствительность и специфичность полученной модели с включением отобранных предикторов оценивали при помощи ROC-анализа (ROC — receiver operating characteristic). Количественную интерпретацию результатов проводили по форме ROC-кривых с оценкой показателя AUC (area under ROC curve) — площади под ROC-кривой.

Диагноз пневмонии устанавливали на основании анализа клинических данных (появления или изменения характера кашля, появления тахипноэ, локально выслушиваемой инспираторной крепитации, влажных хрипов, бронхиального дыхания, бронхиальной гиперсекреции, лихорадки более $38,2\text{ }^\circ\text{C}$), лабораторных показателей (лейкопении $< 4,0 \times 10^9/\text{л}$ или лейкоцитоза $> 12,0 \times 10^9/\text{л}$, палочкоядерного сдвига более чем на 10% от нормы, СРБ, гнойной мокроты), рентгенологических признаков (появления «свежих» очагово-инфильтративных изменений в легких), заключения патоморфологического исследования легочной ткани. Диагноз пневмонии устанавливали при совокупности двух и более клинических признаков, изменении одного из лабораторных показателей, а также данных рентгенологических исследований и патоморфологических заключений. Пневмония была верифицирована в 96 (68,6%) случаях.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенного анализа было выявлено, что диагноз пневмонии за время стационарного лечения был документально зарегистрирован у 79 (56,4%) пациентов,

а при направлении на патологоанатомическое вскрытие указывался у 123 (87,9%).

По результатам вскрытий, патоморфологические признаки пневмонии выявлены в 75 (53,6%) случаях, а как основная причина смерти пневмония указана в 21 (15,0%) патологоанатомическом протоколе, среди которых в 7 (33,3%) случаях это заболевание явилось непосредственной причиной смерти, но не регистрировалось в истории болезни за время стационарного лечения пациентов (т. е. не было диагностировано при жизни). Статистически значимых различий по полу и возрасту у пациентов с пневмонией и без таковой выявлено не было (табл. 1).

Из общего количества пациентов пневмония развилась у 96 (68,6%). При анализе выборки по основному клиническому диагнозу было выявлено, что в 65 (67,7 ± 4,8%) случаях внутрибольничная пневмония возникла у пациентов с диагнозом ишемический инсульт и у 24 (23 ± 4,4%) с геморрагическим инсультом. При этом среди пациентов с установленной пневмонией ишемический инсульт встречался статистически значимо чаще, чем среди пациентов, у которых пневмония отсутствовала: 65 (67,7 ± 4,8%) против 19 (43,2 ± 7,5%) (p < 0,001). У больных без пневмонии статистически значимо чаще основным клиническим диагнозом был инфаркт миокарда: 15 (34,1 ± 8,3%) случаев против 8 (8,3 ± 2,8%) (p < 0,001), когда пневмония развилась у пациентов с основным клиническим диагнозом инфаркт миокарда. Данная закономерность характеризуется средней силой связи по критерию φ (0,33; p < 0,001).

Частота развития заболевания повышалась с увеличением продолжительности госпитализации (r = 0,498; p < 0,001). Клиническими признаками, коррелирующими с развитием пневмонии, были гипертермия (r = 0,414; p < 0,001), лейкоцитоз (r = 0,450; p < 0,001), аускультативные изменения (r = 0,289; p = 0,001), рентгенологические изменения (r = 0,346; p < 0,001).

Из-за риска развития вентилятор-ассоциированной пневмонии пациенты были разделены на группы. Больных, которым не проводили ИВЛ, было 57 (40,7%), пациентов, получавших терапию менее 3-х суток, — 32 (22,9%), лиц, которым вентиляционную поддержку оказывали более 3-х суток, — 51 (36,4%).

В 44 (45,8 ± 5,1%) случаях пневмония развилась у пациентов с длительностью ИВЛ более 3-х суток, и только у 7 (15,9 ± 2,7%) пациентов этой группы пневмония отсут-

ствовала. Данная закономерность характеризуется средней силой связи по критерию φ (0,36; p < 0,001). У больных с длительностью ИВЛ менее 3-х суток пневмония чаще не развивалась (рис. 1).

Корреляционный анализ выявил, что риск развития пневмонии выше у пациентов, находящихся на ИВЛ более 3-х суток (r = 0,289; p = 0,001).

Логистическая регрессионная модель, оценивающая значимость предикторов пневмонии у умерших пациентов с болезнями системы кровообращения, выражена следующим уравнением:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-(-5,989 + 0,048x_1 + 1,481x_2 + 1,507x_3 + 1,727x_4 + 1,737x_5)}}$$

где:

- p — вероятность наличия пневмонии;
- x₁ — возраст, лет (b₁ = 0,045);
- x₂ — наличие гипертермии (есть — 1, нет — 0) (b₂ = 1,481);
- x₃ — наличие лейкоцитоза (есть — 1, нет — 0) (b₃ = 1,501);
- x₄ — наличие аускультативных признаков: крепитации, влажных хрипов (есть — 1, нет — 0) (b₄ = 1,727);
- x₅ — основной клинический диагноз (инфаркт миокарда — 0, острое нарушение мозгового кровообращения — 1) (b₅ = 1,737);
- константа b₀ = - 5,989.

Данная модель является статистически значимой. Значимость модели на 5-м шаге включения предикторов соответствовала p < 0,001. Согласно критерию Хосмера — Лемешева, модель является согласованной (p = 0,812). Результаты построения регрессионной модели с включением выбранных предикторов на 5-м шаге представлены в таблице 2.

Таким образом, значимыми предикторами развития пневмонии у пациентов, умерших от БСК, являются возраст, гипертермия, лейкоцитоз, аускультативные признаки и диагноз острого нарушения мозгового кровообращения. При этом для данной модели коэффициент детерминации R² составил 0,476, что показывает статистически значимое объяснение данными ФР развития пневмонии у пациентов исследуемой группы на 47,6%.

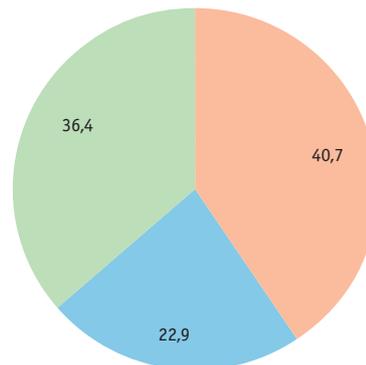
Таблица 1

Сравнительная характеристика пациентов с пневмонией и без таковой по полу, возрасту и длительности госпитализации

| Характеристика пациентов | Пациенты с пневмонией | Пациенты без пневмонии | P |
|--|----------------------------|------------------------|-------|
| Пол (муж./жен.), абс. и % | 39 (40,6)/57 (59,4) | 15 (34,1)/29 (65,9) | 0,461 |
| Возраст, лет | 77,3 ± 9,3 | 75,1 ± 12,2 | 0,398 |
| Длительность госпитализации (дни), Me [Q25; Q75] | 13 (7,25 и 25 перцентилей) | 3 (1; 10,25) | 0,000 |

Рис. 1. Пневмония и длительность искусственной вентиляции легких, %

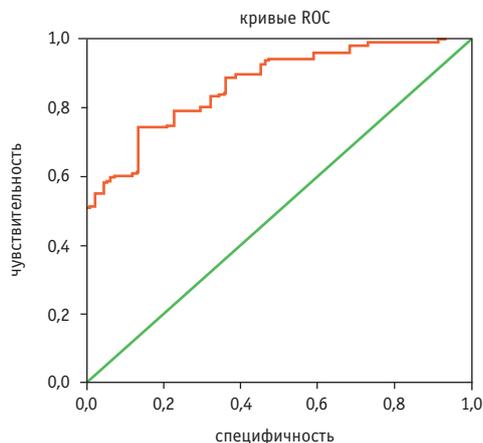
- искусственная вентиляция легких не проводилась
- продолжительность искусственной вентиляции легких менее 2-х дней
- продолжительность искусственной вентиляции легких более 3-х дней



Сводные данные по регрессионной модели прогнозирования пневмонии у пациентов, умерших от болезней системы кровообращения

| Предикторы | b | Стандартная ошибка | Статистика Вальда, χ^2 | P | Exp(b) | 95%-ный доверительный интервал для Exp(b) | | |
|------------|---|--------------------|-----------------------------|-------|--------|---|---------|--------|
| | | | | | | Нижняя | Верхняя | |
| Шаг 5 | Возраст | 0,048 | 0,024 | 3,999 | 0,046 | 1,049 | 1,001 | 1,100 |
| | Гипертермия | 1,481 | 0,577 | 6,579 | 0,010 | 4,396 | 1,418 | 13,626 |
| | Лейкоцитоз | 1,507 | 0,488 | 9,548 | 0,002 | 4,515 | 1,735 | 11,745 |
| | Аускультативные признаки | 1,727 | 0,620 | 7,755 | 0,005 | 5,625 | 1,668 | 18,973 |
| | Диагноз болезней системы кровообращения | 1,737 | 0,645 | 7,255 | 0,007 | 5,681 | 1,605 | 20,107 |
| | Константа | -5,989 | 2,086 | 8,240 | 0,004 | 0,003 | — | — |

Рис. 2. ROC-кривая логистической регрессионной модели прогнозирования пневмонии у пациентов, умерших от болезней системы кровообращения, %



Доля корректных предсказаний об отсутствии пневмонии в исследуемой выборке (специфичность) составила 65,9%, о наличии пневмонии (чувствительность) — 83,3%. Общий процент корректных предсказаний составил 77,9%. По результатам построения ROC-кривой показатель AUC составил $0,868 \pm 0,030$ (95%-ный ДИ: 0,810–0,926; $p < 0,001$), что определяет качество прогностической модели выше среднего среднего (рис. 2).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного анализа было выявлено, что нозокомиальная пневмония развилась в 96 (68,6%) случаях и у 21 (15%) пациента явилась непосредственной причиной смерти. Наряду с гиподиагностикой, выявлена гипердиагностика (диагноз пневмонии, выставленный при направлении на вскрытие, неподтвержденный клиническими и патоморфологическими данными). Оценка профилактики и своевременности диагностики пневмонии, а также адекватности ее терапии анализируется и будет представлена в последующих публикациях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авдеев С. Н., Белобородов В. Б., Белоцерковский Б. З., Галстян Г. М. и др. Нозокомиальная пневмония у взрослых. Российские национальные рекомендации. М.: Ярославский печатный двор, 2009. 90 с.
2. Здравоохранение в России. Статистический сборник. М.: Росстат, 2011. 326 с.
3. Burke J. P. Infection control — a problem for patient safety // *N. Engl. J. Med.* 2003. Vol. 348. N 7. P. 651–656.
4. Chang C. Y., Cheng T. J., Lin C. Y., Chen J. Y. et al. Reporting of aspiration pneumonia or choking as a cause of death in patients who died with stroke // *Stroke.* 2013. Vol. 44. N 4. P. 1182–1185.
5. Katzan I. L., Cebul R. D., Husak S. H., Dawson N. V. et al. The effect of pneumonia on mortality among patients hospitalized for acute stroke // *Neurology.* 2003. Vol. 60. N 4. P. 620–625.
6. Kwon H. M., Jeong S. W., Lee S. H., Yoon B. W. The pneumonia score: a simple grading scale for prediction of pneumonia after acute stroke // *Am. J. Infect. Control.* 2006. Vol. 34. N 2. P. 64–68.
7. Marik P. E. Aspiration pneumonitis and aspiration pneumonia // *N. Engl. J. Med.* 2001. Vol. 344. N 9. P. 665–671.
8. Martino R., Foley N., Bhogal S., Diamant N. et al. Dysphagia after stroke: incidence, diagnosis, and pulmonary complications // *Stroke.* 2005. Vol. 36. N 12. P. 2756–2763.
9. Nash M. C., Strom J. A., Pathak E. B. Prevalence of major infections and adverse outcomes among hospitalized. ST-elevation myocardial infarction patients in Florida, 2006 // *BMC. Cardiovasc. Dis.* 2011. Vol. 11. 8 p.
10. Nederkoorn P. J., Westendorp W. F., Hooijenga I. J., de Haan R. J. et al. Preventive antibiotics in stroke study: rational and protocol for a randomised trial // *Int. J. Stroke.* 2011. Vol. 6. N 2. P. 159–163.
11. Van de Beek D., Wijdicks E. F., Vermeij F. H., de Haan R. J. et al. Preventive antibiotics for infections in acute stroke: a systematic review and meta-analysis // *Arch. Neurol.* 2009. Vol. 66. N 9. P. 1076–1081.
12. Vermeij F. H., Scholte op Reimer W. J., de Man P., van Oostenbrugge R. J. et al. Stroke-associated infection is an independent risk factor for poor outcome after acute ischemic stroke: data from the Netherlands Stroke Survey // *Cerebrovasc. Dis.* 2009. Vol. 27. N 5. P. 465–471.
13. Walter U., Knoblich R., Steinhagen V., Donat M. et al. Predictors of pneumonia in acute stroke patients admitted to a neurological intensive care unit // *J. Neurol.* 2007. Vol. 254. N 10. P. 1323–1329.
14. Westendorp W. F., Nederkoorn P. J., Vermeij J. D., Dijkgraaf M. G. et al. Post-stroke infection: a systematic review and meta-analysis // *BMC. Neurol.* 2011. Vol. 11. 7 p.
15. Yilmaz G. R., Cevik M. A., Erdinc F. S., Ucler S. The risk factors for infections acquired by cerebral hemorrhage and cerebral infarct patients in neurology intensive care unit in Turkey // *Jpn. J. Infect. Dis.* 2007. Vol. 60. N 2–3. P. 87–91. 

Библиографическая ссылка:

Одинцова Д. В., Малявин А. Г. Роль пневмонии в танатогенезе у больных с инфарктом миокарда и инсультом // Доктор.Ру. Терапия. Заболевания органов дыхания. Клиническая медицина сна. 2015. № 3 (104) — № 4 (105). С. 17–21.

Хронический генерализованный пародонтит как фактор риска развития хронической обструктивной болезни легких тяжелого течения

В. Ю. Чеснокова¹, Е. А. Волков¹, А. Г. Малявин¹, Б. А. Эль Зейн²

¹ Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова

² Больница Центросоюза Российской Федерации, г. Москва

Цель исследования: выявить особенности микрофлоры у больных ХОБЛ фенотипа D с хроническим генерализованным пародонтитом (ХГП) легкой и средней степени тяжести.

Дизайн: открытое проспективное исследование.

Материалы и методы. В исследование были включены 30 больных ХОБЛ фенотипа D в сочетании с ХГП легкой и средней степени тяжести и 30 больных с ХГП без сопутствующей патологии. Диагноз ХОБЛ фенотипа D ставили на основании показателей спирометрии, оценки тестов mMRC (modified Medical Research Council) и CAT (COPD Assessment Test), а также количества обострений в год. Оценку тяжести ХГП проводили на основе показателей глубины пародонтальных карманов, рентгенографии челюстей, также регистрировали индекс гигиены полости рта Федорова — Володкиной. Определяли микрофлору при помощи ПЦР-диагностики, уровень СРБ и показатели Hb.

Результаты и обсуждения. Гигиена полости рта у всех больных была неудовлетворительной. Показатели СРБ в группе пациентов с сочетанной патологией значительно превышали таковые в контрольной группе. Частота выявления ДНК пародонтопатогенов у больных ХОБЛ фенотипа D была значительно выше, чем у лиц контрольной группы. Более выраженные показатели воспаления говорят о влиянии ХОБЛ фенотипа D на качество жизни пациентов, в том числе на состояние тканей полости рта, а более высокие показатели микрофлоры указывают на возможный микробный фактор отягощения ХОБЛ.

Заключение. Механизм патогенеза ХОБЛ и ХГП может быть связан с эндотелиальной дисфункцией и ремоделированием тканей, поэтому в рамках коморбидности развитие ХОБЛ отягощает течение ХГП, и наоборот.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, хронический генерализованный пародонтит.

Chronic Generalized Periodontitis as Risk Factor for Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease

V. Yu. Chesnokova¹, E. A. Volkov¹, A. G. Malyavin¹, B. A. El Zein²

¹ A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

² Hospital of the Central Union of Consumer Societies of the Russian Federation, Moscow

Study Objective: To identify the specific characteristics of the microflora in patients with phenotype D of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) comorbid with mild or moderate chronic generalized periodontitis (CGP).

Study Design: This was an open-label, prospective study.

Materials and Methods: The study included 30 COPD patients with phenotype D comorbid with mild or moderate CGP and 30 patients with CGP and no concomitant pathology. Phenotype D of COPD was diagnosed based on the spirometry parameters, modified Medical Research Council (mMRC) and COPD assessment test (CAT) scores, and the number of exacerbations per year. The severity of CGP was assessed by the depth of dental pockets and jaw X-ray parameters. In addition, the Fedorova-Volodkina oral-hygiene index was measured. Polymerase chain reaction (PCR) was used to detect the presence of microorganisms. Laboratory tests included C-reactive protein (CRP) and hemoglobin.

Results and Discussion: In all patients, oral hygiene was poor. In patients with comorbid pathology, CRP levels were significantly higher than in the control group. In COPD patients with phenotype D, DNA of pathogens causing periodontitis was detected significantly more often than in the control group. Higher levels of markers of inflammation show that COPD with phenotype D affects patients' quality of life, including the condition of oral tissues. Higher levels of microorganisms suggest that microbial growth may worsen COPD.

Conclusion: The pathogenesis of COPD and CGP may be related to endothelial dysfunction and tissue remodeling. This is why coexisting COPD and CGP exacerbate each other.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, chronic generalized periodontitis.

Среди самых распространенных заболеваний легких наибольший интерес представляет ХОБЛ. В связи с тем что клинические, функциональные и рентгенологические характеристики ХОБЛ в значительной степени варьируют от одного пациента к другому, даже в случае сопоставимой тяжести вентиляционных нарушений [7, 15, 19, 22], были выделены так называемые фенотипы, определяющие тяжесть течения заболевания. Некоторые авторы предлагают опре-

деление фенотипа ХОБЛ как уникальной характеристики или комбинации характеристик, описывающих значимые для клинического исхода различия между пациентами с ХОБЛ [18]. У больных ХОБЛ фенотипа D клинические проявления выражены наиболее ярко.

До сих пор ХОБЛ характеризуется как мультифакторное заболевание, причиной которого могут быть эндо- и экзогенные факторы [4, 16]. Одним из возможных факто-

Волков Евгений Алексеевич — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой гериатрической стоматологии ГБОУ ВПО «МГМСУ им. А. И. Евдокимова». 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1. E-mail: volkov50@inbox.ru

Малявин Андрей Георгиевич — д. м. н., профессор, врач-пульмонолог, профессор кафедры фтизиатрии и пульмонологии лечебного факультета ГБОУ ВПО «МГМСУ им. А. И. Евдокимова» Минздрава России. 107150, Москва, ул. Лосиноостровская, д. 39, стр. 2. E-mail: maliavin@mail.ru

Чеснокова Виктория Юрьевна — аспирант кафедры гериатрической стоматологии ГБОУ ВПО «МГМСУ им. А. И. Евдокимова». 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1. E-mail: viktoria.chesnokova@gmail.com

Эль Зейн Биалал Амине — к. м. н., врач-пульмонолог ГБУЗ Больница Центросоюза Российской Федерации. 107150, г. Москва, ул. Лосиноостровская д. 39, стр. 1. E-mail: drbilalelzein@icloud.com

ров является микробная флора. Ее источником может служить ротовая полость. Микробный зубной налет является причиной возникновения хронического генерализованного пародонтита (ХГП) [3, 21]. Он формируется вследствие недостаточной гигиены полости рта, анатомических особенностей зубочелюстной системы, снижения защитных факторов организма и т. д. [9–11]. Основными пародонтопатогенами являются факультативные анаэробы *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, облигатные анаэробы группы *Bacteroides* рода *Prevotella* и *Porphyromonas*, а также грамположительные *Peptostreptococcus*, *Streptococcus* [1]. По мере развития тяжелой степени ХГП в суммарной микрофлоре устойчиво увеличивается более чем на два порядка относительное содержание *P. gingivalis*, *Pr. intermedia* и *Tannerella forsythensis* (*Bacteroides forsythus*) [5, 8, 12].

Изучены и описаны как изменения тканей пародонта при ХОБЛ, так и частое развитие воспалительных изменений в бронхолегочной системе у пациентов с ХГП [1, 6, 14, 20]. Установлено непосредственное влияние степени тяжести ХОБЛ на состояние тканей пародонта: у пациентов с легким течением болезни воспалительные явления в десне менее выражены, чем у пациентов со средним и тяжелым течением [6].

Цель исследования — выявить особенности микрофлоры полости рта у больных ХОБЛ фенотипа D при ХГП легкой и средней степени тяжести.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 30 больных (26 мужчин и 4 женщины) с ХОБЛ фенотипа D в стадии обострения и ХГП легкой и средней степени тяжести. В группу сравнения вошли 30 пациентов (16 мужчин и 14 женщин) с ХГП легкой и средней степени тяжести без выраженной сопутствующей патологии. Средний возраст исследуемых больных составил $61,2 \pm 4,3$ года, в контрольной группе — $56,0 \pm 6,2$ года.

Диагноз ХОБЛ фенотипа D у всех пациентов был верифицирован и подтвержден данными анамнеза, клинической картиной, рентгенологическими и функциональными методами диагностики [17]. Основанием для постановки диагноза служило наличие хронического продуктивного кашля, персистирующей и прогрессирующей одышки при физической нагрузке. Степень тяжести ХОБЛ определяли по GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) (2011) в соответствии со спирометрическими показателями [17] ($ОФВ_1 < 80\%$, $ОФВ_1/ФЖЕЛ < 70\%$) [13]. Фенотип определяли при помощи шкал modified Medical Research Council (mMRC) и COPD Assessment Test (CAT) и по анамнезу частоты обострений [2]. Проводили также анализ уровня СРБ и Нб.

Для изучения патологии пародонта применяли клинические методы исследования, включавшие изучение анамнеза, определение общего статуса больного, исследование тка-

ней пародонта. Для уточнения степени костных изменений использовали панорамную рентгенографию челюстей. Регистрировали также степень подвижности зубов по Miller в модификации Flezar, индекс гигиены Федорова — Володкиной и глубину пародонтальных карманов. Для определения микрофлоры полости рта проводили ПЦР-диагностику на основные виды пародонтопатогенов: *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis*, *Pr. intermedia*, *Treponema denticola*, *T. forsythensis*. Выделение ДНК пародонтопатогенов проводили с помощью набора реагентов МультиДент-5 (ООО НПФ «ГенЛаб», г. Москва).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При сборе анамнеза учитывали показатели длительности течения ХОБЛ и ХГП. Давность появления симптомов ХОБЛ у больных ко времени обследования составляла в среднем $11,7 \pm 6,2$ года. Длительность проявления ХГП у лиц с сочетанной патологией составляла в среднем $6,1 \pm 4,6$ года, у пациентов контрольной группы — $7,4 \pm 5,9$ года.

Одной из основных жалоб у больных ХОБЛ был кашель, который наблюдался в течение всего дня и сопровождался выделением слизистой вязкой, а иногда и гнойной, мокроты. Число обострений в год в среднем составляло $2,2 \pm 0,4$.

У пациентов с ХОБЛ фенотипа D средний балл по шкале mMRC составил $2,8 \pm 0,2$, при оценке по шкале CAT — $32 \pm 4,9$. Существенных различий в уровне Нб у лиц основной и контрольной групп отмечено не было. Концентрация сывороточного СРБ у больных ХОБЛ с ХГП была значительно выше, чем в группе сравнения: $34,5 \pm 18,8$ мг/л против $12,5 \pm 9,7$ мг/л соответственно.

Гигиена полости рта у всех исследуемых пациентов была неудовлетворительной. Значения индекса гигиены Федорова — Володкиной в группе ХОБЛ фенотипа D в сочетании с ХГП распределились в пределах $4,7 \pm 0,26$ мм, у пациентов группы сравнения — в пределах $4,4 \pm 0,21$ мм. Глубина пародонтальных карманов у всех больных составляла $6,5 \pm 0,4$ и $6,5 \pm 0,4$ мм соответственно (табл. 1).

При ПЦР-анализе содержимого пародонтальных карманов у больных обеих групп были обнаружены все исследованные микроорганизмы. У пациентов с сочетанной патологией были наиболее распространены бактерии рода *Pr. intermedia*, *T. forsythensis*, тогда как в группе сравнения преобладали *Tr. denticola*, *P. gingivalis*. Легкая степень ХГП была выявлена у 40% пациентов, средняя — у 66,7%, в контрольной группе встречаемость ХГП легкой и средней степени тяжести была одинаковой (50%) (табл. 2).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учитывая показатели СРБ и Нб, становится очевидным, что в группе с сочетанной патологией были более выражены показатели воспаления, чем в группе сравнения, что

Таблица 1

Параметры состояния пародонта у лиц в исследуемых группах (n = 60)

| Параметры | Группы | | P |
|--------------------------------------|---|--|-------|
| | Хроническая обструктивная болезнь легких в сочетании с хроническим генерализованным пародонтитом (n = 30) | Хронический генерализованный пародонтит (n = 30) | |
| Индекс гигиены Федорова — Володкиной | $4,7 \pm 0,26$ | $4,4 \pm 0,21$ | < 0,5 |
| Глубина пародонтальных карманов | $6,5 \pm 0,4$ | $6,5 \pm 0,4$ | > 0,5 |

Частота выявления дезоксирибонуклеиновой кислоты пародонтопатогенов у пациентов исследуемых групп, n (%)

| Наименование микроорганизмов | Группы | |
|---|--|---------------------------|
| | Группа больных хронической обструктивной болезнью легких фенотипа D в сочетании с хроническим генерализованным пародонтитом (n = 30) | Группа сравнения (n = 30) |
| <i>Actinobacillus actinomycetemcomitans</i> | 21 (70,0) | 14 (46,7) |
| <i>Porphyromonas gingivalis</i> | 23 (76,7) | 15 (50,0) |
| <i>Prevotella intermedia</i> | 25 (83,3) | 13 (43,3) |
| <i>Tannerella forsythensis</i> | 26 (86,7) | 15 (50,0) |
| <i>Treponema denticola</i> | 19 (63,3) | 18 (60,0) |

может говорить о существенном влиянии ХОБЛ тяжелого течения (фенотипа D) на общее состояние и качество жизни пациентов. В то же время более высокие показатели микрофлоры у больных ХОБЛ в сочетании с хроническим генерализованным пародонтитом (ХГП) демонстрируют воз-

можное негативное влияние микробной флоры на течение ХОБЛ. Механизм патогенеза ХОБЛ и ХГП может быть связан с эндотелиальной дисфункцией и ремоделированием тканей, поэтому в рамках коморбидности развитие ХОБЛ отягощает течение ХГП, и наоборот.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ликошвили Х. И. Клинико-диагностические критерии и оценка эффективности лечения хронического генерализованного пародонтита у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Волгоград, 2009. 23 с.
2. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких. Глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни легких. Пересмотр 2011 г. / Пер. с англ. под ред. А. С. Белевского. М.: Российское респираторное общество, 2012. 78 с.
3. Дмитриева Л. А., Крайнова А. Г. Современные представления о роли микрофлоры в патогенезе заболеваний пародонта // Пародонтология. 2004. № 1 (30). С. 8–15.
4. Зинченко В. А., Разумов В. В., Гуревич Е. Б. О недостающем звене в классификации профессиональных заболеваний легких — профессиональной хронической обструктивной болезни легких // Медицина труда и пром. экология. 2004. № 6. С. 33–34.
5. Зорина О. А., Кулаков А. А., Борискина О. А., Ребриков Д. В. Соотношение патогенных представителей микробиоценоза пародонтальных карманов при пародонтите разной степени тяжести // Acta Naturae (русская версия). 2011. Т. 3. № 2. С. 103–106.
6. Косова Е. В. Состояние тканей полости рта у курящих пациентов с хронической обструктивной болезнью легких: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. СПб, 2009. 18 с.
7. Лещенко И. В., Баранова И. И. Биомаркеры воспаления при хронической обструктивной болезни легких // Пульмонология. 2012. № 2. С. 108–117.
8. Симакова Т. Г., Пожарицкая М. М. Применение антиоксидантов в лечении заболеваний пародонта (обзор) // Ин-т стоматологии. 2007. Т. 1. № 34. С. 105–109.
9. Цепов Л. М., Голева Н. А. Роль микрофлоры в возникновении воспалительных заболеваний пародонта // Пародонтология. 2009. № 1 (50). С. 7–12.
10. Цепов Л. М. Микрофлора полости рта и ее роль в развитии воспалительных генерализованных заболеваний пародонта // Пародонтология. 2007. № 4 (45). С. 3–8.
11. Цепов Л. М., Михеева Е. А., Голева Н. А., Нестерова М. М. Хронический генерализованный пародонтит: ремарки к современным представлениям // Пародонтология. 2010. № 1 (54). С. 3–7.
12. Чепуркова О. А., Комлева А. С., Чеснокова М. Г., Недосеко В. Б. Видовые и количественные характеристики состава нормо- и грибковой флоры биотопы десневой борозды и пародонтального кармана у пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта, проживающих на территории крупного промышленного города Сибири (г. Омск) // Омск. науч. вестн. 2009. № 1 (84). С. 50–55.
13. Чучалин А. Г., Черняк А. В., Чикина С. Ю. Функциональная диагностика в пульмонологии: практическое руководство / Под ред. А. Г. Чучалина. М.: Атмосфера, 2009. 183 с.
14. Шихнабиева Э. Д. Применение иммуномодулятора «Полиоксидоний» в комплексном лечении хронического пародонтита, ассоциированного с хронической обструктивной болезнью легких // Вестн. Рос. гос. мед. университета. 2007. № 2 (55). 56 с.
15. Agusti A. G. COPD, a multicomponent disease: implications for management // Respir. Med. 2005. Vol. 99. N 6. P. 670–682.
16. Celli B. R. Update on the management of COPD // Chest. 2008. Vol. 133. N 6. P. 1451–1462.
17. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD), 2012.
18. Makita H., Nasuhara Y., Nagai K., Ito Y. et al. Characterisation of phenotypes based on severity of emphysema in chronic obstructive pulmonary disease // Thorax. 2007. Vol. 62. N 11. P. 932–937.
19. Rabe K. F., Hurd S., Anzueto A., Barnes P. J. et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2007. Vol. 176. N 6. P. 532–555.
20. Scannapieco F. A., Wang B., Shiau H. J. Oral bacteria and respiratory infection: effects on respiratory pathogen adhesion and epithelial cell proinflammatory cytokine production // Ann. Periodontol. 2001. Vol. 6. N 1. P. 78–86.
21. Socransky S. S., Smith C., Haffajee A. D. Subgingival microbial profiles in refractory periodontal disease // J. Clin. Periodontol. 2002. Vol. 29. N 3. P. 260–268.
22. Stephens M. B., Yew K. S. Diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease // Am. Fam. Physician. 2008. Vol. 78. N 1. P. 87–92. 

Библиографическая ссылка:

Чеснокова В. Ю., Волков Е. А., Малявин А. Г., Эль Зейн Б. А. Хронический генерализованный пародонтит как фактор риска развития хронической обструктивной болезни легких тяжелого течения // Доктор.Ру. Терапия. Заболевания органов дыхания. Клиническая медицина сна. 2015. № 3 (104) — № 4 (105). С. 22–24.

Особенности роста детей при ювенильной склеродермии

А. В. Витебская, Н. С. Подчерняева, Е. И. Бокарева, М. К. Осминина, О. В. Шпитонкова

Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова

Цель исследования: изучить особенности роста детей с различными формами ювенильной склеродермии (ЮСкД) и оценить значение факторов, влияющих на рост этих пациентов и его темпы.

Дизайн: проспективное когортное исследование.

Материалы и методы. В исследование включили 101 ребенка с ЮСкД в возрасте от 3 до 17 лет (средний возраст — $11,5 \pm 3,7$ года). Среди больных было 77 детей с ограниченной и 24 с системной формой ЮСкД. Все дети проходили лечение в ревматологическом отделении Университетской детской клинической больницы Первого Московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова за период с сентября 2012 по апрель 2014 г.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета программ Microsoft Excel 2010, SPSS 15.0.

Результаты и обсуждение. Задержка роста выявлена у 6 (5,9%) больных из когорты, у всех отмечена системная ЮСкД. Частота задержки роста составила 7,6% у пациентов, получавших глюкокортикоиды (ГК), и 3,4% у детей, не принимавших ГК. Средняя продолжительность терапии и курсовая доза ГК у пациентов с задержкой роста имели наибольшие значения. Кроме того, у детей с задержкой роста отмечены наиболее низкие показатели целевого конечного роста, установленного с учетом роста родителей.

Заключение. Развитие задержки роста у больных ЮСкД ассоциировано с формой заболевания и его тяжестью, длительностью терапии и суммарной курсовой дозой ГК, а также с семейным ростовым прогнозом.

Ключевые слова: ювенильная склеродермия, задержка роста, глюкокортикоидная терапия.

Specific Patterns of Growth in Children with Juvenile Scleroderma

A. V. Vitebskaya, N. S. Podchernyaeva, E. I. Bokareva, M. K. Osminina, O. V. Shpitonkova

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University

Study Objective: To study the specific patterns of growth in children with different forms of juvenile scleroderma and to assess the impact of different factors on the height and height velocity in this patient population.

Study Design: This was a prospective, cohort study.

Materials and Methods: The study included 101 children, aged 3 to 17, with juvenile scleroderma (mean age, 11.5 ± 3.7). Seventy-seven patients had local scleroderma, and 24 patients had systemic scleroderma. All children were treated at the Rheumatology Department, University Pediatric Clinical Hospital, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, between September 2012 and April 2014. Statistical analyses were done using Microsoft Excel 2010 and SPSS 15.0.

Results and Discussion: Growth retardation was diagnosed in 6 (5.9%) patients from the study cohort. All these patients had systemic scleroderma. The frequency of growth retardation was 7.6% in patients treated with glucocorticoids (GC) and 3.4% in patients who were not receiving these drugs. Patients with growth retardation had the longest mean duration of glucocorticoid therapy and the highest cumulative dose of GC. Furthermore, patients with growth retardation had the lowest target adult height estimated based on their parents' heights.

Conclusion: In patients with juvenile scleroderma, growth retardation is associated with the form and the severity of the disease, the duration of GC therapy, the cumulative dose of GC, and height estimation, based on family data.

Keywords: juvenile scleroderma, growth retardation, glucocorticoid therapy.

Термин «ювенильная склеродермия» (ЮСкД), широко используемый в клинической практике, объединяет два заболевания или, по мнению ряда авторов, две формы одного заболевания неизвестной этиологии с дебютом в возрасте до 16 лет, специфическим проявлением которого является развитие фиброза.

Для ограниченной ЮСкД характерно специфическое фиброзно-склеротическое поражение кожи и подлежащих тканей, при системной ЮСкД, кроме этого, отмечают поражение опорно-двигательного аппарата, внутренних органов и наблюдают висцеральные нарушения по типу синдрома Рейно, морфологической основой которых является облитерирующий эндартериит, в связи с чем системную ЮСкД счи-

тают одним из самых тяжелых ревматических заболеваний у детей [2, 4, 5].

Обе формы ЮСкД относят к редким заболеваниям. В среднем зафиксировано 0,05 случая системной ЮСкД и 1 случай ограниченной ЮСкД на 100 000 населения [9]. ЮСкД часто начинает развиваться в дошкольном и младшем школьном возрасте. Среди больных младше 8 лет количество мальчиков и девочек примерно одинаково, а среди детей старше 8 лет преобладают девочки (соотношение «девочки : мальчики» — 3–4 : 1) [1, 2, 4, 5].

ЮСкД является хроническим заболеванием, которое при отсутствии лечения неуклонно прогрессирует [1, 2, 13, 14]. Наш опыт многолетнего наблюдения свидетельствует о том,

Бокарева Елизавета Игоревна — аспирант кафедры детских болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России. 105043, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. E-mail: redaktor@rusmg.ru

Витебская Алиса Витальевна — к. м. н., заведующая эндокринологическим отделением Университетской детской клинической больницы ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России. 105043, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. E-mail: redaktor@rusmg.ru

Осминина Мария Кирилловна — к. м. н., доцент, доцент кафедры детских болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России. 105043, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. E-mail: redaktor@rusmg.ru

Подчерняева Надежда Степановна — д. м. н., профессор, профессор кафедры детских болезней лечебного факультета, заведующая Научно-исследовательским отделом проблем педиатрии НИЦ ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России. 105043, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. E-mail: n-cherny2011@mail.ru

Шпитонкова Ольга Викторовна — к. м. н., заведующая ревматологическим отделением Университетской детской клинической больницы ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России. 105043, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. E-mail: redaktor@rusmg.ru

что у ряда пациентов с ЮСКД происходит нарушение темпов физического развития, в том числе задержка роста. Эта проблема весьма актуальна, так как дети, имеющие задержку роста, испытывают серьезные психологические и социальные трудности [3]. Можно предположить, что, кроме семейно-конституциональных особенностей, причинами задержки роста больных ЮСКД могут быть тяжесть основного заболевания и проводимая иммуносупрессивная терапия, которая у ряда пациентов с быстропрогрессирующими вариантами заболевания включает глюкокортикоиды (ГК) [6, 7, 8, 11, 12]. Нарушение темпов роста и сроков наступления пубертата хорошо изучены при ювенильном ревматоидном артрите и системной красной волчанке у детей [6]; аналогичные исследования при ЮСКД носят единичный, описательный характер. До настоящего времени вопросы, касающиеся частоты, выраженности и причин нарушений роста при ЮСКД, не решены, что и определило цели нашего исследования.

Цель работы: изучить особенности роста детей с различными формами ЮСКД и оценить значение факторов, влияющих на рост этих пациентов и его темпы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено проспективное когортное исследование с участием 101 больного ЮСКД в возрасте от 3 до 17 лет (средний возраст участников составил $11,5 \pm 3,7$ года). Среди участников было 22 мальчика и 79 девочек (девочки : мальчики — 3,5 : 1). Все больные проходили лечение в ревматологическом отделении Университетской детской клинической больницы Первого Московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова за период с сентября 2012 по апрель 2014 г.

Критерии включения в исследование: верифицированный диагноз системной ЮСКД в соответствии с предварительными диагностическими критериями системной ЮСКД (Pediatric Rheumatology European Society, 2004); верифицированный диагноз ограниченной ЮСКД в соответствии с предварительными классификационными критериями, принятыми на Международной согласительной конференции детских ревматологов в 2004 г.; возраст дебюта заболевания — до 16 лет.

Критерии исключения из исследования: отсутствие сведений о динамике и скорости роста пациентов и о росте их родителей.

Возраст больных на момент дебюта заболевания колебался от года до 15 лет, продолжительность болезни составляла от нескольких месяцев до 15 лет.

По результатам обследования у 77 детей (76,2%) была диагностирована ограниченная ЮСКД, а у 24 (23,8%) — системная.

Анализировали историю заболевания, время установления диагноза, длительность заболевания, его клинические проявления, характер и продолжительность проводимой терапии. Особое внимание уделяли наследственному анамнезу пациентов.

При анализе историй болезни было установлено, что 70 пациентов (69,3%) ранее проходили терапию ГК различной интенсивности и продолжительности, 17 (16,8%) получали метотрексат, 7 (6,9 %) — пеницилламин, а 4 (4,0%) ребенка — только местное лечение.

У всех обследованных пациентов измеряли рост и скорость роста, затем сравнивали полученные значения с нормальными показателями, которые определяли с учетом пола и возраста пациентов по центильным таблицам J. M. Tanner и R. H. Whitehouse. Сравнение значений выражали в виде показателя стандартного отклонения (Standard Deviation Score, SDS), где 0 — среднее, +2 — верхняя граница нормы, -2 — нижняя граница нормы для данного возраста и пола.

Величину целевого конечного роста рассчитывали по формуле: целевой рост = (рост матери + рост отца) / 2 ± 6,5 см (где +6,5 см — для мальчика, -6,5 см — для девочки). Соответствие значений целевого конечного роста норме определяли также с учетом пола и возраста и выражали в виде SDS.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета программ Microsoft Excel 2010, SPSS 15.0. Количественные переменные представлялись в виде средних значений ± стандартное отклонение, качественные — в виде числа наблюдений и доли от общего числа пациентов в процентах. Статистическую значимость различий показателей определяли с помощью критерия Стьюдента при уровне различия $p < 0,05$. Рассчитывали ОР.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В *таблице 1* представлена характеристика клинических вариантов заболевания.

Результаты анализа показали, что среди 101 обследованного ребенка с ЮСКД были пациенты как с нарушениями, так и с нормальными показателями роста и его скорости, на основании чего пациентов распределили по группам (*табл. 2*).

I группу составили 6 детей (5,9%) с задержкой роста (SDS роста < -2); во II группу вошли 16 детей (15,8%)

Таблица 1

Клиническая характеристика обследованных больных

| Клинический вариант склеродермии | Число больных | Пол женский/ мужской | Возраст на момент обследования (годы) |
|--|---------------|----------------------|---|
| Линейная ограниченная ювенильная склеродермия | 34 | 25/9 | $11,5 \pm 3,6$ (5–17) |
| Очаговая бляшечная ювенильная склеродермия | 20 | 16/4 | $11,1 \pm 3,8$ (6–17) |
| Распространенная бляшечная ювенильная склеродермия | 17 | 14/3 | $14,2 \pm 2,8$ (7–17) |
| Гемисклеродермия | 6 | 5/1 | $11,3 \pm 2,4$ (8–15) |
| Системная ювенильная склеродермия с ограниченным поражением кожи | 10 | 6/4 | $11,6 \pm 4,9$ (3–17) |
| Ювенильная склеродермия с диффузным поражением кожи | 14 | 14/0 | $10,2 \pm 4,4$ (3–16) |
| Всего | 101 | 80/21 | $11,5 \pm 3,7$ (3–17) |

Показатели роста и скорости роста у обследованных пациентов

| Характеристики группы | I группа (n = 6) | II группа (n = 16) | III группа (n = 72) | IV группа (n = 7) |
|--|-------------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| Соотношение пола (мальчики/девочки) | 1/5 | 4/12 | 18/54 | 2/5 |
| Возраст на момент дебюта заболевания (годы) | 6,8 ± 5,0 | 6,7 ± 3,2 | 6,2 ± 3,2 | 5,4 ± 3,3 |
| Длительность болезни (годы) | 5,8 ± 4,8 | 3,5 ± 2,0 | 5,6 ± 4,1 | 3,2 ± 2,9 |
| Соотношение пациентов с системной и очаговой формами ювенильной склеродермии | 6/0 | 10/6 | 6/66 | 2/5 |
| SDS роста (единицы SDS) | -2,68 ± 0,86 (от -4,20 до -2,07) | -0,14 ± 0,86 (от -1,83 до 1,84) | 0,22 ± 0,72 (от -1,34 до 1,84) | 2,30 ± 0,39 (от 2,01 до 3,13) |
| SDS скорости роста (единицы SDS) | -0,91 ± 2,12 (от -3,77 до -0,09) | -2,97 ± 0,70 (от -4,16 до -2,10) | 0,13 ± 1,22 (от -1,60 до 3,09) | 0,06 ± 1,14 (от -0,97 до 1,63) |

с нормальными показателями роста ($-2 < \text{SDS роста} < +2$), но со снижением его скорости ($\text{SDS скорости роста} < -2$); III группа — 72 ребенка (71,3%) с нормальными показателями роста ($-2 < \text{SDS роста} < +2$) и его скорости ($-2 < \text{SDS скорости роста}$); IV группу составили 7 детей (6,9%) с высокорослостью ($\text{SDS роста} > +2$).

Как следует из таблицы 2, соотношение мальчиков и девочек в I–IV группах составило от 1 : 5 до 1 : 2,5, что соответствует распределению больных по гендерному признаку в когорте. Средний возраст на момент дебюта заболевания ЮСкД в группах статистически значимо не различался.

При анализе соотношения системной и ограниченной форм ЮСкД обращало на себя внимание то, что в группе с задержкой роста все 6 пациентов страдали системной ЮСкД; в группе пациентов со снижением скорости роста системная форма ЮСкД преобладала, ее отмечали у 10 из 16 пациентов (62,5%); в группе пациентов с нормальными показателями роста и его скорости системную ЮСкД диагностировали лишь у 7 из 72 больных (10,6%); в группе высокорослых системная форма имела место лишь у 2 детей из 7 (28,5%). Эти факты свидетельствуют об ассоциации задержки роста с клинически более тяжелой, системной формой ЮСкД.

Средняя длительность заболевания у пациентов разных групп составила от 3,2 ± 2,9 до 5,8 ± 4,8 года. Мы не подтвердили статистической значимости различий длительности

заболеваний между группами, что, вероятно, обусловлено небольшой выборкой. Однако у пациентов с высокорослостью длительность заболевания была наименьшей из всех групп, что позволяет предположить наличие влияния длительности заболевания на возможность развития задержки роста.

Мы изучили взаимосвязь показателей роста и его скорости у пациентов с общей длительностью терапии ГК, с длительностью приема терапевтической дозы (доза ≥ 0,5 мг/кг/сут), поддерживающей дозы (доза ≤ 0,3 мг/кг/сут), а также суммарной курсовой дозы ГК. Эти данные подробно представлены в таблице 3.

Продолжительность лечения максимальной терапевтической дозой ГК составляла при различных формах ЮСкД в среднем по группам от 6,3 до 7,4 недель, но была наибольшей в группе детей с задержкой роста (7,4 ± 0,9 недели). Продолжительность лечения поддерживающей дозой в этой группе также была максимальной (33,2 ± 19,7 месяца). Соответственно, терапия ГК была наиболее продолжительной (2,8 ± 2,0 года), а суммарная курсовая доза наиболее высокой (306,5 ± 217,3 мг/кг) у пациентов с задержкой роста, у которых отмечали наиболее тяжелые формы болезни. К сожалению, указанные различия не были статистически значимыми.

В целом, в нашей когорте ОР задержки роста был в 2,1 раза выше у пациентов, получавших ГК (95%-ный ДИ: 0,3–19,1). Следует еще раз подчеркнуть, что терапию ГК назначали

Зависимость показателей роста и скорости роста больных ювенильной склеродермией от длительности терапии и величины суммарной дозы глюкокортикоидов

| Характеристики группы | I группа (n = 6) | II группа (n = 16) | III группа (n = 72) | IV группа (n = 7) |
|--|---------------------|-----------------------|------------------------|----------------------|
| Число больных, получавших глюкокортикоиды, n (%) | 5 (83,3%) | 14 (87,5%) | 45 (62,5%) | 7 (100%) |
| Возраст начала лечения глюкокортикоидами (годы) | 7,3 ± 2,9 | 5,8 ± 3,7 | 6,3 ± 2,6 | 6,8 ± 3,0 |
| Продолжительность терапии глюкокортикоидами (годы) | 2,8 ± 2,0 | 1,8 ± 1,3 | 2,3 ± 1,3 | 2,1 ± 0,5 |
| Длительность приема терапевтической дозы глюкокортикоидов (недели) | 7,4 ± 0,9 | 6,3 ± 0,5 | 6,5 ± 0,7 | 7,0 ± 1,0 |
| Длительность приема поддерживающей дозы глюкокортикоидов (месяцы) | 33,2 ± 19,7 | 18,8 ± 10,1 | 30,5 ± 13,8 | 25,1 ± 6,7 |
| Суммарная курсовая доза глюкокортикоидов (мг/кг) | 306,5 ± 217,3 | 169,2 ± 102,1 | 210,5 ± 100,3 | 201,6 ± 81,0 |

больным с системной ЮСкД и наиболее тяжелыми формами ограниченной ЮСкД, поэтому не представляется возможным исключить влияние самого заболевания на процесс роста.

С целью оценки влияния наследственности проведено сопоставление роста больных ЮСкД с ростом их родителей (табл. 4).

При анализе показателей было установлено, что наименьшие значения целевого роста имели дети из группы с задержкой роста, а наибольшие — из группы с высокорослостью, что, безусловно, свидетельствует о роли наследственности. Интересным представляется тот факт, что показатели SDS целевого роста детей и SDS фактического роста на момент осмотра различались. Отмечено, что дети с низкорослостью отставали от целевых показателей (разница SDS целевого роста и SDS фактического роста в этой группе составила $-2,46 \pm 0,81$ SDS), а дети с высокорослостью, напротив, превышали их (в их группе разница целевого и фактического роста составила $1,66 \pm 0,89$ SDS). Это позволяет утверждать, что наследственность не является единственным фактором, влияющим на рост пациентов с ЮСкД.

Как следует из таблицы 2, наиболее многочисленной была группа, в которой показатели роста и скорости роста пациентов не выходили за пределы нормальных значений (III группа), но существенно варьировали. Для более глубокого анализа мы разделили пациентов III группы на следующие подгруппы (табл. 5): III-а — пациенты, показатели

SDS фактического роста которых были ниже показателей целевого роста (SDS фактического роста — SDS целевого роста $< -0,5$); III-б — пациенты, показатели SDS фактического роста которых соответствовали показателям SDS целевого роста (SDS фактического роста — SDS целевого роста $+/-0,5$); III-с — пациенты, показатели SDS фактического роста которых превышали SDS целевого роста (SDS фактического роста — SDS целевого роста $> +0,5$).

У больных подгруппы III-а, чей рост отставал от целевых показателей, была самая большая продолжительность терапии ГК и самая большая суммарная доза ГК. В то же время у пациентов подгруппы III-с, чей рост превышал показатели целевого роста, продолжительность ГК терапии и суммарная доза этих препаратов были наименьшими.

ОБСУЖДЕНИЕ

По данным литературы, задержка роста у детей и подростков встречается при многих соматических заболеваниях, в том числе хронических воспалительных заболеваниях кишечника, муковисцидозе, онкологических болезнях и ревматических заболеваниях [6, 10]. Причины задержки роста при хронических болезнях объясняются рядом факторов, в том числе патогенетическими особенностями основного заболевания. При ревматических болезнях имеет место гиперпродукция цитокинов различных классов, которые блокируют действие ростовых факторов в органах-мишенях, приводя

Таблица 4

Сопоставление показателей стандартного отклонения (Standard Deviation Score, SDS) целевого конечного роста (рассчитывается на основании роста родителей) и SDS фактического роста у пациентов с ювенильной системной склеродермией

| | I группа (n = 6) | II группа (n = 16) | III группа (n = 72) | IV группа (n = 7) |
|---|--|---|---|--|
| SDS целевого конечного роста * | $-0,05 \pm 0,33$ (от $-0,50$ до $+0,30$) | $0,40 \pm 0,49$ (от $0,13$ до $1,33$) | $0,30 \pm 0,44$ (от $-0,5$ до $1,33$) | $0,53 \pm 0,51$ (от $-0,13$ до $1,33$) |
| Разница SDS целевого и фактического роста** | $-2,46 \pm 0,81$ (от $-4,03$ до $-1,86$) | $-1,04 \pm 0,58$ (от $-2,39$ до $0,33$) | $-0,57 \pm 0,45$ (от $-2,39$ до $0,91$) | $1,66 \pm 0,89$ (от $0,68$ до $3,26$) |

* Целевой рост = (рост матери + рост отца) / 2 \pm 6,5 см (где +6,5 см — для мальчика и -6,5 см — для девочки); по центильным таблицам рассчитывался SDS целевого роста (где 0 — среднее, +2 — верхняя граница нормы, -2 — нижняя граница нормы);

** SDS целевого роста — SDS фактического роста на момент осмотра пациента.

Таблица 5

Клиническая характеристика больных ювенильной склеродермией III группы с нормальными показателями роста и скорости роста

| Характеристики подгруппы | Подгруппа III-а (отстают от целевых показателей) (n = 24) | Подгруппа III-б (соответствуют целевым показателям) (n = 34) | Подгруппа III-с (превышают целевые показатели) (n = 13) |
|--|---|--|---|
| Число получавших глюкокортикоиды | 17 (70,8 %) | 22 (64,7%) | 8 (61,5%) |
| Возраст начала лечения глюкокортикоидами (годы) | $6,5 \pm 2,8$ | $6,1 \pm 1,9$ | $6,1 \pm 3,9$ |
| Продолжительность глюкокортикоидной терапии (годы) | $2,9 \pm 0,9$ | $2,1 \pm 1,4$ | $1,7 \pm 1,2$ |
| Длительность приема терапевтической дозы глюкокортикоидов (недели) | $6,5 \pm 0,6$ | $6,5 \pm 0,5$ | $6,1 \pm 0,4$ |
| Суммарная курсовая доза ГК (мг/кг) | $274,5 \pm 130,5$ | $182,0 \pm 109,8$ | $161,6 \pm 92,3$ |

к задержке роста. Подтверждением этого факта, например, является восстановление темпов роста детей с ювенильным ревматоидным артритом после назначения антицитокиновой терапии [8, 9]. При назначении ГК, с одной стороны, подавляется активность воспаления, что должно производить положительный эффект на процессы роста. С другой стороны, ГК обладают катаболическим действием, снижают секрецию ИФР и соматотропина, что при длительном их применении может оказывать негативное воздействие на линейный рост детей [3].

В нашем исследовании у 88 (87,1%) больных с ЮСКД отмечали нормальные параметры роста, несмотря на то что 66 (75%) из них получали терапию ГК. Лишь у 6 человек (5,9%) из общего числа обследованных пациентов была задержка роста, а у 7 (6,9%), наоборот, отмечали высокорослость. Этот факт представляется нам чрезвычайно значимым, поскольку нами установлено не столь существенное, как принято считать, отрицательное влияние проводимой базисной терапии ГК на рост ребенка. Широкое применение средств базисного лечения, включая ГК, позволяет значительно улучшить прогноз ЮСКД, предотвратить калечащие, инвалидирующие повреждения кожи, подлежащих тканей, мышц, опорно-двигательного аппарата. Полученные нами данные об отсутствии задержки роста у большинства детей с ЮСКД, получавших лечение ГК, позволяют развеять опасения врача и родителей о неизбежности задержки роста при проведении данного вида лечения.

Рассматривая различные факторы, которые могли бы повлиять на развитие задержки роста, мы не обнаружили ассоциации с полом. В проведенном исследовании соотношение количества мальчиков и девочек во всех группах варьировало от 1 : 5 до 1 : 2,5, что согласуется с литературными данными [1, 2, 5].

ЛИТЕРАТУРА

1. Богданова О. В. Клинические особенности течения и совершенствование путей лечения ювенильной склеродермии у детей и подростков: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Самара, 2005. 30 с.
2. Геппе Н. А., Подчерняева Н. С., Лыскина Г. А. Руководство по детской ревматологии. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 722 с.
3. Дедов И. И., Петеркова В. А. Руководство по детской эндокринологии. М.: Универсум паблишинг, 2006. 600 с.
4. Невская Т. А., Гусева Н. Г., Раденска-Лоповок С. Г., Сперанский А. И. Т-клеточные иммунные нарушения при ранней системной склеродермии // Науч.-практ. ревматология. 2006. № 4. С. 35–43.
5. Сигидин Я. А., Гусева Н. Г., Иванова М. М. Диффузные болезни соединительной ткани. М.: Медицина, 2004. 640 с.
6. Шарова А. А. Нарушения роста у детей с системными заболеваниями соединительной ткани на фоне длительной глюкокортикостероидной терапии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2001. 35 с.
7. Foeidvari L., Wouters C., Avcin T., Zulian F. Results of a multinational survey regarding preferences of pediatric rheumatologists in the treatment of juvenile systemic sclerosis // Ann. Rheum. Dis. 2007. Vol. 66. N 11. P. 110–114.
8. Kreuter A., Gambichler T., Breuckmann F., Rotterdam S. et al. Pulsed high-dose corticosteroids combined with low-dose

Существует мнение, что раннее начало заболевания и, соответственно, ранняя терапия ГК в большей степени ассоциированы с нарушением роста пациента. Однако нами не выявлено связи возраста больного на момент дебюта ЮСКД и начала лечения ГК с риском развития задержки роста.

Известно, что системная ЮСКД характеризуется более тяжелым течением, чем ограниченная ЮСКД, и практически всегда требует длительного лечения ГК. Именно эти два факта в совокупности приводят к развитию задержки роста у пациентов. Действительно, нами установлено, что длительность заболевания, продолжительность терапии и суммарная курсовая доза ГК были наибольшими у пациентов с задержкой роста. Задержку роста отмечали у 5 (7,6%) детей, получавших ГК, и у 1 (3,4%) ребенка среди пациентов, не получавших ГК.

Однако на рост пациентов с ЮСКД влияют не только тяжесть заболевания и терапия ГК. Так, в группе детей с задержкой роста показатель целевого роста детей, рассчитанного на основе роста родителей, был ниже, чем в других группах. На основании этого мы можем предположить, что наследственность вносит свой вклад в формирование задержки роста.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное нами исследование свидетельствует, что на развитие задержки роста у пациентов с ювенильной склеродермией (ЮСКД) влияют форма заболевания и его тяжесть, длительность терапии и суммарная курсовая доза глюкокортикоидов (ГК), а также наследственность. Таким образом, терапия адекватными дозами ГК, способствующая снижению активности и предотвращающая прогрессирование тяжелых форм ЮСКД, не должна рассматриваться в качестве негативного фактора, влияющего на ростовой прогноз.

methotrexate in severe localized scleroderma // Arch. Dermatol. 2005. Vol. 141. N 7. P. 847–852.

9. Marcovecchio M. L., Mohn A., Chiarelli F. Inflammatory cytokines and growth in childhood // Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes. 2012. Vol. 19. N 1. P. 57–62.
10. Säwendahl L. The effect of acute and chronic stress on growth // Sci. Signal. 2012. Vol. 5. N 247. Pt. 10.
11. Shafferman A., Fontaine K. R., Cron R. Q., Beukelman T. Changes in body mass index in children with juvenile idiopathic arthritis treated with tumor necrosis factor inhibitors // J. Rheumatol. 2014. Vol. 41. N 11. P. 113–118.
12. Weibel L., Sampaio M. C., Visentin M. T., Howell K. J. et al. Evaluation of methotrexate and corticosteroids for the treatment of localized scleroderma (morphoea) in children // Br. J. Dermatol. 2006. Vol. 155. N 5. P. 1013–1020.
13. Zulian F., Athreya B. H., Laxer R., Nelson A. M. et al. Juvenile localized scleroderma: clinical and epidemiological features in 750 children. An international study // Rheumatology (Oxford). 2006. Vol. 45. N 5. P. 614–620.
14. Zulian F., Woo P., Athreya B. H., Laxer R. M. et al. The Pediatric Rheumatology European Society/American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism. Provisional Classification Criteria for Juvenile Systemic Sclerosis // Arthritis Rheum. 2007. Vol. 52. P. 203–212. 

Библиографическая ссылка:

Витебская А. В., Подчерняева Н. С., Бокарева Е. И., Осминина М. К., Шпитонкова О. В. Особенности роста детей при ювенильной склеродермии // Доктор.Ру. Терапия. Заболевания органов дыхания. Клиническая медицина сна. 2015. № 3 (104) — № 4 (105). С. 25–29.



Слово главного редактора журнала «Доктор.Ру» *Терапия. Клиническая медицина сна*

Малявин Андрей Георгиевич — профессор, профессор кафедры пульмонологии факультета последипломного образования, начальник управления науки ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» Минздрава России, доктор медицинских наук

Уважаемые коллеги!

Мы по-прежнему стараемся, согласно целям журнала, поддерживать у читателей устойчивый интерес к актуальным вопросам терапевтической практики, в первую очередь связанным с коморбидностью и полиморбидностью. Пожалуй, наиболее ярко это проявляется в освещении тем клинической медицины сна, в которой и коморбидность, и полиморбидность, по сути, являются ключевыми понятиями, определяющими течение и прогноз заболевания. К сожалению, большинство врачей России синдром обструктивного апноэ во сне до сих пор считают чем-то экзотическим, в то время как развитие медицинской науки в последние десятилетия предельно упростило его диагностику и существенно повысило эффективность лечения. Мы надеемся, что наш скромный вклад в дело просвещения отечественных врачей в области клинической медицины сна позволит внедрить эти достижения в рутинную практику. В значительной мере этому, на наш взгляд, должны способствовать подробные обзоры по разным аспектам проблемы.

Особого внимания заслуживают отечественные научные разработки в области клинической медицины сна, и именно в данном номере журнала мы рады представить оригинальную статью М. В. Горбуновой и соавторов, отражающую результаты такого исследования.

Пожалуй, не меньший интерес вызовет статья, содержащая результаты впервые проведенного в России клинико-патоморфологического исследования, посвященного роли пневмонии в танатогенезе при острых сосудистых катастрофах. Проведенный анализ позволит актуализировать проблему нозокомиальных пневмоний и в дальнейшем, возможно, изменить лечебную тактику.

Мы будем рады, если опубликованные материалы вызовут отклик читателей или станут предметом научной дискуссии.

CLINICAL SLEEP MEDICINE

Кардиоваскулярные проявления обструктивного апноэ сна: гипотезы против фактов (часть 2)*

М. В. Горбунова, С. Л. Бабак, И. В. Шашенков, А. Г. Малявин

Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова

Цель работы: анализ распространенности кардиоваскулярных проявлений синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС).

Основные положения. Ассоциация между СОАС и кардиоваскулярными заболеваниями может быть достаточно сложной и основанной на существовании компонентов метаболического синдрома, таких как ожирение, АГ, сахарный диабет и дислипидемия. Данный обзор выполнен для обновления знаний врачей о СОАС и механизмах развития его кардиоваскулярных осложнений.

Ключевые слова: кардиоваскулярные заболевания, синдром обструктивного апноэ сна, факторы риска.

Cardiovascular Complications of Obstructive Sleep Apnea: Hypotheses Versus Facts. Part II

M. V. Gorbunova, S. L. Babak, I. V. Shashenkov, A. G. Malyavin

A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

Objective of the Paper: To analyze the prevalence of cardiovascular complications of obstructive sleep apnea (OSA).

Key Points: The association between OSA and cardiovascular diseases may be rather complicated and based on the presence of such metabolic-syndrome components as obesity, hypertension, diabetes mellitus and dyslipidemia. This review aims to update current knowledge about OSA and the mechanisms that underlie its cardiovascular complications.

Keywords: cardiovascular diseases, obstructive sleep apnea, risk factors.

Несмотря на то что за последние 15 лет показатели общей сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности существенно уменьшились, смертность от ССЗ продолжает занимать лидирующее место в структуре общей смертности, а лечение кардиоваскулярной патологии является существенным финансовым бременем для здравоохранения экономиче-

Бабак Сергей Львович — д. м. н., врач-пульмонолог, профессор кафедры фтизиатрии и пульмонологии лечебного факультета ГБОУ ВПО «МГМСУ им. А. И. Евдокимова» Минздрава России. 107150, г. Москва, ул. Лосиноостровская, д. 39, стр. 2. E-mail: sergbabak@mail.ru (Окончание на с. 31.)

* Часть 1 опубликована в выпуске журнала «Доктор.Ру» *Терапия. Клиническая медицина сна* № 9 (97), 2014. — Примеч. ред.

ски развитых стран [19]. Раннее выявление факторов риска (ФР) и лечение ССЗ — приоритетная задача здравоохранения.

Один из «новых» ФР ССЗ — СОАС, являющийся серьезным и потенциально опасным для жизни состоянием. Активация симпатической нервной системы при обструктивном апноэ сна приводит к значительному сужению сосудов, повышению АД и частоты сердечных сокращений [1].

СОАС взаимосвязан с рядом кардиореспираторных состояний, таких как громкий ночной храп, ночные и дневные удушья. Многочисленные данные клинических и эпидемиологических исследований указывают на взаимосвязь СОАС с ФР таких ССЗ, как эндотелиальная дисфункция, АГ, сердечные аритмии и сердечная недостаточность [1]. Однако, например, в случае ожирения, разделить ФР на присущие только кардиоваскулярным заболеваниям или только обструктивному апноэ сна не представляется возможным [5]. Механизмы развития СОАС включают чередование эпизодов частичной и/или полной обструкции верхних дыхательных путей с нормальным дыханием. Они характеризуются повторяющимися паузами в дыхании в период сна по причине полных или частичных глоточных коллапсов. Это вызывает феномен циклической десатурации с быстрой реоксигенацией (интермиттирующую гипоксемию) [21].

Клиническая диагностика СОАС построена на выявлении характерных симптомов болезни в сочетании с данными лабораторных исследований, которые показывают характер повторяющихся эпизодов апноэ и гипопноэ, связанную с ними ночную гипоксемию, выраженность пробуждений в период сна и изменения гемодинамики. Именно события «апноэ/гипопноэ» приводят к развитию интермиттирующей гипоксемии, повышают симпатический ответ, увеличивают фрагментацию сна и усиливают постнагрузку ЛЖ. По степени клинических проявлений выделяют СОАС легкого, среднетяжелого и тяжелого течения. Показано, что один из пяти взрослых пациентов с СОАС имеет болезнь легкого течения, в то время как один из 15 — тяжелого течения. Тяжесть заболевания определяется величиной индекса апноэ-гипопноэ (ИАГ): ИАГ в пределах 5–15 соб/ч указывает на легкое течение СОАС, 15–30 соб/ч — на среднетяжелое, более 30 соб/ч — на тяжелое течение СОАС [25]. В спектре дыхательных расстройств во сне выделяют состояние у симптоматичных пациентов без обструктивного апноэ, когда храп является основной причиной патологической цепочки, — синдром повышенного сопротивления дыхательных путей ко вдоху [8]. В настоящее время наиболее эффективна неинвазивная тактика лечения СОАС — респираторная поддержка в режиме CPAP, направленная на стабилизацию глоточного просвета [9].

КАРДИОВАСКУЛЯРНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ СНА

Миокардиальная ишемия

Существуют доказательства того, что риск возникновения ИБС у пациентов с СОАС увеличивается независимо от других причин кардиоваскулярной патологии [3, 13]. В исследовании Sleep Heart Health Study (Исследование

здоровья сердца и сна, ИЗСС) была установлена взаимосвязь дыхательных расстройств во сне со всеми случаями смертей, особенно связанных с ИБС [14]. Кальцификаты коронарных артерий обнаруживали у 67% пациентов с СОАС и у 31% больных без обструктивного апноэ сна. Более того, степень кальцификации была статистически значимо выше у пациентов, имевших СОАС, чем у пациентов без апноэ. Такая взаимосвязь неизменна даже после поправки на возраст и пол и наблюдается при отсутствии ранее существовавших коронарных заболеваний. В экспериментах на лабораторных животных (крысах) по созданию хронической интермиттирующей гипоксии (ХИГ) через неделю гипоксического воздействия у крыс возникало повреждение функции гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы (hypothalamic-pituitary-adrenal — HPA) [15]. Такие изменения являлись результатом повышенной сенситизации HPA, вызванной острым стрессом и увеличением выброса адренокортикотропного гормона. Усиление сенситизации HPA, возможно, имеет центральный механизм действия, объясняющий общее возрастание рисков ССЗ.

Показано, что обструктивное апноэ сна замедляет восстановление вентрикулярной функции после острого инфаркта миокарда [14]. Такой феномен хорошо согласуется как с частыми эпизодами миокардиальной ишемии, так и с гемодинамическими и нейрогуморальными нарушениями в ночное время, что увеличивает количество случаев сердечных аритмий ночью у пациентов с СОАС [1]. Установлено, что воспаление является потенциальным медиатором ишемии миокарда. Из клеточных механизмов, известных при ИБС, гипоксия-индуцибельный фактор 1-α (HIF-1α) и эндотелиновая система играют значительную роль в зависимом от воспаления повреждении миокарда у пациентов с СОАС [16].

Подобно своему полезному действию при гипертензии и аритмии, CPAP-терапия, проводимая более 4 часов за ночь, уменьшает признаки раннего атеросклероза, толщину комплекса интима-медиа и толщину артериальной стенки (исследуется посредством оценки пульсовой волны), снижает уровень высокочувствительного СРБ и катехоламинов у пациентов с СОАС по сравнению с пациентами группы контроля, а также заметно понижает кровяное давление, уровень общего холестерина, уровень HIF-1α и резистентность к инсулину у пациентов с СОАС тяжелого течения в сочетании с метаболическим синдромом. В противоположность сказанному в ряде независимых исследований у больных СОАС после четырехнедельной CPAP-терапии не было обнаружено статистически значимого изменения уровней высокочувствительного СРБ, IL-6, адипонектина и ИФН-γ [17]. Вероятно, потребуются более масштабные рандомизированные клинические исследования для установления механизмов действия CPAP-терапии.

Оксидативный стресс также вносит свой вклад в потенциальные механизмы возникновения ИБС и ишемии миокарда. Цикл гипоксия/реперфузия, возникающий при СОАС, является основой повышения продукции активных форм кислорода (ROS), которые обуславливают изменение сосудистой реакции у больных СОАС. Так, в опыте на мышах, подвергнутых

Горбунова Марина Валентиновна — к. м. н., врач-пульмонолог, доцент кафедры фтизиатрии и пульмонологии лечебного факультета ГБОУ ВПО «МГМСУ им. А. И. Евдокимова» Минздрава России. 107150, г. Москва, ул. Лосиноостровская, д. 39, стр. 2. E-mail: mgorb@mail.ru

Малявин Андрей Георгиевич — д. м. н., профессор, врач-пульмонолог, профессор кафедры фтизиатрии и пульмонологии лечебного факультета ГБОУ ВПО «МГМСУ им. А. И. Евдокимова» Минздрава России. 107150, г. Москва, ул. Лосиноостровская, д. 39, стр. 2. E-mail: maliavin@mail.ru

Шашенков Иван Васильевич — к. м. н., врач-пульмонолог, ассистент кафедры фтизиатрии и пульмонологии лечебного факультета ГБОУ ВПО «МГМСУ им. А. И. Евдокимова» Минздрава России. 107150, г. Москва, ул. Лосиноостровская, д. 39, стр. 2. E-mail: eecp.russia@gmail.com (Окончание. Начало см. на с. 30.)

четырнадцатидневному воздействию ХИГ, установлено усиление вазоконстрикции [19]. Мыши с неповрежденной симпатической нервной системой (СНС) отвечали на продукцию норадреналина изменением сосудистого сопротивления, в то время как мыши с повреждением СНС реагировали только на высокие дозы норадреналина. Интересно, что ответ на ацетилхолин у всех мышей оставался неизменным. Такие перемены в системе баланса «вазоконстрикция — вазодилатация» могут играть важную роль в СОАС-индуцированном ишемическом повреждении миокарда.

Сердечная недостаточность

Сердечная недостаточность (СН) обычно является закономерным результатом длительного протекания обструктивного апноэ сна. Учитывая ранее установленную независимую ассоциацию СОАС и кардиоваскулярных заболеваний, не вызывает удивления и тот факт, что существует независимая ассоциация СОАС и СН [19, 21–23].

В ИЗСС 58% мужчин с СОАС тяжелого течения имели проявления СН, которых не было у пациентов без апноэ [21]. У больных, перенесших инфаркт миокарда (постинфарктных больных), тяжелое течение СОАС статистически значимо повышало риск возникновения серьезных неблагоприятных эффектов (СНЭ) (15,9% случаев) в сравнении с больными СОАС легкого и среднетяжелого течения (3,3% случаев) [24]. СНЭ включали в себя повторные инфаркты, незапланированные реваскуляризации целевых сосудов, госпитализации по поводу СН, смерть пациента. В ходе восемнадцатимесячного наблюдения у пациентов с СОАС тяжелого течения установлена статистически значимо низкая выживаемость (по причине высокой частоты СНЭ) в сравнении с больными СОАС легкого и среднетяжелого течения [24].

Распространенность СОАС среди пациентов с СН ранжируется от 15 до 50% [23]. При СОАС состояние верхних дыхательных путей вариабельно и может быть скомпрометировано явлениями СН. Повышение давления заклинивания в позиции на спине в период сна может способствовать увеличению количества коллапсов верхних дыхательных путей [22]. Обструктивное апноэ сна чаще наблюдают у мужчин с СН, чем у женщин с СН [23]. Кроме того, высокая встречаемость СОАС отмечена у пациентов с конкурентной систолической и диастолической недостаточностью. К сожалению, большая группа больных с СН остается неучтенной [22]. В одном из исследований проводили оценку смертности пациентов с СН в сочетании с СОАС и без такового [25]. В группе лиц с СН и СОАС тяжелого течения была отмечена статистически значимо более высокая смертность, чем у больных с СН без СОАС. Взаимосвязь СН и СОАС объясняют механизмы, включающие в себя повышение симпатического тонуса, оксидативный стресс, воспалительную реакцию [23].

Хотя лечение методом CPAP-терапии может повышать фракцию выброса ЛЖ, у пациентов с СОАС со стабильной систолической дисфункцией не удалось достичь желаемого эффекта в ходе трехмесячного пилотного исследования [26]. Польза и преимущества CPAP-терапии у пациентов с СН и СОАС требуют дальнейшего изучения.

КЛЕТОЧНЫЕ И МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ АПНОЭ СНА

Повышение симпатической активности

Пациенты с СОАС испытывают эпизоды прерывистой гипоксии на протяжении всего сна, вызывающие резкие повышения

АД и симпатической активации посредством стимуляции каротидных хеморецепторов. Такие всплески мышечной активности и симпатической активации (периферической нервной системы, надпочечников и почек) могут приводить к суточным повышениям АД (АГ) [10]. Длительные прерывистые изменения симпатического тонуса посредством активации каротидных хеморецепторов были продемонстрированы на животных моделях [4]. Ученые установили, что барорецепторный рефлекс может проводить «выключение с перезагрузкой», способствующее стойкому повышению АД. Известно, что у пациентов с СОАС, как и у здоровых людей, АД ночью не снижается (нон-дипперы). Объяснением тому является симпатическая активность на фоне циклических эпизодов апноэ сна [4, 6].

Повышение уровня норадреналина является проявлением феномена симпатической перегрузки и встречается у большинства больных СОАС с АГ. Однако у ряда нормотензивных пациентов с СОАС также отмечали увеличение уровня норадреналина [12]. Это же было установлено у больных СОАС и во время бодрствования [2]. Однако повышение симпатического «трафика» у гипертензивных пациентов с СОАС происходит с одновременным увеличением у них мышечной активности в отличие от нормотензивных пациентов с СОАС [1]. Постулируется, что увеличение симпатической активности играет решающую роль во взаимосвязи апноэ во сне, сердечных аритмий и АГ. В дополнение к повышающейся симпатической активности оксидативный стресс значительно влияет на патогенез болезни пациентов с СОАС и АГ [19].

Оксидативный стресс

Данный процесс является результатом дисбаланса между продукцией ROS и защитной мощностью антиоксидантной системы человека. Усугубление оксидативного стресса является следствием изменений в цикле «ишемия — реперфузия», наблюдаемом также у пациентов с ИБС [3, 23]. Обструктивное апноэ сна характеризуется прерывистыми циклами «гипоксемия — реоксигенация» (Гип/Рео), которые очень напоминают циклы «ишемия — реперфузия» [10]. Установлено, что ряд «клеточных причин» является источником увеличенной продукции ROS (митохондрий, лейкоцитов, эндотелиальных клеток), но, возможно, это связано с циклом «гипоксемия — реоксигенация» [11]. Существует несколько редокс-активированных транскрипционных факторов, которые возникают при обструктивном апноэ сна, включая HIF-1 α и ряд нуклеарных факторов (нуклеарный фактор Каппа-Би (NF- κ B), регулятор активации протеина-1, регулятор транскрипции роста, IL-6).

Используя модель *in vitro* цикла «Гип/Рео», S. Ryan и соавт. (2005) использовали линию «бессмертных» клеток (HeLa) с трансформированным ДНК для изучения «мастера» транскрипционной регуляции воспалительного и адаптационного путей (NF- κ B, HIF-1 α). Клетки HeLa под действием цикла «Гип/Рео» избирательно активировали транскрипционный фактор NF- κ B, в то время как адаптивная регуляция HIF-1 α активирована не была [20]. Аналогичные исследования проводили при участии 19 пациентов с СОАС и 17 здоровых добровольцев. Изначально уровень циркулирующего провоспалительного цитокина TNF- α был существенно повышен в группе СОАС, но становился нормальным после CPAP-терапии. Необходимо отметить, что уровни циркулирующих нейтрофилов были статистически значимо выше у пациентов с СОАС [20]. Такие результаты получили подтверждение в другом независимом исследовании по изучению активированного NF- κ B у лабораторных мышей, подвергавшихся воз-

действию ХИГ, и у пациентов с СОАС [7]. Неудивительно, что активность NF-κB была существенно повышена при явлениях обструктивного апноэ сна в сочетании с ХИГ и статистически значимо устранялась во время CPAP-терапии. Дальнейшие исследования показали причастность повышенного уровня индуцибельной NO-синтазы в ХИГ-индуцируемом повышении активности NF-κB [7]. Это важно, поскольку NF-κB может являться основным молекулярным мессенджером взаимосвязи обструктивного апноэ сна и кардиоваскулярной патологии у пациентов с СОАС. NF-κB хорошо известен как активатор каскада адгезивных молекул, вовлеченных в «лейкоцитарный круг» и миграцию в очаг воспаления, включая межклеточную адгезивную молекулу, E-селектин и васкулярную молекулу клеточной адгезии [18]. Это хорошо согласуется с выраженной эндотелиальной дисфункцией, активацией тромбоцитов и адгезивных молекул, а также формированием атеросклеротического поражения сосудов у пациентов с СОАС [18].

ЛИТЕРАТУРА

1. Butt M., Dwivedi G., Khair O., Lip G. Y. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease // *Int. J. Cardiol.* 2010. Vol. 139. N 1. P. 7–16.
2. Carlson J. T., Hedner J., Elam M., Ejnell H. et al. Augmented resting sympathetic activity in awake patients with obstructive sleep apnea // *Chest.* 1993. Vol. 103. N 6. P. 1763–1768.
3. Chami H. A., Resnick H. E., Quan S. F., Gottlieb D. J. Association of incident cardiovascular disease with progression of sleep-disordered breathing // *Circulation.* 2011. Vol. 123. N 12. P. 1280–1286.
4. Dematteis M., Godin-Ribuot D., Arnaud C., Ribuot C. et al. Cardiovascular consequences of sleep-disordered breathing: contribution of animal models to understanding of the human disease // *ILAR J.* 2009. Vol. 50. N 3. P. 262–281.
5. Fava C., Montagnana M., Favaloro E. J., Guidi G. C. et al. Obstructive sleep apnea syndrome and cardiovascular diseases // *Semin. Thromb. Hemost.* 2011. Vol. 37. N 3. P. 280–297.
6. Fletcher E. C. Sympathetic over activity in the etiology of hypertension of obstructive sleep apnea // *Sleep.* 2003. Vol. 26. N 1. P. 15–19.
7. Greenberg H., Ye X., Wilson D., Htoo A. K. et al. Chronic intermittent hypoxia activates nuclear factor-kappaB in cardiovascular tissues in vivo // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2006. Vol. 343. N 2. P. 591–596.
8. Guilleminault C., Stoohs R., Clerk A., Cetel M. et al. A cause of excessive daytime sleepiness. The upper airway resistance syndrome // *Chest.* 1993. Vol. 104. N 3. P. 781–787.
9. Jean-Louis G., Brown C. D., Zizi F. Cardiovascular disease risk reduction with sleep apnea treatment // *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* 2010. Vol. 8. N 7. P. 995–1005.
10. Khayat R., Patt B., Hayes D. Jr. Obstructive sleep apnea: The new cardiovascular disease. Part I: Obstructive sleep apnea and the pathogenesis of vascular disease // *Heart Fail. Rev.* 2009. Vol. 14. N 3. P. 143–153.
11. Lavie L. Obstructive sleep apnoea syndrome — an oxidative stress disorder // *Sleep Med. Rev.* 2003. Vol. 7. N 1. P. 35–51.
12. McArdle N., Hillman D., Beilin L., Watts G. Metabolic risk factors for vascular disease in obstructive sleep apnea: a matched controlled study // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007. Vol. 175. N 2. P. 190–195.
13. Navarro-Gonzalez J. F., Mora C., Muros M., Jarque A. Association of tumor necrosis factor-alpha with early far-get organ damage in newly diagnosed patients with essential hypertension // *Hypertens.* 2008. Vol. 26. N 11. P. 2168–2175.
14. O'Connor G. T., Caffo B., Newman A. B., Quan S. F. et al. Prospective study of sleep-disordered breathing and hypertension: The Sleep

Оксидативный стресс как ведущая причина воспаления и дисфункции эндотелия существенно усугубляется при явлениях обструктивного апноэ сна.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синдром обструктивного апноэ сна (СОАС) представляет собой тяжелое заболевание, влекущее множество серьезных последствий. В первую очередь это сердечно-сосудистые осложнения, эндотелиальная дисфункция, АГ, сердечная дисфункция, аритмия и сердечная недостаточность. Кроме того, СОАС способствует развитию метаболической дисфункции в виде метаболического синдрома и неалкогольной жировой болезни печени. Несмотря на то что последствия обструктивного апноэ сна хорошо изучены, многие вопросы еще остаются без ответов, включая точные механизмы развития сердечно-сосудистых и метаболических расстройств у пациентов с СОАС.

Heart Health Study // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2009. Vol. 179. N 12. P. 1159–1164.

15. O'Driscoll D. M., Home R. S., Davey M. J., Hope S. A. Increased sympathetic activity in children with obstructive sleep apnea: cardiovascular implications // *Sleep Med.* 2011. Vol. 12. N 5. P. 483–488.
16. Peppard P. E. Is obstructive sleep apnea a risk factor for hypertension? Differences between the Wisconsin Sleep Cohort and the Sleep Heart Health Study // *J. Clin. Sleep Med.* 2009. Vol. 5. N 5. P. 404–405.
17. Punjabi N. M., Caffo B. S., Goodwin J. L., Gottlieb D. J. et al. Sleep-disordered breathing and mortality: a prospective cohort study // *PLoS Med.* 2009. Vol. 6. N 8. P. 1–9.
18. Quercioli A., Mach F., Montecucco F. Inflammation accelerates atherosclerotic processes in obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) // *Sleep Breath.* 2010. Vol. 14. N 3. P. 261–269.
19. Roger V. L., Go A. S., Lloyd-Jones D. M., Adams R. J. et al. Heart disease and stroke statistics: 2011 update // *Circulation.* 2011. Vol. 123. N 4. P. e18–209.
20. Ryan S., Taylor C. T., McNicholas W. T. Selective activation of inflammatory pathways by intermittent hypoxia in obstructive sleep apnea syndrome // *Circulation.* 2005. Vol. 112. N 17. P. 2660–2667.
21. Shahar E., Whitney C. W., Redline S., Lee E. T. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001. Vol. 163. N 1. P. 19–25.
22. Tamaki S., Yamauchi M., Fukuoka A., Makinodan K. Production of inflammatory mediators by monocytes in patients with obstructive sleep apnea syndrome // *Intern. Med.* 2009. Vol. 48. N 15. P. 1255–1262.
23. Thomopoulos C., Tsioufis C., Dimitriadis K., Tsiachris D. et al. Obstructive sleep apnoea syndrome is associated with enhanced sub-clinical inflammation and asymmetric dimethyl-arginine levels in hypertensives // *J. Hum. Hypertens.* 2009. Vol. 23. N 1. P. 65–67.
24. Tsioufis C., Kordalis A., Flessas D., Anastasopoulos L. et al. Pathophysiology of resistant hypertension: the role of sympathetic nervous system // *Int. J. Hypertens.* 2010. Vol. 2011. N 2011. 7 p.
25. Young T., Peppard P. E., Gottlieb D. J. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002. Vol. 165. N 9. P. 1217–1239.
26. Yue H. J., Mills P. J., Ancoli-Israel S., Lored J. S. et al. The roles of TNF-alpha and the soluble TNF receptor I on sleep architecture in OSA // *Sleep Breath.* 2009. Vol. 13. N 3. P. 263–269. **D**

Библиографическая ссылка:

Горбунова М. В., Бабак С. Л., Шашенков И. В., Малявин А. Г. Кардиоваскулярные проявления обструктивного апноэ сна: гипотезы против фактов (часть 2) // Доктор.Ру. Терапия. Заболевания органов дыхания. Клиническая медицина сна. 2015. № 3 (104) — № 4 (105). С. 30–33.

Эффекты А-Flex-терапии у пациентов с обструктивным апноэ во сне, метаболическим синдромом и нарушением углеводного обмена

М. В. Горбунова, С. Л. Бабак, И. В. Шашенков, А. Г. Малявин

Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова

Цель исследования: изучить воздействие CPAP-терапии на пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна (СОАС) и метаболическим синдромом.

Дизайн: проспективное нерандомизированное параллельное исследование.

Материалы и методы. В исследование были включены 68 пациентов 35–65 лет, имевших жалобы на избыточную дневную сонливость, храп, частые ночные пробуждения, явления СОАС. Изучались антропометрические параметры, профиль АД, уровень глюкозы натощак, инсулинорезистентность, липидный профиль натощак, уровни гликозилированного гемоглобина (HbA1c), эндотелиальная функция сосудов методом PAT-сигнала, висцеральное ожирение, комплаенс к CPAP-терапии. Критерии метаболического синдрома устанавливались согласно резолюции Международной федерации диабета.

Результаты и обсуждение. Полностью прошли исследование 30 пациентов с СОАС и МС, получавших А-Flex-терапию в течение месяца, которая снижала у них уровни систолического и диастолического АД, HbA1c, холестерин ЛПНП, уменьшала индекс реактивной аугментации, индекс аугментации, увеличивала уровень тестостерона.

Заключение. Мы предполагаем, что статистически значимые предикторы метаболических нарушений у пациентов с СОАС — высокий уровень инсулина натощак, гомоцистеина, VcСРБ и процентное увеличение HbA1c, что свидетельствует о сочетании МС с эндотелиальной дисфункцией. А-Flex-терапия, проводимая в течение месяца, статистически значимо восстанавливает 5 основных компонентов МС и имеет положительный клинический результат.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, атеросклероз, синдром обструктивного апноэ сна, А-Flex-терапия, метаболический синдром, эндотелиальная функция.

Effects of Using A-Flex Technique in Patients with Obstructive Sleep Apnea, Metabolic Syndrome and Impaired Carbohydrate Metabolism

M. V. Gorbunova, S. L. Babak, I. V. Shashenkov, A. G. Malyavin

A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

Study Objective: To investigate the effects of CPAP therapy on patients with obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) and metabolic syndrome.

Study Design: This was a prospective, non-randomized, parallel study.

Materials and Methods: The study included 68 patients, aged 35 to 65, who complained of excessive daytime sleepiness, snoring, frequent nocturnal awakenings, and episodes of OSAS. The study assessments included measurements of anthropometric variables, blood pressure, fasting blood glucose levels, insulin resistance, fasting blood lipid profile, glycosylated hemoglobin (HbA1c) levels and visceral fat and assessments of vascular endothelial function (by measuring PAT signal) and compliance with CPAP therapy. Metabolic syndrome was defined according to the International Diabetes Federation consensus definition.

Results and Discussion: A total of 30 patients with OSAS and metabolic syndrome, who had been receiving therapy using the A-Flex technique for one month, completed the study. In these patients, this therapy reduced systolic and diastolic blood pressure, HbA1c and low-density lipoprotein cholesterol levels, index of reactive augmentation and augmentation index and increased testosterone levels.

Conclusion: We believe that high levels of fasting insulin, homocysteine and high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) and increased HbA1c percentages are significant predictors of metabolic disorders in OSAS patients. These changes are indicative of comorbidity of metabolic syndrome and endothelial dysfunction. A month course of therapy using the A-Flex technique results in a statistically significant restoration of the five key components of metabolic syndrome and provides a positive clinical result.

Keywords: cardiovascular diseases, atherosclerosis, obstructive sleep apnea syndrome, A-Flex technique, metabolic syndrome, endothelial function.

Синдром обструктивного апноэ сна (СОАС) ассоциирован с увеличением риска инфаркта миокарда и инсульта [11]. Отдаленные результаты наблюдений за пациентами с ИБС показали возрастающий риск сердечно-сосудистой смерти у больных СОАС и ИБС по сравнению с пациентами с ИБС без СОАС, даже после поправки на важныеотягощающие факторы риска, такие как возраст, вес и курение [6, 25].

По результатам ряда обсервационных наблюдений, ночная респираторная поддержка в режиме CPAP устраняет

такие риски [20, 21, 26]. Вариантом CPAP-терапии является режим автоматического давления в дыхательных путях, податливого ко вдоху и выдоху пациента (А-Flex-терапия) [20]. Современное лечение пациентов СОАС среднетяжелого и тяжелого течения напрямую зависит от правильности выбора воздухоносного давления, которое должно эффективно устранять воздухоносные коллапсы в период сна, улучшать сон, уменьшать его фрагментацию, устранять явления избыточной дневной сонливости [24].

Бабак Сергей Львович — д. м. н., врач-пульмонолог, профессор кафедры фтизиатрии и пульмонологии лечебного факультета ГБОУ ВПО «МГМСУ им. А. И. Евдокимова» Минздрава России. 107150, Москва, ул. Лосиноостровская, д. 39, стр. 2. E-mail: sergbabak@mail.ru

Горбунова Марина Валентиновна — к. м. н., врач-пульмонолог, доцент кафедры фтизиатрии и пульмонологии лечебного факультета ГБОУ ВПО «МГМСУ им. А. И. Евдокимова» Минздрава России. 107150, Москва, ул. Лосиноостровская, д. 39, стр. 2. E-mail: mgorb@mail.ru

Малявин Андрей Георгиевич — д. м. н., профессор, врач-пульмонолог, профессор кафедры фтизиатрии и пульмонологии лечебного факультета ГБОУ ВПО «МГМСУ им. А. И. Евдокимова» Минздрава России. 107150, Москва, ул. Лосиноостровская, д. 39, стр. 2. E-mail: maliavin@mail.ru

Шашенков Иван Васильевич — к. м. н., врач-пульмонолог, ассистент кафедры фтизиатрии и пульмонологии лечебного факультета ГБОУ ВПО «МГМСУ им. А. И. Евдокимова» Минздрава России. 107150, Москва, ул. Лосиноостровская, д. 39, стр. 2. E-mail: eecp.russia@gmail.com

CPAP-терапия направлена на создание «воздухоносного стента», противодействующего отрицательным колебаниям инспираторного давления, приводящим к коллапсам верхних дыхательных путей и к апноэ во сне. Назальная CPAP-терапия, проводимая с использованием носовой маски, позволяет полностью контролировать СОАС и имеет максимальные положительные кардиоваскулярные эффекты за счет нормализации структуры и продолжительности сна [28]. A-Flex-терапия устраняет патофизиологические эффекты апноэ, уменьшает симпатический тонус и флуктуацию внутригрудного отрицательного давления [29]. Такой метод лечения препятствует повышению АД и снижает постнагрузку ЛЖ. Кроме того, CPAP-терапия путем устранения гипоксических эпизодов увеличивает доставку кислорода тканям и снижает степень кислородного дефицита.

К сожалению, влияние CPAP-терапии на метаболический синдром (МС) малопонятно. В большинстве исследований, за редким исключением [5], отмечена существенная стабилизация АД на целевых цифрах при использовании CPAP [8, 12, 19]. В работах, посвященных воздействию CPAP-терапии на инсулинорезистентность [8, 9, 13] и липидный профиль [4, 8, 27, 30], зарегистрированы противоречивые результаты. Более того, в двух исследованиях влияния CPAP-терапии на пациентов с СОАС в сочетании с МС были получены прямо противоположные результаты [8, 22].

Эндотелий (внутренняя выстилка сосудов) играет важнейшую роль в поддержании здорового состояния сосудистой стенки, локальном регулировании сосудистого тонуса и самой структуры, поддержании гомеостаза. Эндотелиальная дисфункция (ЭД) является проявлением функционального несоответствия, предиктором возможных неблагоприятных сосудистых событий у пациентов с установленными или неустановленными сосудистыми заболеваниями [31]. Она возникает при наличии у больного атеросклероза или факторов риска его развития и способствует появлению и прогрессированию атеросклеротических поражений [1]. ЭД является вероятным проводником между СОАС и ССЗ. Данное нарушение возникает в результате острого или регулярного хронического повреждения эндотелия.

СОАС способствует развитию дисфункции эндотелия по обоим механизмам. По данным ряда исследований, CPAP-терапия, проводившаяся в течение 6 месяцев, статистически значительно улучшала эндотелиальную функцию, особенно при хроническом повреждении эндотелия [3, 10, 14, 17, 23]. Однако эндотелиальные эффекты краткосрочных курсов CPAP-терапии (от 2 недель до 1 месяца) не были хорошо изучены. Интерес также представляет влияние A-Flex-терапии на устранение явлений МС и углеводного обмена.

Целью настоящего исследования явилась оценка влияния ночной респираторной поддержки в режиме A-Flex-терапии на основные показатели легочной вентиляции, МС, ЭД и углеводного обмена у пациентов с СОАС при ее применении коротким курсом 1 месяц.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Рабочая группа

Исследование проводилось кафедрой фтизиатрии и пульмонологии лечебного факультета Московского государственного медико-стоматологического университета им. А. И. Евдокимова (МГМСУ им. А. И. Евдокимова) на базе Центра респираторной медицины (ЦРМ) и Больницы Центросоюза РФ. Исследование было одобрено этическим комитетом МГМСУ им. А. И. Евдокимова.

Исследуемая группа

В период с апреля 2014 по апрель 2015 г. нами были обследованы 127 пациентов, обратившихся в ЦРМ с жалобами на избыточную дневную сонливость (по Шкале сонливости Эпворта > 11 баллов), храп, частые ночные пробуждения. Пациентов включали в исследование, если они находились в возрастном интервале 35–65 лет и подписали информированное согласие на участие.

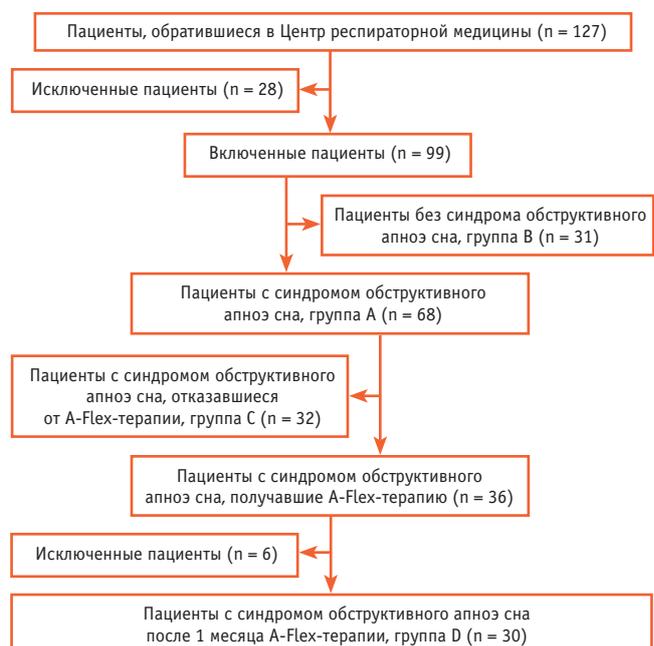
Пациентов исключали из исследования, если они имели днем $SpO_2 < 94\%$ (при дыхании обычным воздухом с $FiO_2 = 21\%$), застойную сердечную недостаточность, цирроз печени, хроническую почечную недостаточность, ХОБЛ выше III–IV степени (по критериям Global initiative for Obstructive Lung Disease, 2012), дисфункцию щитовидной железы, ревматоидный артрит или другое хроническое или тяжелое воспалительное заболевание. Из исследования исключали курильщиков, пациентов с наркотической зависимостью, а также больных АГ, получавших антагонисты кальция, нитраты, α -блокаторы.

После проведения ночного полиграфического исследования по кардиореспираторному протоколу пациентов классифицировали как имеющих СОАС (группа А, $n = 68$, индекс апноэ-гиппноэ (ИАГ) > 5 соб/ч) и не имеющих СОАС (группа В, контрольная, $n = 31$, ИАГ < 5 соб/ч). Еще одну группу составили пациенты СОАС, отказавшиеся от проведения CPAP-терапии, подписавшие информированное согласие об отказе и получавшие базисную терапию основного заболевания (группа С, $n = 32$, ИАГ > 5 соб/ч). Пациенты, успешно закончившие исследование, составили группу D ($n = 30$) (рис.).

Дизайн исследования

Нами было проведено одноцентровое проспективное нерандомизированное параллельное исследование с контрольной группой. Все участники проходили врачебный осмотр и комплексное медицинское обследование с ведением карты пациента ЦРМ, где дополнительно учитывались история, симптомы и маркеры расстройств дыхания во

Рис. Графическое представление дизайна авторского исследования



сне. Пациентов интервьюировали на табакокурение и прием лекарственных препаратов. ИМТ рассчитывали по формуле: вес (кг) / рост (м²). Исследование предусматривало 5 последовательных визитов пациентов в клинику. Во время каждого визита участники исследования сначала отдыхали 15 минут, после чего им измеряли SpO₂ с помощью пульсоксиметра Pulsox-300i (Konica Minolta Sensing, KHP) в период бодрствования и при вдыхании воздушной смеси с FiO₂ = 21% (комнатный воздух). Исследование расстройств дыхания во сне проводили однократно методом ночной кардиореспираторной полиграфии, а эндотелиальная функция последовательно измерялась утром до 11:00 часов. АД пациенты измеряли самостоятельно в утреннее и вечернее время в течение всего наблюдения с помощью автоматического тонометра M2 Basic (Omron, Япония) с фиксацией значений в журнале пациента.

Всем пациентам, имевшим СОАС (ИАГ > 5 соб/ч), была предложена CPAP-терапия в режиме A-Flex на оборудовании PR System One REMstar Auto CPAP Machine with A-Flex (Philips Respironics, США). После 5 дней пробного лечения в домашних условиях проводилась оценка A-Flex-терапии с помощью программного обеспечения EncorePro 2 Version 2.2 (Philips Respironics, США).

Анализировались основные индексы эффективности CPAP-терапии: ИАГ, степень воздушной утечки, среднее давление CPAP, податливость к терапии в соответствии с международными требованиями Американской ассоциации нарушений сна (ASDA) [18]. Пациенты с СОАС, отказавшиеся от проведения CPAP-терапии, были информированы о последствиях и подписали согласие об отказе. Их выделили в группу С и назначили базисную терапию основного заболевания в соответствии с порядком оказания медицинской помощи (Федеральный закон от 21.11.2011 N 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан Российской Федерации»).

После оценки пробного лечения в течение следующего месяца домашней терапии СОАС в режиме A-Flex с пациентом устанавливался еженедельный телефонный контакт с использованием одобренного этическим комитетом МГМСУ им. А. И. Евдокимова вопросника эффективности CPAP-терапии. Результаты фиксировали в карте пациента. Больные, использовавшие CPAP-терапию менее 4 часов в течение ночи менее 4 раз в неделю, или те, у которых не достигалась полноценная коррекция эпизодов апноэ (сохранялся ИАГ > 5 соб/ч), считались досрочно прекратившими лечение и выбывшими (n = 4) из наблюдения. Пациенты с СОАС, окончившие месячный курс A-Flex-терапии, составили финальную группу наблюдения (группа D, n = 30, ИАГ < 5 соб/ч на протяжении всего курса A-Flex-терапии). По окончании месяца домашней терапии мы повторно проводили врачебный осмотр и полное комплексное медицинское обследование больных. На этой стадии мы исключали пациентов, существенно изменивших вес тела (> 3% прироста или снижения), которым потребовалось применение дополнительных лекарственных препаратов и у которых были установлены новые патологические состояния (n = 2).

Методы

Исследование ФВД осуществляли всем пациентам в соответствии с рекомендациями Европейского сообщества стали и угля (ЕССУ) путем анализа кривой «поток — объем», показателей спирометрии, общей бодиплетизмографии. Мы использовали спиро-бодиплетизмограф и программное обеспечение Platinum Elite (Medical Graphics, США). Все измерения газовых объемов регистрировали в системе VTPS. Оценка проводилась при сопоставлении полученных данных с должными вели-

чинами в соответствии с рекомендациями ЕССУ. Для интерпретации полученных показателей использовали рекомендации ЕССУ от 1993 г. с дополнениями от 1997 г. Показатели выражали в процентах по отношению к должным величинам. У всех пациентов брали пробу на обратимость бронхимальной обструкции с ингаляцией 400 мкг сальбутамола. Обратимость данного синдрома оценивали по существующим стандартам функциональных легочных тестов [7].

Ночное кардиореспираторное полиграфическое исследование проводили для верификации расстройств дыхания в период сна в соответствии с правилами и рекомендациями ASDA [15]. Мы использовали кардиореспираторный полиграф Alice PDx (Philips Respironics, США) с программным обеспечением Sleepware G3 (Philips Respironics, США). Исследование начиналось в 00:00 часов и заканчивалось в 07:30 утра. Полиграф регистрировал воздушный ротоносовой поток, храп, грудное и брюшное усилия, пульсоксиметрическую SpO₂, позицию тела. Мы устанавливали различные виды дыхательных расстройств: апноэ определялось как статистически значимое уменьшение (> 90%) амплитуды ротоносового потока длительностью ≥ 10 с; гипопноэ — как очевидное снижение амплитуды ротоносового потока > 30%, но < 90%, ассоциированное с десатурацией крови ≥ 3%. Устанавливались следующие индексы:

1. ИАГ — суммарная совокупность событий апноэ и гипопноэ за 1 час наблюдения.
2. SpO₂ min — минимальная сатурация.
3. ODI (индекс десатураций) — число сатурационных падений ≥ 3% за 1 час наблюдения.
4. TSpO₂ < 90% — суммарная совокупность времени, проведенного пациентом при SpO₂ < 90%.

Все ночные исследования были проанализированы и интерпретированы по принципу слепого метода врачом-исследователем, сертифицированным в области медицины сна. Ночные кардиореспираторные полиграфические записи являлись основанием для постановки диагноза при условии их регистрации в течение ≥ 180 минут.

Изучение эндотелиальной функции сосудов проводили методом PAF-сигнала (периферический артериальный тонус — PAF). Для регистрации PAF-сигнала мы использовали оборудование Endo-PAF2000 (Itamar Medical, Израиль) вместе с оригинальным программным обеспечением и методикой интерпретации результатов [16]. Если коротко характеризовать систему, она состоит из пневматического пальцевого датчика-пробы, улавливающего амплитуду и наполнение пульсовой волны. Манжету измерения АД закрепляют на «нерабочей» (исследуемой) руке пациента, в то время как другая его рука служит для контроля измерения. Датчики-пробы фиксируют на указательных пальцах обеих рук пациента для постоянной регистрации PAF-сигнала. Исследование проводится после 20 минут отдыха, в положении полусидя или лежа. С рук снимаются все кольца, часы. После базового измерения PAF-сигнала в течение 5–10 минут манжету накачивают воздухом до уровня давления, превышающего систолическое давление пациента на 60 мм рт. ст. (не менее 200 и не более 300 мм рт. ст. для прекращения кровотока). Затем манжета сдувается, после снятия окклюзии на плечевой артерии PAF-сигнал продолжает регистрироваться еще 5 минут для определения степени реактивной гиперемии. Данные анализируются с помощью патентованного программного обеспечения компании Itamar Medical, независимым от оператора способом. Рассчитывается отношение усредненной амплитуды PAF-сигнала за 1 минуту после сдувания манжеты

(максимальной пульсовой амплитуды) к усредненной амплитуде РАТ-сигнала за 3,5 минуты до раздутия манжеты (базовой пульсовой амплитуде).

Значение коэффициента РАТ исследуемой руки соотносили с таковым контрольной руки, корректировали с учетом системных факторов (температуры помещения), что позволяло рассчитать индекс реактивной гиперемии (RHI). Кроме того, нами рассчитывался индекс аугментации (AI) — отношения ударной волны, возникающей во время увеличения давления в аорте, к отраженной волне во время систолы. Все исследования RHI и AI проводились в одной и той же комнате одним и тем же врачом-исследователем.

Для проведения лабораторных тестов (биомаркеры оксидативного стресса) у пациентов брали образцы крови в 08:00 часов во время 1-го, 3-го и 5-го визитов натошак после ночи отдыха. Образцы собирали в пробирки вакуутайнеры в соответствии со стандартным протоколом забора биологических жидкостей Больницы Центросоюза РФ. Все образцы после предварительной подготовки доставляли в течение 3 часов в лабораторный комплекс ООО «ИНВИТРО» (ГОСТ ISO 9001–2011 (по ГОСТу ISO 9001–2008)). Мы оценивали уровень глюкозы натошак глюкозооксидазным методом, уровень инсулина плазмы натошак эуликемическим клямп-методом, измеряли уровень гликозилированного Hb (HbA1c). Оценку значений триглицеридов, ЛПВП, общего холестерина и ЛПНП проводили в соответствии с уравнением Friedewald [2].

Статистический анализ проводили с помощью программ Statistica 7.0 (StatSoft, США) и MiniLab 16 (MiniLab, Великобритания). При правильном распределении признака протяженные переменные были представлены в виде мины (M) и стандартного отклонения (SD), в случае неправильного распределения — в виде медианы (Me) и квартилей (1st Quartile, 3rd Quartile).

При нестандартном распределении признака использовали критерии Краскела — Уоллиса и Манна — Уитни. Для оценки корреляционных связей между различными показателями применяли критерий Пирсона (r), критерий ранговой корреляции Спирмена (Rs) и критерий Гамма. Для проведения одномоментного корреляционного анализа между большим количеством признаков проводили построение таблиц из коэффициентов корреляции Пирсона. Для сравнения частот в независимых выборках использовали критерий χ^2 .

С целью формирования групп в зависимости от ряда признаков в некоторых случаях выполняли кластерный анализ. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы принимали за $p < 0,05$. При $0,05 < p < 0,1$ выносилось суждение о наличии статистической тенденции.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Выраженность метаболических проявлений при наличии у пациентов обструктивного апноэ сна

Мы проводили анализ результатов сравнения пациентов, имевших СОАС (группа А, $n = 68$, ИАГ > 5 соб/ч) и не имевших данного заболевания (группа В, контрольная, $n = 31$, ИАГ < 5 соб/ч). Целью являлось установление возможных предикторов метаболических расстройств при наличии/отсутствии СОАС (табл. 1).

В обеих группах преобладали мужчины (87,9%) в возрасте 39–56 лет, у которых статистически значимо не различались длительность течения заболевания ($p < 0,05$), антропометрические характеристики, выраженность АГ и диагноз СД 2 типа. Выраженность явлений МС, по критериям IDF (International Diabetes Federation, 2005), устанавливалась при наличии цен-

трального ожирения (которое определяется как окружность талии более 94 см у мужчин и более 80 см у женщин) и как минимум двух из нижеперечисленных факторов:

- уровня триглицеридов ≥ 150 мг/дл (1,7 ммоль/л);
- уровня ЛПВП < 40 мг/дл (1,03 ммоль/л) у мужчин и < 50 мг/дл (1,29 ммоль/л) у женщин;
- АГ (АД $\geq 130/85$ мм рт. ст.);
- уровня глюкозы плазмы ≥ 100 мг/дл (5,6 ммоль/л) или ранее диагностированного СД.

Выраженность МС была статистически значимо выше в группе пациентов с диагностированным СОАС, чем у пациентов без явлений апноэ сна.

Кроме того, пациенты группы А имели статистически значимо более высокие уровни инсулина натошак ($p = 0,02$), гомоцистеина ($p = 0,01$), высокочувствительного СРБ (ВчСРБ) ($p = 0,01$) и процентного повышения HbA1c ($p = 0,03$), что свидетельствовало о сочетании высокой степени метаболических нарушений с явлениями ЭД.

Эти результаты хорошо согласовывались с данными исследования эндотелиальной функции сосудов методом РАТ-сигнала. Пациенты группы А имели статистически значимо высокий RHI ($p = 0,04$) при сохранившем нормальные значения AI.

В связи с тем, что подавляющее большинство пациентов с СОАС были мужчинами репродуктивного возраста (88%), мы исследовали у них уровень тестостерона на наличие гипогонадизма (дефицита тестостерона) — патологического состояния, характеризующегося функциональной недостаточностью яичек, сопровождающегося снижением уровня общего тестостерона крови $< 5,41$ нмоль/л (для возраста 30–50 лет).

Достаточно часто гипогонадизм выявляется у мужчин с ожирением и другими проявлениями МС. Характерно, что пациенты с СОАС (группа А) имели статистически значимо более низкий уровень тестостерона ($p = 0,01$), чем пациенты с метаболическими нарушениями без явлений апноэ сна.

Таким образом, с высокой степенью вероятности можно предположить, что у пациентов с симптомами и маркерами СОАС (избыточной дневной сонливостью, ИМТ > 29 кг/м², храпом) имеются основные предикторы отягощения метаболических нарушений и ЭД в виде ВчСРБ, инсулина натошак, холестерина ЛПВП и RHI, играющих весомую диагностическую роль в раннем выявлении больных СОАС с выраженной коморбидной патологией.

Эффекты месячного курса А-Flex-терапии у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна

В соответствии с рекомендациями по терапии больных СОАС различной степени тяжести методом СРАР [18] всем пациентам группы А была предложена указанная терапия в режиме А-Flex после предварительной ее титрации в домашних условиях в течение 5 дней. Несмотря на высокую переносимость и хороший клинический эффект, 32 пациента отказались от дальнейшего использования А-Flex, почему были выделены в группу С (ИАГ > 5 соб/ч) и получали базисную терапию основного заболевания.

Мы проводили анализ результатов сравнения пациентов с СОАС, прошедших месячный курс терапии (группа D, $n = 30$, ИАГ < 5 соб/ч в течение каждого дня А-Flex-терапии), с пациентами группы С (табл. 2).

Основной задачей СРАР-терапии в режиме А-Flex являлось эффективное устранение СОАС со снижением ИАГ < 5 соб/ч, что говорило бы о нормализации состояния, восстановлении нормального уровня потребления кислорода в ночной

Сравнение пациентов групп А и В

| Параметры | Группа А (n = 68) | Группа В (n = 31) | P |
|---|-------------------|-------------------|------|
| Возраст, годы | 49,2 ± 6,8 | 47,5 ± 8,3 | 0,74 |
| Мужчины, n (%) | 60 (88,2) | 27 (87,1) | 0,08 |
| Индекс массы тела, кг/м ² | 33,8 ± 4,7 | 31,8 ± 5,2 | 0,06 |
| Окружность талии, см | 115,2 ± 12,1 | 112,1 ± 11,7 | 0,24 |
| Охват шеи, % от должного | 101,2 ± 9,1 | 100,4 ± 7,6 | 0,31 |
| Систолическое артериальное давление, мм рт. ст. | 133,2 ± 9,9 | 131,1 ± 8,3 | 0,19 |
| Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст. | 89,1 ± 8,1 | 87,8 ± 7,6 | 0,62 |
| Артериальная гипертензия, n (%) | 20 (29,4) | 9 (29,0) | 1,00 |
| Сахарный диабет 2 типа, n (%) | 10 (14,7) | 6 (19,4) | 0,52 |
| Глюкоза крови натощак, ммоль/л (референс — 5,6–6,9 ммоль/л) | 8,6 ± 1,4 | 6,2 ± 1,0 | 0,04 |
| Инсулин натощак, мкЕд/мл (референс — 2,7–10,4 мкЕд/мл) | 15,8 ± 4,7 | 11,2 ± 1,3 | 0,02 |
| Гликозилированный гемоглобин, % (референс < 6%) | 6,8 ± 1,9 | 5,2 ± 1,1 | 0,03 |
| Триглицериды, ммоль/л (референс — 0,65–3,70 ммоль/л) | 6,8 ± 2,9 | 4,2 ± 1,6 | 0,02 |
| Холестерин липопротеинов высокой плотности, ммоль/л (референс — 0,78–1,66 ммоль/л) | 0,8 ± 0,4 | 1,4 ± 0,4 | 0,01 |
| Холестерин липопротеинов низкой плотности, ммоль/л (референс — 2,51–5,23 ммоль/л) | 6,8 ± 1,4 | 6,4 ± 1,7 | 0,61 |
| Избыточная дневная сонливость, баллы | 13,1 ± 2,3 | 12,8 ± 1,9 | 0,16 |
| Сатурация крови в покое, % | 95,7 ± 2,2 | 96,2 ± 1,9 | 0,74 |
| Индекс реактивной гиперемии (референс < 1,67) | 2,1 ± 0,4 | 1,7 ± 0,8 | 0,04 |
| Индекс аугментации, % (референс — 18,43–39,97%) | 32,6 ± 8,4 | 29,5 ± 9,2 | 0,56 |
| Тестостерон, нмоль/л (референс муж. — 5,41–19,54 нмоль/л) | 2,6 ± 1,4 | 15,2 ± 6,3 | 0,01 |
| Высокочувствительный С-реактивный белок, мг/л (референс — 0–5 мг/л) | 8,2 ± 2,1 | 3,6 ± 2,3 | 0,01 |
| Гомоцистеин, мкмоль/л (референс муж. — 5,46–16,20 мкмоль/л) | 25,8 ± 5,2 | 12,2 ± 4,3 | 0,01 |

период времени. При этом CPAP-терапия положительно воздействовала на основной метаболизм и восстанавливала функцию эндотелия сосуда.

Подтверждением тому являются установленные нами в группе D статистически значимые снижение уровней систолического и диастолического АД (p = 0,001), нормализация уровня HbA1C (p = 0,003), уменьшение RHI (p = 0,001) и AI.

Полученные данные хорошо согласуются с изменением клинической картины у пациентов группы D: исчезновением избыточной дневной сонливости, расширением двигательной активности, нормализацией ночного сна.

Интересным является восстановление уровня тестостерона до нижней границы нормы при использовании A-Flex-терапии (p = 0,005). Такая находка не является случайной и, на наш взгляд, связана с устранением ночного «гипоксического удара» и восстановлением глубокого сна пациентов.

ОБСУЖДЕНИЕ

Оба заболевания, СОАС и МС, являются клинически важными состояниями, резко повышающими риск сердечно-сосудистых расстройств, особенно при синергизме. CPAP является терапией первой линии, особенно в случаях СОАС среднетяжелого и тяжелого течения. Она также может быть крайне полезной в случае сочетания метаболических расстройств или МС

с СОАС. Мы специально отбирали пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением СОАС в сочетании с МС или его компонентами. Мы обратили на них особое внимание, поскольку такие пациенты имеют максимальные риски смертельного исхода или сердечно-сосудистых осложнений. Для устранения возможных искажений получаемых результатов мы исследовали только пациентов с СОАС, ранее не получавших CPAP-терапию или терапию любых компонентов МС. Несмотря на простой дизайн, отсутствие ослепления, плацебо-контроля и рандомизации пациентов, нам удалось достичь минимального воздействия на конечный результат путем правильного формирования исследуемой и сравнительной групп.

У 60% пациентов с СОАС и МС, которым проводили A-Flex-терапию в течение месяца, удалось «компенсировать» 2–4 компонента МС, что является статистически значимым положительным клиническим результатом. Однако чаще удается «нормализовать» максимум один, наиболее важный компонент МС. Интересно, что в рандомизированном перекрестном исследовании пациентов с СОАС в сочетании с МС, выполненном S. R. Coughlin и соавт. [8], не было достигнуто статистически значимого уменьшения проявлений МС после 6 недель терапии, в то время как в другом неконтролируемом исследовании устранение проявлений МС было достигнуто через 6 месяцев лечения [22].

Эффекты после одного месяца A-Flex-терапии у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна

| Параметры | Группа D (n = 30) | Группа С (n = 32) | Разница или отношение шансов (95%-ный ДИ) | P |
|---|-------------------|-------------------|---|-------|
| Окружность талии, см | -0,51 ± 2,41 | 0,22 ± 3,47 | -0,73 (от -2,15 до 0,68) | 0,310 |
| Систолическое артериальное давление, мм рт. ст. | -3,86 ± 5,07 | 0,22 ± 7,12 | -3,64 (от -6,35 до -1,38) | 0,001 |
| Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст. | -2,98 ± 6,03 | -0,31 ± 5,23 | -2,67 (от -4,15 до -0,88) | 0,001 |
| Глюкоза крови натощак, ммоль/л | -1,76 ± 6,33 | -0,38 ± 5,37 | -1,38 (от -4,41 до 1,75) | 0,340 |
| Инсулин натощак, мкЕд/мл | -1,74 ± 5,43 | 3,32 ± 6,53 | -1,58 (от -5,71 до 2,45) | 0,320 |
| Гликозилированный гемоглобин, % | -0,39 ± 0,43 | -0,18 ± 0,49 | -0,21 (от -0,36 до -0,49) | 0,003 |
| Триглицериды, ммоль/л | -1,68 ± 4,03 | -0,32 ± 5,23 | -1,36 (от -4,35 до 1,78) | 0,351 |
| Холестерин липопротеинов высокой плотности, ммоль/л | -0,24 ± 0,41 | -0,15 ± 0,37 | -0,09 (от -3,81 до 3,88) | 0,750 |
| Холестерин липопротеинов низкой плотности, ммоль/л | -2,84 ± 4,43 | -0,29 ± 5,51 | -2,55 (от -4,23 до -0,89) | 0,045 |
| Индекс реактивной гиперемии | -1,31 ± 3,41 | -0,12 ± 4,37 | -1,19 (от -1,35 до -0,05) | 0,001 |
| Индекс аугментации, % | -3,86 ± 6,03 | 1,82 ± 8,72 | -2,04 (от -5,75 до -0,85) | 0,001 |
| Тестостерон, нмоль/л | 3,38 ± 9,03 | -1,65 ± 5,23 | 1,73 (от -5,20 до 4,42) | 0,005 |
| Высокочувствительный С-реактивный белок, мг/л | 0,03 ± 0,07 | -0,01 ± 0,07 | 0,02 (от -0,01 до 0,05) | 0,010 |
| Гомоцистеин, мкмоль/л | -0,15 ± 0,09 | -0,03 ± 0,02 | -0,12 (от -0,11 до 0,15) | 0,030 |

Наши данные полностью согласуются с предыдущими исследованиями эффектов CPAP-терапии по нормализации АД у пациентов с СОАС [12, 19]. Механизм устранения АГ у таких больных, вероятнее всего, связан с устранением фрагментации сна, ночной гипоксемии и результирующей симпатической активности [5]. Эта гипотеза подтверждается в нашем исследовании, когда A-Flex-терапия в течение месяца достоверно стабилизировала АД на целевых уровнях, устраняла избыточную дневную сонливость и нормализовала RHI.

При проведении A-Flex-терапии в течение месяца была отмечена тенденция к снижению уровней биомаркеров МС, таких как триглицериды, холестерин ЛПВП, холестерин ЛПНП, гомоцистеина и ВчСРБ. Несмотря на то что статистически значимых результатов из-за краткости проведения CPAP-терапии получено не было, наши данные полностью согласуются с данными контролируемых рандомизированных исследований последних лет [5, 9, 13].

Результаты нашей работы хорошо согласуются с результатами ряда фармакологических исследований. Было показано, что снижение среднего АД на 5 мм рт. ст. уменьшает риск инфарктов и инсультов на 15 и 42% соответственно, в то время как снижение рисков на 20% по обоим причинам

происходит при снижении холестерина ЛПНП до 40 мг/дл (1,0 ммоль/л) [4, 22, 30]. Мы также отмечали снижение систолического АД на 3,64 мм рт. ст. и диастолического АД на 2,67 мм рт. ст. с уменьшением уровня холестерина ЛПНП на 2,55 ммоль/л после 4 недель эффективной A-Flex-терапии. Такие данные свидетельствуют о высокой клинической значимости CPAP-терапии для уменьшения кардиоваскулярных рисков у пациентов с СОАС в сочетании с МС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Четырехнедельная терапия методом постоянного положительного воздухоносного давления в дыхательных путях (CPAP) в режиме A-Flex в группе пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна (СОАС) среднетяжелого и тяжелого течения с выраженными проявлениями метаболического синдрома или его компонентов имеет достоверное терапевтическое действие по снижению уровней систолического и диастолического АД, липидов крови, гликозилированного гемоглобина, маркеров эндотелиальной дисфункции, уменьшает риски кардиоваскулярных фатальных и нефатальных событий. CPAP-терапия в режиме A-Flex приводит к улучшению контроля АГ и уменьшает метаболические нарушения у пациентов с СОАС.

ЛИТЕРАТУРА

- Anderson T. J. Assessment and treatment of endothelial dysfunction in humans // *J. Am. Coll. Cardiol.* 1999. Vol. 34. N 3. P. 631–638.
- Bairaktari E., Hatzidimou K., Tzallas C., Vini M. et al. Estimation of LDL cholesterol based on the Friedewald formula and on apo B levels // *Clin. Biochem.* 2000. Vol. 33. N 7. P. 549–555.
- Bayram N. A., Ciftci B., Keles T., Durmaz T. et al. Endothelial function in normotensive men with obstructive sleep apnea before and 6 months after CPAP treatment // *Sleep.* 2009. Vol. 32. N 10. P. 1257–1263.

- Börgel J., Sanner B. M., Bittlinsky A., Keskin F. et al. Obstructive sleep apnoea and its therapy influence high-density lipoprotein cholesterol serum levels // *Eur. Respir. J.* 2006. Vol. 27. N 1. P. 121–127.
- Campos-Rodriguez F., Grilo-Reina A., Perez-Ronchel J., Merino-Sanchez M. et al. Effect of continuous positive airway pressure on ambulatory BP in patients with sleep apnea and hypertension: a placebo-controlled trial // *Chest.* 2006. Vol. 129. N 6. P. 1459–1467.
- Celen Y. T., Peker Y. Cardiovascular consequences of sleep apnea: I -epidemiology // *Anadolu Kardiyol Derg.* 2010. Vol. 10. N 1. P. 75–80.

7. Clinical exercise testing with reference to lung diseases: indications, standardization and interpretation strategies. ERS Task Force on Standardization of Clinical Exercise Testing. European Respiratory Society // *Eur. Respir. J.* 1997. Vol. 10. N 11. P. 2662–2689.
8. Coughlin S. R., Mawdsley L., Mugarza J. A., Wilding J. P. et al. Cardiovascular and metabolic effects of CPAP in obese males with OSA // *Eur. Respir. J.* 2007. Vol. 29. N 4. P. 720–727.
9. Dorkova Z., Petrasova D., Molcanyiova A., Popovnakova M. et al. Effects of continuous positive airway pressure on cardiovascular risk profile in patients with severe obstructive sleep apnea and metabolic syndrome // *Chest.* 2008. Vol. 134. N 4. P. 686–692.
10. Drager L. F., Bortolotto L. A., Figueiredo A. C., Krieger E. M. et al. Effects of continuous positive airway pressure on early signs of atherosclerosis in obstructive sleep apnea // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007. Vol. 176. N 7. P. 706–712.
11. Drager L. F., Polotsky V. Y., Lorenzi-Filho G. Obstructive sleep apnea: an emerging risk factor for atherosclerosis // *Chest.* 2011. Vol. 140. N 2. P. 534–542.
12. Durán-Cantolla J., Aizpuru F., Montserrat J. M., Ballester E. et al. Continuous positive airway pressure as treatment for systemic hypertension in people with obstructive sleep apnoea: randomised controlled trial // *BMJ.* 2010. Vol. 341. P. c5991.
13. Harsch I. A., Schahin S. P., Radespiel-Tröger M., Weintz O. et al. Continuous positive airway pressure treatment rapidly improves insulin sensitivity in patients with obstructive sleep apnea syndrome // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004. Vol. 169. N 2. P. 156–162.
14. Ip M. S., Tse H. F., Lam B., Tsang K. W. et al. Endothelial function in obstructive sleep apnea and response to treatment // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004. Vol. 169. N 3. P. 348–353.
15. Kushida C. A., Littner M. R., Morgenthaler T., Alessi C. A. et al. Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures: an update for 2005 // *Sleep.* 2005. Vol. 28. N 4. P. 499–521.
16. Kuvin J. T., Patel A. R., Sliney K. A., Pandian N. G. et al. Assessment of peripheral vascular endothelial function with finger arterial pulse wave amplitude // *Am. Heart J.* 2003. Vol. 146. N 1. P. 168–174.
17. Lattimore J. L., Wilcox I., Skilton M., Langenfeld M. et al. Treatment of obstructive sleep apnoea leads to improved microvascular endothelial function in the systemic circulation // *Thorax.* 2006. Vol. 61. N 6. P. 491–495.
18. Littner M., Hirshkowitz M., Davila D., Anderson W. M. et al. Practice parameters for the use of auto-titrating continuous positive airway pressure devices for titrating pressures and treating adult patients with obstructive sleep apnea syndrome. An American Academy of Sleep Medicine report // *Sleep.* 2002. Vol. 25. N 2. P. 143–147.
19. Lozano L., Tovar J. L., Sampol G., Romero O. et al. Continuous positive airway pressure treatment in sleep apnea patients with resistant hypertension: a randomized, controlled trial // *J. Hypertens.* 2010. Vol. 28. N 10. P. 2161–2168.
20. Marin J. M., Carrizo S. J., Vicente E., Agusti A. G. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study // *Lancet.* 2005. Vol. 365. N 9464. P. 1046–1053.
21. Milleron O., Pillière R., Foucher A., de Roquefeuil F. et al. Benefits of obstructive sleep apnoea treatment in coronary artery disease: a long-term follow-up study // *Eur. Heart. J.* 2004. Vol. 25. N 9. P. 728–734.
22. Mota P. C., Drummond M., Winck J. C., Santos A. C. et al. APAP impact on metabolic syndrome in obstructive sleep apnea patients // *Sleep Breath.* 2011. Vol. 15. N 4. P. 665–672.
23. Ohike Y., Kozaki K., Iijima K., Eto M. et al. Amelioration of vascular endothelial dysfunction in obstructive sleep apnea syndrome by nasal continuous positive airway pressure—possible involvement of nitric oxide and asymmetric NG, NG-dimethylarginine // *Circ. J.* 2005. Vol. 69. N 2. P. 221–226.
24. Patel S. R., White D. R., Malhotra A., Stanchina M. L. et al. Continuous positive airway pressure therapy for treating sleepiness in a diverse population with obstructive sleep apnea: results of a meta-analysis // *Arch. Intern. Med.* 2003. Vol. 163. N 5. P. 565–571.
25. Peker Y., Hedner J., Kraiczi H., Löth S. Respiratory disturbance index: an independent predictor of mortality in coronary artery disease // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000. Vol. 162. N 1. P. 81–86.
26. Peker Y., Hedner J., Norum J., Kraiczi H. et al. Increased incidence of cardiovascular disease in middle-aged men with obstructive sleep apnea: a 7-year follow-up // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002. Vol. 166. N 2. P. 159–165.
27. Robinson G. V., Pepperell J. C., Segal H. C., Davies R. J. et al. Circulating cardiovascular risk factors in obstructive sleep apnoea: data from randomised controlled trials // *Thorax.* 2004. Vol. 59. N 9. P. 777–782.
28. Ryan S., Taylor C. T., McNicholas W. T. Systemic inflammation: a key factor in the pathogenesis of cardiovascular complications in obstructive sleep apnoea syndrome? // *Thorax.* 2009. Vol. 64. N 7. P. 631–636.
29. Somers V. K., White D. R., Amin R., Abraham W. T. et al. Sleep apnea and cardiovascular disease: an American Heart Association/American College of Cardiology Foundation Scientific Statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council On Cardiovascular Nursing // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008. Vol. 52. N 8. P. 686–717.
30. Steiropoulos P., Tsara V., Nena E., Fitili C. et al. Effect of continuous positive airway pressure treatment on serum cardiovascular risk factors in patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome // *Chest.* 2007. Vol. 132. N 3. P. 843–851.
31. Widlansky M. E., Gokce N., Keaney J. F. Jr., Vita J. A. The clinical implications of endothelial dysfunction // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003. Vol. 42. N 7. P. 1149–1160. ■

Библиографическая ссылка:

Горбунова М. В., Бабак С. Л., Шашенков И. В., Малявин А. Г. Эффекты А-Флекс-терапии у пациентов с обструктивным апноэ во сне и метаболическим синдромом // *Доктор.Ру. Терапия. Заболевания органов дыхания. Клиническая медицина сна.* 2015. № 3 (104) — № 4 (105). С. 34–40.



Слово главного редактора журнала «Доктор.Ру» *Терапия. Заболевания органов дыхания*

Шмелёв Евгений Иванович — доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела дифференциальной диагностики туберкулеза и экстракорпоральных методов лечения ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»

Многоликость болезней легких — современный взгляд на формирование программ диагностики и лечения в пульмонологии

Использование усовершенствованных методов диагностики и лечения большинства болезней органов дыхания выявляет при внешнем сходстве (внутри конкретной нозологической формы в соответствии с существующими классификациями) различия в их клинической картине, особенностях патогенетических механизмов, наличии коморбидных состояний и, наконец, в ответе на стандартную терапию.

Многообразие проявлений болезней органов дыхания — естественный результат совершенствования нашего понимания сущности каждого заболевания, в том числе и изменчивости патогенетических и саногенетических механизмов у конкретного больного в условиях современной терапии.

В последнее десятилетие в клинической медицине для обозначения многоликости каждой нозологии стал применяться термин «фенотип». Фенотип — это совокупность характеристик, присущих индивиду на определенной стадии развития. Фенотип формируется на основе генотипа, опосредованного рядом факторов внешней среды. Факторы, от которых зависит фенотипическое разнообразие, генетическая программа (генотип), условия среды и частота случайных изменений (мутаций) обобщены в следующей зависимости: генотип + внешняя среда + случайные изменения → фенотип.

Способность генотипа формировать в онтогенезе в зависимости от условий среды разные фенотипы называют нормой реакции. Она характеризует долю участия среды в реализации признака. Чем шире норма реакции, тем больше влияние среды и тем меньше влияние генотипа в онтогенезе. Обычно чем разнообразнее условия обитания вида, тем шире у него норма реакции.

Все эти теоретические рассуждения имеют большое прикладное значение в пульмонологической практике. Одним из первых отечественный ученый Г. Б. Федосеев в начале 1980 г. описал фенотипическое разнообразие бронхиальной астмы. В настоящее время данная проблема широко изучается во всем мире, и с помощью современных методов выделяют различные фенотипы астмы. И это не просто терминологическая эквилибристика. Для каждого фенотипа разрабатывается оптимальный вариант терапии. Современный врач должен учитывать и фармакогенетические механизмы, особенно при длительной терапии (например, базисной терапии астмы). Генетические вариации могут влиять на метаболизм препаратов, возможно наличие незапланированных мишеней препаратов (развитие кушингоида при минимальных дозах кортикостероидов и др.). Генетически обусловленная вариабельность мишеней терапии или метаболических путей, обеспечивающих терапевтические эффекты, в значительной мере определяет необходимость гибкости врача, контролирующего эффективность лечения.

Аналогичная ситуация складывается при ХОБЛ. Помимо общеизвестных бронхитического и эмфизематозного фенотипов ХОБЛ, совершенно обоснованно выделяют фенотипы с частыми обострениями, что послужило основанием для модификации классификации данного заболевания. Сейчас мы стоим на пороге выделения фенотипов ХОБЛ, лечение которых эффективно без кортикостероидов. Отдельно рассматривается проблема коморбизма при ХОБЛ. Известно, что у больных ХОБЛ (болезнь второй половины жизни) коморбидность не случайна, а закономерна, но тем не менее еще не разработаны индивидуальные лечебные программы для различных микстов ХОБЛ с другими болезнями.

То же относится и ко многим другим заболеваниям респираторной системы, в частности к саркоидозу. Известны варианты спонтанного выздоровления и, напротив, хронического рецидивирующего течения с рефрактерностью к стандартной фармакотерапии. Одно из загадочных заболеваний, вызывающее повышенный интерес врачей и мировой научной общественности, — идиопатический легочный фиброз, характеризующийся высокой смертностью и рефрактерностью к фармакотерапии. Его в настоящее время делят на три основных фенотипа, и предполагается к 2025 г. разработать индивидуальные лечебные программы для каждого из них.

А как же быть со стандартами терапии для каждой нозологической формы? Ведь они создавались на основании результатов крупных международных исследований с учетом региональных особенностей и индивидуального опыта авторов. Но в большинстве из них слабо учитываются фенотипическое многообразие и изменчивость конкретных нозологических форм. Что же делать врачу? В современных стандартах при всей их неуклюжести предполагается ступенчатое изменение интенсивности терапии. Лечащему врачу следует проявлять гибкость в понимании проявлений конкретной болезни с учетом коморбидности и проводить адекватный мониторинг эффективности терапии, с тем чтобы вовремя сориентироваться в изменении клинической ситуации и предпринять адекватные изменения лечения.

Мы стоим на пороге больших перемен в вопросах организации диагностики и лечения пациентов с заболеваниями органов дыхания, поскольку необходимо учитывать их фенотипическое многообразие. Создающиеся национальные стандарты будут обновляться в соответствии с объективной реальностью, и, несомненно, ведущая роль в этом сложном процессе принадлежит пульмонологам. Клиницистам же следует проявлять гибкость в ведении больных.

«Очень неплохие ожидания в плане лечения заболеваний органов дыхания»



Авдеев Сергей Николаевич — доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии» ФМБА России. Защитил кандидатскую диссертацию по проблемам неинвазивной вентиляции легких (1999), докторскую — по острой дыхательной недостаточности у больных ХОБЛ (2004). С 2007 г. — профессор по специальности «пульмонология». Является автором и соавтором более 500 научных работ, под его руководством были защищены 10 кандидатских и докторских диссертаций. Действительный член Российского респираторного общества, Европейского респираторного общества (European Respiratory Society), Американского торакального общества (American Thoracic Society). Награжден премиями Правительства России (2003, 2011), премией лучшим врачам России «Прозвиание» (2009)

— **Уважаемый Сергей Николаевич, почему Вы выбрали профессию врача?**

— Видно, судьба такая. Я не из династии врачей, но видел примеры — меня окружали замечательные люди, работавшие в больнице, которые представляли собой пример службы профессии.

Становление меня как врача началось еще во время учебы. Безусловно, сам по себе выбор вуза оказался очень важным. Сыграл роль юношеский максимализм, я стремился получить самое лучшее образование, а это значит — учеба в центральном вузе, в Москве в Российском государственном медицинском университете имени Н. И. Пирогова. И у меня были хорошие учителя. Я связал свою судьбу с кафедрой внутренних болезней и педиатрического факультета, с Институтом пульмонологии, которыми до сих пор руководит академик РАН Александр Григорьевич Чучалин.

Важными этапами становления меня как врача были стажировки, в частности во Франции, в госпитале Pitie-Salpetriere, где я в 2000 году работал по профилю «интенсивная терапия в пульмонологии».

— **Сфера ваших научных интересов в области пульмонологии обширна, какие это тематики?**

— Большая группа болезней: бронхиальная астма, ХОБЛ, которая в настоящее время изучается все интенсивнее. Кстати, с этими заболеваниями связаны очень неплохие ожидания в плане лечения. В сфере моих интересов и интерстициальные болезни легких, в частности идиопатический легочный фиброз. Это тяжелое заболевание, со сложным

и неблагоприятным течением, но у нас в настоящее время появляется эффективная терапия для борьбы с его прогрессированием.

— **Изменилась ли структура легочных заболеваний за последние годы? Какие болезни наиболее часто встречаются? Что влияет на частоту той или иной патологии?**

— Конечно, меняются и структура, и число заболеваний легких. Социальные факторы, вредные привычки и условия окружающей среды формируют неблагоприятную обстановку. На первое место выходит ХОБЛ — и по распространенности, и по значимости, и по прогнозу; тяжелая и не всегда хорошо выявляемая болезнь.

В последние годы в Российской Федерации выросла смертность от пневмонии. Это кричащая проблема. Причин как таковых может быть немало: и организационные проблемы, и неверное кодирование причины смерти... Пока еще невозможно ответить абсолютно точно. Требуется серьезный анализ. И, конечно, необходима профилактика пневмонии — вакцинация. Есть регионы с очень большим охватом вакцинации, где почти каждый пациент из определенной группы ее проходит.

Что влияет на изменение структуры легочных заболеваний? Сложно сказать, часто такое изменение может быть связано не только с истинной распространенностью болезни, но и с улучшением методов диагностики.

— **Какие симптомы показывают врачу, что необходимы консультация**

и лечение в специализированном центре?

— На самом деле в пульмонологии симптомы неспецифичны: одышка, кашель, мокрота... Одышка есть у многих. Но бывает одышка легкая, бывает очень тяжелая. Что такое тяжелая одышка? Если спросить десять врачей про одного и того же пациента с одышкой, мнения будут очень сильно отличаться. Для более или менее однотипной оценки нужен объективный признак тяжести, нужны достаточно простые методы диагностики, например пульсометрия, оценка кислородного статуса пациента. И такие технологии сейчас существуют, они доступны и недороги, позволяют определить, необходим ли пациенту кислород, нужна ли респираторная поддержка в домашних условиях.

Сложная категория — это пациенты с заболеваниями, с которыми врач не имеет большого опыта работы. В качестве примера можно назвать интерстициальные заболевания легких, скажем, идиопатический легочный фиброз, другие интерстициальные пневмонии, гистиоцитоз, альвеолярный протеиноз и прочее. Эти болезни встречаются нечасто, поэтому требуют экспертного уровня оказания помощи.

Нельзя сказать, что центры, где работают очень хорошие специалисты, есть только в Москве, а вокруг Москвы — белое поле. Во многих регионах России есть специализированные центры: в Санкт-Петербурге, Барнауле, Екатеринбурге, Красноярске, Иркутске, Новосибирске, Томске, Самаре, Владивостоке, Благовещенске и других городах. В Барнауле и Екатеринбурге внедрена неинвазивная вентиляция легких.

15 лет назад было проблематично применение кислорода в домашних условиях: дорого, возможно только в специализированных центрах. Сегодня ситуация меняется к лучшему, практически везде есть возможность оказания такой помощи в домашних условиях.

— Какие федеральные руководства, клинические рекомендации по ведению пациентов с заболеваниями легких, по функциональной диагностике разработаны в последние годы? Какие монографии Вы порекомендуете врачам?

— Пока нет клинических рекомендаций по всем заболеваниям легких, работа по их созданию начата лишь недавно. Но уже существуют федеральные рекомендации по ХОБЛ, бронхиальной астме, тяжелой пневмонии, по саркоидозу, гриппу, по функциональной диагностике.

Российское респираторное общество выпускает серию монографий, посвященных вышеперечисленным болезням. Одна из самых важных — «Руководство по болезням органов дыхания» (2007), в этом году она будет переиздаваться. Опубликованы руководства по ХОБЛ, саркоидозу, генетике, легочной морфологии.

В конце 2014 года было издано двухтомное руководство по интенсивной терапии в пульмонологии, я тоже внес вклад в разработку этого руководства.

— Есть ли различия в лечении заболеваний легких в России и за рубежом?

— В целом, международные и российские подходы к диагностике и лечению совпадают. Это неудивительно. Сейчас налажена достаточно стабильная система интеграции между врачами разных стран. Многие рекомендации являются международными, в работе многих международных комитетов принимают участие российские специалисты, например, академик РАН Александр Григорьевич Чучалин является экспертом ВОЗ. Сегодня в режиме нон-стоп проводятся экспертные совещания по разным болезням, в которых участвуют и российские специалисты.

— В 2009 году в составе группы врачей Вы получили премию «Призвание» за первую трансплантацию легких. Изменились ли с тех пор технологии трансплантации? Сколько уже проведено таких операций?

— Хирургические технологии, конечно, меняются, но меняются и подходы к диагностике, терапии до и после операции. Я не хирург, я врач терапевтической специальности — пульмонолог. Но когда идет речь о трансплантации легких, говорить об участии только хирургов невозможно. В таких случаях работает большая команда врачей. Пульмонологи готовят пациентов к операции, важна их роль

в постоперационном ведении больных. Нужно, чтобы мы все понимали, что трансплантация легких — не просто замена органа и начало новой жизни. Посттрансплантационная программа — это всегда большой объем терапии. Новые легкие — чужие, организм будет с ними бороться. Необходима под-

держка, которая обеспечит жизнь нового органа в организме нашего пациента, — постоянная иммуносупрессивная терапия. Так как иммуносупрессивная терапия понижает защитные силы, то нужна также профилактика самых разных инфекций: вирусных, бактериальных, грибковых и так далее.

С участием сотрудников нашего НИИ и НИИ скорой помощи имени Н. В. Склифосовского (руководители программы — академики А. Г. Чучалин и А. Ш. Хубутия) проведено более 30 трансплантаций легких.

— Каковы перспективы доступности трансплантации легких? В каких центрах в России проводится трансплантация?

— К сожалению, только в двух центрах Москвы. Первый — это команда сотрудников НИИ пульмонологии ФМБА России и НИИ скорой помощи имени Н. В. Склифосовского. Второй работает при ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В. И. Шумакова».

В настоящее время в листе ожидания трансплантации стоят десятки человек. Нельзя сказать, что трансплантационная программа покрывает все нужды. Но первые шаги сделаны, и они успешны. Ситуация меняется к лучшему.

— Есть ли у Вас время для любимых занятий вне работы?

— Для спорта: бега, горных и беговых лыж. В молодости имел спортивные разряды, но спортивную карьеру я серьезно не рассматривал. Для меня занятия спортом — поддержание формы, не более того. Среди моих коллег-врачей есть достаточно выдающиеся специалисты, которые бегают марафоны, занимаются такими сложнейшими видами спорта, как скалолазание, горные лыжи. Мне кажется, это очень важная составляющая нашей жизни.

Специально для *Доктор.Ру*
Елисова О. В.



Амиодарон-индуцированный экзогенный токсический альвеолит (анализ данных литературы и собственных наблюдений)

Г. П. Орлова, М. М. Илькович, Ю. В. Николаева, А. А. Сперанская

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова

Цель работы: улучшить диагностику и оптимизировать тактику лечения амиодарон-индуцированного экзогенного токсического альвеолита («амиодаронового легкого»).

Основные положения. В статье приводятся анализ литературных данных и оценка материала собственных 17 наблюдений. Больным проводили комплексное обследование, включавшее КТ органов грудной клетки, комплексное исследование внешнего дыхания, эхокардиографию. Представлен клинический случай, демонстрирующий трудности диагностики и лечения «амиодаронового легкого».

Заключение. При подозрении на «амиодароновое легкое» дифференциальную диагностику следует проводить между данным заболеванием и патологиями сердечно-сосудистой системы, неопластическими процессами и другими интерстициальными болезнями легких.

Ключевые слова: амиодарон, экзогенный токсический альвеолит, компьютерная томография, диагностика, лечение.

Amiodarone-Induced Alveolitis: Analysis of Publications and Authors' Observations

G. P. Orlova, M. M. Il'kovich, Yu. V. Nikolaeva, A. A. Speranskaya

I. P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University

Objective of the Paper: To improve the diagnosis of and to optimize the treatment strategies for amiodarone-induced alveolitis (amiodarone lung).

Key Points: The article includes an analysis of literature data and an evaluation of 17 authors' own observations. Patients underwent a complex examination that included chest computed tomography, comprehensive pulmonary-function tests, and a Doppler echocardiography. The article also describes a clinical case, which illustrates the difficulties in diagnosing and treating amiodarone lung.

Conclusion: When amiodarone lung is suspected, the differential diagnosis should include cardiovascular diseases, neoplastic diseases and interstitial lung disease.

Keywords: amiodarone, amiodarone-induced alveolitis, computed tomography, diagnosis, treatment.

В настоящее время в мире используется более 30 000 лекарственных средств, и с каждым годом это число растет в геометрической прогрессии. Изучение нежелательных эффектов медикаментозных препаратов крайне актуально для врачей всех специальностей. В пульмонологии описано более 380 медикаментов, обладающих пневмотоксичностью [2]. Наибольшие трудности в диагностике лекарственных поражений легких возникают в тех случаях, когда симптомы пневмотоксического воздействия препарата существенно не отличаются от симптомов основного заболевания, для лечения которого назначен этот препарат (слабость, одышка, чувство нехватки воздуха и др.). В связи с этим особый интерес представляет препарат амиодарон, пневмотоксические проявления которого маскируются сердечно-сосудистой патологией.

Цель работы: улучшить диагностику и оптимизировать тактику лечения амиодарон-индуцированного экзогенного токсического альвеолита (АИЭТА) («амиодаронового легкого»), основываясь на данных литературы о пневмотоксичном действии данного препарата и на анализе собственных наблюдений.

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

Амиодарон является бензофурановым антиаритмическим лекарственным средством, применяемым для лечения желудочковых аритмий и фибрилляции предсердий. Препарат хорошо растворим в жирах и в большом количестве накапливается в жировой и мышечной тканях, а также в печени, легких и коже. Высокое содержание в амиодароне йода (37% молекулярной массы) обуславливает его токсическое воздействие на щитовидную железу. Период полувыведения составляет от 4 до 20 часов после однократного приема, при продолжительной терапии — в среднем около 2 месяцев и может длиться до полугода. Под воздействием системы цитохрома P450 амиодарон метаболизируется в печени в дезэтиламиодарон. Ни сам препарат, ни его метаболиты не могут быть удалены из организма с помощью диализа. Концентрация амиодарона в легочной ткани может в 100–500 раз превышать сывороточную концентрацию. Кроме того, клиренс амиодарона в ткани легкого очень медленный, и следы препарата могут выявляться в легких даже через год после прекращения лечения [13].

Илькович Михаил Михайлович — д. м. н., профессор, руководитель НКЦ интерстициальных и орфанных заболеваний легких, заведующий кафедрой пульмонологии факультета последипломного образования ГБОУ ВПО «Первый СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России. 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8. E-mail: mih.il'kovich@yandex.ru

Николаева Юлия Викторовна — младший научный сотрудник НКЦ интерстициальных и орфанных заболеваний легких ГБОУ ВПО «Первый СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России. 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8. E-mail: jut@yandex.ru

Орлова Галина Павловна — д. м. н., ведущий научный сотрудник НКЦ интерстициальных и орфанных заболеваний легких ГБОУ ВПО «Первый СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России. 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8. E-mail: galorlova@mail.ru

Сперанская Александра Анатольевна — д. м. н., доцент кафедры рентгенологии и радиационной медицины ГБОУ ВПО «Первый СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России. 197022, ул. Льва Толстого, д. 6–8, Санкт-Петербург. E-mail: a.spera@mail.ru

Амиодарон используется в клинической практике с 1960-х гг. Среди побочных эффектов этого препарата описаны гипо- и гиперфункция щитовидной железы (13–22% случаев), поражение печени (4–25%), неврологические расстройства (20–40%), поражение кожи, фотодерматоз (8–10%), пигментная кератопатия (91–100%), поражение легких (2–17%), расстройство со стороны ЖКТ (5%), брадикардия (1%). Однако, несмотря на внушительный список нежелательных побочных реакций, амиодарон до сих пор остается одним из самых эффективных антиаритмических препаратов как для экстренной помощи, так и для длительной терапии.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Впервые АИЭТА (в зарубежной литературе обозначается как амиодарон-индуцированная легочная токсичность) был описан в 1980 г. [10]. АИЭТА чаще встречается у мужчин [15]. По данным иностранных авторов, у пациентов, принимающих амиодарон в дозе 400 мг и более в сутки, частота встречаемости АИЭТА составляет 5–15%, в дозе менее 400 мг в сутки — около 1,6% [12, 15, 16]. Летальность от АИЭТА достигает 10–23% [5]. В связи с этим в настоящее время кардиологи используют дозы амиодарона 200 мг/сут и менее для уменьшения частоты токсических эффектов. Но даже такие дозы, несмотря на кажущуюся безопасность, могут приводить к развитию АИЭТА [5, 16]. В Японии минимально низкие дозы амиодарона используют в клинической практике с 1987 г. По данным исследования Y. Yamada и соавт. (2007), при многолетнем наблюдении 500 пациентов, длительно принимавших низкие (до 200 мг) дозы амиодарона, АИЭТА возникал в 4,2%, 7,8% и 10,6% случаев через 1, 3 и 5 лет соответственно [16]. Через год после приема амиодарона АИЭТА может развиваться у 1% больных [13].

Анализ литературных данных показал, что минимальной безопасной дозы амиодарона не существует. Вероятность развития АИЭТА растет с увеличением дозы и длительности терапии. Данное заболевание чаще развивается при приеме амиодарона в дозе 400 мг/сут и выше при продолжительности курса более 2 месяцев (6–12 месяцев), накоплении суммарной кумулятивной дозы более 100–150 г и превышении уровня дезэтиламиодарона в плазме крови. У пожилых людей (старше 60 лет) риск развития АИЭТА увеличивается в 3 раза каждые 10 лет по сравнению с людьми моложе 60 лет [9]. По данным иностранных исследователей, именно суточная доза, возраст более 60 лет и превышение плазменной концентрации дезэтиламиодарона являются независимыми факторами риска развития АИЭТА [5, 16]. Многие авторы указывают на значительное увеличение риска развития и тяжести течения заболевания при проведении кислородотерапии, особенно в сочетании с ИВЛ или оперативным вмешательством на органах грудной клетки [7]. Такие факторы риска, как ХОБЛ и другие заболевания легких, а также снижение диффузионной способности легких (ДСЛ) как минимум до 45% от должной величины до начала лечения, не влияют на частоту возникновения АИЭТА [5, 16].

ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ

Механизм повреждающего действия амиодарона до конца не изучен. Амиодарон и его метаболиты могут оказывать как прямое цитотоксическое воздействие, так и опосредованное — через активацию продукции свободных радикалов. Препарат ингибирует действие фосфолипазы А. Фосфолипиды накапливаются в виде пластинчатых телец, определяемых при электронной микроскопии, в липосомах

клеток легких (альвеолярных макрофагов, альвеолоцитов II типа) и в других тканях организма (рис. 1). Воздействие амиодарона и его метаболитов приводит также к митохондриальной дисфункции. По данным некоторых исследователей, на развитие АИЭТА влияет синергический эффект воздействия на индукцию апоптоза альвеолярных эпителиальных клеток амиодарона и ангиотензина II, концентрация которого увеличивается при сердечной недостаточности [14].

Типичная гистологическая картина при АИЭТА характеризуется гиперплазией альвеолоцитов II типа, утолщением межальвеолярных перегородок, клеточной инфильтрацией интерстиция и фиброзом. Патогномичным признаком заболевания являются пенистые альвеолярные макрофаги, содержащие два типа аномальных вакуолей, выявляемых при электронной микроскопии: 1) маленькие пустые вакуоли; 2) пластинчатые включения, представляющие собой крупные фаголизосомы, содержащие фосфолипиды и организованные в пластинчатые структуры (рис. 2). Такие включения, кроме макрофагов, могут содержаться в альвеолоцитах II порядка. Однако эти же включения можно найти у людей без признаков АИЭТА, длительно принимающих амиодарон, что укажет лишь на прием препарата и не сможет свидетельствовать о его токсичном воздействии на легочную ткань.

Рис. 1. Электронная микроскопия — толстоигольная биопсия легкого.

Примечание. Стрелки указывают на макрофаг с множественными пластинчатыми включениями [6]

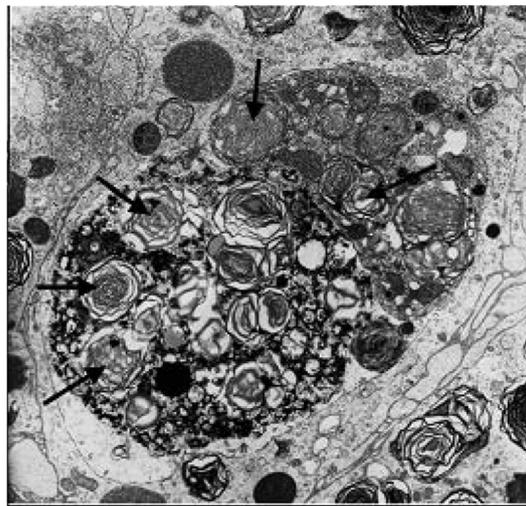
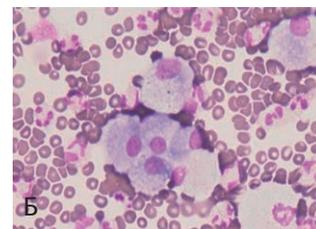
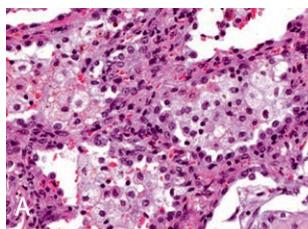


Рис. 2. Пенистые макрофаги.

Примечание. А — при неспецифической интерстициальной пневмонии, индуцированной амиодароном (URL: <http://pathhs.w5m54.ucsf.edu/overview/interstitial2a.html>),

Б — в жидкости бронхоальвеолярного лаважа при амиодарон-индуцированном экзогенном токсическом альвеолите [11]



Кроме наиболее часто (50% случаев) развивающегося экзогенного токсического альвеолита (ЭТА), амиодарон может вызывать острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), облитерирующий бронхиолит с организующейся пневмонией [7, 9, 15].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Наиболее часто АИЭТА начинается подостро или хронически. Обычно к этому времени пациент принимает амиодарон уже на протяжении нескольких месяцев или даже лет. Заболевание проявляется прогрессирующей одышкой, сухим кашлем, общим недомоганием, лихорадкой, редко — плевральными болями, снижением массы тела, крайне редко — кровохарканьем. Постепенное начало заболевания отмечают в двух третях случаев. Острое начало заболевания чаще всего связывают с развитием ОРДС после оперативных вмешательств у пациентов, принимавших амиодарон до операции или получивших его уже в послеоперационном периоде, а также при использовании йодсодержащих контрастных препаратов и высокого потока кислорода на фоне терапии амиодароном [7, 9]. Аускультативно определяются крепитирующие хрипы.

Рентгенологическая и компьютерно-томографическая картины характеризуются двусторонними, чаще несимметричными (более характерно поражение верхней доли правого легкого) интерстициальными или интерстициально-альвеолярными изменениями, затенениями легочной ткани по типу «матового стекла» в периферических отделах легких, утолщением плевры, уменьшением в объеме долей легких. В ряде случаев может определяться плевральный выпот. АИЭТА также проявляется одиночными или множественными очагами, имитирующими новообразование [6, 15]. Выявляемая в ряде случаев лимфаденопатия средостения самостоятельного значения для диагностики не имеет.

Лабораторные тесты неспецифичны. В клиническом анализе крови могут определяться лейкоцитоз, повышение СОЭ. В сыворотке наблюдаются, так же как и при других интерстициальных заболеваниях легких, повышенные уровни лактатдегидрогеназы, гликопротеина KL-6 (> 520 ед/мл) и альвеоломуцина (> 70 ед/мл) [1].

Комплексное функциональное исследование внешнего дыхания (КФВД) выявляет рестриктивные или смешанные нарушения, снижение ДСЛ. Уменьшение ДСЛ более чем на 15% от исходного уровня у пациента, принимающего амиодарон, является серьезным основанием для диагностики АИЭТА с чувствительностью 68–100% и со специфичностью 69–95% [9].

Сцинтиграфия легких с галлием уточняет наличие альвеолита и помогает при дифференциальной диагностике между АИЭТА и отеком легких, обусловленным прогрессирующей сердечной недостаточностью. Для исключения тромбоэмболии мелких ветвей легочной артерии выполняют перфузионную сцинтиграфию с технецием-99m.

Бронхоальвеолярный лаваж. Цитологическое исследование его жидкости позволяет сделать предположение о наличии экспозиции амиодарона, но является неспецифичным для диагностики АИЭТА. Клеточный состав ее вариабелен: могут выявляться лимфоцитоз (21% случаев), нейтрофилез (26%), смешанный клеточный состав (33%), норма (20%). Отношение CD4/CD8 при наличии экспозиции амиодарона в большинстве случаев ниже 1 и повышается после прекращения приема препарата [9]. Наиболее характерным для экспозиции является определение структурных изменений в

альвеолярных макрофагах (пенистых макрофагов, пластинчатых включений в цитоплазме), подтверждающих контакт с амиодароном.

Таким образом, клинические и рентгенологические проявления АИЭТА неспецифичны и могут наблюдаться при других интерстициальных заболеваниях легких. Следует также отметить, что дифференциальная диагностика инфильтративных и интерстициальных изменений в легочной ткани усложняется у пациентов с кардиальной патологией. Такие патологические состояния, как тромбоэмболия легочной артерии, поражение клапанов сердца, нарушение ритма сердца, прогрессирующая сердечная недостаточность, острый коронарный синдром и инфаркт миокарда, а также экстракардиальная патология (например, хроническая аспирация, ассоциированная с гастроэзофагеальным рефлюксом), могут давать сходные клиническую и рентгенологическую картины. Тщательный сбор анамнеза, уточнение длительности и дозы амиодарона, времени появления первых жалоб, экстрапульмональные проявления амиодароносовой токсичности (гипо- или гипертиреоз, фотосенсибилизация, поражение печени, тремор, атаксия, тошнота) позволяют заподозрить АИЭТА. Ухудшение самочувствия, наличие экстрапульмональных проявлений амиодароносовой токсичности и отсутствие других причин изменения самочувствия указывают на вероятность АИЭТА. Подтвердить диагноз поможет характерная гистологическая картина, клиническое улучшение на фоне отмены амиодарона и назначения системной кортикостероидной терапии.

ПРОГНОЗ

При АИЭТА летальность составляет 10–23%; при остром начале заболевания и при развитии ОРДС она может достигать 40–50%, несмотря на кортикостероидную терапию. При подостром или хроническом течении в 5–20% случаев заболевание прогрессирует даже после отмены препарата, а летальность достигает 10–33% [9, 12, 13].

ТЕРАПИЯ

Основой терапии АИЭТА является замена амиодарона другим кардиологическим препаратом. В связи с длительным периодом выведения амиодарона ухудшение течения заболевания может наблюдаться даже несмотря на отмену препарата. Целесообразно назначение системных ГКС, так как отмена амиодарона сама по себе редко дает положительную динамику. Дозы и продолжительность терапии ГКС определяются в зависимости от длительности приема амиодарона, характера рентгенологических и функциональных нарушений. ГКС назначают в дозе 40–60 мг/сут (0,5–1 мг/кг/сут) на срок 4–12 месяцев с постепенным снижением дозы [9, 15]. Описаны рецидивы АИЭТА при быстром снижении дозы системных ГКС. Их чаще наблюдают у пациентов с высоким ИМТ, что, вероятнее всего, связано с накоплением амиодарона в жировой ткани [8]. Рентгенологически положительную динамику отмечают со второго месяца лечения. По данным экспериментальных исследований на хомяках, витамин Е снижает повреждение легочной ткани от воздействия амиодарона путем снижения концентраций TGF- β 1 и гидроксипролина (повышающихся при АИЭТА), но не влияет на течение митохондриальной дисфункции [4]. Отмечен также положительный эффект при использовании Эсбриета (действующее вещество — пирфенидон) за 3 дня до воздействия амиодарона на модели АИЭТА у хомяков и во время воздействия препарата [3].

ПРОФИЛАКТИКА

Для профилактики АИЭТА необходимо проведение рентгенографии грудной клетки, спирографии и определение ДСЛ до начала лечения амиодароном и каждые 4–6 месяцев в дальнейшем. Снижение ДСЛ на 15–20% от исходного уровня может служить первым функциональным признаком АИЭТА: чувствительность при снижении ДСЛ до 10% и менее составляет 76% (95%-ный ДИ: 62–91%), специфичность — 64% (95%-ный ДИ: 58–69%) [9, 16]. Дополнительным методом диагностики АИЭТА до начала терапии может стать определение гликопротеина KL-6 в сыворотке крови.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Обследованы 17 пациентов с диагнозом АИЭТА в динамике через год после начала терапии. Все пациенты прекращали прием амиодарона и получали системные ГКС в дозе 20–30 мг/сут в пересчете на преднизолон с постепенным снижением дозы до 5–10 мг/сут в течение года. Среди обследованных больных преобладали мужчины (0,7 — 12 человек), 7 (0,4) из которых были экс-курильщиками, средний возраст на момент начала заболевания составлял 64 ± 6 лет. У всех пациентов имели место значимые сердечно-сосудистые патологии: нарушения ритма сердца — у 14 (0,8), тромбоэмболия ветвей легочной артерии — у 4 (0,2) инфаркт миокарда перенесли 5 (0,3) больных. Амиодарон в основном назначали для купирования пароксизмов фибрилляции предсердий, мерцательной аритмии или коррекции постоянной формы мерцательной аритмии. Длительность приема препарата была различна, медиана составляла 2 года, более половины пациентов принимали амиодарон от 1 года до 5 лет. Реже встречался более короткий срок приема препарата — 3–6 месяцев (у 2 пациентов — 0,12) и крайне длительный срок — более 16 лет (у 3 больных — 0,18). Средняя суточная доза амиодарона составляла 276 мг/сут (от 120 до 400 мг/сут).

Чаще заболевание развивалось постепенно (0,77 — у 13 пациентов), острое начало болезни наблюдалось в 4 случаях (0,2). В клинической картине преобладали явления дыхательной недостаточности I–III степеней (у всех больных). Почти 50% пациентов беспокоил сухой кашель (0,5); реже (0,18) отмечалась лихорадка на начальном этапе заболевания. Возникали также внелегочные проявления токсического действия амиодарона: гиперфункция щитовидной железы (0,18), сине-серое окрашивание кожных покровов (0,06).

На стадии установления диагноза на рентгенограммах органов грудной клетки определялось усиление интерстициального компонента легочного рисунка (более выраженное субплеврально, в базальных отделах). КТ органов грудной клетки выявляла изменения по типу «матового стекла» (у 41% пациентов), очаговые затенения (0,4), инфильтративные и инфильтратоподобные (0,3), фиброзные изменения (0,2), редко выявлялись лимфаденопатия до 3 см (0,12), незначительный односторонний плевральный выпот (0,12), тенденция к более выраженным изменениям с одной стороны (слева) (0,12). На фоне лечения положительная динамика в виде уменьшения протяженности и выраженности интерстициальных изменений, уменьшения и исчезновения очаговых и инфильтративных затенений проявлялась с частотой 0,77, отрицательная — с частотой 0,15, волнообразное течение — с частотой 0,08.

По данным КФВД, у пациентов выявляли значительное снижение ДСЛ при задержке дыхания (ДСЛзд) ($53 \pm 2,8\%$) при умеренном снижении остаточного объема легких (ООЛ) ($79 \pm 6,3\%$) без существенного изменения ЖЕЛ ($93 \pm 5,3\%$). На фоне лечения была зарегистрирована статистически зна-

чимая положительная динамика ДСЛзд ($p = 0,02$) (рис. 3). По данным ЭхоКГ, отметили расширение правых камер сердца, легочную гипертензию ($37 \pm 2,7$ мм рт. ст.)

Клинический случай

Интересным представляется пример волнообразного течения АИЭТА. Больной Р. 64 лет, житель г. Санкт-Петербурга, был направлен на консультацию в клинику пульмонологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова Минздрава России в апреле 2008 г. в связи с жалобами на длительно сохраняющийся сухой кашель, общее недомогание, субфебрилитет; значимой одышки, кровохарканья пациент не отмечал. Описанные выше симптомы возникли у него в середине марта 2008 г. после перенесенной ОРВИ.

Больному амбулаторно был проведен курс антибактериальной терапии. В связи с отсутствием эффекта от антибиотиков пациента проконсультировали в противотуберкулезном диспансере по месту жительства — данных о

Рис. 3. Показатели внешнего дыхания у больных амиодарон-индуцированным экзогенным токсическим альвеолитом в процессе лечения (1 год наблюдения).

Примечание. ОЕЛ — общая емкость легких, ЖЕЛ — жизненная емкость легких, ООЛ — остаточная емкость легких, ДСЛзд — диффузионная способность легких при задержке дыхания

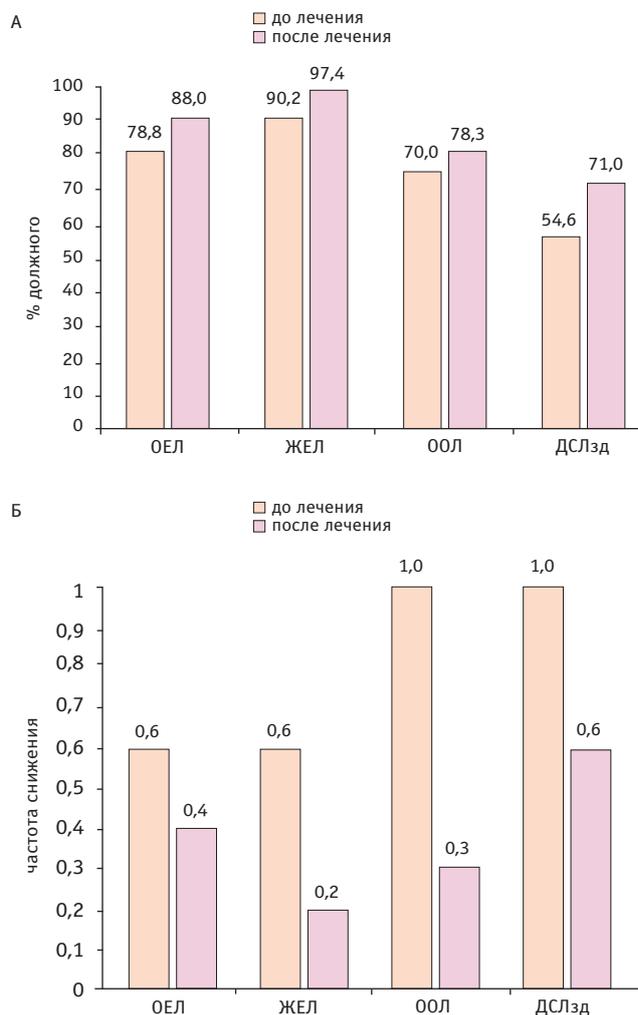


Рис. 4. Компьютерная томограмма органов грудной клетки больного Р. (данные авторов).

Примечание. А — до лечения в обоих легких выявлялись субплеврально расположенные разнокалиберные очаги от 2,7 до 5 мм в диаметре, более выраженные в средних и нижних отделах;

Б — положительная динамика на фоне лечения и нарастание изменений при снижении дозы глюкокортикостероидов;

В — при продолжающемся приеме амиодарона;

Г — выраженная положительная динамика после отмены амиодарона



туберкулезе легких получено не было. При аускультации выслушивались крепитирующие хрипы в нижних отделах легких с обеих сторон.

На рентгенограммах и КТ органов грудной клетки (июнь 2008 г.) в обоих легких выявлялись субплеврально расположенные разнокалиберные очаги от 2,7 до 5 мм в диаметре, более выраженные в средних и нижних отделах (рис. 4А). Протяженность поражения была более выражена в левом легком. В средостении определялись паратрахеальные (до 11 мм) и паравазальные (до 13 мм) лимфоузлы.

У пациента был заподозрен диссеминированный процесс в легких неясного генеза. С целью исключения неопластического поражения легочной ткани проводили фиброгастродуоденоскопию, фиброколоноскопию, УЗИ брюшной полости, предстательной железы, фибробронхоскопию — данных о вторичном (метастатическом) характере поражения легочной ткани получено не было.

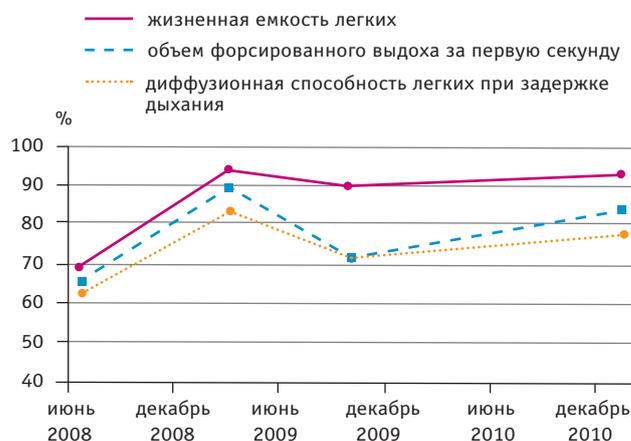
КФВД, проведенное в июне 2008 г., выявило значительно выраженные рестриктивные изменения показателей механики дыхания, сочетавшиеся со значительным ухудшением легочного газообмена в покое (ЖЕЛ составила 69% от должного, ДСЛзд — 63% от должного).

При ЭхоКГ (июнь 2008 г.) показатели сократительной способности миокарда, размеры правых отделов сердца, расчетное систолическое давление в легочной артерии (27 мм рт. ст.) были в пределах нормальных значений.

Характер рентгенологических изменений в легочной ткани не позволял исключить неинвазивную аденокарциному легких. Для гистологической верификации диагноза (08.07.2008) пациенту была выполнена видеоторакоскопическая биопсия правого легкого. При гистологическом исследовании биопсийного материала признаков опухолевого роста обнаружено не было, определялись утолщение и фиброз межальвеолярных перегородок, очаги рыхлой лимфоцитарной инфильтрации, единичные скопления макрофагов в альвеолах.

На основании комплекса исследований пациенту был установлен диагноз идиопатического фиброзирующего альвеолита, назначен метилпреднизолон по 4 таблетки (20 мг в пересчете на преднизолон) в сутки с постепенным снижением дозы препарата в сочетании с сопутствующей терапией (пентоксифиллином, спиронолактоном, кальцием в сочетании с витамином Д₃, нандролоном, калия и магния аспарагинатом). Была рекомендована консультация кардиолога для коррекции кардиальной терапии, отмены амиодарона, однако пациент продолжил принимать препарат.

Рис. 5. Динамика изменений показателей внешнего дыхания больного Р. за 2008–2010 гг., % (данные авторов)



Из анамнеза жизни больного известно, что с 2002 г. ему был установлен диагноз пароксизмальной формы мерцательной аритмии, однако лечения пациент не получал. С 2005 г. его стали беспокоить приступы аритмии 1–2 раза в месяц, по поводу чего больному назначали β-блокаторы, однако положительной клинической динамики достигнуто не было. С 2006 г. для коррекции аритмии пациенту был назначен амиодарон в дозе 400 мг (2 таблетки) в сутки 5 дней в неделю. Пациент по профессии инженер, профессиональной вредности не было, никогда не курил. Наследственность по заболеваниям органов дыхания не отягощена. Аллергологический анамнез без особенностей.

При контрольном обследовании через 7–8 месяцев (февраль 2009 г.) на фоне приема 12 мг метилпреднизолона (15 мг в пересчете на преднизолон) в сутки самочувствие пациента оставалось удовлетворительным, лихорадки, одышки не было, сохранялись крепитирующие хрипы в нижних отделах легких. По данным КФВД (рис. 5), наблюдалась положительная динамика: общая емкость легких (ОЕЛ) увеличилась на 1,3 л, ЖЕЛ — на 1,07 л, ДСЛзд — на 21% от должного. Пациенту было рекомендовано продолжить снижение дозы метилпреднизолона по схеме до 12 мг через день. В сентябре 2009 г. самочувствие пациента оставалось стабильным, однако на контрольной КТ, несмотря на положительную динамику субплеврально расположенных

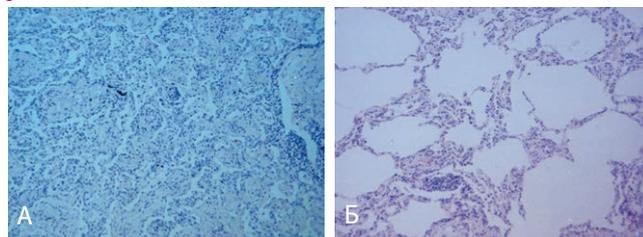
очаговых затенений (исчезновение, местами трансформация в фиброз), были выявлены новые, ранее не определявшиеся участки уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» в верхних и средних легочных полях (рис. 4Б). Амiodарон был заменен на пропафенон, пациент продолжал снижение дозы ГКС. К ноябрю 2009 г. изменения в легких, выявляемые при КТ, значительно возросли: появилось множество тяжистых линейных, очаговых и инфильтратоподобных уплотнений, более выраженных в периферических отделах (рис. 4В).

Учитывая длительный прием амiodарона в анамнезе, отрицательную динамику изменений по КТ на фоне снижения дозы ГКС и продолжения приема амiodарона, больной был расценен как пациент с АИЭТА («амiodароновым легким»). При пересмотре гистологических препаратов материала биопсии легкого выявлена картина организуемой пневмонии и облитерирующего альвеолита (рис. б). Доза метилпреднизолона была увеличена до 16 мг (20 мг в пересчете на преднизолон) через день. При контрольном обследовании через 6 месяцев, в апреле 2010 г., наблюдалась положительная динамика по результатам КТ (сохранялось незначительное усиление периферического легочного интерстиция в субплевральных отделах с обеих сторон, там где ранее выявлялись участки уплотнения легочной ткани) (рис. 4Г).

Таким образом, некоторая положительная динамика, достигнутая на фоне назначения системных ГКС, отмеченная в начале терапии, сменилась значимым ухудшением на фоне продолжающегося приема амiodарона и снижения дозы ГКС. Даже отмена амiodарона на фоне небольшой дозы метилпреднизолона не предотвратила прогрессию заболева-

Рис. 6. Биопсия легкого больного Р. (архив Первого «Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова, фото — И. С. Платонова).

Примечание. А — организуемая пневмония, Б — облитерирующий альвеолит



ния, что было обусловлено длительным периодом кумулятивного эффекта амiodарона. Представленная история болезни свидетельствует о трудностях диагностики и лечения ЭТА («амiodароновое легкое»).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Медикаментозный экзогенный токсический альвеолит является диагнозом исключения. При подозрении на «амiodароновое легкое» дифференциальную диагностику следует проводить между данным заболеванием и патологиями сердечно-сосудистой системы, неопластическими процессами и другими интерстициальными болезнями легких. Тщательный сбор анамнеза у пациентов с интерстициальной патологией легких позволяет заподозрить токсическое влияние лекарственных средств.

ЛИТЕРАТУРА

1. Орлова Г. П., Суркова Е. А. Маркеры активности экзогенных альвеолитов // Сборник трудов Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы экологозависимых и профессиональных респираторных заболеваний». Ростов н/Д, 2014. С. 86–88.
2. Byrd R. P. Jr., Roy T. M. Drug-Induced Pulmonary Toxicity. URL: <http://emedicine.medscape.com/article/1343451-overview> (дата обращения — 08.05.2015).
3. Card J. W., Racz W. J., Brien J. F., Margolin S. B. et al. Differential effects of pirfenidone on acute pulmonary injury and ensuing fibrosis in the hamster model of amiodarone-induced pulmonary toxicity // *Toxicol. Sci.* 2003. Vol. 75. N 1. P. 169–180.
4. Card J. W., Racz W. J., Brien J. F., Massey T. E. Attenuation of amiodarone-induced pulmonary fibrosis by vitamin E is associated with suppression of transforming growth factor-beta1 gene expression but not prevention of mitochondrial dysfunction // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2003. Vol. 304. N 1. P. 277–283.
5. Ernawati D. K., Stafford L., Hughes J. D. Amiodarone-induced pulmonary toxicity // *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2008. Vol. 66. N 1. P. 82–87.
6. Jarand J., Lee A., Leigh R. Teaching Case Report: Amiodaronoma: an unusual form of amiodarone-induced pulmonary toxicity // *CMAJ.* 2007. Vol. 176. N 10. P. 1411–1413.
7. Kamatovskaia L. V., Festic E., Gajic O., Carter R. E. et al. Prehospital amiodarone may increase the incidence of acute respiratory distress syndrome among patients at risk // *J. Crit. Care.* 2012. Vol. 27. N 5. P. 447–453.

8. Okayasu K., Takeda Y., Kojima J., Yoshizawa A. et al. Amiodarone pulmonary toxicity: a patient with three recurrences of pulmonary toxicity and consideration of the probable risk of relapse // *Intern. Med.* 2006. Vol. 45. N 22. P. 1303–1307.
9. Papiris S. A., Triantafyllidou C., Kolilekas L., Markoulaki D. et al. Amiodarone: review of pulmonary effects and toxicity // *Drug. Saf.* 2010. Vol. 33. N 7. P. 539–558.
10. Rotmensch H. H., Liron M., Tupilski M., Laniado S. et al. Possible association of pneumonitis with amiodarone therapy // *Am. Heart J.* 1980. Vol. 100. N 3. P. 412–413.
11. Sato N., Kojima K., Horio Y., Goto E. et al. Successful treatment of severe amiodarone pulmonary toxicity with polymyxin B-immobilized fiber column direct hemoperfusion // *Chest.* 2013. Vol. 143. N 4. P. 1146–1150.
12. Schwaiblmair M., Berghaus T., Haeckel T., Wagner T. et al. Amiodarone-induced pulmonary toxicity: an under-recognized and severe adverse effect? // *Clin. Res. Cardiol.* 2010. Vol. 99. N 11. P. 693–700.
13. Tanawuttiwat T., Harindhanavudhi T., Hanif S., Sahloul M. Z. Amiodarone-induced alveolar haemorrhage: a rare complication of a common medication // *Heart Lung Circ.* 2010. Vol. 19. N 7. P. 435–437.
14. Van Cott T. E., Yehle K. S., DeCrane S. K., Thorton J. R. Amiodarone-induced pulmonary toxicity: case study with syndrome analysis // *Heart Lung.* 2013. Vol. 42. N 4. P. 262–266.
15. Wolkove N., Baltzan M. Amiodarone pulmonary toxicity // *Can. Respir. J.* 2009. Vol. 16. N 2. P. 43–48.
16. Yamada Y., Shiga T., Matsuda N., Hagiwara N. et al. Incidence and predictors of pulmonary toxicity in Japanese patients receiving low-dose amiodarone // *Circ. J.* 2007. Vol. 71. N 10. P. 1610–1616. 

Библиографическая ссылка:

Орлова Г. П., Илькович М. М., Николаева Ю. В., Сперанская А. А. Амiodарон-индуцированный экзогенный токсический альвеолит (анализ данных литературы и собственных наблюдений) // Доктор.Ру. Терапия. Заболевания органов дыхания. Клиническая медицина сна. 2015. № 3 (104) — № 4 (105). С. 44–49.

Комбинированное отхаркивающее средство в лечении больных внебольничной пневмонией

Т. Ш. Бетанели^{1,2}, И. Л. Давыдкин², А. М. Осадчук², С. П. Кривова², О. В. Ушмодина¹

¹ Самарский городской пульмонологический центр

² Самарский государственный медицинский университет

Цель исследования: оценка возможностей и эффективности применения комбинированного муколитического и бронхолитического препарата в терапии среднетяжелой внебольничной пневмонии (ВП).

Материалы и методы. В отделении экстренной пульмонологии Самарского городского пульмонологического центра были обследованы 65 больных ВП средней степени тяжести. Контрольную группу составили 32 пациента, которым проводили стандартную терапию ВП, 33 пациента дополнительно получали комбинированный препарат с бромгексином, гвайфенезином, сальбутамолом, левоментолом (БГСЛ) Джосет® (Юник Фармасьютикал Лабораториз, Индия), который они принимали в течение 6–8 дней в рекомендованной дозировке.

Результаты. Облегчение откашливания наступало в первые сутки приема препарата БГСЛ. Все пациенты на 2–3-и сутки приема отметили облегчение отхождения мокроты, быстрое улучшение клинической картины заболевания, уменьшение частоты и интенсивности кашля. На фоне терапии сроки пребывания больных в стационаре сократились на 1,2–1,4 суток.

Заключение. Терапия пациентов с ВП должна обязательно учитывать патогенетические механизмы заболевания и воздействовать на все из них. Эффективным способом реализации этого положения является назначение комбинированного препарата с бронхолитическим и муколитическим действием.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, муколитическая терапия.

Use of Combined Expectorant in Treating Patients with Community-Acquired Pneumonia

T. Sh. Betaneli^{1,2}, I. L. Davydkin², A. M. Osadchuk², S. P. Krivova², O. V. Ushmodina¹

¹ Samara City Pulmonology Center

² Samara State Medical University

Study Objective: To assess the feasibility and efficacy of a combined mucolytic/bronchodilator medication in treating moderate-to-severe community-acquired pneumonia (CAP).

Materials and Methods: A total of 65 patients with moderate CAP were examined in the Division of Emergency Pulmonology, Samara City Pulmonology Center. The control group included 32 patients who received conventional treatment for CAP. The other 33 patients received a combination medication, containing bromhexine, guaifenesin, salbutamol, and levomenthol Jocet® (Unique Pharmaceutical Laboratories, India), as an add-on to conventional treatment. This combination medication was taken for 6–8 days at the recommended dose.

Results: After 2–3 days of treatment with Jocet, all patients reported better expectoration, a rapid improvement in the clinical symptoms, and a reduced cough frequency and intensity. This therapy also reduced the length of hospitalization by 1.2–1.4 days.

Conclusion: For patients with CAP, treatment should always be pathogenesis-oriented and target all pathogenic pathways. An effective way to implement this approach is to use a combined bronchodilator/mucolytic medication.

Keywords: community-acquired pneumonia, mucolytic therapy.

Внебольничная пневмония (ВП), несмотря на большой и обоснованный интерес пульмологов, терапевтов, специалистов по антибактериальной терапии и врачей отделений интенсивной терапии, остается одной из ключевых проблем современной пульмонологии. Заболеваемость ВП в Европе колеблется от 2 до 15 случаев на 1000 человек в год [11], в России — 4 случая на 1000 человек в год среди лиц старше 18 лет [8]. В Самарский городской пульмонологический центр ежегодно госпитализируется более 1200 пациентов с ВП, из них около 18–20% «проходят» через отделение реанимации и интенсивной терапии. Поэтому вопрос о рациональной терапии больных ВП остается острым до сих пор.

Акцент делается на применение рациональной этиотропной антибактериальной терапии, в том числе на ступенчатую (step-down) тактику использования антибактериальных

препаратов при тяжелой ВП и на методы интенсификации терапии. Подходы к назначению антибиотиков разработаны и хорошо освещены в литературе [8, 11, 12]. Больные ВП, госпитализированные в стационар, особенно в отделения интенсивной терапии, нуждаются и в проведении патогенетической и поддерживающей терапии, которая включает растворы, электролиты, специализированное питание, бронхолитики, отхаркивающие препараты [1, 2, 7–9]. При ВП развивается мукостаз в слизистой бронхиального дерева, который сопровождается отеком, гиперсекрецией слизи, мукоцилиарной недостаточностью, что формирует порочный круг, ухудшая и удлиняя процессы санации бронхиального дерева, затрудняя выведение секрета, и приводит к персистенции инфекции, поддерживает воспалительный процесс в легких [1, 4, 11, 13]. Возникающий при этом малопродуктивный неэффективный

Бетанели Тенгиз Шотович — к. м. н., заведующий отделением экстренной пульмонологии Самарского городского пульмонологического центра ГБОУ ВПО СамГМУ Минздрава России; доцент кафедры госпитальной терапии с курсом трансфузиологии ГБОУ ВПО СамГМУ Минздрава России. 443086, г. Самара, пр-т Карла Маркса, д. 165 Б. E-mail: tengiz-betaneli@rambler.ru

Давыдкин Игорь Леонидович — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии с курсом трансфузиологии ГБОУ ВПО СамГМУ Минздрава России. 443086, г. Самара, пр-т Карла Маркса, д. 165 Б. E-mail: doctor.ru@rusmg.ru

Кривова Светлана Петровна — к. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии с курсом трансфузиологии ГБОУ ВПО СамГМУ Минздрава России. 443086, г. Самара, пр-т Карла Маркса, д. 165 Б. E-mail: doctor.ru@rusmg.ru

Осадчук Алексей Михайлович — д. м. н., профессор кафедры госпитальной терапии с курсом трансфузиологии ГБОУ ВПО СамГМУ Минздрава России. 443086, г. Самара, пр-т Карла Маркса, д. 165 Б. E-mail: doctor.ru@rusmg.ru

Ушмодина Оксана Валентиновна — врач-ординатор отделения экстренной пульмонологии Самарского городского пульмонологического центра ГБОУ ВПО СамГМУ Минздрава России. 443056, г. Самара, ул. Мичурина, д. 125. E-mail: tengiz-betaneli@rambler.ru

(сухой) кашель значительно ухудшает состояние и качество жизни пациента, удлиняет время выздоровления (*рис.*) [9, 10].

Вопрос применения отхаркивающих средств при ВП нечасто обсуждается в статьях и руководствах по пульмонологии, но, очевидно, нуждается в изучении [10, 13].

Все группы основных отхаркивающих средств обладают главным образом муколитическими свойствами, при этом не оказывая прямого бронхорасширяющего и противовоспалительного действия [3, 6]. Между тем наличие трудноотделяемой, вязкой бронхиальной слизи требует назначения средств, снижающих вязкость, поверхностное натяжение и адгезивные свойства мокроты, стимулирующих секрецию жидкостной (серозной) составляющей секрета бронхиальных желез, а также стимулирующих функцию мерцательного эпителия бронхов [3–5]. Применение муколитиков в сочетании с бронхолитиками обеспечивает потенцирование терапевтического эффекта за счет кооперативного воздействия на основные патогенетические механизмы [5].

Целью нашего исследования была оценка эффективности применения комбинированного муколитического и бронхолитического препарата в терапии среднетяжелой ВП, требующей госпитализации. Выбор препарата был обусловлен необходимостью обеспечения противовоспалительного, муколитического и бронхорасширяющего эффектов, поэтому мы применяли препарат с бромгексином, гвайфенезином, сальбутамолом, левоментолом (БГСЛ) Джосет® (Юник Фармасьютикал Лабораториз, Индия) в стандартных, рекомендованных производителем дозировках.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На базе кафедры госпитальной терапии Самарского государственного медицинского университета в отделении экстренной пульмонологии Самарского городского пульмонологического центра было проведено обследование 65 больных ВП. Контрольную группу составили 32 пациента, которым проводили стандартную терапию ВП (антибиотики, бромгексин, дезинтоксикационная терапия), 33-м больным в дополнение к стандартному лечению назначали комбинированный препарат БГСЛ. Все больные имели ВП средней степени тяжести.

Учитывалось наличие короткодействующего β_2 -агониста в составе препарата, поэтому в исследование включали пациентов без указаний в анамнезе на сердечно-сосудистую патологию. Средний возраст в группах был сопоставим: в основной — 49,8 года, в контрольной — 49,6 года. Продолжительность приема БГСЛ составляла 6–8 дней. Препарат назначали пациентам по 10 мл 3 раза в сутки с первого дня поступления в стационар.

Разовая доза (10 мл) препарата включала:

- 2,0 мг сальбутамола;
- 4,0 мг бромгексина гидрохлорида;
- 100 мг гвайфенезина;
- 1,0 мг ментола (левоментола);

Такая комбинация препарата позволяет решить задачу комплексного воздействия на основные патогенетические механизмы развития мукостаза при ВП [5].

Сальбутамол — селективный β_2 -адреномиметик, он эффективно купирует и предупреждает бронхоспазм.

Бромгексин, являясь секретолитическим агентом, обеспечивает деполимеризацию мукопротеиновых и мукополисахаридных полимерных молекул, уменьшая вязкость мокроты, улучшает реологические свойства бронхолегочного секрета, его скольжение по эпителию и выделение мокроты из дыхательных путей, стимулирует мукоцилиарный клиренс

Рис. Взаимосвязь продуктивного/непродуктивного и влажного/сухого кашля [10].

Примечание. БС — бронхиальный секрет



и выработку эндогенного сурфактанта, обеспечивающего стабильность альвеолярных клеток в процессе дыхания, и оказывает таким образом отхаркивающее и противокашлевое действия.

Гвайфенезин стимулирует секреторные клетки слизистой оболочки бронхов, вырабатывающие нейтральные полисахариды, увеличивая серозный компонент бронхиального секрета, деполимеризует кислые мукополисахариды, снижает поверхностное натяжение и вязкость мокроты, увеличивает ее объем, активирует цилиарный аппарат бронхов, облегчает удаление мокроты и способствует переходу непродуктивного кашля в продуктивный.

Левоментол оказывает спазмолитическое действие, мягко стимулирует секрецию бронхиальных желез, обладает антисептическими свойствами и уменьшает раздражение слизистой оболочки дыхательных путей.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Переносимость БГСЛ у всех пациентов была хорошей, не отмечено никаких побочных действий или явлений непереносимости. Облегчение отхождения мокроты наступало в первые сутки приема препарата. Клинический эффект выражался в улучшении отхождения мокроты, которое отметили все пациенты на 2–3-и сутки приема, быстрое улучшение клинической картины заболевания. Следует отметить, что у 3 больных на 4–5-е сутки приема БГСЛ возникла тахикардия, однако после снижения дозы до 5 мл 3 раза в сутки она исчезла. Мы связываем этот эффект с наличием β_2 -агониста в составе препарата, что подчеркивает необходимость тщательного сбора анамнеза и аккуратного назначения БГСЛ пациентам пожилого возраста и при сопутствующей сердечно-сосудистой патологии. Все пациенты, получавшие комбини-

рованный бронхо- и муколитик, отметили также уменьшение частоты и интенсивности кашля. Самым главным результатом терапии данным препаратом мы считаем сокращение сроков пребывания больных в стационаре на 1,2–1,4 суток — при стандартной терапии средний койко-день составил 11,4 к/дня, а на фоне приема исследуемого препарата — 10 к/дней.

При лечении пациентов с ВП нужно обязательно учитывать ряд патогенетических механизмов заболевания и воздействовать на все из них. Выбор активных компонентов, включенных в состав комбинированных препаратов, определяется необходимостью влияния на различные звенья патогенеза мукостаза, что потенцирует терапевтическую эффективность.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. При использовании препарата с бромгексином, гвайфенезином, сальбутамолом, левоментолом при внебольничной пневмонии удается добиться облегчения отхождения мокроты, быстрого улучшения клинической картины заболевания, уменьшения частоты и интенсивности кашля.
2. Применение комбинированного бронхо- и муколитика позволяет сократить длительность пребывания пациентов в стационаре при ВП.
3. Больным ВП без проблем с сердечно-сосудистой системой, с признаками бронхообструкции и при неэффективном кашле рекомендуется включать в схему лечения комбинированный бронхо- и муколитик. Дальнейшие исследования позволят определить его место в лечебных схемах, оценить возможные фармакоэкономические преимущества использования комбинированных препаратов с бронхо- и муколитическим эффектом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авдеев С. Н. Осложнения внебольничной пневмонии // Пневмония / Под ред. А. Г. Чучалина, А. И. Синопальникова, Н. Е. Чернеховской. М.: Экономика и информатика, 2002. С. 134–181.
2. Авдеев С. Н., Баймаканова Г. Е., Зубаирова П. А. Эффективность терапии карбоцистеином при обострении хронической обструктивной болезни легких // Пульмонология. 2012. № 6. С. 96–102.
3. Вахитов Х. М., Пикуза О. И., Ибрагимова Ж. Р. Изучение клинической эффективности и безопасности комбинированной терапии кашля при остром бронхите у детей // Практик. медицина. 2013. № 5 (74). С. 174–177.
4. Зайцева О. В. Рациональный выбор муколитической терапии в лечении болезней органов дыхания у детей // Рус. мед. журн. 2009. Т. 17. № 19. С. 1217–1222.

5. Заплатников А. Л., Гирина А. А., Коройд Н. В., Коровина Н. А. и др. Острый бронхит в практике врача-педиатра: современные возможности эффективной терапии // Педиатрия. 2014. № 2. С. 91–95.
6. Клиническая фармакология и фармакотерапия / Под ред. В. Г. Кукеса, А. К. Стародубцева. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. 828 с.
7. Клячкина И. Л., Рыбаченко В. В., Кнорринг Г. Ю., Воронина Е. В. Опыт и перспективы системной энзимотерапии при лечении заболеваний дыхательных путей // Доктор.Ру. 2006. № 2. С. 31–35.
8. Никонова Е. В., Чучалин А. Г., Черняев А. Л. Пневмонии: эпидемиология, классификация, клинико-диагностические аспекты // Рус. мед. журн. 1997. Т. 5. № 17. С. 1095–1099.

9. Синопальников, А. И. Клячкина И. Л. Кашель. М.: Медицинское информационное агентство, 2013. 162 с.
10. Чучалин А. Г., Абросимов В. Н. Кашель. Рязань, 2002. 103 с.
11. Чучалин А. Г., Синопальников А. И., Козлов Р. С., Тюрин И. Е. и др. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. Пособие для врачей. М.: Российское респираторное общество; Межрегиональная ассоциация по клинической

- микробиологии и антимикробной химиотерапии, 2010. 106 с.
12. Чучалин А. Г., Синопальников А. И., Яковлев С. В. и др. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. Пособие для врачей. Смоленск, 2003. 53 с.
13. Örtqvist Å. Treatment of community-acquired lower respiratory tract infections in adults // Eur. Respir. J. 2002. Vol. 20. Suppl. 36. P. S40–53. ■

Библиографическая ссылка:

Бетанели Т. Ш., Давыдкин И. Л., Осадчук А. М., Кривова С. П., Ушмодина О. В. Комбинированное отхаркивающее средство в лечении больных внебольничной пневмонией // Доктор.Ру. Терапия. Заболевания органов дыхания. Клиническая медицина сна. 2015. № 3 (104) — № 4 (105). С. 50–53.

Оценка качества жизни у пациентов с экзогенным аллергическим альвеолитом

И. В. Сивокозов, В. В. Романов, Е. И. Шмелёв

Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза, г. Москва

Цель исследования: оценить качество жизни (КЖ) у пациентов с экзогенным аллергическим альвеолитом (ЭАА) и определить его взаимосвязь с различными проявлениями болезни.

Дизайн: ретроспективное исследование.

Материалы и методы. У 32 пациентов с подтвержденным диагнозом ЭАА проводили оценку КЖ с помощью респираторного опросника госпиталя Святого Георгия (St. George's Respiratory Questionnaire, SGRQ). Учитывали пол и возраст каждого пациента, продолжительность болезни в неделях от момента появления первых симптомов/рентгенологических изменений, показатели ФВД и диффузионной способности легких.

Результаты. Выявлено статистически значимое возрастание негативного воздействия болезни на КЖ пациентов как по суммарной шкале (при сравнении острого течения болезни с хроническим), так и по шкале симптомов (при переходе болезни от подострого течения к хроническому) ($p < 0,05$). Определена корреляция значений шкалы симптомов опросника SGRQ и показателей ФВД и диффузионной способности легких. Статистически значимой связи показателей КЖ и длительности болезни, а также возраста отмечено не было.

Заключение. Продемонстрировано негативное влияние болезни на КЖ пациентов с ЭАА.

Ключевые слова: интерстициальные заболевания легких, респираторный опросник госпиталя Святого Георгия, экзогенный аллергический альвеолит.

Quality-of-Life Assessment in Patients with Extrinsic Allergic Alveolitis

I. V. Sivokozov, V. V. Romanov, E. I. Shmelev

Central Tuberculosis Research Institute, Moscow

Study Objective: To assess the quality of life (QoL) in patients with extrinsic allergic alveolitis (EAA) and to identify the relationship between QoL and different manifestations of this condition.

Study Design: This was a retrospective study.

Materials and Methods: Quality of life was assessed in 32 patients with confirmed EAA, using the St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ). The following parameters were recorded and used in the analysis: patients' sex and age, the duration of the disease (in weeks) from the onset of the first symptoms/X-ray changes, PFT results and diffusing capacity of the lung.

Study Results: The study showed that in chronic patients QoL was more significantly affected by the disease than in acute patients (as assessed by the total score) or subacute patients (as assessed by the symptom score) ($p < 0.05$). It also demonstrated a correlation between the SGRQ symptom score, on the one hand, and PFT results and diffusing capacity of the lung, on the other. No statistically significant correlation was seen between QoL and disease duration or patient age.

Conclusion: The study showed that EAA deteriorates patients' QoL.

Keywords: interstitial lung disease, St. George's Respiratory Questionnaire, hypersensitivity pneumonitis.

Экзогенный аллергический альвеолит (ЭАА) — одно из диффузных заболеваний легких, развивающееся в ответ на контакт респираторной системы с различ-

ными аллергенами. Спектр таких аллергенов крайне широк и включает в себя как инфекционных агентов (бактерии, споры грибов), так и неинфекционных (шерсть животных,

Сивокозов Илья Владимирович — научный сотрудник, врач отделения дифференциальной диагностики ФГБНУ ЦНИИТ. 107564, г. Москва, Яузская аллея, д. 2. E-mail: sivokozov@bronchology.ru

Романов Владимир Викторович — д. м. н., профессор, заведующий отделением дифференциальной диагностики ФГБНУ ЦНИИТ. 107564, г. Москва, Яузская аллея, д. 2. E-mail: romanov@internets.ru

Шмелёв Евгений Иванович — д. м. н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, руководитель отдела дифференциальной диагностики туберкулеза и экстракорпоральных методов лечения ФГБНУ ЦНИИТ. 107564, г. Москва, Яузская аллея, д. 2. E-mail: eishmelev@mail.ru

аэрозоли и пр.). Во многих случаях установить этиологический фактор не представляется возможным, особенно при длительном течении болезни, когда контакт с аллергеном уже прекратился либо снизился, а само заболевание приняло подострый или хронический характер.

Как правило, ЭАА распознают несвоевременно, частота диагностических ошибок при этой нозологии может превышать 50% [1]. При длительном, постепенном развитии болезни, неспецифичности ее проявлений происходит хронизация процесса, и зачастую крайне сложно отличить далеко зашедший, фиброзирующий вариант ЭАА от истинной идиопатической интерстициальной пневмонии.

Безусловно, наличие серьезных нарушений вентиляционной и газообменной функций у таких пациентов значительно влияет на качество их жизни (КЖ). Вместе с тем данные о характере изменений КЖ у этой группы пациентов крайне скудны и противоречивы.

Цель исследования: изучить КЖ пациентов с ЭАА и оценить его взаимосвязь с различными проявлениями болезни.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были последовательно включены 32 пациента с морфологически верифицированным диагнозом ЭАА, находившиеся на стационарном лечении в Центральном научно-исследовательском институте туберкулеза. Среди них было 24 женщины и 8 мужчин. Длительность заболевания от момента выявления до верификации — в среднем $257,1 \pm 230,3$ недели. Большинство пациентов (20 человек) имели хроническое течение болезни, 6 — острое, 6 — подострое. Характеристики больных каждой из подгрупп представлены в таблице 1.

Все пациенты заполняли валидированные русскоязычные версии респираторного опросника госпиталя Святого Георгия (St. George's Respiratory Questionnaire, SGRQ) [4] до начала терапии основного заболевания. Учитывали пол и возраст каждого пациента, продолжительность болезни в неделях от момента появления первых симптомов/рентгенологических изменений, показатели ФВД и диффузионной способности легких.

Все данные, полученные в ходе исследования, были внесены в электронную индивидуальную регистрационную карту, разработанную в среде системы управления базами данных MS Access. Статистический анализ данных проводили в среде MS Excel, а также программного пакета Statistica, согласно заранее разработанному плану статистического анализа, с использованием инструментов описательной статистики, непараметрических методов сравнения при малом объеме анализируемой выборки (методы Крускалла — Уоллиса, Манна — Уитни и др.). При проверке ключевых результатов в рамках исследования обязательно проводили анализ доказательной силы гипотезы, граничным критерием силы гипотезы был выбран уровень 0,8. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Был проведен анализ шкал КЖ опросника SGRQ как для общей популяции в целом, так и для подгрупп с разным течением болезни (табл. 2).

По результатам анализа данных параметрическими методами, статистически значимых различий между подгруппами и полами в отношении показателей КЖ выявлено не было. Отмечена тенденция к ухудшению КЖ по всем шкалам по мере хронизации процесса, однако данная закономерность не достигла статистической значимости. В связи с ограниченным объемом выборки в качестве дополнения к параметрическим методам оценки мы применяли непараметрические, в результате чего было выявлено статистически значимое различие между группами пациентов с острым и хроническим течением болезни по шкале «Сумма» (тест Манна — Уитни, $p = 0,006$), а также между группами пациентов с подострым и хроническим течением болезни по шкале «Симптомы» (тест Манна — Уитни, $p = 0,003$).

Мы также выполнили корреляционный анализ взаимосвязи значений шкал опросника SGRQ и различных параметров заболевания. С учетом ограниченного числа пациентов, включенных в исследование, анализ данных проводился для общей выборки (табл. 3).

Таблица 1

Характеристики пациентов с разным течением экзогенного аллергического альвеолита

| Характеристики | Течение заболевания | | |
|---|------------------------|-----------------------------|----------------------|
| | Острое (n = 6) | Подострое (n = 6) | Хроническое (n = 20) |
| Пол, м/ж | 4/2 | 0/6 | 4/16 |
| Возраст, лет | $38,7 \pm 9,6^{\#}$ | $48,7 \pm 10,3$ | $54,8 \pm 10,7$ |
| Длительность болезни, нед. | $13,0 \pm 4,7^{*, \#}$ | $133,3 \pm 101,5^{\dagger}$ | $379,8 \pm 212,4$ |
| Жизненная емкость легких, % от должных величин | $76,5 \pm 2,9^{*}$ | $113 \pm 12,0^{\dagger}$ | $77,6 \pm 21,1$ |
| Форсированная жизненная емкость легких, % от должных величин | $77,5 \pm 1,7^{*}$ | $117 \pm 10,1^{\dagger}$ | $76,8 \pm 18,4$ |
| Объем форсированного выдоха за первую секунду, % от должных величин | $81,0 \pm 2,9^{*}$ | $99,3 \pm 4,6^{\dagger}$ | $75,5 \pm 21,9$ |
| Коэффициент диффузии, % от должных величин | $75,4 \pm 14,9$ | $82,1 \pm 3,7^{\dagger}$ | $65,2 \pm 19,8$ |
| Диффузионная способность легких для окиси углерода методом однократного вдоха с задержкой дыхания, % от должных величин | $79,3 \pm 12,0$ | $84,3 \pm 4,2^{\dagger}$ | $52,0 \pm 20,1$ |

Различия между показателями статистически значимы ($p < 0,05$): (*) — острое и подострое течение болезни, (#) — острое и хроническое течение, (†) — подострое и хроническое течение.

Показатели качества жизни у подгрупп пациентов с разным течением экзогенного аллергического альвеолита, баллы

| Шкалы респираторного опросника госпиталя Святого Георгия | Течение заболевания | | |
|--|---------------------|-------------------|----------------------|
| | Острое (n = 6) | Подострое (n = 6) | Хроническое (n = 20) |
| Симптомы | 34,9 ± 28,1 | 38,0 ± 7,6 | 45,9 ± 26,1 |
| Активность | 43,9 ± 19,4 | 48,1 ± 16,1 | 52,0 ± 24,0 |
| Влияние | 27,5 ± 16,1 | 30,9 ± 16,7 | 39,1 ± 19,7 |
| Сумма | 33,8 ± 18,2 | 37,5 ± 12,7 | 44,4 ± 19,4 |

Результаты корреляционного анализа показателей качества жизни и параметров болезни у пациентов с экзогенным аллергическим альвеолитом

| Параметры | Шкалы респираторного опросника госпиталя Святого Георгия | | | |
|---|--|------------|---------|-------|
| | Симптомы | Активность | Влияние | Сумма |
| Жизненная емкость легких, % от должных величин | -0,50* | -0,11 | -0,28 | -0,31 |
| Форсированная жизненная емкость легких, % от должных величин | -0,46* | -0,11 | -0,28 | -0,29 |
| Объем форсированного выдоха за первую секунду, % от должных величин | -0,50* | 0,04 | -0,22 | -0,22 |
| DLCO SB, % от должных величин | -0,57* | -0,36 | -0,20 | -0,27 |

* P < 0,05.

ОБСУЖДЕНИЕ

Особенностями анализируемой выборки являлись преобладание хронических форм заболевания, а также половой диспаритет в пользу женского пола. При изучении проявлений болезни были выявлены различия между подгруппами. Так, отмечено статистически значимое повышение среднего возраста пациентов по мере хронизации процесса. Между подгруппами имелись статистически значимые различия в длительности болезни, что говорит об адекватном определении пациентов в исследовании. Вместе с тем, анализируя данные таблицы 1, можно прийти к выводу, что различия в функциональном статусе пациентов были наиболее выражены, как ни странно, между подгруппами подострого и хронического течения болезни, в то время как разница между острым и хроническим ЭАА зачастую либо была плохо выражена, либо отсутствовала. Частично такие результаты можно объяснить ограниченным объемом выборки, а частично — половыми различиями, поскольку популяцию в подгруппе острого альвеолита составляли преимущественно мужчины, в то время как среди пациентов с подострым и хроническим течением болезни преобладали женщины. Тем не менее даже в ограниченной выборке выявлена тенденция к закономерному снижению показателей вентиляции по мере хронизации процесса.

В ходе анализа данных параметрическими методами не было выявлено статистически значимых различий в КЖ между подгруппами пациентов. Обнаруженные изменения, тем не менее, свидетельствуют о неуклонном прогрессировании негативного воздействия болезни на самоощущение. Предположительно, причиной отсутствия статистически значимых различий при использовании параметрических методов стал малый объем выборки, поэтому были приме-

нены непараметрические методы оценки в виде теста Манна — Уитни, по результатам которого видно статистически значимое возрастание негативного воздействия болезни на КЖ пациентов как по суммарной шкале (при сравнении острого течения с хроническим), так и по шкале симптомов (при переходе от подострого течения к хроническому).

Особый интерес представлял поиск взаимосвязей между показателями КЖ и различными проявлениями болезни. Был проведен корреляционный анализ между рядом показателей заболевания и значениями шкал опросника SGRQ. В ходе анализа получен ряд противоречивых результатов. С одной стороны, вполне закономерным и ожидаемым оказалось то, что значения КЖ (по шкале симптомов) обратно коррелировали с показателями ФВД, а также общей диффузионной способностью легких. С другой стороны, нами не было выявлено никакой связи между КЖ, длительностью болезни и возрастом.

Сопоставляя результаты нашего исследования с данными других авторов, мы столкнулись с рядом проблем. Так, нам не удалось найти ни одного примера исследования, ставившего перед собой ту же цель, что и мы — оценку КЖ у пациентов исключительно с ЭАА. Практически все найденные нами публикации были посвящены оценке КЖ у пациентов с интерстициальными заболеваниями в целом.

Так, в исследовании J. A. Chang и соавт. [2] были получены сходные с нашими данные об обратной связи показателей ФВД и диффузии со значениями шкал различных опросников КЖ, в том числе и SGRQ. Вместе с тем в рамках исследования число пациентов с ЭАА было крайне малым, группу представляли в основном больные саркоидозом.

В рамках другого исследования авторы проводили оценку КЖ у пациентов с фиброзирующими альвеолитами как про-

явлением системной склеродермии [5]. Следует отметить, что для этого применяли инструмент, отличный от SGRQ, а именно опросник SF-36. Тем не менее авторы пришли к сходным с нашими выводами: по опроснику SF-36, ухудшение КЖ у пациентов в рамках исследования было ассоциировано со снижением показателей ФЖЕЛ и DLCO SB.

Наконец, в наиболее актуальном из обнаруженных нами исследований группа авторов из Польши [3] проводила оценку КЖ с применением опросника SGRQ у пациентов с интерстициальными заболеваниями с исходом в фиброз. Значения подшкал опросника в рамках данного исследования были сопоставимы с полученными нами данными. Однако и в этом исследовании из 31 пациента лишь четверо представляли группу ЭАА с исходом в фиброзирование. Таким образом, проведение прямых параллелей между результатами нашей работы и известными нам исследований затруднительно.

ЛИТЕРАТУРА

1. Макарьянц Н. Н., Лепеха Л. Н., Сивокозов И. В., Шмелёв Е. И. Опыт применения Лазолвана в лечении больных экзогенным аллергическим альвеолитом подострого течения // Доктор.Ру. 2011. № 6 (65). С. 54–57.
2. Chang J. A., Curtis J. R., Patrick D. L., Raghu G. Assessment of health-related quality of life in patients with interstitial lung disease // Chest. 1999. Vol. 116. N 5. P. 1175–1182.
3. Jastrzębski D., Gumola A., Gawlik R., Kozielski J. Dyspnea and quality of life in patients with pulmonary fibrosis after six weeks

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что оценка качества жизни (КЖ) у пациентов с экзогенным аллергическим альвеолитом может быть проведена с применением стандартизированных и хорошо себя зарекомендовавших на практике инструментов, таких как респираторный опросник госпиталя Святого Георгия (St. George's Respiratory Questionnaire, SGRQ). Выявлено статистически значимое возрастание негативного воздействия болезни на КЖ пациентов как по суммарной шкале (при сравнении острого течения болезни с хроническим), так и по шкале симптомов (при переходе болезни от подострого течения к хроническому) ($p < 0,05$). Выявлена корреляция значений шкалы симптомов опросника SGRQ и показателей ФВД и диффузионной способности легких. Статистически значимой связи показателей КЖ, длительности болезни и возраста отмечено не было.

of respiratory rehabilitation // J. Physiol. Pharmacol. 2006. Vol. 57. Suppl. 4. P. S139–148.

4. Jones P. W., Quirk F. H., Baveystock C. M. The St George's Respiratory Questionnaire // Respir. Med. 1991. Vol. 85. Suppl. B. P. S25–31.
5. Khanna D., Clements P. J., Furst D. E., Chon Y. et al. Correlation of the degree of dyspnea with health-related quality of life, functional abilities, and diffusing capacity for carbon monoxide in patients with systemic sclerosis and active alveolitis: results from the Scleroderma Lung Study // Arthritis Rheum. 2005. Vol. 52. N 2. P. 592–600. 

Библиографическая ссылка:

Сивокозов И. В., Романов В. В., Шмелев Е. И. Оценка качества жизни у пациентов с экзогенным аллергическим альвеолитом // Доктор.Ру. Терапия. Заболевания органов дыхания. Клиническая медицина сна. 2015. № 3 (104) — № 4 (105). С. 50–53.

LIST OF ABBREVIATIONS

| | | | |
|------------------|--|-------------------|---|
| АГ | — артериальная гипертензия | ПЖ | — правый желудочек сердца |
| АД | — артериальное давление | ПЦР | — полимеразная цепная реакция |
| ГКС | — глюкокортикостероиды | СОЭ | — скорость оседания эритроцитов |
| ДИ | — доверительный интервал | СРБ | — С-реактивный белок |
| ДНК | — дезоксирибонуклеиновая кислота | ССЗ | — сердечно-сосудистые заболевания |
| ЖЕЛ | — жизненная емкость легких | УЗИ | — ультразвуковое исследование |
| ЖКТ | — желудочно-кишечный тракт | ФВД | — функция внешнего дыхания |
| ИБС | — ишемическая болезнь сердца | ФЖЕЛ | — форсированная жизненная емкость легких |
| ИВЛ | — искусственная вентиляция легких | ХОБЛ | — хроническая обструктивная болезнь легких |
| ИМТ | — индекс массы тела | ЭКГ | — электрокардиография, электрокардиограмма |
| ИФН | — интерферон | ЭхоКГ | — эхокардиография, эхокардиограмма |
| КТ | — компьютерная томография, компьютерная томограмма | CPAP | — Continuous Positive Airways Pressure (постоянное положительное воздушноносное давление) |
| ЛЖ | — левый желудочек сердца | Hb | — гемоглобин |
| ЛПВП | — липопротеины высокой плотности | IL | — интерлейкин |
| ЛПНП | — липопротеины низкой плотности | NO | — оксид азота |
| ОР | — относительный риск | PaCO ₂ | — парциальное давление углекислого газа в артериальной крови |
| ОРВИ | — острые респираторные вирусные инфекции | SpO ₂ | — сатурация артериальной крови |
| ОФВ ₁ | — объем форсированного выдоха за первую секунду | | |

ТРЕБОВАНИЯ к рукописям, представляемым к публикации в научно-практическом медицинском рецензируемом журнале «Доктор.Ру»

1. К публикации могут быть представлены только оригинальные, ранее не печатавшиеся работы. Направление в редакцию статей, опубликованных в других (в том числе электронных) изданиях, либо материалов, посланных для размещения в них, не допускается.

2. Материалы следует направлять по электронной почте на адрес redaktor@rusmg.ru или doctor.ru@rusmg.ru. Адрес редакции и другие контакты можно уточнить по тел. (495) 580-09-96.

3. Максимальный объем статей: для исследований — 25 000 знаков с пробелами, для обзорных работ — 35 000 знаков. Межстрочный интервал полуторный, поля не менее 2 см, шрифт Times New Roman — 14.

4. Рукописи представляются с письмом об отсутствии конфликта интересов и с сопроводительным письмом, содержащим название статьи (не более 100 знаков с пробелами) и сведения об авторе¹:

- фамилия, имя, отчество (полностью);
- ученая степень (кандидат наук, доктор наук), научное звание (доцент, профессор), должность (заведующий, директор и т. д.);
- место работы: организационно-правовая форма учреждения или организации (ГБОУ, ФГБУ и т. д.) и полное название;
- индекс, адрес места работы (полностью);
- контактные данные: номер телефона для решения рабочих вопросов и корректный адрес электронной почты для опубликования в «Доктор.Ру».

5. Согласно требованиям Высшей аттестационной комиссии Минобрнауки России (ВАК) к статье должны быть написаны резюме и ключевые слова.

Структура резюме:

а) в резюме к исследовательским статьям кратко представляются цели, дизайн исследования (напр., рандомизированное, сравнительное и т. д.), материалы и методы, результаты работы, заключение;

б) в резюме к обзорным статьям указываются цели, кратко излагаются основные положения и заключение работы.

В ключевых словах приводятся от трех до пяти слов или словосочетаний, которые могут способствовать правильному перекрестному индексированию статьи. Общий объем резюме и ключевых слов не должен превышать 1000 знаков с пробелами для обзорных статей и 1500 — для исследовательских статей.

6. Исследовательские работы должны содержать цель исследования и включать следующие разделы:

– «Материалы и методы» с приведением сведений об организации, на базе которой проводилось исследование (организация, ФИО и научное звание руководителя), о времени и месте исследования, о способах отбора участников (критериев включения и исключения из исследования), методиках проведения измерений, способах представления и обработки данных (с указанием методов определения статистической значимости);

- «Результаты работы»;
- «Обсуждение и выводы»;
- «Заключение» (только по собственному материалу).

Научные обзоры пишутся по работам последних пяти лет. Обзорные статьи также рекомендуется структурировать, в частности, необходимо сформулировать цель обзора и выделить заключение. Подзаголовки одного уровня должны иметь одинаковое оформление.

7. Текст статьи следует адаптировать к правилам журнала:

– лекарственные средства должны иметь международные непатентованные наименования, которые пишутся со строчной буквы; торговые названия допускаются только в исключительных случаях и обязательно пишутся с прописной буквы;

– названия генов, в отличие от белков, пишутся курсивом;

– сокращения не должны затруднять восприятие статьи, их употребление должно быть оправданным;

– если вводятся сокращения, то при первом написании они подлежат обязательной расшифровке и в дальнейшем применяются только сокращенные написания;

– в подзаголовках статьи, в названиях рисунков и таблиц допустимы только общепотребительные сокращения.

8. Требования к рисункам и таблицам:

– в тексте статьи должны присутствовать ссылки на рисунки, фото и таблицы;

– все рисунки, фото и таблицы должны быть пронумерованы и иметь названия;

– рисунки, фото и таблицы, не являющиеся авторскими, должны иметь ссылки на источники — источники приводятся в списке литературы, а после названий рисунков и таблиц указываются номера источников в квадратных скобках;

– авторские фото должны содержать информацию об авторе (ФИО, год);

– рисунки и таблицы не должны дублировать информацию, приведенную в тексте статьи, и наоборот;

– рисунки не должны повторять материалы таблиц, и наоборот;

– отсканированные или представляемые в цифровом варианте рисунки, фотографии должны быть хорошего качества и иметь следующие параметры: формат — jpeg или tiff; разрешение — 300 dpi; размер не менее 8 × 8 см;

– графики, диаграммы, рисунки должны выполняться в программах Excel, PowerPoint, с помощью Word (см. вкладки для рисования), быть доступными для редактирования представляться подписями на отдельном листе вместе с подписями;

– в таблицах должно быть четко обозначено соответствие строк; все столбцы таблиц должны быть озаглавлены; цифровые показатели приводятся с указанием единиц измерения; все ячейки таблиц должны быть заполнены (в случае отсутствия сведений ставится прочерк).

¹ В случае если над материалом работал авторский коллектив, должны приводиться сведения о каждом авторе. Количество авторов — не более шести.

9. Согласно требованиям ВАК о порядке формирования Перечня ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук, пристатейные библиографические списки составляются в соответствии с ГОСТ Р 7.0.5-2008.

Требования к библиографии:

- библиография печатается на отдельном листе с двойным интервалом;
- в перечень должно входить не более 50 источников с превалированием работ последних пяти лет;
- включение в библиографию неопубликованных работ и работ, изданных свыше пяти лет назад, не допускается; исключение составляют редкие высокоинформативные материалы;
- источники (сначала русскоязычные, затем на иностранных языках) располагаются строго в алфавитном порядке;
- при описании книги указываются фамилии и инициалы авторов², название книги, редакторы (при наличии информации), город, издательство, год издания, страницы (всего либо от и до);
- при описании статьи из сборника приводятся фамилии и инициалы авторов, название статьи, наименование сборника, редакторы сборника, город, издательство, год издания, страницы (от и до);
- при описании статьи из журнала указываются фамилии и инициалы авторов, название статьи, наименование журнала, год издания, том (при наличии), номер журнала, страницы (от и до);
- при описании ссылок на электронные источники приводятся фамилии и инициалы авторов, название статьи (сведения оформляются, как в статьях), далее пишется аббревиатура URL и после двоеточия указывается электронный адрес, в скобках пишется дата обращения;
- в текстах статей должны присутствовать номерные ссылки на литературные источники в квадратных скобках;
- ссылки на работы, отсутствующие в списке литературы, и наличие в списке литературы источников, на которые нет ссылок в тексте, не допускаются.
- ссылки на работы, отсутствующие в списке литературы, и наличие в списке литературы источников, на которые нет ссылок в тексте, не допускаются.

Примечания

1. Материалы, поступающие в редакцию, подлежат обязательному рецензированию. Выбор рецензента остается за редколлегией журнала. После рецензирования работы не возвращаются, авторы ставятся в известность о результатах рецензирования. Рецензии в обязательном порядке предоставляются по запросам экспертных советов в ВАК.

2. Произведения, принятые к печати, проходят научное и литературное редактирование. В процессе редактирования и подготовки рукописи к печати небольшие стилистические и номенклатурные исправления вносятся по усмотрению научного редактора в соответствии с принятыми в редакции правилами; более серьезные исправления согласовываются с автором или производятся самим автором после возвращения материала ему на доработку. В интересах автора как можно быстрее согласовать правку с научным редактором — это существенно ускорит публикацию статьи. Работы при необходимости сокращаются, дизайн графиков, рисунков и таблиц приводится в соответствие с дизайном журнала без искажения смысла представленной информации. Отредактированные варианты статей направляются авторам на утверждение. По истечении трех дней при отсутствии ответа автора на запрос редакции редколлегия может по своему усмотрению опубликовать статью в отредактированном виде или отказать в публикации.

3. Направляя произведение в редакцию, автор поручает редакции обнародовать его посредством опубликования в печати. Редакция подтверждает возможность публикации только после ознакомления с содержанием присланного материала. Представляя произведение, автор соглашается с тем, что в случае, если оно будет принято к публикации, авторские права на него перейдут к издателю и редакция будет обладать исключительными имущественными правами на использование рукописи, в том числе авторских фотографий, рисунков, схем, таблиц и других охраняемых объектов авторского права в ее составе. Указанные права автор передает редакции без ограничения срока их действия и на территории всех стран мира. Права на произведение считаются переданными автором редакции с момента подписания в печать номера журнала, в котором оно публикуется. Редакция вправе переуступить полученные от автора права третьим лицам, а равно запретить третьим лицам любое использование опубликованных в журнале материалов. Автор гарантирует наличие у него исключительных прав на использование передающегося редакции материала. При нарушении данной гарантии и предъявлении в связи с этим претензий к редакции автор обязуется самостоятельно и за свой счет урегулировать все претензии. Редакция не несет ответственности перед третьими лицами за нарушение данных автором гарантий. За автором сохраняется право использовать свой опубликованный материал в личных, в том числе научных, преподавательских, целях.

4. Редакция оставляет за собой право воспроизводить статьи, фрагменты статей, резюме в сети Интернет (в частности на сайте журнала, в электронных базах данных), а также изготавливать репринты статей и другие информационные материалы на их основе; переводить опубликованные материалы на языки народов мира; экспортировать и импортировать номера журнала с авторскими публикациями.

5. Перепечатка материалов, опубликованных в журнале, другими физическими и юридическими лицами возможна только с письменного согласия редакции, при обязательном указании номера журнала (года издания), в котором был опубликован материал.

6. Редакция не несет ответственность за достоверность информации, приводимой авторами.

7. Плата с авторов за публикацию материалов не взимается.

² Во всех случаях указания авторов, если у источника 1–4 автора, в описании пишутся их ФИО и далее название. Если авторов более четырех, сначала пишутся ФИО первых четырех авторов и далее «и др.» или «et al.» (в зависимости от языка источника).