



# «ПРАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА» № 3 (95) / 2016

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Решением Президиума ВАК журнал для практикующих врачей «Практическая медицина» включен в новую редакцию Перечня российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук (заключение президиума от 01.12.2015)

Место журнала в рейтинге Science index по тематике "Медицина и здравоохранение" - 78

## Учредители:



- ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» МЗ РФ
- ООО «Практика»

Издатель: ООО «Практика»



**ПРАКТИКА**

общество с ограниченной ответственностью

Директор: Д.А. Яшанин / dir@mfv.ru  
Выпускающий редактор: Г.И. Абдукаева / abd.gulnara@mail.ru  
Руководитель отдела рекламы:  
Л.Ю. Рудакова / gmasternn@mail.ru

**Адрес редакции и издателя:**  
420012, РТ, г. Казань, ул. Щапова, 26,  
офис 200 «Д», а/я 142

тел. (843) 267-60-96 (многоканальный)  
e-mail: mfv@mfv.ru  
www.mfv.ru / www.parchive.ru

Любое использование материалов без разрешения редакции запрещено. За содержание рекламы редакция ответственности не несет. Свидетельство о регистрации СМИ ПИ № ФС77-37467 от 11.09.2009 г. выдано Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций.

ISSN 2072-1757 (print)  
ISSN 2307-3217 (online)

Журнал распространяется среди широкого круга практикующих врачей на специализированных выставках, тематических мероприятиях, в профильных лечебно-профилактических учреждениях путем адресной доставки и подписки. Все рекламируемые в данном издании лекарственные препараты, изделия медицинского назначения и медицинское оборудование имеют соответствующие регистрационные удостоверения и сертификаты соответствия.

## ПОДПИСНЫЕ ИНДЕКСЫ:

В каталоге «Роспечать» **37140**. В Республиканском каталоге ФПС «Татарстан Почтасы» **16848**



Отпечатано в типографии:  
«Центр оперативной печати»,  
г. Казань, ул. Х. Такташа, д. 105  
Дата подписания в печать: 26.05.2016  
Дата выхода: 30.05.2016

**Тираж 3 000 экз.**

## Главный редактор:

Мальцев Станислав Викторович — д.м.н., профессор,  
malts@mail.ru

## Ответственный секретарь:

Г.Ш. Мансурова, к.м.н.,  
gsm98@mail.ru

## Научный консультант номера:

Р.С. Фассахов, д.м.н., профессор

## Редакционная коллегия:

Р.А. Абдулхаков (Казань), д.м.н., профессор  
А.А. Визель (Казань), д.м.н., профессор  
Д.М. Красильников (Казань), д.м.н., профессор  
Л.И. Мальцева (Казань), д.м.н., профессор  
В.Д. Менделевич (Казань), д.м.н., профессор  
В.Н. Ослопов (Казань), д.м.н., профессор  
А.О. Поздняк (Казань), д.м.н., профессор  
Ф.А. Хабиров (Казань), д.м.н., профессор

## Редакционный совет:

Р.И. Аминов (Дания), ст. науч. сотр., д. ф.  
И.Ф. Ахтямов (Казань), д.м.н., профессор  
Л.А. Балыкова (Саранск), д.м.н., профессор  
А. Бредберг (Мальме, Швеция), д.м.н., доцент  
К.М. Гаджиев (Азербайджанская Республика, Баку), д.м.н., профессор  
Р.Х. Галеев (Казань), д.м.н., профессор  
А.С. Галявич (Казань), д.м.н., профессор  
Л.И. Герасимова (Чебоксары), д.м.н., профессор  
П.В. Глыбочко (Москва), д.м.н., профессор, член-корр. РАМН  
Ю.В. Горбунов (Ижевск), д.м.н., профессор  
С.А. Дворянский (Киров), д.м.н., профессор  
В.М. Делягин (Москва), д.м.н., профессор  
В.Ф. Жерносек (Беларусь, Минск), д.м.н., профессор  
В.Н. Красножен (Казань), д.м.н., профессор  
Н.Н. Крюков (Самара), д.м.н., профессор  
К. Лифшиц (США, Хьюстон), к.м.н., профессор  
В.Г. Майданник (Украина, Киев), д.м.н., профессор  
А.Д. Макацария (Москва), д.м.н., профессор, член-корр. РАМН  
И.С. Малков (Казань), д.м.н., профессор  
Н.А. Мартусевич (Беларусь, Минск), к.м.н., доцент  
М.К. Михайлов (Казань), д.м.н., профессор  
С.Н. Наврузов (Узбекистан, Ташкент), д.м.н., профессор  
В.А. Насыров (Киргизия, Бишкек), д.м.н., профессор  
В.Ф. Прусаков (Казань), д.м.н., профессор  
Н.Е. Ревенко (Республика Молдова, Кишинев), д.м.н., профессор  
А.И. Сафина (Казань), д.м.н., профессор  
В.М. Тимербулатов (Уфа), д.м.н., профессор, член-корр. РАМН  
В.Х. Фазылов (Казань), д.м.н., профессор  
Р.С. Фассахов (Казань), д.м.н., профессор  
А.П. Цибулькин (Казань), д.м.н., профессор  
Е.Г. Шарабрин (Нижний Новгород), д.м.н., профессор

## СОДЕРЖАНИЕ

## ЛЕКЦИИ

**Е.В. АГАФОНОВА, И.Д. РЕШЕТНИКОВА, Р.С. ФАССАХОВ**

Компонентная аллергодиагностика: возможности прогнозирования эффективности аллерген-специфической иммунотерапии ..... 7

**Л.Л. ВОЛОХОВ, Е.Е. АДЕНИНСКАЯ, Н.Н. МАЗИТОВА**

Профессиональный аллергический ринит: диагностический алгоритм..... 13

**В.И. КУПАЕВ, М.С. ГОРЕМЫКИНА, О.В. САЗОНОВА**

Диета и бронхиальная астма, роль витаминной недостаточности в контроле заболевания ..... 18

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

**Е.Э. ВИДЯКИНА, С.В. МАЛЬЧИКОВА**

Изучение типичной практики ведения больных хронической обструктивной болезнью легких на амбулаторном этапе ..... 22

**М.Л. ШТЕЙНЕР, А.В. ЖЕСТКОВ, Н.Е. ЛАВРЕНТЬЕВА, А.Д. ПРОТАСОВ**

Эндобронхит со слизисто-гнойным секретом у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких: клинко-эндоскопические параллели ..... 25

**И.Ю. ВИЗЕЛЬ, А.А. ВИЗЕЛЬ, Н.Б. АМИРОВ**

Ретроспективный анализ эффективности ингаляционных глюкокортикостероидов у больных хронической обструктивной болезнью лёгких ..... 29

**Р.Р. МУРЗИНА, А.С. КАРУНАС, Р.Ф. ГАТИЯТУЛЛИН, Ю.Ю. ФЕДОРОВА, Э.К. ХУСНУТДИНОВА, Э.Н. АХМАДЕЕВА**

Исследование ассоциации полиморфных вариантов гена ариламин-N-ацетилтрансферазы 2 с развитием бронхиальной астмы у детей ..... 33

**Е.М. КОСТИНА, Б.А. МОЛОТИЛОВ**

Комбинированный метод терапии бронхиальной астмы в сочетании с полипозом носа ..... 39

**П.В. ПАНОВ, Л.Д. ПАНОВА, Е.В. ЯРУКОВА, Э.Н. АХМАДЕЕВА**

Прогностические факторы риска формирования бронхолегочной дисплазии у недоношенных младенцев ..... 45

**Р.Ш. ВАЛИЕВ, М.Г. ТУХБАТУЛЛИН, Е.С. ШАМШУРОВА**

Особенности ультразвуковой семиотики при туберкулезе органов дыхания ..... 54

**Е.М. ПОКРОВСКАЯ, С.В. ХАЛИУЛЛИНА, К.Р. ХАЛИУЛЛИНА, О.А. РАХМАНОВА, Н.Н. СКВОРЦОВА, В.Т. КОЗЛОВА**

Этиологическая структура возбудителей аденоидитов у детей ..... 58

**С.А. ЛISOVСКАЯ, Е.В. ХАЛДЕЕВА**Грибы рода *Fusarium* как потенциально патогенные виды микроорганизмов ..... 64**А.Ф. ШАМСУТДИНОВ, Ю.А. ТЮРИН, Л.Т. БАЯЗИТОВА, А.А. РИЗВАНОВ, А.А. ШАРИФУЛЛИНА**Распространенность токсигенных штаммов *Staphylococcus aureus* при atopическом дерматите... 68**А.А. БАЯЗИТОВА, Н.И. ГЛУШКО, С.А. ЛISOVСКАЯ, Е.В. ХАЛДЕЕВА, В.Р. ПАРШАКОВ, О.Н. ИЛЬИНСКАЯ**Аллергены *Aspergillus niger* и *Aspergillus fumigatus* ..... 73



- Л.Т. БАЯЗИТОВА, О.Ф. ТЮПКИНА, Т.А. ЧАЗОВА, Ю.А. ТЮРИН, И.Д. РЕШЕТНИКОВА, Е.В. ЛУЧКИНА, С.Б. МОСИХИН**  
Оценка уровня чувствительности клинических штаммов *Streptococcus pneumoniae*  
у детей в г. Казани..... 77

#### КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

- Л.Б. ПОСТНИКОВА, И.А. ДОРОВСКОЙ, В.А. КОСТРОВ**  
Различия параметров кардиопульмонального нагрузочного тестирования у здоровых курящих  
и некурящих молодых мужчин ..... 82

- О.И. ГОЛУБЦОВА, Н.П. АНДРЕЕВА, Т.И. ПЕТРОВА, Л.А. ГЕРАСИМОВА, И.А.СКВОРЦОВА, О.Н.СЕРГЕЕВА,  
Л.А. КОЦУРАК, Л.А. НИКОЛАЕВА**  
Клиническое наблюдение синдрома Стивенса-Джонсона на фоне тяжелой пневмонии ..... 92

#### ПО МАТЕРИАЛАМ ДИССЕРТАЦИОННЫХ РАБОТ

- М.А. РЯБОВА, О.М. КОЛЕСНИКОВА, Е.Е. ПОСОБИЛО, П.Д. ПОТАПОВА**  
Кровотечение в раннем периоде после тонзиллэктомии: анализ основных причин и предрас-  
полагающих факторов..... 95

- Ю.Г. УСКОВА, В.Ф. ПАВЕЛКИНА**  
Динамика иммунологических показателей у больных геморрагической лихорадкой с почечным  
синдромом различной степени тяжести ..... 99

- О.А. САМСОНОВА, В.М. БАЕВ, Т.Ю. АГАФОНОВА, Р.Ш. ДУСАКОВА**  
Хронические заболевания вен нижних конечностей снижают качество жизни и работоспособ-  
ность молодых женщин с идиопатической артериальной гипотензией ..... 104

- О.В. ШЕСТАКОВА, Ф.К. ТЕТЕЛЮТИНА**  
Репродуктивное здоровье супружеской пары при бесплодии на фоне недифференцированной  
дисплазии соединительной ткани ..... 108

- Г.Р. АБРАМЯН**  
Клиническое значение выявления антифосфолипидных антител и генетической тромбофилии  
у пациенток с неудачными попытками экстракорпорального оплодотворения..... 113

- Е.Ф. КИРА, Н.С. БАДИКОВА**  
Оптимизация местного обезболивания при выполнении радиоволновой коагуляции папиллом  
влагалища ..... 119

#### ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ И ОБОРУДОВАНИЕ

- ДЖИН КУК КИМ, ЭО-МИН ЮН, ВОН-ДЖОНГ ДЖАНГ, ЭОН-ДЖУ ЧОЙ, СЕК-ЧАН ХОНГ, ДЖА ХУН ЧО**  
Сравнительный анализ аллерготестов MAST-CLA и OPTIGEN ..... 121

- Н.В. БАГИШЕВА, А.В. МОРДЫК, О.Г. ИВАНОВА, Ж.З. ИЛЬЧЕНКО, О.В. КОРОЛЕВА, В.В. ЛЕБЕДЕВ**  
Применение иммуномодуляторов в комплексной терапии внебольничных пневмоний ..... 128

- В.Т. ЧУБАРЯН, Е.И. МИТЧЕНКО, И.А. ПОЛОЗЮКОВ, Д.С. ДУДНИЧЕНКО, Ю.П. КРОТОВ**  
Иммунокорректирующая и репаративная терапия как метод улучшения результатов хирургиче-  
ского лечения больных туберкулезом легких ..... 133

- Е.А. ЛАТЫШЕВА, Т.В. ЛАТЫШЕВА, И.А. МАРТЫНОВА**  
Оценка эффективности и безопасности препарата иммуноглобулина для внутривенного вве-  
дения И.Г. Вена у пациентов с преимущественным нарушением синтеза антител ..... 139

# «PRACTICAL MEDICINE» № 3 (95) / 2016

SCIENTIFIC AND PRACTICAL REVIEWED MEDICAL JOURNAL

The decision of the Presidium of the HAC journal for practitioners «Practical medicine» is included in the new edition of the list of Russian refereed scientific journals, which should be published basic research results of dissertations for academic degrees of doctor and candidate of sciences (decision of presidium 01.12.2015)

Place of the magazine in the Science index with the topic "Medicine and Healthcare" - 78

## Founders:



- Kazan State Medical Academy
- LLC «Praktika»

**Publisher: LLC «Praktika»**



Director: D.A. Yashanin / e-mail: dir@mfv.ru  
 Publishing editor: G.I. Abdukaeva / abd.gulnara@mail.ru  
 Head of advertising department: L.Yu. Rudakova / gmasternn@mail.ru

## Editorial office:

420012, RT, Kazan, Schapova St., 26,  
 office 200 «D», p/o box 142  
 tel. (843) 267-60-96  
 e-mail: mfv@mfv.ru,  
 www.mfv.ru/www.parchive.ru

This magazine extends among the broad audience of practising doctors at specialized exhibitions, thematic actions, in profile treatment-and-prophylactic establishments by address delivery and a subscription. All medical products advertised in the given edition, products of medical destination and the medical equipment have registration certificates and certificates of conformity.

ISSN 2072-1757 (print)

ISSN 2307-3217 (online)

Any use of materials without the permission of edition is forbidden. Editorial office does not responsibility for the contents of advertising material. The certificate on registration of mass-media ПИ № ФС77-37467 11.09.2009 y. Issued by the Federal Service for Supervision in sphere of Communications, Information Technology and Mass Communications.



**SUBSCRIPTION INDEX:**  
**37148 IN RUSSIA**  
**16848 IN TATARSTAN**  
**CIRCULATION: 3000 COPIES**

## Editor-in-chief:

S.V. Maltsev, D. Med. Sc., Professor  
 maltc@mail.ru

## Editorial secretary:

G.S. Mansurova, PhD,  
 gsm98@mail.ru

## Scientific consultant of issue:

R.S. Fassakhov, D. Med. Sc., Professor

## Editorial Board:

R.A. Abdulkhakov (Kazan), D. Med. Sc., Professor  
 F.A. Khabirov (Kazan), D. Med. Sc., Professor  
 D.M. Krasilnikov (Kazan), D. Med. Sc., Professor  
 L.I. Maltseva (Kazan), D. Med. Sc., Professor  
 V.D. Mendelevich (Kazan), D. Med. Sc., Professor  
 V.N. Oslopov (Kazan), D. Med. Sc., Professor  
 A.O. Pozdnyak (Kazan), D. Med. Sc., Professor  
 A.A. Vizel (Kazan), D. Med. Sc., Professor

## Editorial Council:

R.I. Aminov (Denmark), senior researcher, Ph.D.  
 I.F. Akhtyamov (Kazan), D. Med. Sc., Professor  
 L.A. Balykova (Saransk), D. Med. Sc., Professor  
 A. Bredberg (Malmö, Sweden), MD, Docent  
 S.A. Dvoryanskiy (Kirov), D. Med. Sc., Professor  
 V.M. Delyagin (Moscow), D. Med. Sc., Professor  
 V.Kh. Fazylov (Kazan), D. Med. Sc., Professor  
 R.S. Fassakhov (Kazan), D. Med. Sc., Professor  
 K.M. Gadzhiev (Republic of Azerbaijan, Baku), D. Med. Sc., Professor  
 R.Kh. Galeev (Kazan), D. Med. Sc., Professor  
 A.S. Galyavich (Kazan), D. Med. Sc., Professor  
 L.I. Gerasimova (Cheboksary), D. Med. Sc., Professor  
 P.V. Glybochko (Moscow), D. Med. Sc., Professor, RAMS corresponding member  
 Yu.V. Gorbunov (Izhevsk), D. Med. Sc., Professor  
 V.N. Krasnozhen (Kazan), D. Med. Sc., Professor  
 N.N. Kryukov (Samara), D. Med. Sc., Professor  
 C. Lifschitz (USA, Houston), PhD, Professor  
 A.D. Makatsariya (Moscow), D. Med. Sc., Professor, RAMS corresponding member  
 I.S. Malkov (Kazan), D. Med. Sc., Professor  
 N.A. Martusevich (Belarus, Minsk), PhD, docent  
 V.G. Maydannik (Ukraine, Kiev), D. Med. Sc., Professor  
 M.K. Mikhaylov (Kazan), D. Med. Sc., Professor  
 S.N. Navruzov (Republic of Uzbekistan, Tashkent), D. Med. Sc., Professor  
 V.A. Nasyrov (Kyrgyz Republic, Bishkek), D. Med. Sc., Professor  
 V.F. Prusakov (Kazan), D. Med. Sc., Professor  
 N.E. Revenko (Republic of Moldova, Kishinev), D. Med. Sc., Professor  
 A.I. Safina (Kazan), D. Med. Sc., Professor  
 E.G. Sharabrin (Nizhniy Novgorod), D. Med. Sc., Professor  
 V.M. Timerbulatov (Ufa), D. Med. Sc., Professor, RAMS corresponding member  
 A.P. Tsibulkin (Kazan), D. Med. Sc., Professor  
 V.F. Zhernosek (Republic of Belarus, Minsk), D. Med. Sc., Professor



## CONTENT

### LECTURES

<b>E.V. AGAFONOVA, I.D. RESHETNIKOVA, R.S. FASSAKHOV</b> Component allergy diagnostics: opportunities for predicting the effectiveness of allergen-specific immunotherapy .....	7
<b>L.L. VOLOKHO, E.E. ADENINSKAYA, N.N. MAZITOVA</b> Professional allergic rhinitis: a diagnostic algorithm .....	13
<b>V.I. KUPAEV, M.S. GOREMYKINA, O.V. SAZONOVA</b> Diet and bronchial asthma, the role of vitamin deficiency in the disease control .....	18

### ORIGINAL ARTICLES

<b>E.E. VIDYAKINA, S.V. MALCHIKOVA</b> The study of a typical practice in the supervision of patients with chronic obstructive pulmonary disease at the outpatient stage .....	22
<b>M.L. SHTEINER, A.V. ZHESTKOV, N.E. LAVRENTYEVA, A.D. PROTASOV</b> Endobronchitis with mucopurulent discharge in patients with COPD: clinical and endoscopic parallels .....	25
<b>I.Yu. VIZEL, A.A. VIZEL, N.B. AMIROV</b> Retrospective analysis of the efficacy of inhaled corticosteroids in patients with chronic obstructive pulmonary disease .....	29
<b>R.R. MURZINA, A.S. KARUNAS, R.Ph. GATIYATULLIN, Yu.Yu. FEDOROVA, E.K. KHUSNUTDINOVA, E.N. AKHMADEEVA</b> Research of association of polymorphic variants of gene arylamine-N-acetyltransferase 2 with the development of bronchial asthma in children .....	33
<b>E.M. KOSTINA, B.A. MOLOTILOV</b> Combined method of bronchial asthma treatment in conjunction with nasal polyposis .....	39
<b>P.V. PANOV, L.D. PANOVA, E.V. YARUKOVA, E.N. AKHMADEEVA</b> Prognostic risk factors of bronchopulmonary dysplasia in premature infants .....	45
<b>R.Sh. VALIEV, M.G. TUKHBATULLIN, E.S. SHAMSHUROVA</b> Features of ultrasound semiotics at tuberculosis of the respiratory system .....	54
<b>E.M. POKROVSKAYA, S.V. KHALIULLINA, K.R. KHALIULLINA, O.A. RAKHMANOVA, N.N. SKVORTSOVA, V.T. KOZLOVA</b> Etiological structure of adenotonsillitis agents in children .....	58
<b>S.A. LISOVSKAYA, E.V. KHALDEEVA</b> Micromycetes of <i>Fusarium</i> species as potentially pathogenic microorganisms .....	64
<b>A.Ph. SHAMSUTDINOV, Yu.A. TYURIN, L.T. BAYAZITOVA, A.A. RIZVANOV, A.A. SHARIPHULLINA</b> Prevalence of toxigenic strains of <i>Staphylococcus aureus</i> in case of atopic dermatitis .....	68
<b>A.A. BAYAZITOVA, N.I. GLUSHKO, S.A. LISOVSKAYA, E.V. KHALDEEVA, V.R. PARSHAKOV, O.N. ILYINSKAYA</b> Allergens of <i>Aspergillus niger</i> and <i>Aspergillus fumigatus</i> .....	73

**L.T. BAYAZITOVA, O.F. TYUPKINA, T.A. CHAZOVA, Yu.A. TYURIN, I.D. RESHETNIKOVA, E.V. LUCHKINA, S.B. MOSIKHIN**

Sensitivity level rating of clinical strains *Streptococcus pneumoniae* isolated in children of Kazan ..... 77

#### CLINICAL CASE

**L.B. POSTNIKOVA, I.A. DOROVSKOY, V.A. KOSTROV**

The differences of cardiopulmonary exercise testing parameters in smoking and non-smoking healthy young men ..... 82

**O.I. GOLUBTSOVA, N.P. ANDREEVA, T.I. PETROVA, L.A. GERASIMOVA, I.A. SKVORTSOVA, O.N. SERGEEVA, L.A. KOTSURAK, L.A. NIKOLAEVA**

Clinical observation of the Stevens — Johnson syndrome in the background of severe pneumonia .. 92

#### ARTICLES BASED ON DISSERTATIONS

**M.A. RYABOVA, O.M. KOLESNIKOVA, E.E. POSOBILO, P.D. POTAPOVA**

Hemorrhage in the early period after tonsillectomy: analysis of the main reasons and predisposing factors..... 95

**Yu.G. USKOVA, V.Ph. PAVELKINA**

The dynamics of immunological indicators in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome of different severity ..... 99

**O.A. SAMSONOVA, V.M. BAYEV, T.Yu. AGAFONOVA, R.Sh. DUSAKOVA**

Chronic diseases veins of the lower extremities reduce the quality of life and performance of young woman with idiopathic arterial hypotension ..... 104

**O.V. SHESTAKOVA, Ph.K. TETELYUTINA**

Reproductive health of a married couple in case of infertility on the background of nondifferentiated connective tissue dysplasia ..... 108

**G.R. ABRAMYAN**

Clinical significance of detection of antiphospholipid antibodies and genetic thrombophilia in patients with failed attempts of in vitro fertilization ..... 113

**E.F. KIRA, N.S. BADIKOVA**

Optimization of local anesthesia when performing radio-wave coagulation of papillomas of the vagina ..... 119

#### DRUGS AND EQUIPMENT

**JIN KOOK KIM, YEO-MIN YOON, WON-JONG JANG, YEON-JOO CHOI, SEOK-CHAN HONG, JAE HOON CHO**

Comparison study between MAST-CLA and OPTIGEN ..... 121

**N.V. BAGISHEVA, A.V. MORDYK, O.G. IVANOVA, Zh.Z. ILCHENKO, O.V. KOROLEVA, V.V. LEBEDEV**

Application of immunomodulators in combined therapy of community-acquired pneumonia..... 128

**V.T. CHUBARYAN, E.I. MITCHENKO, I.A. POLOZYUKOV, D.S. DUDNICHENKO**

Immunotherapy and reparative therapy as a method of improving the results of surgical treatment of patients with pulmonary tuberculosis..... 133

**E.A. LATYSHEVA, T.V. LATYSHEVA, I.A. MARTYNOVA**

Evaluation of efficacy and safety of intravenous immunoglobulin IG Vena in patients with predominant antibody synthesis deficiencies ..... 139



## ЛЕКЦИИ

УДК 616-056.3-07

**Е.В. АГАФОНОВА<sup>1,2</sup>, И.Д. РЕШЕТНИКОВА<sup>1</sup>, Р.С. ФАССАХОВ<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Казанский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии Роспотребнадзора, 420015, г. Казань, ул. Большая Красная, д. 67

<sup>2</sup>Казанский государственный медицинский университет, 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49

# Компонентная аллергодиагностика: возможности прогнозирования эффективности аллерген-специфической иммунотерапии

**Агафонова Елена Валентиновна** — кандидат медицинских наук, заведующая клинико-диагностической лабораторией, ассистент кафедры пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета, тел. (843) 236-55-87, e-mail: Agafono@mail.ru

**Решетникова Ирина Дмитриевна** — кандидат медицинских наук, заместитель директора, тел. (843) 236-67-81, e-mail: reshira@mail.ru

**Фассахов Рустэм Салахович** — доктор медицинских наук, профессор, директор, тел. (843) 236-67-21, e-mail: farrus@mail.ru

*В статье представлены данные по использованию компонентной аллергодиагностики и технологии ImmunoCAP Allergen Components «Phadia AB» для прогнозирования эффективности аллерген-специфической иммунотерапии. Дается характеристика основных групп белковых суперсемейств, используемых в молекулярной аллергодиагностике, основных аллергокомпонентов и схем, используемых для прогнозирования. Приводятся и обсуждаются конкретные клинические примеры эффективного использования молекулярной аллергодиагностики для идентификации причинно-значимого аллергена. Делается вывод о высокой практической значимости технологии в аллергологической практике для решения сложных вопросов прогнозирования АСИТ.*

**Ключевые слова:** компонентная аллергодиагностика, аллерген-специфическая иммунотерапия, прогнозирование, эффективность.

**E.V. AGAFONOVA<sup>1,2</sup>, I.D. RESHETNIKOVA<sup>1</sup>, R.S. FASSAKHOV<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Kazan Research Institute of Epidemiology and Microbiology of the Russian Agency for Consumer Supervision, 67 Bolshaya Krasnaya Str., Kazan, Russian Federation, 420015

<sup>2</sup>Kazan State Medical University, 49 Butlerov Str., Kazan, Russian Federation, 420012

# Component allergy diagnostics: opportunities for predicting the effectiveness of allergen-specific immunotherapy

**Agafonova E.V.** — Cand. Med. Sc., Head of the clinical diagnostic laboratory, Assistant of the Department of Propaedeutics of Children's Diseases and Faculty Pediatrics with the course of children's diseases of Therapeutic Faculty, tel. (843) 236-55-87, e-mail: Agafono@mail.ru

**Reshetnikova I.D.** — Cand. Med. Sc., Deputy Director, tel. (843) 236-67-81, e-mail: reshira@mail.ru

**Fassakhov R.S.** — D. Med. Sc., Professor, Director, tel. (843) 236-67-21, e-mail: farrus@mail.ru

*The article presents data on the use of component technology and allergy diagnostic ImmunoCAP Allergen Components «Phadia AB» to predict the effectiveness of allergen-specific immunotherapy. The characteristics is given of the main groups of protein superfamilies used in molecular allergy diagnostics, as well as of basic allergy components and patterns used for prognosing. Specific examples are presented and discussed of effective clinical use of molecular allergy diagnostic to identify the causative allergen. It is concluded that the technology has high practical relevance for solving the complex issues of allergen-specific immunotherapy.*

**Key words:** components allergy diagnostics, allergen-specific immunotherapy, prognosing, efficiency.

Широкое внедрение ДНК-технологий с конца XX века привело к тому, что удалось охарактеризовать и клонировать молекулы аллергенов и определить их антигенные детерминанты [1]. Это явилось основанием для появления нового вида диагностики IgE опосредованных заболеваний — молекулярной диагностики (МА) [2]. «МА — это подход, используемый для картирования аллергенной сенсибилизации пациента на молекулярном уровне с применением очищенных рекомбинантных натуральных аллергенов молекул (компонентов аллергенов) вместо экстрактов аллергенов» (Согласительный документ WAO-ARIA-GA<sup>2</sup>LEN по молекулярной алергодиагностике).

Молекулы аллергенов классифицируются по семействам белков в зависимости от их структуры и биологической функции [3]. У различных молекул имеются общие эпитопы (антиген-связывающие сайты), а одни и те же IgE-антитела способны взаимодействовать с молекулами аллергенов, имеющими сходную структуру, но различное происхождение, и индуцировать иммунный ответ на них. Изучение таких перекрестно реагирующих аллергенов предоставляет ценную информацию о сенсибилизации к разным объектам. И, напротив, некоторые молекулы являются уникальными маркерами специфических аллергенов, что позволяет идентифицировать причинно-значимый аллерген. За последнее десятилетие описано значительное количество паналлергенов — белковых суперсемейств [2-4]. Основные представители суперсемейств представлены в таблице 1.

*PR-10, патогенетически значимые белки* широко распространены у высших растений. Белки, относящиеся к семейству PR-10, также называют *Bet v 1*-гомологами, они часто связаны с локальными симптомами, такими как оральный аллергический синдром (ОАС) к фруктам и овощам. Обнаруживаются в целом спектре природных источников (пыльце березы, лещины, яблоке, персике, моркови, арахисе, сое, киви, сельдерее). Термически неустойчивы.

*Профилины* — это актин-связывающие, цитозольные белки. Семейство высококонсервативных белков с высокой гомологией между родственными организмами. Аллергены продуктов питания растительного происхождения, латекса, пыльцы кустарников, деревьев и трав. Термически неустойчивы.

*Белки переносчики липидов (nsLTP)* ассоциированы с аллергическими реакциями на фрукты и овощи. Сенсибилизация к nsLTP часто проявляется в виде тяжелых системных, острых аллергических реакций, но могут вызывать и оральные аллергические симптомы. Устойчивы к термической обработке.

*Белки запаса (проламины, запасные белки)* — аллергены орехов и семян. Устойчивы к действию высоких температур и пищеварительных ферментов, аллергические реакции вызывают и термически обработанные продукты. Зачастую провоцируют не только ОАС, но и более тяжелые (в том числе системные) реакции.

*Полкальцины* (кальций-связывающие белки) — аллергены пыльцы кустарников, деревьев и трав, но не пищевых продуктов.

*Перекрестно-реактивные карбонатные детерминанты (CCD)* — маркеры кросс-реактивности. Могут давать положительные результаты в тестах *in vitro* к CCD содержащим аллергенам пыльцы, пищевым

продуктам растительного происхождения, насекомым и ядам.

*Тропомиозины* — маркер перекрестной реактивности между ракообразными, клещами, тараканами, нематодами. Устойчивы к нагреванию и гидролизу. Часто связаны с тяжелыми и оральными аллергическими реакциями. Чаще всего сенсибилизация к тропомиозинам происходит при контакте с аллергенами клещей домашней пыли, при употреблении морепродуктов.

*Сывороточные альбумины* — это аллергены коровьего молока, мяса, препаратов крови. Восприимчивы к действию высоких температур и пищеварительных ферментов и имеют высокую степень серологической перекрестной реактивности.

*Липокаины* — это аллергены шерсти животных, являются маркерами кросс-реактивности между различными видами.

*Клинически значимые аллергены клещей.* На сегодняшний день изучено 23 клещевые аллергенные молекулы. Внутригрупповые аллергенные клещевые компоненты имеют высокую степень гомологии.

Для описания частоты встречаемости аллергокомпонентов в МА применяются понятия «мажорного» и «минорного» аллергена [3-5]. Мажорные аллергокомпоненты (М) — это аллергенные молекулы, антитела к которым встречаются более чем у половины пациентов в популяции, реагирующей на данный источник (табл. 2). Аллергены с распространенностью менее 10% относят к минорным (м, табл. 3). Надо учитывать, что классификация аллергенов на М и м аллергены полностью зависит от профиля сенсибилизации исследуемой популяции и аллергенных источников, преобладающих в данной географической области [5].

Одним из важнейших аспектов МА является прогнозирование эффективности АСИТ (аллерген-специфическая иммунотерапия). АСИТ — дорогостоящий метод лечения, и выявление «виновного» аллергена является парадигмой его специфичности [5, 6]. Сложности этиологического диагноза при проведении АСИТ наблюдается у пациентов с поливалентной сенсибилизацией, выявляемой в традиционных тестах с экстрактами аллергенов, когда данных анамнеза и кожного тестирования недостаточно для точной идентификации причинного аллергена. Согласно концепции МА, эффективность АСИТ будет высокой при повышенном уровне аsIgE на М и отсутствии антител на м компоненты. При повышенном уровне аsIgE одновременно на М и м белки эффективность АСИТ может быть не достаточно эффективной. При повышенном уровне аsIgE к т белкам и отсутствии антител на М белки аллергена АСИТ на этот аллерген проводить не рекомендуется. На сегодняшний день в мировой аллергологической практике для прогнозирования АСИТ используются различные рекомбинантные (r) и нативные (n) аллергокомпоненты [6, 7]. Для прогноза эффективности АСИТ различными экстрактами наиболее часто используются аллергокомпоненты: пыльцы деревьев (береза) — *rBet v 1*, *rBet v 2*, *rBet v 4*; пыльцы злаковых трав (тимофеевка) — *rPhl p 1*, *rPhl p 5b*, *rPhl p 7*, *rPhl p 12*; пыльцы полыни — *nArt v1*, *nArt v3*, *rPhl p 7*, *rPhl p 12*; пыльцы амброзии *nAmb a1*, *rPhl p 5b*, *rPhl p 7*. Минорные аллергены *rPhl p 7*, *rPhl p 12* при оценке эффективности АСИТ экстрактом пыльцы сорных трав используют сенсибилизации к профилинам и Са-связывающим протеинам. Для оценки эффективности АСИТ экстрактами перхоти кошки используются М и м ком-



Таблица 1. Основные представители различных суперсемейств аллергенов

PR-10 — патогенетически значимые белки	Профилины — Profilins	Белки, переносчики липидов nsLTP	Запасные белки, проламини (Storage protein)	Полкальцины — Са-связывающие протеины (Calcium-binding proteins)	Перекрестно-реактивные углеводные детерминанты (CCD)	Главные, клинически значимые аллергены клещей домашней пыли	Тропонины (Tropomyosins)	Сывороточные альбумины (Serum albumins)	Липокальцины (Lipocalins)	Парвальбумины (Parv albumins)
Bet v 1 (Береза); Ara h 8 (Арахис); Gly m 4 (Соя); Cor a 1 (Фундук); Pru p 1 (Персик); Api g 1 (Сельдерей); Mal d 1 (Яблоко); Dau s 1 (Морковь); rSyn d 1 (Свиной); rPhl 1, rPhl 2, rPhl 4, rPhl 5b (Тимофеевка, группа трав)	rBet v 2 (Береза); nOle e 2 (Олива); rNev b 8 (Латекс); Mer a 1 (Пролесник); rPhl p 12 (Тимофеевка)	Ara h 9 (Арахис); Cor a 8 (Фундук); Pru p 3 (Персик); Par j 2 (Постенница); Art v 3 (Полынь)	Ara h 1, Ara h 2, Ara h 3, Ara h 6, Ara h 7 (Арахис); Ver e 1 (Бразильский орех); Gly m 5, Gly m 6 (Соя); Cor a 9 (Фундук); Tri a 19 (Пшеница)	rPhlp7 - тимоеежка; rBet v 4 - береза	MuFx3, Ana c 2	Der p1, Der f1, Der p2, Der f2, Der 3, Der 9, Der 11, 14, Der 15	rDer p 10 - D. Pteronyssinus; rPen a1 - коричневая креветка; nPen i 1 - креветка индийская; nPen m1 - креветка тигровая; nBla g 7 - таракан; rApi s 3 - анизакус	rFel d 2 - кошка; nCan f3 - собака; Bosd6 - молоко, говядина; nEdu c3 - лошадь; nGal d 5 - яйца, куриное мясо	nBos d 5 (Молоко); rFel d 4 (Кошка); rCan f, rCan f 2 (Собака); nMus m 1 (Мышь)	rCup s 1 (Кап); rGad s 1 (Треска)

**Таблица 2.**  
**Мажорные аллергокомпоненты, применяемые для прогнозирования АСИТ**

Молекула аллергена	Принадлежность к суперсемейству
rBet v 1	PR-10
rPhl p1, rPhl p 5b	PR-10
n Art v1, nArt v 3	PR-10, LTD
nAmb a1	PR-10
Fel d1, rFel d4	Утероглобин, липокалин
rCan f1, rCan f2	Липокалины
rApi m1	Главный аллергокомпонент яда пчелы
rVesV 5, rPol d5	Главные аллергокомпоненты яда осы
nDer p1, rDer p2	Главные аллергокомпоненты клещей домашней пыли

**Таблица 3.**  
**Минорные аллергокомпоненты, применяемые для прогнозирования АСИТ**

Аллергокомпонент	Принадлежность к белковому суперсемейству
rBetv2	Профилин
rBetv4	Са-связывающий протеин
rPhl p7	Са-связывающий протеин
rPhl p 12	Профилин
Fel d 2	Сывороточный альбумин
nCan f3	Сывороточный альбумин
MUXF3	Перекрестно-реактивные карбонатные детерминанты
Ana c 2	Перекрестно-реактивные карбонатные детерминанты
Der p 10	Тропомиозин

поненты — *rFel d1, rFel d4, Fel d 2*; собаки — *r Can f1, r Can f2, r Can f3, r Can f5*; клещей домашней пыли — *nDer p1, rDer p2, rDer p 10*. Для оценки АСИТ ядами используют: пчелы — аллергокомпоненты *rApi m1, MUXF3, CCD*; осы — *rVes V 5, rPol d5, MUXF3, CCD*. МА на сегодняшний день реализуется в технологиях различных фирм производителей («Доктор Фуке», Германия; «Алкор-Био», Россия; «Phadia АВ», Упсала, Швеция). Золотым стандартом МА является технология ImmunoCAP Allergen Components «Phadia АВ».

В задачи настоящего исследования входила оценка возможностей МА для прогнозирования эффективности АСИТ.

#### Материал и методы

Определение эффективности АСИТ проводилось у больных с поливалентной сенсibilизацией или с расхождением результатов данных аллергоанамнеза и кожного тестирования с экстрактами аллергенов. Определение asIgE проводилось с использованием полуавтоматического анализатора «Phadia-100» Швеция, r и n аллергокомпонентов (производитель Phadia/Termo scientific) — g213 (g205, 215) — rPhl p1, rPhl p 5b; g214 (g210, 212) — rPhl p7, rPhl p 12; t221 (t216, t220) — rBet v 2; rBet v 4; t215 — rBet v2; d202, d203 — nDer p1, rDer p2; d205 — rDer p 10. Согласно инструкции производителя результат трактовался как:

- сенсibilизации не обнаружено <0,1;
- очень низкий уровень сенсibilизации -0,35-0,7;
- низкий уровень сенсibilизации 0,7-3,5;
- положительный уровень сенсibilизации -3,5-17,5-;
- высокий уровень сенсibilизации -17,5-50;
- очень высокий уровень сенсibilизации -50-100;
- сенсibilизация выше предела определения >100 kUA/l.

Прогнозирование эффективности АСИТ проводилось согласно предложенным фирмой-производителем схемам (табл. 4-6).

#### Результаты и их обсуждение

Ниже представлены клинические примеры с обсуждением полученных результатов использования МА и технологии ImmunoCAP для прогнозирования эффективности АСИТ.

**Пациент С.**, 1981 г.р., обратился к аллергологу впервые в июле 2015 г. с жалобами на зуд и заложенность носа, ринорею, приступообразное чихание круглогодичного характера в течение 3-х лет. Длительно лечился у отоларинголога: оперирован по поводу искривления перегородки носа, постоянно применял интраназальные ГКС, антигистаминные препараты. Аллергопробы: D. pteronissinus +2; D. farinae +2. Диагноз: Круглогодичный аллергический ринит, бытовая сенсibilизация. ImmunoCAP asIgE (табл. 6) — rDer p2 (D. Farina) — 4,79 kUA/l, nDer p1 (D. pteronissinus) — 1,55 kUA/l; rDer p 10 — 0,01 kUA/l. В данном случае результат МА для М клещей домашней пыли — rDer p2 — положительный уровень, для nDer p1 — низкий уровень, при этом не выявлены asIgE к m, перекрестно реагирующему аллергокомпоненту — rDer p 10 (тропомиозин). Таким образом, АСИТ с аллергенами клещей домашней пыли является адекватным лечением. Прогноз эффективности — высокий (табл. 6). Особенностью данного клинического случая является длительное, неэффективное лечение у отоларинголога.

**Пациент Ч.**, 2004 г.р., обратился к аллергологу в июле 2015 г. с жалобами на зуд носа и глаз, заложенность носа, ринорею, приступообразное чихание круглогодичного характера в течение 8 лет. Пищевой и лекарственный анамнез без особенностей. Наследственность не отягощена. Элиминационный режим соблюдает, животных дома нет. Состоит на учете у аллерголога. Аллергопробы: библиотечная пыль +, d. pteronissinus +; d. farinae +. Получал АСИТ «Сталораль — аллерген клеща домашней пыли» — без эффекта. ImmunoCAP asIgE с экстрактами: D. pteronissinus (d1) — 1,28 kUA/l, D. Farina (d2) — 3,45 kUA/l. ImmunoCAP asIgE с аллергокомпонентами (табл. 6): nDer p 1 — 0,06 kUA/l, rDer p2 — 0,22 kUA/l, rDer p10 — 0,01 kUA/l. В данном случае имеет место слабо-положительный ре-



**Таблица 4.**  
**Прогноз эффективности АСИТ, береза**

Эффективность АСИТ	Bet v 1 «+»	Bet v 1 «+»	Bet v 1 «-»
	Bet v 2, Bet v 4 «-»	Bet v 2, Bet v 4 «+»	Bet v 2, Bet v 4 «+»/«-»
	Высокая	Средняя	Слабая

**Таблица 5.**  
**Прогноз эффективности АСИТ, тимopheевка**

Эффективность АСИТ	Phl p 1, Phl p 5b; «+»	Phl p 1, Phl p 5b; «+»	Phl p 1, Phl p 5b; «-»
	Phl p 7, Phl p 12; «-»	Phl p 7, Phl p 12; «+»	Phl p 7, Phl p 12; «+»/«-»
	Высокая	Средняя	Слабая

**Таблица 6.**  
**Прогноз эффективности АСИТ, клещ домашней пыли**

Эффективность АСИТ	nDer p1, rDer p 2; «+»	nDer p1, rDer p 2; «+»	nDer p1, rDer p 2; «-»
	rDer p10; «-»	rDer p10; «+»	rDer p10; «+»
	Высокая	Средняя	Слабая

зультат аллерготестирования с экстрактами в кожных пробах — (+) для *D. pteronissinus* и (+) для *D. Farina*. По данным тестирования с экстрактами по технологии ImmunoCAP также был выявлен низкий уровень сенсibilизации к экстрактам аллергенов *D. Farina* и *D. pteronissinus*. Уровни М и m аллергокомпонентов клещей домашней пыли не достигали клинически значимых показателей. В данном случае АСИТ не показана. Вероятно, пациент сенсibilизирован к другим главным аллергокомпонентам клещей домашней пыли — Der f 2, Der p 3, 4, 5, 6, 7, 9 (табл. 1), asIgE к которым в низких титрах встречаются в 37-50%. Положительные результаты тестирования с экстрактами, по-видимому, объясняются гомологией внутри группы главных аллергенов клещей домашней пыли.

**Пациентка З.**, 1989 г.р., обратилась к аллергологу в ноябре 2015 г. с жалобами на зуд носа и глаз, ринорею, приступообразное чихание, слезотечение в сезон с июня по август в течение 3-х лет. Считает себя больной в течение 5 лет. В последние 2 года отмечает приступы ринореи также и в апреле-мае. ОАС на употребление в пищу сливы, яблок, грецких орехов, персиков, арбуза, меда — отмечается отек и зуд губ, мягкого неба. В 2014-2015 гг. перенесла три эпизода острого отека Квинке после употребления в пищу овсяного печенья и халвы. Аллергопробы: деревья: береза +4 с псевдоподиями, ольха +, лещина +2, дуб +, клен +, ясень +. Луговые травы: тимopheевка +4, овсяница +2, ежа сборная +2, мятлик +2, райграс +, лисохвост +2, костер +, пырей +2, подсолнечник +2, одуванчик +. Сорные травы: полынь +2, лебеда +, амброзия +. Провокационный назальный тест с экстрактом аллергена березы — отрицательный. Больная была протестирована к М и m аллергокомпонентам березы и тимopheевки (схемы 1 и 2). ImmunoCAP asIgE: rPhl p 1, rPhl p 5b — 3,73 kUА/l, Phl p 7, Phl p 12 — 0,29 kUА/l, Bet v 1 0,03 kUА/l, Bet v 2, Bet v 4 — 0,03 kUА/l. В данном клиническом примере выбор причиннозначимого аллергена для АСИТ затруднен в связи с полисенсibilизацией. По данным аллергоанамнеза выявляются сезоны цветения деревьев (ранняя весна), луговых и сорных травы (начало и конец лета). Яв-

ления полисенсibilизации подтверждает и ОАС. По данным кожного тестирования выявлена сенсibilизация к пыльце деревьев с максимальной реакцией на пыльцу березы, к пыльце луговых трав с максимальной реакцией на пыльцу тимopheевки и пыльце сорных трав с максимальной реакцией на пыльцу полыни. Выявление причинно-значимого аллергена для проведения АСИТ затруднилось и отрицательными данными провокационного теста с аллергеном березы. По результатам тестирования аллергокомпонентов значимый уровень сенсibilизации выявлен только к М аллергокомпонентам пыльцы тимopheевки (rPhl p 1, rPhl p 5b), при этом asIgE к М березы (Bet v 1) и к m березы и тимopheевки (Bet v 2, Bet v 4, Phl p 7, Phl p 12) не достигают клинически значимого уровня или практически не определяются. Таким образом, в данном случае АСИТ с аллергеном тимopheевки является адекватным лечением. Прогноз эффективности АСИТ высокий. Высокая степень гомологии внутри одного белкового суперсемейства PR-10, к которому относят rPhl p 1, rPhl p 5b (тимopheевка), Bet v 1 (береза), nArt v1 (полынь) объясняют как явления сезонности (ранняя осень), так и клинические проявления ОАС.

**Пациент Е.**, 1995 г.р., обратился к аллергологу в ноябре 2015 г. с жалобами на мучительные симптомы: зуд носа и глаз, заложенность носа, ринорею, приступообразное чихание ежегодно в течение 13 лет в весенне-летний период (апрель-июнь). За эти годы произошло утяжеление симптомов в сезон и появление эпизодических симптомов в течение всего года. ОАС на яблоки, фундук, абрикосы, грецкие орехи, груши, цитрусовые (отек губ). Аллергопробы: деревья: береза +4 с псевдоподиями, ольха +4 с псевдоподиями, лещина +4 с псевдоподиями, дуб +4 с псевдоподиями, клен +, ясень +. Луговые травы: тимopheевка +4 с псевдоподиями, овсяница +4 с псевдоподиями, ежа сборная +4 с псевдоподиями, мятлик +4 с псевдоподиями, райграс +4 с псевдоподиями, лисохвост +4 с псевдоподиями, костер +4, рожь +4, кукуруза +4, пырей +4, подсолнечник +. Сорные травы: полынь +. Больной был протестирован к М и m аллергокомпонентам бе-

резы и тимOFFеевки (табл. 4, 5). ImmunoCAP asIgE: rBetv1 — >100 kUA/l, rPhl 1, 5b — 37,9 kUA/l, rBet v 2, rBet v 4 — 0,03 kUA/l, rPhl p7, rPhl 12 — 0,03 kUA/l. Выявлен очень высокий уровень asIgE к М аллергокомпоненту березы, высокий к М аллергокомпонентам тимOFFеевки при отрицательном результате тестирования на перекрестно-реактивные аллергокомпоненты березы и тимOFFеевки. Результаты тестирования указывают на то, что АСИТ аллергенами березы и тимOFFеевки является адекватным лечением. Прогноз эффективности АСИТ — высокий как с аллергеном березы, так и с аллергеном тимOFFеевки, хотя при этом следует отдать предпочтение АСИТ с аллергеном березы. Проявления ОАС могут быть объяснены высокой степенью сенсифицизации к М аллергокомпонентам суперсемейства PR-10 — Bet v 1, rPhl p 1, rPhl p 5b и высокой степенью гомологии внутри суперсемейства.

**Пациентка Ч.**, 1992 г.р., обратилась к аллергологу с жалобами на зуд носа и глаз, ринорею, приступообразное чихание, слезотечение в весенне-летний период с апреля по август (с пиком в апреле-мае). Считает себя больной в течение 7 лет. Отмечает ОАС на употребление в пищу моркови, яблок, орехов, груш, бананов, помидоров, капусты, картофеля, меда — развиваются отек и зуд губ и мягкого неба. Аллергопробы: бытовые: домашняя пыль +2, шерсть кошки +2. Деревья: береза +3 с псевдоподиями, ольха +3, лещина +3, дуб +2, клен +, ясень +. Луговые травы: тимOFFеевка +4 с псевдоподиями, овсяница +3, ежа сборная +3, мятлик +2, райграс +3, лисохвост +3, костер +2, рожь +2, кукуруза +, подсолнечник +. Сорные травы: полынь +3, лебеда +2, амброзия +2. Больная была протестирована к М и m аллергокомпонентам березы и тимOFFеевки (табл. 4, 5). ImmunoCAP asIgE: Bet v 1 — 55,5 kUA/l, Bet v 2, Bet v 4 — 8,59 kUA/l, rPhl p 1, rPhl p 5b — 0,32 kUA/l, Phl p 7, Phl p 12 — 0,29 kUA/l. Клинические проявления связаны с сезоном цветения деревьев (береза — ранняя весна), луговых и сорных трав (начало и конец лета). Явления полисенсифицизации также проявляются и ОАС. По данным кожного тестирования с экстрактами выявлена полисенсифицизация — с максималь-

ными реакциями на пыльцу березы и пыльцу луговых трав (тимOFFеевка). По результатам ImmunoCAP выявлен высокий уровень сенсифицизации к М аллергокомпоненту березы (Bet v 1) при клинически незначимом уровне asIgE к М аллергокомпонентам тимOFFеевки (rPhl p 1, rPhl p 5b). Также у больной выявлен клинически значимый уровень asIgE к m аллергокомпонентам березы (Bet v 2, Bet v 4 — профилин, Са-связывающий протеин). В данном случае АСИТ с аллергеном березы является адекватным лечением. Наличие IgE АТ на перекрестно реагирующие профилины и полкальцины объясняет положительные результаты кожного тестирования с экстрактами аллергенов луговых трав и клинические проявления ОАС. В данном случае прогнозируется эффективность АСИТ среднего уровня, которая должна дополняться строгой элиминационной диетой.

Таким образом, приведенные клинические примеры демонстрируют высокую эффективность технологий ImmunoCAP и методов МА, которые могут быть использованы в клинической практике врача-аллерголога для решения вопроса о необходимости проведения успешной АСИТ, а также обоснованного выбора аллергена для проведения специфической иммунотерапии.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Valenta R., Kraft D. Recombinant allergen molecules: tools to study effector cell activation // Immunol. Rev. — 2001. — Vol. 97. — P. 287-294.
2. Valenta R., Lidholm J., Niederberger V. et al. The recombinant allergen-based concept of component-resolved diagnostics and immunotherapy (CRD and CRIT) // Clin. Exp. Allergy. — 1999. — Vol. 29. — P. 211-241.
3. Hauser M., Roulias A., Ferreira F., Egger M. Panallergens and their impact on allergic patient // Allergy Asthma Clin. Immunol. — 2010. — Vol. 6. — P. 1.
4. Ciprandi G., Alesina R., Ariano R. Characteristics of patients with allergic polysensitization: the POLISMAIL study // Eur. Ann. Allergy Clin. Immunol. — 2008. — Vol. 40. — P. 77-83.
5. Sastre J. Molecular diagnosis in allergy // Clin. Exp. Allergy. — 2010. — Vol. 22. — P. 454-461.
6. Jutel M., Akdis C.A. Immunological mechanisms of allergen-specific immunological mechanisms of allergen-specific immunotherapy // Allergy. — 2011. — Vol. 66. — P. 725-732.
7. Cox L., Nelson H., Lockey R. et al. Allergen immunotherapy practice patterns in the United States and Europe // Ann. Allergy. Asthma Immunol. — 2009. — Vol. 103. — P. 451-459.



УДК 616.211-002-056.3-057-07

**Л.Л. ВОЛОХОВ<sup>1</sup>, Е.Е. АДЕНИНСКАЯ<sup>2</sup>, Н.Н. МАЗИТОВА<sup>1</sup>**<sup>1</sup>Научно-клинический центр оториноларингологии ФМБА России, 123182, г. Москва, Волоколамское шоссе, д. 30, корп. 2<sup>2</sup>Центральная клиническая больница гражданской авиации, 125367, г. Москва, Ивановское шоссе, д. 7

## Профессиональный аллергический ринит: диагностический алгоритм

**Волохов Леонид Леонидович** — младший научный сотрудник научно-клинического отдела профессиональной патологии, тел. +7-916-565-75-25, e-mail: dr.leo.volokhov@gmail.com

**Аденинская Елена Евгеньевна** — кандидат медицинских наук, руководитель центра профессиональной патологии, тел. +7-916-845-50-45, e-mail: adeninskaya@gmail.com

**Мазитова Наиля Наилевна** — доктор медицинских наук, руководитель центра профессиональной патологии, тел. +7-905-743-32-78, e-mail: mazitova@otolar-centre.ru

*В статье представлены результаты систематического обзора публикаций, посвященных вопросам диагностики аллергических ринитов. Дана характеристика методов исследования и их информативности. Приведен алгоритм диагностики профессиональных аллергических ринитов на амбулаторном и госпитальном этапах оказания медицинской помощи. Использование предлагаемого алгоритма позволит обеспечить условия для единого методологического подхода к диагностике и экспертизе связи с профессией при профессиональных аллергических ринитах, отказаться от необоснованных вмешательств, а также будет способствовать внедрению в ежедневную медицинскую практику врачей-оториноларингологов, аллергологов-иммунологов и профпатологов наиболее эффективных медицинских технологий*

**Ключевые слова:** профессиональный аллергический ринит, алгоритм диагностики.

**L.L. VOLOKHOV<sup>1</sup>, E.E. ADENINSKAYA<sup>2</sup>, N.N. MAZITOVA<sup>1</sup>**<sup>1</sup>Scientific and Clinical Center of Otorhinolaryngology of the FMBA of Russia, 30/2 Volokolamskoe Highway, Moscow, Russian Federation, 123182<sup>2</sup>Central Clinical Hospital of Civil Aviation, 7 Ivankovskoe Highway, Moscow, Russian Federation, 125367

## Professional allergic rhinitis: a diagnostic algorithm

**Volokhov L.L.** — Junior Researcher of the Clinical and Research Department of occupational pathology, tel. +7-916-565-75-25, e-mail: dr.leo.volokhov@gmail.com

**Adeninskaya E.E.** — Cand. Med. Sc., Head of the Center of occupational pathology, tel. +7-916-845-50-45, e-mail: adeninskaya@gmail.com

**Mazitova N.N.** — D. Med. Sc., Head of the Center of occupational pathology, tel. +7-905-743-32-78, e-mail: mazitova@otolar-centre.ru

*The results of a systematic review of publications dedicated to the diagnosis of allergic rhinitis are presented in this article. The characteristics of research methods and their informational content are given. An algorithm for diagnosis of occupational allergic rhinitis at the outpatient and hospital stages of care is presented. Usage of the proposed algorithm will provide the conditions for a common methodological approach to the diagnosis and work-related expertise of occupational allergic rhinitis, help to refuse from unjustified interventions. It also will facilitate the integration into the daily medical practice of ENT specialists, allergists-immunologists and occupational therapists of the most effective medical technologies.*

**Key words:** occupational allergic rhinitis, diagnostic algorithm.

Около 25% населения планеты страдает различными аллергическими заболеваниями. По оценкам экспертов, распространенность профессиональных аллергозов в мире составляет от 5 до 15% и имеет тенденцию к дальнейшему росту [1]. В Российской Федерации ежегодно регистрируется около 9000

случаев аллергического ринита (АР), при этом, по данным Роспотребнадзора, количество вновь выявленных профессиональных АР составляет ежегодно не более двух десятков случаев, что демонстрирует очевидную гиподиагностику данного заболевания. Таким образом, представляется крайне актуальной

задача повышения качества диагностики профессиональных АР как на догоспитальном этапе, так и на этапе оказания специализированной профпатологической помощи.

**Целью работы** явилось формулирование алгоритма диагностики профессионального АР на основании систематического обзора исследований и последующей адаптации их для условий отечественной клинической практики.

#### Материал и методы исследования

Поиск и обобщение информации проводились по следующим ключевым словам: «аллергический ринит, клинические рекомендации, факторы риска, зависимость «доза-эффект», диагностика» («allergic rhinitis, clinical practice guidelines, risk factors, dose-response relationship, diagnosis») в базе данных Medline через интерфейс системы PubMed NLM ([www.pubmed.com](http://www.pubmed.com)), англоязычные медицинские журналы и библиографические ссылки в статьях. Найденные по ключевым словам названия статей просматривали и, если название соответствовало выбранной тематике, анализировали рефераты. Если на основании реферата исследование соответствовало (или было неясно, соответствует ли) критериям выбора, искали и анализировали полный текст статьи и библиографические списки найденных статей. По вышеназванным ключевым словам найдено 1060 публикаций разного качества, из которых отобрано 17 публикаций, соответствовавших задаче настоящей работы, с наиболее высоким качеством дизайна исследования, в т.ч. 2 мета-анализа, 5 систематических обзоров и 9 аналитических обзоров литературы. При отборе публикаций в качестве потенциальных источников доказательств разработчики использовали методологию оценки применимости результатов каждого из исследований.

#### Результаты

**Определение.** Профессиональный АР — воспалительное заболевание носа, характеризующееся интермиттирующими или персистирующими симптомами (заложенность носа, чихание, насморк, зуд) и/или переменным ограничением носового дыхания и/или гиперсекрецией, которые вызваны причинами и условиями, относящимися исключительно к рабочей среде, но не стимулами, встречающимися за пределами рабочего места [2]. К группам высокого риска формирования профессионального АР от высокомолекулярных (ВМ) агентов относятся работники сельского хозяйства, производства пищевых продуктов и табака, текстильной промышленности, медицинские работники и работники фармацевтической промышленности, работники вивариев и научно-исследовательских лабораторий, показатели распространенности заболевания у которых составляют от 2 до 87%. К группам высокого риска формирования профессионального АР от низкомолекулярных (НМ) агентов относятся работники химической, обувной, целлюлозно-бумажной, мебельной, фармацевтической промышленности, парикмахеры, распространенность профессиональных ринитов у которых составляет от 3 до 48% [3-15].

Принято различать профессиональные и так называемые «производственно аггравированные» риниты [2]. Последние, в отличие от профессиональных, дебютируют до начала работы с вредным производственным фактором, способствующим дальнейшему прогрессированию ринита. Причин-

но-следственная связь между «производственно аггравированным» ринитом и условиями труда установлена быть не может, поскольку этиологическим фактором заболевания в таких случаях является не фактор производственной среды, а иной причинный агент, контакт с которым, сенсibilизация на который, и клинические проявления аллергии на который состоялись до начала работы пациента в данной профессии. Примером производственно аггравированного аллергического ринита можно считать клинический случай манифестации клинических проявлений АР у пациента с сенсibilизацией и аллергией к пыльце деревьев, сформировавшейся в детском возрасте, и ухудшением самочувствия с появлением симптомов АР после начала работы на открытом воздухе и возобновления контакта с аллергеном.

В соответствии с классификацией производственно обусловленных астмы и ринита Европейской Академии Аллергологии и Клинической Иммунологии (ЕААСI, 2009) [2], различают следующие формы профессиональных ринитов:

1. Профессиональные аллергические риниты, или риниты с латентным периодом:

1.1. IgE-зависимые профессиональные аллергические риниты;

1.2. НеIgE-зависимые профессиональные аллергические риниты.

2. Профессиональные неаллергические риниты, или риниты без латентного периода:

2.1. Синдром реактивной дисфункции верхних дыхательных путей, профессиональные риниты, возникшие вследствие острых токсических поражений органов дыхания;

2.2. Хронические ирритант-индуцированные профессиональные риниты;

2.3. Эрозивно-язвенные профессиональные риниты.

В настоящей публикации рассматривается алгоритм диагностики исключительно профессиональных аллергических ринитов.

**Диагностический поиск.** Процесс диагностики профессионального аллергического ринита должен включать, во-первых, диагностику собственно АР, и во-вторых, поиск причинно-следственной связи между проявлениями данного заболевания и условиями труда пациента. Диагноз должен быть подтвержден объективными методами, поскольку некорректная связь заболевания с профессией неизбежно влечет за собой неблагоприятные социальные и финансовые последствия [6, 13, 14].

**1) Жалобы и анамнез.** Точное описание профессионального маршрута, активный сбор жалоб и истории развития заболевания по-прежнему остается самым простым и самым лучшим средством первичной диагностики профессионального АР.

Пациенты в основном предъявляют жалобы на затруднение носового дыхания, зуд в носу, глазах, ушах, нёбе, чихание (чаще приступообразное), ринорею, стекание водянистого секрета по задней стенке глотки (так называемый синдром постназального затекания, *postnasal drip syndrome*), гипосилиноз, слезотечение, покраснение и отек глаз, а также на слабость, повышенную утомляемость, сонливость, недомогание, головную боль, боль или дискомфорт в ушах.

При сборе анамнеза очень важно установить взаимосвязь между хронологией развития симптомов у пациента и его работой. Поэтому вопросы, адресованные пациенту, обязательно должны включать в себя следующие пункты:

— Длительность профессионального стажа до появления симптомов АР (длительность латентного периода);

— Наименования веществ, виды работ или трудовые процессы, контакт с которыми вызывает возникновение или усиление симптомов у пациента;

— Наличие эффекта элиминации (улучшение самочувствия или исчезновение симптомов вне рабочего места, например, в выходные дни или в отпуске).

Анамнез заболевания должен содержать полную информацию о степени выраженности симптомов заболевания, возможных триггерах, сезонных изменениях в течении заболевания, влиянии окружающей среды и домашнего быта на самочувствие пациента. Необходимо уточнить наличие аллергических реакций в прошлом, поскольку аллергический ринит чаще всего развивается в детском или юношеском возрасте (в 80% случаев в возрасте до 20 лет) [5]. Следует также узнать, какие лекарственные препараты принимает пациент в связи с симптомами АР, и какие лекарственные препараты он принимал ранее. Важно установить наличие или отсутствие у пациента сопутствующих заболеваний (БА, хронический риносинусит, назальные полипы, отиты) или перенесенных им операций на ЛОР-органах. Семейный анамнез также может быть полезен, поскольку аллергические симптомы и астма могут быть наследственными.

**2) Физикальное и инструментальное обследование.** В процессе физикального обследования врач должен обратить внимание на:

— Общий осмотр: бледность лица, дыхание преимущественно через рот;

— Область глаз: наличие слезоотделения, гиперемия и отек конъюнктивы, гиперемия или дерматит наружных век, венозный стаз под нижними веками;

— Наружный нос и передняя риноскопия: уменьшенный просвет носового клапана; дефекты крыльев носа; деформация наружного носа (например, седловидная деформация или девиация спинки носа); дефекты перегородки носа (искривления, перфорации, шипы, гребни, язвы, выступающие сосуды, эрозии); изменения нижних носовых раковин (гипертрофия, отек, гиперемия, цианоз, бледность, сухость); отделяемое (количество, цвет, консистенция); назальные полипы; наличие опухолей;

— Уши: изменения барабанной перепонки при отоскопии (утолщение, гиперемия, втянутость, перфорации, снижение/увеличение подвижности, уровень жидкости или пузырьки воздуха в барабанной полости);

— Ротоглотка: неприятный запах из полости рта; гипертрофия небных миндалин, неправильный прикус или высокое куполообразное нёбо, синдром постназального затекания, налет или изъязвления на языке или слизистой оболочке щек;

— Область шеи: лимфоаденопатия; изменения щитовидной железы;

— Грудная клетка: признаки бронхиальной астмы; деформации грудной клетки, перкуторные и аускультативные изменения, хрипы, крепитация;

— Кожные покровы: сыпь, особенно экзематозная и уртикарная; крапивница (дерматографизм).

**3) Лабораторная диагностика.** В диагностике профессионального АР наиболее важную роль играют следующие три метода: а) кожные пробы; б) количественное определение концентрации аллергенспецифических IgE; в) назальный провока-

ционный тест (НПТ), который является «золотым стандартом» при подтверждении диагноза профессионального АР [16].

Воспалительный процесс в слизистой оболочке носа при АР может протекать по типу гиперчувствительности немедленного или замедленного типа. Кожные пробы информативны при обоих типах реакций, но основной их задачей является диагностика аллергических реакций немедленного типа, вызванных тучными клетками или медиаторами IgE-специфических базофилов. Аллергическая реакция немедленного типа, развивающаяся после контакта с аллергеном, проявляется триадой Льюиса: волдырем, гиперемией и зудом, которые наиболее выражены через 10-20 минут после нанесения аллергена, в отличие от аллергической реакции замедленного типа, которая проявляется спустя 4-8 часов. Прик-тесты являются наиболее безопасным и удобным способом диагностики *in vivo*, их чувствительность прик-тестов в сравнении с внутрикожными и скарификационными пробами ниже, но выше специфичность пробы и безопасность применения [16]. К сожалению, нередко применение кожных проб затруднительно из-за отсутствия необходимых реагентов (для большинства НМ агентов не выделены специфические IgE). Следует также помнить, что постановка прик-тестов и даже аппликационные пробы не проводятся с облигатными раздражителями.

Чувствительность методов количественного определения концентрации аллергенспецифических IgE по сравнению с внутрикожными пробами составляет, в зависимости от техники выполнения, 50-90% и в среднем составляет 70-75% [16]. Преимуществом иммунологических методов исследования является то, что они могут выполняться даже при наличии сопутствующих заболеваний кожи, позволяют одновременно определить уровень специфических IgE сразу к нескольким аллергенам, на их результате не сказывается одновременный прием антигистаминных и глюкокортикостероидных препаратов. Использование этих методов также минимизирует риск развития анафилаксии в ответ на исследование. Количество специфических IgE, вырабатываемых в ответ на конкретный аллерген, приблизительно коррелирует с аллерген-чувствительностью к данной субстанции.

Количественное определение уровня аллергенспецифических IgE особенно ценно в следующих ситуациях: а) при получении трудных для интерпретации и/или недостоверных результатов кожных проб; б) при наличии типичных клинических проявлений аллергического заболевания и отрицательных результатов кожной пробы с подозреваемым аллергеном; в) при ложноотрицательных кожных реакциях вследствие приема противоаллергических препаратов и/или трициклических антидепрессантов; г) при невозможности постановки кожных проб либо ограничениях и противопоказаниях к кожному тестированию. Основное ограничение к применению исследования концентрации аллергенспецифических IgE при диагностике профессиональных АР состоит в отсутствии стандартизированных панелей или реагентов для ряда производственных аллергенов, особенно низкомолекулярных. В последние годы появилась возможность определять аллергенспецифические IgE к большому числу (более 130) аллергенов в одной пробе крови при помощи биочип-технологий. В связи с высокой стоимостью исследования и ориентированностью на непрофессиональные аллергии, на текущий момент в диагностике профессиональных АР метод применяется крайне редко.

Определение общего IgE в сыворотке крови не обладает ни специфичностью, ни чувствительностью, имеет очень ограниченную диагностическую ценность, поскольку около 50% пациентов с АР имеют нормальные показатели общего IgE, в то время как примерно у 20% пациентов, не страдающих АР, уровни общего IgE повышены [16]. Тем не менее, определение уровня общего IgE можно быть использовано в совокупности с другими тестами для уточнения диагноза, как и определение уровня эозинофилов в периферической крови.

Назальный провокационный тест (НПТ) используется для объективной оценки причинно-следственной связи между АР и условиями труда. Для постановки назального теста в одну половину носа вводят 2-3 капли дистиллированной воды и затем возрастающие разведения тестируемого аллергена: 1:100, 1:10 и цельный раствор. Тест считается положительным, если через 20 минут после введения аллергена появляется ринорея, чихание, жжение и заложенность носа. Положительный назальный тест подтверждает, что данный аллерген действительно вызывает симптомы профессионального АР. Для более точной оценки при сомнительных результатах теста в динамике проводят эндоскопическое исследование полости носа, переднюю активную риноманометрию или собирают назальный секрет для цитологического исследования [16].

**Дополнительные методы исследования.** Методы объективной оценки проходимости носовой полости позволяют более точно оценить респираторную функцию носа.

Передняя активная риноманометрия помогает дать оценку вызванной заболеванием или анатомической функциональной обструкции носовых ходов, а также определить степень нарушения носового дыхания. Метод представляет собой динамический тест сопротивления носовому воздушному потоку, который очень чувствителен и является простой числовой величиной.

Акустическая ринометрия — быстрый безопасный неинвазивный метод, требующий минимального обучения пациента и взаимодействия с ним, основанный на вычислении площади свободного пространства между носовой перегородкой и латеральной стенкой в зависимости от характера отражения акустического сигнала в полости носа.

Эндоскопическое исследование полости носа с использованием гибких и ригидных эндоскопов и аппликационной пробой с 0,1% раствором адреналина гидрохлорида для демонстрации обратимости назальной обструкции может быть полезно при необходимости более детальной оценки состояния полости носа, особенно если симптомы или клинические находки при передней риноскопии атипичны.

Все эти методы можно расценивать как полезные, но исключительно дополнительные исследования в диагностике профессионального АР. К ним прибегают для более объективной оценки результатов НПТ (часто в сочетании с назальной инспираторной пикфлоуметрией). Например, роль эндоскопического обследования невозможно переоценить при подозрении на наличие у пациента осложнений ринита или сопутствующих заболеваний (риносинусит, назальные полипы и др.). В таких случаях для диагностики часто прибегают к компьютерной томографии (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ). МРТ обеспечивает лучшую визуализацию мягких тканей, но меньше подходит для исследований костных структур. Обычное рентге-

нологическое исследование полости носа и околоносовых пазух также может быть полезно в данных случаях при отсутствии более современного оборудования.

Цитологическое исследование назального секрета на наличие эозинофилии (для АР характерно увеличение относительного количества эозинофилов до 10% и более) не рекомендуется для рутинного использования, но может применяться как дополнительный метод в сомнительных случаях или при оценке результатов НПТ [24]. Учитывая взаимосвязь между формированием АР и астмы, рекомендуется пациентам с профессиональным АР проводить соответствующий диагностический поиск для исключения у них бронхиальной астмы.

Прочие методы исследования имеют крайне слабую доказательную базу и поэтому не могут быть рекомендованы для диагностики. Так, показана нецелесообразность использования в диагностических целях ольфактометрии, сахаринового теста оценки мукоцилиарного клиренса, микроскопической оценки мерцательного эпителия, определения оксида азота в выдыхаемом воздухе и цитотоксических тестов [6, 12, 14, 16].

**Скрининг.** Должен проводиться в ходе периодических медицинских осмотров работников с целью возможно более раннего выявления профессионального АР. В этом случае возможно обеспечить раннее начало лечения и элиминацию аллергена вследствие рационального трудоустройства работника на другом рабочем месте с последующим закономерным снижением риска осложнений, инвалидизации и общим повышением качества жизни пациента.

Наиболее эффективными методами скрининга при диагностике профессионального АР являются: а) применение специальных вопросников для получения информации об аллергологическом анамнезе и профессиональном маршруте с последующим формированием группы риска; б) проведение прик-тестов с группами профессиональных аллергенов (в случаях, когда это возможно) [13].

**Дифференциальный диагноз.** В связи с отсутствием на ПМО исчерпывающей информации об условиях труда, анамнезе, перенесенных заболеваниях, формировании и течении заболевания, а также дополнительного оборудования дифференциальная диагностика характера аллергического ринита в ходе предварительного и периодического медицинского осмотра не проводится. Учитывают данные анамнеза, результаты клинического и аллергологического обследований, наличие сопутствующей патологии и прием медикаментов, которые могут привести к появлению симптомов ринита. В условиях профпатологической клиники дифференциальную диагностику профессионального АР проводят прежде всего с профессиональными неаллергическими ринитами, а также с аллергическим непрофессиональным ринитом (сезонным или круглогодичным). Кроме того, необходимо исключить диагноз ринита, вызванного анатомическими аномалиями строения носовой полости, инфекционными агентами. Ринит неаллергического характера может быть вызван патологией эндокринной системы, приемом медикаментов, психогенными факторами, беременностью и др. Для неаллергического эозинофильного ринита характерно высокое содержание эозинофилов (до 80-90%) при цитологическом исследовании, при этом не удается выявить сенсибилизацию ни одним из методов аллергодиагностики, при риноско-

пии характерна бледная рыхлая отечная слизистая оболочка носа, в дальнейшем возможно развитие полипоза. При вазомоторном (идиопатическом) рините слизистая полости носа равномерно цианотичная или цианотично-пятнистая, отделяемое из носа водянистого или слизистого характера, отсутствуют признаки атопии. Отек слизистой оболочки, вызванный воздействием аллергена, может вызывать нарушения аэрации и оттока секрета из околоносовых пазух (ОНП) и приводить к развитию синусита. В процессе воздухообмена аллергены могут попадать в ОНП и вызывать там отек слизистой оболочки и аллергическое воспаление. После инстилляций аллергена в полость носа развивается отек слизистой оболочки и повышается содержание эозинофилов в ОНП. Гистологические находки в ткани полипов и слизистой оболочке носа при АР сходны. Для обоих заболеваний характерны тканевой отек, клеточная инфильтрация, представленная преимущественно эозинофилами, хотя в основе патогенеза полипозного риносинусита и лежат другие, отличные от IgE-зависимой аллергии, иммунные механизмы [16].

Пациенты с подозрением на профессиональный АР должны вести дневник, в котором они регистрируют выраженность симптомов, влияние условий труда и окружающей среды на течение заболевания, а также применение лекарственных препаратов. Анализ сведений из дневника позволяет предположить аллергическую природу заболевания и заподозрить причинный аллерген, уточнить наличие эффекта от применения препаратов. При оценке собранных данных важно определить степень остроты назальных симптомов. Наличие жалоб в течение недели или менее ограничивает дифференциальную диагностику и может свидетельствовать в пользу вирусной этиологии ринита или обострения непрофессионального аллергического ринита.

### Алгоритм диагностики профессионального аллергического ринита

**Первый этап:** составление профессионального маршрута, сбор жалоб и анамнеза, физикальное обследование с обязательным инструментальным исследованием (передняя риноскопия). Этот этап может и должен быть осуществлен в ходе периодического медицинского осмотра, однако необходимо иметь в виду, что больной с профессиональным АР является частым пациентом у отоларинголога и/или аллерголога общей медицинской сети, куда он обращается в самом начале заболевания, поскольку симптомы ринита могут значительно нарушать самочувствие пациента, либо в связи с прогрессирующим ухудшением состояния при значительной давности не выявленного в ходе медосмотров заболевания. В любом случае у специалиста-оториноларинголога или аллерголога должно возникнуть подозрение о профессиональной природе заболевания и пациент должен быть направлен в Центр профпатологии.

**Второй этап** проходит в условиях Центра профессиональной патологии, где проводится оценка условий труда пациента и, при наличии априорного риска развития профессионального аллергоза, специфическая лабораторная диагностика: аллергологические диагностические пробы (прик-тесты и/или количественное определение аллергенспецифических IgE там, где это возможно). Положительный результат может свидетельствовать о возможной связи заболевания с профессией.

**Третий этап** включает в себя назальный провокационный тест в стационарных условиях, если возможно его проведение. При положительном

НПТ возможно установить клинический диагноз профессионального АР. При отрицательном результате НПТ рекомендуется дальнейшая оценка изменений назальных параметров на рабочем месте путем объективного осмотра, особенно при наличии выраженной клинической картины, и применение дополнительных методов исследования (передняя активная ринометрия или акустическая ринометрия, эндоскопическое исследование полости носа, цитологическое исследование назального секрета и др.). Если выход медицинского работника на рабочее место невозможен, то наличие причинно-следственной связи между АР и условиями труда представляется возможным доказать только с помощью анализа обращений пациента за медицинской помощью, в ходе которого можно бывает выявить документированные признаки эффекта элиминации в виде отсутствия симптомов в периоды отсутствия контакта с профессиональным аллергеном и их манифестации при возобновлении контакта.

### Заключение

Можно полагать, что использование предлагаемого алгоритма диагностики позволит обеспечить условия для единого методологического подхода к диагностике и экспертизе связи с профессией при профессиональных аллергических ринитах, отказаться от необоснованных вмешательств, а также будет способствовать внедрению в ежедневную медицинскую практику врачей-оториноларингологов, аллергологов-иммунологов и профпатологов наиболее эффективных медицинских технологий.

### ЛИТЕРАТУРА

- Slavin R.G. Update on occupational rhinitis and asthma // *Allergy Asthma Proc.* — 2010. — №31 (6). — P. 437-443.
- Moscato G., Vandenplas O., Van Wijk R.G. et al. EAAI position paper on occupational rhinitis // *Respir. Res.* — 2009. — №3. — P. 10-16.
- Gautrin D., Malo J.L. Risk factors, predictors, and markers for work-related asthma and rhinitis // *Curr. Allergy Asthma Rep.* — 2010. — №10 (5). — P. 365-372.
- Campbell B.E., Lodge C.J., Lowe A.J. et al. Exposure to 'farming' and objective markers of atopy: a systematic review and meta-analysis // *Clin. Exp. Allergy.* — 2015. — 45 (4). — P. 7447-57.
- Siracusa A., Desrosiers M., Marabini A. Epidemiology of occupational rhinitis: prevalence, aetiology and determinants // *Clin. Exp. Allergy.* — 2000. — №30. — P. 1519-1534.
- Shusterman D. Occupational irritant and allergic rhinitis // *Curr. Allergy Asthma Rep.* — 2014. — 14 (4). — P. 425.
- May S., Romberger D.J., Poole J.A. Respiratory health effects of large animal farming environments // *J. Toxicol. Environ. Health B Crit. Rev.* — 2012. — 15 (8). — P. 524-541.
- Uzzaman A., Story R. Chapter 5: Allergic rhinitis // *Allergy Asthma Rep.* — 2012. — №33. Suppl 1. — P. S15-S18.
- Dutkiewicz J., Cisak E., Sroka J. et al. Biological agents as occupational hazards — selected issues // *Ann. Agric. Environ. Med.* — 2011. — Dec. — №18 (2). — P. 286-293.
- Greiner A.N., Hellings P.W., Rotiroti G. et al. Allergic rhinitis // *Lancet.* — 2011. — №17; 378 (9809). — P. 2112-S 2122.
- Peden D.B., Bush R.K. Advances in environmental and occupational disorders in 2013 // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2014. — №133 (5). — P. 1265-1269.
- Cochrane S.A., Arts J.H., Ehnes C. et al. Thresholds in chemical respiratory sensitisation // *Toxicology.* — 2015. — №3; 333. — P. 179-194.
- Stevens W.W., Grammer L.C. Occupational rhinitis: an update // *Curr. Allergy Asthma Rep.* — 2015. — №15 (1). — P. 487.
- Peden D., Reed C.E. Environmental and occupational allergies // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2010. — №125 (2 Suppl 2). — P. S150-S160.
- Kimber I., Basketter D.A., Dearman R.J. Chemical allergens — what are the issues? // *Toxicology.* — 2010. — №9; 268 (3). — P. 139-42.
- Dordal M.T., Lluch-Bernal M., Sánchez M.C. et al. Allergen-specific nasal provocation testing: review by the rhinoconjunctivitis // *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* — 2011. — №21 (1). — P. 1-12.

УДК 616.248:612.015.6:613.21

**В.И. КУПАЕВ, М.С. ГОРЕМЫКИНА, О.В. САЗОНОВА**

Самарский государственный медицинский университет, 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89

## Диета и бронхиальная астма, роль витаминной недостаточности в контроле заболевания

**Купаев Виталий Иванович** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой семейной медицины, тел. +7-927-256-09-27, e-mail: vk1964sam@rambler.ru

**Горемыкина Мария Сергеевна** — аспирант кафедры семейной медицины, тел. +7-917-824-07-79, e-mail: Goremykina\_marya@mail.ru

**Сазонова Ольга Викторовна** — доктор медицинских наук, доцент кафедры общей гигиены, директор НИИ гигиены и экологии человека, тел. +7-927-260-13-35, e-mail: Ov\_2004@mail.ru

*В последние годы активно изучается вклад модифицируемых факторов риска в развитие и течение бронхиальной астмы (БА). Одним из таких факторов является питание. Вклад отдельных пищевых факторов в развитие и характер течения БА продолжает изучаться. Особый интерес представляют данные о влиянии дефицита витаминов на течение БА. Существует все больше доказательств негативного влияния дефицита витаминов на тяжесть БА. Анализ данных современных исследований необходим для обоснования и разработки программы оптимизации питания пациентов с БА.*

**Ключевые слова:** астма, питание, витамины.

**V.I. KUPAEV, M.S. GOREMYKINA, O.V. SAZONOVA**

Samara State Medical University, 89 Chapayevskaya Str., Samara, Russian Federation, 443099

## Diet and bronchial asthma, the role of vitamin deficiency in the disease control

**Kupaev V.I.** — D. Med. Sc., Professor, Head of the Department of Family Medicine, tel. +7-927-256-09-27, e-mail: vk1964sam@rambler.ru

**Goremykina M.S.** — postgraduate student of the Department of Family Medicine, tel. +7-917-824-07-79, e-mail: Goremykina\_marya@mail.ru

**Sazonova O.V.** — D. Med. Sc., Associate Professor of the Department of Hygiene, Director of the Institute of Hygiene and Human Ecology, tel. +7-927-260-13-35, e-mail: Ov\_2004@mail.ru

*The contribution of the modifiable risk factors into the development and progression of bronchial asthma (BA) has been actively studied recently. One of such factors is nutrition. The contribution of particular nutrition factors into the development and course of BA is being studied. There are more proofs of the negative influence of vitamin deficit on the BA course. The analysis of the modern data is necessary to ground and elaborate the program of nutrition optimization for the BA patients.*

**Key words:** asthma, nutrition, vitamins.

Бронхиальная астма (БА) в настоящее время рассматривается как гетерогенное заболевание, в основе которого лежит хроническое иммунное воспаление бронхов. В основе развития БА лежат как генетические механизмы, так и влияние факторов окружающей среды. Одним из таких факторов является питание. В новой редакции глобальной стратегии по борьбе с БА (GINA 2014) фокус внимания направлен на питание, как первичную профилактику БА [1].

Изучение влияния питания на течение БА ведется в трех основных направлениях: исследование роли витаминного статуса, избыточной массы тела и различных диет.

Связь между БА и ожирением хорошо изучена [2]. Так, на большой популяции (8150 шведов)

было показано, что дебют БА напрямую зависел от увеличения индекса массы тела и снижения потребления овощей и фруктов [3]. Патофизиологическим обоснованием такой закономерности является смещение иммунного ответа к фенотипу Th2 среди пациентов с ожирением [4]. Во многом этому способствует вырабатываемый жировой тканью белок лептин, обладающий свойствами провоспалительного цитокина IL-6. Помимо адипокинов среди механизмов влияния ожирения на течение БА можно назвать: уменьшение дыхательных объемов, сопутствующие коморбидные состояния (ГЭРБ, респираторное апноэ во сне, гипертоническую болезнь, сахарный диабет второго типа). Таким образом, ожирение является независимым фактором риска при БА [5]. Избыточная масса тела развивается



как следствие нерационального режима питания, в котором используется большое количество рафинированных пищевых продуктов, на фоне малоподвижного образа жизни. Рандомизированное исследование, проведенное на тучных подростках с БА, показало, что сбалансированная диета достоверно улучшала уровень контроля БА, качество жизни пациентов, уменьшало суточную дозу ингаляционных глюкокортикостероидов [6].

Не вызывает сомнения тот факт, что питание напрямую зависит от региональных (экономических, национальных и других) особенностей и традиций. В этой связи представляется необходимым проведение системного анализа состояния питания пациентов с БА как на популяционном, так и индивидуальном уровнях, принимая во внимание и тот факт, что до настоящего времени подобных исследований в Российской Федерации не выполнялось. Результаты такого анализа необходимы для обоснования и разработки программы оптимизации питания пациентов с БА.

Как правило, пациенты с БА длительно соблюдают гипоаллергенную диету, что может привести к значительному дефициту ряда витаминов и макроэлементов. Исследователи показали, что 80% молодых пациентов и 40% взрослых с аллергической БА отмечают реакцию на пищевые аллергены. У большинства пациентов, симптомы появляются постепенно, через несколько часов или дней после приема пищи. По оценкам, менее 10% астматиков могут заметить, что их симптомы провоцируют те или иные продукты или напитки, при этом дети более чувствительны к пищевым аллергенам, чем взрослые [7]. Наличие пищевой сенсибилизации может быть полезным маркером для выявления детей с риском развития более тяжелой БА. А. Kewalramani обнаружил, что во многих случаях, обострение БА может быть предотвращено при исключении пищевых триггеров [8].

Известен большой перечень пищевых аллергенов, на которые способны реагировать больные БА. При этом иммунный ответ на аллергены пищевых продуктов может быть значительным, приводя к развитию достаточно сильных приступов обострения БА, аллергического ринита, атопического дерматита. Проявления пищевой аллергии заставляют пациентов отказываться от целого ряда незаменимых продуктов питания, таких как овощи, фрукты, рыба. Постоянное соблюдение гипоаллергенной диеты может приводить к значительному дефициту в рационе питания витаминов и микроэлементов, белково-энергетическому дисбалансу. Анализ фактического питания пациентов с БА показал меньшее потребление водорастворимых и жирорастворимых витаминов, а также микро- и макроэлементов. Несмотря на меньшее потребление общего жира, углеводов и добавленного сахара, индекс массы тела среди пациентов с БА статистически достоверно выше, чем в контрольной группе, что объясняется меньшей степенью физической активности среди пациентов с БА из-за неконтролируемого течения заболевания [9].

Триггерами аллергической реакции могут также служить консерванты (сульфиты), используемые в пищевой промышленности. Сульфиты, такие как диоксид серы, калия дисульфит, сульфит натрия, гидросульфат натрия, содержатся в вине, пиве, бутылочных соках, консервированных овощах. Некоторые добавки также могут спровоцировать приступ БА. Примерами таких соединений являются краси-

тель тартразин, усилители вкуса (глутамат натрия) и салицилаты (ацетилсалициловая кислота) [10].

Еще одним ключевым звеном в поиске причин колоссального роста заболеваемости БА является изучение различных диет и их влияния на течение БА. В проспективном исследовании высокий уровень потребления фруктов и овощей среди матерей был ассоциирован с низким риском развития БА среди детей в возрасте трех лет [11]. Однако, исследования, проведенные среди испанской и мексиканской популяции беременных женщин, показали противоречивые данные. В испанской популяции на фоне большого потребления рыбы процент детей с симптомами удушья и свистящего дыхания был выше, тогда как среди мексиканской популяции беременных женщин была отмечена положительная корреляция между приверженностью к Средиземноморской диете и снижением риска развития БА у детей [12].

Последнее десятилетие интерес ученых направлен на исследование влияния витаминов на течение бронхиальной астмы. Фокус внимания направлен на три основные группы витаминов — антиоксиданты, донаторы метиленовых групп и витамин D.

В силу физиологических особенностей, дыхательная система подвергается непосредственному воздействию разнообразных факторов, таких как табачный дым, загрязненный воздух, что приводит к повышению концентрации активных форм кислорода и инициации перекисного окисления липидов, как защитной реакции, что в свою очередь, сопровождается активацией антиоксидантной системы (АОС) [13]. Оксидативный стресс возникает в результате дисбаланса между активными формами кислорода и антиоксидантами, что приводит к повреждению клеточных мембран, хроническому воспалению, гиперреактивности бронхов и усилению тяжести бронхиальной астмы [14]. Антиоксидантная система включает в себя эндогенные антиоксидантные ферменты и экзогенные, поступающие с продуктами питания. Оксидативный стресс может приводить к обострению бронхиальной астмы через усиление экспрессии провоспалительных цитокинов. Кроме того, провоспалительные цитокины, в частности фактор некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), и окислительный стресс содействуют друг другу в генерации порочного круга в остром воспалении. В исследовании *in vitro* был показан дозозависимый эффект усиления синтеза IL-1, (ФНО- $\alpha$ ) и трансформирующего фактора роста  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) при добавлении прооксидантных веществ [15].

Антиоксиданты, такие как витамин А ( $\beta$ -каротин), витамин С (аскорбиновая кислота), витамин Е (токоферол), — важные пищевые компоненты, которые могут предотвратить окислительное повреждение. Следовательно, они могут сократить воспаление вызванные воздействием аллергенов [16].

Витамин С является наиболее изученным среди антиоксидантов. В ряде исследований было показано, что низкая концентрация витамина С в сыворотке крови была более характерна для пациентов с БА в сравнении со здоровым контролем [17]. Также дефицит витамина С был связан с более выраженной симптоматикой БА, уменьшением функции легких (снижение показателей ФВД), повышенной реактивностью дыхательных путей [18]. Прием препаратов витамина С приводил к уменьшению бронхоспазма в ответ на физическую нагрузку и провокационную пробу с метахолином [19]. Увеличение потребления витамина С до 100 мг в день

приводило к увеличению объема форсированного выдоха за одну секунду (ОФВ1) на 10-50 мл [20].

Витамин Е также обладает выраженными антиоксидантными свойствами. Под термином «витамин Е» известен ряд соединений, которые являются производными токола. В настоящее время известно восемь природных изомеров витамина Е. Наибольшей биологической активностью среди этих соединений обладает  $\alpha$ -токоферол. Основными пищевыми источниками витамина Е являются растительные масла, причем содержание токоферолов выше в нерафинированных маслах, чем в рафинированных. Витамину Е принадлежит важная роль в поддержании стабильности мембран клеток и субклеточных структур, обусловленная его антиоксидантными свойствами. Витамин Е является универсальным протектором клеточных мембран от окислительного повреждения. Он занимает такое положение в мембране, которое препятствует контакту кислорода с ненасыщенными липидами мембран. Известно, что концентрация токоферола на мембранах иммунных клеток выше, в сравнении с другими клетками [21]. Это обусловлено значением клеточной мембраны в развитии иммунного ответа. Также было показано, что витамин Е играет важную роль в клеточном иммунитете. Фагоцитарная функция альвеолярных макрофагов, полученных от крыс с искусственно вызванным дефицитом витамина Е, была в два раза меньше в сравнении с контролем. Кроме того, данные макрофаги не отвечали повышением фагоцитарной активности на введение макрофаг-активирующего фактора (МАФ) [22].

Имеются данные об обратной ассоциации между уровнем витамина Е и уровнем общего сыровоточного Ig-E среди взрослых пациентов с бронхиальной астмой [20]. Также есть данные, напрямую указывающие на иммуномодулирующие свойства витамина Е. Так, в исследовании *in vitro* была показана способность витамина Е влиять на дифференцирование Т-хелперов (Th) в субпопуляцию Т-хелперов 1 класса (Th1) [21].

Витамин А играет важную роль в процессе регенерации и дифференцировании эпителиальных клеток дыхательных путей. Витамин А стимулирует пролиферацию регуляторных Т-клеток (T-reg), подавляет Т-хелперов 2 пути иммунного ответа (Th2), тем самым регулируя баланс между Th1 и Th2 лимфоцитами [23]. Проведенный мета-анализ среди детской популяции показал, что риск развития бронхиальной астмы выше среди детей с низким уровнем витамина А [24].

Два исследования, в которых приняли участие 1616 пациентов с бронхиальной астмой, показали, что концентрация антиоксидантов в сыворотке крови была прямо пропорциональна объему форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1) [25].

Витамин D приобрел особую значимость с момента открытия Гектором Де Лука и Антони Норманом его гормональной активности. Также как и витамин А, витамин D воздействует на нуклеарные рецепторы, изменяя транскрипцию генов. Витамин D участвует в регуляции пролиферации и дифференцировки иммунокомпетентных клеток. Рецепторы витамина D и витамин D метаболитические ферменты были найдены во многих клетках: Т- и В-лимфоцитах, макрофагах, включая легочные альвеолоциты и гладкомышечные клетки бронхов [26]. Витамин D непосредственно модулирует

пролиферацию Т-лимфоцитов, подавляет развитие Th17-клеток, замедляет дифференцировку В-клеток-предшественников в плазматические клетки [27]. Стоит отметить, что молекулярный механизм неклассического действия витамина D до сих пор не изучен. Во многом это обусловлено недостаточным количеством проведенных рандомизированных исследований. Витамин D влияет на механизмы неспецифической защиты и адаптивного иммунитета, обладает потенциальной антимикробной активностью, снижая восприимчивость к инфекциям. Витамин D рассматривается в качестве основного фактора, участвующего в регуляции экспрессии кателицидина. Этот антимикробный пептид выполняет две важные функции, он обладает прямой антимикробной активностью и инициирует клеточный ответ в результате выброса цитокинов воспаления [28].

В последнее время многие исследования показали влияние уровня витамина D на контроль и тяжесть бронхиальной астмы. В исследовании, проведенном на базе кафедры семейной медицины ИПО Самарского государственного университета, было установлено, что у пациентов с дефицитом витамина D неконтролируемая БА диагностировалась в 4 раза чаще. Также, уровень витамина D значительно зависел от тяжести БА. Так, при интермиттирующей БА уровень витамина D составлял  $20,15 \pm 4,07$  нг/мл, при легкой степени тяжести БА —  $19,30 \pm 6,29$  нг/мл; средней степени тяжести БА —  $15,5 \pm 3,8$  нг/мл; тяжелой БА —  $14,89 \pm 6,55$  нг/мл [29].

Аналогичные результаты получили исследователи из Германии. В своей работе они провели сравнительный анализ уровня витамина D и тяжести бронхиальной астмы среди 280 взрослых пациентов. Концентрация витамина D в сыворотке крови всех пациентов с бронхиальной астмой была низкой ( $25,6 \pm 11,8$  нг/мл). Также была отмечена прямая корреляционная зависимость между уровнем витамина D и тяжестью БА. Частота недостаточности или дефицита витамина D была достоверно выше среди пациентов с неконтролируемой БА [30].

В двух исследованиях среди детской популяции, также была отмечена обратная корреляционная зависимость между уровнем витамина D, частотой обострений бронхиальной астмы за год и дозировкой ингаляционных глюкокортикостероидов. В работах уделяется особое внимание прямой корреляционной зависимости между уровнем витамина D и уровнем контроля БА [31, 32].

### Заключение

Постоянное соблюдение гипоаллергенной диеты, на современном этапе, рассматривается как пример избыточной терапии. Диета при БА должна строиться на персонализированном подходе, включая индивидуальные особенности каждого пациента. Исключение продуктов из рациона питания допустимо лишь в случае наличия данных об их непереносимости. Применение различных специализированных диет среди пациентов с БА требует более детального изучения.

Необходимым условием рационального питания является правильное сочетание всех макро- и микроэлементов, в том числе и витаминов в суточном рационе. Количественное и качественное соотношение пищевых продуктов должно полностью покрывать потребности пациента с БА в витаминах.



## ЛИТЕРАТУРА

1. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for Asthma management and prevention 2014; <http://www.ginasthma.org.
2. Минеев В., Лалаева Т. Бронхиальная астма, ожирение и адипокины // Врач. — 2011. — №4. — С. 53-56.
3. Uddenfeldt Monica, Janson Christer, Lampa Erik et al. High BMI is related to higher in cadence of asthma, while a fish and fruit diet is related to a lower Results from along-term follow-up study of three age groups in Sweden // Respiratory Medicine. — 2010. — 104. — P. 972-980.
4. Frey U., Latzin P., Usemann J. et al. Asthma and obesity in children: Current evidence and potential systems biology approaches // Allergy. — 2015. — 70. — P. 26-40.
5. Урясьев О.М., Панфилов Ю.А. Метаболический синдром и бронхиальная астма: монография. — М.: Спутник+, 2011. — 89 с.
6. Luna-Pech J.A., Torres-Mendoza B.M., Luna-Pech J.A., Garcia-Cobas C.Y. et al. Normocaloric diet improves asthma-related quality of life in obese pubertal adolescents // Int. Arch. Allergy Immunol. — 2014. — 163. — P. 252-258.
7. Onorato J. et al. Placebocontrolled double-blind food challenge in asthma // J. Allergy Clin. Immunol. — 1986. — P. 1139-1142.
8. Kewalramani A. et al. The impact of food allergy on asthma // Journal of Asthma and Allergy. — 2010. — P. 1-10.
9. Горемыкина М.С., Купаев В.И., Сазонова О.В. и др. Современные особенности питания пациентов с бронхиальной астмой с поздним началом // Вестник современной клинической медицины. — 2015. — С. 22-26.
10. Agarkhedkar S.R. et al. Avoidance of food allergens in childhood asthma // Indian Paediatrics. — 2005. — P. 346-350.
11. Kim O.H. Diet and asthma: looking back, moving forward // Respiratory Research. — 2009. — P. 1-7.
12. Chatzi L., Kogevinas M. Prenatal and childhood Mediterranean diet and the development of asthma and allergies in children // Public Health Nutr. — 2009. — Sep. — 12 (9A). — P. 1629-34.
13. Wood L.G. et al. Biomarkers of lipid peroxidation, airway inflammation and asthma // Eur. Respir. J. — 2003. — P. 177-186.
14. Никитин А.В., Золотарева М.А. Роль ферментативной активности в формировании окислительного стресса у больных бронхиальной астмой // Вестник новых медицинских технологий. — 2013. — С. 165-169.
15. Pereda J.I. et al. Interaction between cytokines and oxidative stress in asthma // Curr. Med. Chem. — 2006. — P. 2775-2787.
16. Yueh-Ying Han et al. Diet and asthma: vitamins and methyl donors // Lancet Respir. Med. — 2013. — P. 813-822.
17. Fogarty A., Lewis S., Weiss S., Britton J. Dietary vitamin E, IgE concentrations, and atopy // Lancet. — 2000. — 356. — P. 1573-4.
18. Gupta K.B. et al. Nutrition and asthma // Lung India. — 2007. — P. 105-114.
19. Mohsenin V. et al. Effect of ascorbic acid on response to methacholine challenge in asthmatic subjects // Am. Rev. Respir. Dis. — 1983. — P. 143-147.
20. Schwartz J. Dietary factors and their relation to respiratory symptoms. The Second National Health and Nutrition Examination Survey // Am. J. Epidemiol. — 1990. — P. 67-76.
21. Coquette A. et al. Role of vitamin E in the protection of the resident macrophage membrane against oxidative damage // Arch. Int. Physiol. Biochem. — 1986. — P. 529-534.
22. Moriguchi S. et al. Effects of vitamin E deficiency on the functions of splenic lymphocytes and alveolar macrophages // J. Nutr. Sci. Vitaminol. — 1989. — P. 419-430.
23. Cook-Mills J.M. Vitamin E and D regulation of allergic asthma immunopathogenesis // International Immunopharmacology. — 2014. — Vol. 23. — P. 364-372.
24. Wong G.K. et al. Factors associated with difference in prevalence of asthma in children from three cities in China: Multicentre epidemiological survey // B.M.J. — 2004. — P. 486-489.
25. Mucida D., Park Y., Kim G. et al. Reciprocal TH17 and regulatory T cell differentiation mediated by retinoic acid // Science. — 2007. — P. 256-260.
26. Allen S., Britton J.R., Leonardi-Bee J.A. Association between antioxidant vitamins and asthma outcome measures: systematic review and meta-analysis // Thorax. — 2009. — P. 610-619.
27. Schunemann H.J. et al. The Relation of Serum Levels of Antioxidant Vitamins C and E, Retinol and Carotenoids with Pulmonary Function in the General Population // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2001. — Vol. 163. — P. 1246-1255.
28. Miles E.A. Omega-6 and omega-3 polyunsaturated fatty acids and Allergic diseases in infancy and childhood // Curr. Pharm. Des. — 2014. — P. 946-953.
29. Горемыкина М.С., Космынина М.А., Купаев В.И. Влияние витамина D на генез бронхиальной астмы в сочетании с метаболическим синдромом // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. — 2014. — Т. 16, №5-2. — С. 776-778.
30. Korn S. Severe and uncontrolled adult asthma is associated with vitamin D insufficiency and deficiency // Respiratory Research. — 2013. — P. 2-8.
31. Chinellato I. Vitamin D Serum Levels and Markers of Asthma Control in Italian Children // The journal of pediatrics. — 2011. — P. 437-441.
32. Gupta A. Relationship between Serum Vitamin D, Disease Severity, and Airway Remodeling in Children with Asthma // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2011. — Vol. 184. — P. 1342-1349.

## НОВОЕ В МЕДИЦИНЕ. ИНТЕРЕСНЫЕ ФАКТЫ

## ВРЕМЯ РОЖДЕНИЯ РЕБЕНКА ВЛИЯЕТ НА РИСК РАЗВИТИЯ У НЕГО АЛЛЕРГИИ

По словам сотрудников Университета Саутгемптона, в ДНК есть особые маркеры, которые стоят за связью аллергии и времени года, в которое появился ребенок, пишет The Times of India. Речь идет об эпигенетических маркерах (в частности, метилировании ДНК), которые появлялись в зависимости от времени рождения и присутствовали спустя 18 лет. Из-за них, к примеру, рожденные осенью, чаще сталкиваются с экземой по сравнению с рожденными весной. Ученые подчеркивают: эпигенетические изменения ДНК могут влиять на экспрессию генов в течение многих лет, а, возможно, и передаваться следующим поколениям. Ученые пока точно не установили, что именно провоцирует эпигенетические изменения. Не исключено влияние различий в температуре, в уровне освещенности (продолжительности светового дня) и особенности рациона.

Источник: Meddaily.ru

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

УДК 616.24-002.2-08

**Е.Э. ВИДЯКИНА, С.В. МАЛЬЧИКОВА**

Кировская государственная медицинская академия, 610998, г. Киров, ул. К. Маркса, д. 112

## Изучение типичной практики ведения больных хронической обструктивной болезнью легких на амбулаторном этапе

**Видякина Екатерина Эдуардовна** — аспирант кафедры госпитальной терапии, главный врач Кировской городской больницы №4, тел. (8332) 67–67–19, e-mail: kev17@mail.ru

**Мальчикова Светлана Владимировна** — доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии, тел. (8332) 56–03–01, e-mail: malchikova@list.ru

*В статье представлены результаты ретроспективного фармакоэпидемиологического анализа 67 амбулаторных карт больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) на предмет их соответствия национальным рекомендациям и стандартам. Выявлен низкий процент выявляемости ХОБЛ — 0,4-0,6%. Установлено, что рекомендуемую базисную терапию в стадии ремиссии получают только 56,7% пациентов. Также у 56,7% пациентов наблюдаются обострения в течение года, 16,4% при обострении не получают никакой терапии, 25,4% не имеют диспансерного наблюдения. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости образовательных программ по диагностике и лечению ХОБЛ среди врачей первичного звена, контроля внедрения федеральных клинических рекомендаций по ХОБЛ.*

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, базисная терапия, фармакоэпидемиология, амбулаторный этап.

**E.E. VIDYAKINA, S.V. MALCHIKOVA**

Kirov State Medical Academy, 112 Karl Marx Str., Kirov, Russian Federation, 610998

## The study of a typical practice in the supervision of patients with chronic obstructive pulmonary disease at the outpatient stage

**Vidyakina E.E.** — postgraduate student of the Department of Hospital Therapy, Chief Physician of Kirov City Hospital №4, tel. (8332) 67–67–19, e-mail: kev17@mail.ru

**Malchikova S.V.** — D. Med. Sc., Professor of the Department of Hospital Therapy, tel. (8332) 56–03–01, e-mail: malchikova@list.ru

*The article presents the results of retrospective pharmacoepidemiological analysis of 67 medical records of outpatients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) for compliance with national guidelines and standards. The analysis revealed a low percentage of detection of COPD — 0.4-0.6%. It is found out that only 56.7% of patients receive an adequate baseline therapy in remission. 56.7% of patients experience exacerbation during the year. 16.4% of patients do not receive any treatment during exacerbation. 25.4% of patients do not have clinical supervision. The results confirm the need for educational programs for general practitioners on the COPD diagnosing and therapy and for monitoring the implementation of the COPD federal clinic recommendations.*

**Key words:** chronic obstructive pulmonary disease, baseline therapy, pharmacoepidemiology, outpatient stage.

Общее число страдающих хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) в мире, по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), достигло 210 млн человек. По прогнозу экспертов ВОЗ, к 2020 г. ХОБЛ станет третьей среди ведущих причин заболеваемости и смертности в мире [1]. Проблемы рационального лечения ХОБЛ приобретают особую значимость в связи с большой распространенностью заболевания [2]. Фармакоэпидемиология (ФЭ) за-

нимается изучением распределения, назначения и практики использования лекарственных средств (ЛС) и их эффектов на уровне популяции [3] и, в частности, направление «drug utilization» [4].

**Цель работы** — определить существующую практику лечения ХОБЛ в поликлиниках города Кирова и Кировской области, используя метод ретроспективного фармакоэпидемиологического анализа.

## Материал и методы

Для анализа тактики врача поликлиники случайным образом были выбраны 67 медицинских карт амбулаторных пациентов, состоявших в 2012 году на диспансерном учете с ХОБЛ. Оценивались анамнестические данные пациентов, соответствие проводимого обследования и назначаемой терапии современным национальным и международным рекомендациям, действующим стандартам.

## Результаты исследования

Анализ показал, что 95,5% пациентов были мужчинами (средний возраст составил  $72,5 \pm 10,0$  лет). Инвалидами являлись 79,1% пациентов. В 47,1% медицинских карт амбулаторного пациента отсутствуют данные анамнеза о действии поллютантов. Из зафиксированных в медицинской документации факторов риска наиболее часто отмечалось курение (у 97% пациентов), бросили курить только 10,5% пациентов. Средняя длительность курения составила  $46,4 \pm 11,2$  лет. Длительность ХОБЛ у пациентов составила в среднем  $7,5 \pm 4,4$  года.

Классификация ХОБЛ по группам ABCD была введена «Глобальной стратегией диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ» (GOLD) пересмотра 2011 года [5]. Ввиду того, что анализировались случаи оказания медицинской помощи пациентам с ХОБЛ в 2012 году, данная классификация еще не успела войти в широкую практику и не использовалась в диагностике, в связи с чем и не анализировалась в данном исследовании. Большинство пациентов имели среднюю или тяжелую степень тяжести заболевания (49,3 и 38,8% соответственно), вторую степень дыхательной недостаточности (ДН) (31,3%), 1-я степень ДН диагностирована у 25,4% пациентов. У 16,4% пациентов в медицинских картах амбулаторного больного отсутствовали данные о проведении функции внешнего дыхания (ФВД) и величине объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ1), только у 7,5% пациентов был проведен бронхолитический тест. Степень дыхательной недостаточности определялась лишь по субъективным данным, газы крови исследовались только в пульмонологических стационарах, сатурация кислорода не определялась ни на приемах у пульмонологов, ни участковыми терапевтами. Обращает на себя внимание неверная трактовка результатов ФВД и, как следствие, указание неправильной степени тяжести заболевания, следствием чего является неправильный объем назначаемой терапии.

Среди сопутствующих заболеваний у 52,2% пациентов с ХОБЛ определялась сердечно-сосудистая патология, у 29,9% — заболевания дыхательной системы, у 7,5% — заболевания желудочно-кишечного тракта.

Регулярная базисная терапия в период ремиссии показана больным ХОБЛ среднетяжелого, тяжелого и крайне тяжелого течения (группы В, С и D). Препаратами, способными контролировать течение заболевания являются: антихолинергические препараты короткого (КДАХ) и длительного действия (ДДАХ),  $\beta_2$ -агонисты короткого (КДБА) и длительного действия (ДДБА), метилксантины, ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС), ингибитор фосфодиэстеразы-4 и их комбинации [6, 7]. Из 67 пациентов 13,2% не получали никакой терапии. Монотерапия ипратропия бромидом была назначена 3% пациентов. 20,9% человек получали двухкомпонентную терапию фиксированной комбинацией ипратропия бромида и фенотерола. Таким образом, 23,9% больных постоянно получали только короткодействующие бронходилататоры: М-холиноблокатор или его

комбинацию с  $\beta_2$ -агонистом. При этом короткодействующие бронхолитики по потребности показаны только для пациентов с легкой ХОБЛ, составившей в выборке 10,4%. Комбинацию ДДБА и ИГКС (во всех случаях фиксированную) без назначения препаратов других групп получали 3% пациентов; 50,9% пациентов получали трехкомпонентную терапию. Большинство из них (47,9%) — ИГКС в комбинации с короткодействующими или длительнодействующими  $\beta_2$ -агонистами и М-холиноблокаторами: при этом наиболее распространенными были сочетания ИГКС+ДДБА+ДДАХ+КДБА+КДАХ — 19,4%, и ИГКС+ДДБА+КДБА+КДАХ — 9,0%. 3-х компонентную терапию с теofilлином получали 3 пациента (4,5%). Многокомпонентная терапия была назначена двум пациентам (3,0%). Из 7 пациентов с ХОБЛ легкой степени тяжести только 14,3% получали терапию в соответствии с федеральными клиническими рекомендациями, 42,9% получали завышенный объем медикаментозной терапии (длительно действующие бронхолитики), 42,8% не получили никаких рекомендаций по лечению. Из 33 пациентов с ХОБЛ средней степени тяжести 18,2% не получали лечения, 3,0% назначалась монотерапия короткодействующим бронхолитиком, 45,5% имели двухкомпонентную терапию, из них 80,0% — фиксированная комбинация КДБА и КДАХ. 30,3% пациентов получали трехкомпонентную терапию, из них 70,0% — ИГКС+ДДБА+ДДАХ (при этом ИГКС+ДДБА — фиксированная комбинация). Необходимо отметить, что только 15% человек получали терапию в соответствии с федеральными рекомендациями, 27,3% имели завышенный объем терапии (назначение ИГКС без показаний), 39,4% получали недостаточную терапию (отсутствие длительно действующих бронхолитиков).

Среди пациентов с тяжелой ХОБЛ 7,7% пациентов не получали никакой терапии, 7,7% получали двухкомпонентную терапию (фиксированная комбинация КДБА с КДАХ и фиксированная комбинация ДДБА и ИГКС). Подавляющее большинство пациентов получали трехкомпонентную терапию — 80,8%, из них у 52,0% использовалась комбинация  $\beta_2$ -агонист + М-холиноблокатор + ИГКС (фиксированная комбинация КДБА+КДАХ, фиксированная комбинация ДДБА+ИГКС и ДДАХ). Среди 26 пациентов с тяжелой ХОБЛ лечение получали в соответствии с федеральными рекомендациями 76,9% больных, в недостаточном объеме — 19,2%, лечение отсутствовало у 7,7% человек. Пациент с крайне тяжелой ХОБЛ получал терапию в полном объеме, применялась фиксированная комбинация КДБА+КДАХ, фиксированная комбинация ДДБА+ИГКС и ДДАХ.

В общей выборке 15% пациентов без показаний были назначены ИГКС, 26,9% пациентов при наличии показаний к длительно действующим бронхолитикам они не были назначены. Если же провести определение реальной степени тяжести ХОБЛ, включая определение группы ABCD, в соответствии с критериями национальных рекомендаций и GOLD, а не по имеющимся в амбулаторных картах диагнозам, то показатели будут значительно хуже. 37,2% больных с ХОБЛ группы С и 66,7% с ХОБЛ группы D не получали ИГКС и в подавляющем большинстве (69,8%) использовали недостаточную бронходилатационную терапию.

При вышеописанном подходе к базисной терапии у 56,7% пациентов наблюдались обострения в течение года, их средняя частота — 2 раза в год. При этом 66,2% обострений лечатся стационарно. 25,4% пациентов не охвачены диспансерным наблюдением [8, 9].

При анализе тактики лечения обострения ХОБЛ в амбулаторных условиях выявлены следующие особенности: 16,4% пациентам не было назначена терапия, получали системные глюкокортикостероиды (СГКС) 18,4% пациентов, из них преднизолон, являющийся «золотым стандартом», — 71,4%. У 57,1% пациентов, получавших терапию СГКС, использовались недостаточные дозы, в 2-3 раза меньше рекомендованных.

Антибактериальная терапия при амбулаторном лечении обострений была назначена 41,8% пациентов: у 23,9% использовались препараты группы защищенных пенициллинов; у 13,4% — макролидов; у 4,5% — фторхинолонов нереспираторных, у 16,4% — цефалоспоринов 3 поколения; у 4,5% — респираторных фторхинолонов. В 31% случаев не указываются дозы препаратов, продолжительность их приема, режим дозирования. При наличии показаний, при обострении ХОБЛ, не пересматривается программа лечения, что ведет к затягиванию продолжительности обострения, последующим госпитализациям — у 22% пациентов. Назначаются препараты, не входящие в рекомендации: витамин Е и аевит — 3%, глюконат кальция — 9%. При оформлении диагноза не указывается тип ХОБЛ и его фаза, степень дыхательной недостаточности, группа А, В, С, Д. Ни в одной амбулаторной карте не встретился диагноз крайне тяжелой ХОБЛ, хотя данные ФВД свидетельствуют о ее наличии (у 4,5% пациентов).

Недостаточна диагностика заболевания на ранних стадиях, имеется низкий процент выявления ХОБЛ у прикрепленного населения, в среднем он составляет 0,4-0,6%. При распространенности ХОБЛ в мире  $10,1 \pm 4,8\%$  [10, 11].

### Выводы

Необходимо отметить крайне низкий процент выявляемости ХОБЛ — 0,4-0,6%. В то время как частота ХОБЛ II стадии и выше (GOLD 2008), среди лиц старше 40 лет составляет  $10,1 \pm 4,8\%$ ; в том числе для мужчин —  $11,8 \pm 7,9\%$  и для женщин —  $8,5 \pm 5,8\%$  [10, 11]. Средний возраст пациентов составил  $72,5 \pm 10,0$  лет. Данные результаты подтверждают факт, что ХОБЛ — болезнь второй половины жизни. Подавляющее число пациентов с ХОБЛ (79,1%) являются инвалидами. У 97% пациентов в качестве фактора риска было зафиксировано курение со стажем  $46,4 \pm 11,2$  лет. В России куряльщики составляют 70% мужской популяции, 30% — женской [12].

Большинство пациентов имели среднюю или тяжелую степень тяжести заболевания (49,3 и 38,8% соответственно), первую или вторую степень дыхательной недостаточности (25,4 и 31,3% соответственно).

Среди сопутствующих заболеваний у 52,2% пациентов определяется сердечно-сосудистая патология, болезни органов дыхания — у 29,9%, при этом пневмония — у 6%, бронхиальная астма (БА) — у 23,9% пациентов. Согласно национальным рекомендациям по ХОБЛ 2014 года, сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы встречаются у 42% больных ХОБЛ, инфекции нижних дыхательных путей — у 67-72% пациентов [6]. В настоящее время сочетание ХОБЛ и БА относят к так называемому overlap-фенотипу. Наряду с этим, в результате широкомасштабных исследований было показано, что около 20-30% больных ХОБЛ могут иметь обратимую бронхиальную обструкцию [10]. В обзоре Европейского респираторного общества бронхиальная гиперреактивность по значению в качестве фактора риска развития ХОБЛ уступала только курению, составляя

15% среди популяционных факторов риска (для курения этот показатель составляет 39%) [13, 14, 11].

Подводя общий итог по ведению пациентов с ХОБЛ на амбулаторном этапе, можно отметить следующее. Рекомендованную базисную терапию получают 56,7% пациентов. Необоснованно назначаются ИГКС 15% пациентов, у 7,8% пациентов отмечается завышенный объем терапии длительно действующими бронхолитиками, 26,9% пациентов при наличии показаний не получают ДДБА и ДДАХ. Вместо длительно действующих препаратов используются препараты с коротким действием из этих же групп.

У 56,7% пациентов наблюдались обострения в течение года, при этом 66,2% обострений лечатся стационарно. 16,4% пациентов при обострении не получают никакой терапии. 25,4% пациентов не проходят рекомендуемое диспансерное наблюдение.

### Заключение

Примерно у 20% пациентов имеет место неверная трактовка показателей ФВД (ОФВ1), и, как следствие, занижение степени тяжести, группы ХОБЛ по GOLD, что впоследствии отражается на недостаточном объеме терапии. Так, в стадии ремиссии только 56,7% пациентов получали адекватную терапию в соответствии с тяжестью ХОБЛ. При обострении 16,4% пациентов не получают никакой терапии. Наиболее распространенные ошибки: недостаточное использование ДДБА и ДДАХ (замена их на препараты короткого действия из этих групп); назначение ИГКС при отсутствии показаний к ним и, наоборот, отсутствие этих препаратов в схемах лечения при имеющихся показаниях; чрезмерное использование антибактериальных препаратов и применение нерационально заниженных доз СГКС при обострении.

### ЛИТЕРАТУРА

- Игнатьев В.А., Титова О.Н., Гуляева О.И. ХОБЛ: эпидемиология и экономический ущерб // Вестник Санкт-Петербургского университета. — 2007. — №4. — С. 37-46.
- Halbert R.J., Natoli J.L., Gano A. et al. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis // Eur. Respir. J. — 2006. — Vol. 28. — P. 523-532.
- Strom B.L. What is pharmacoepidemiology? In: Strom B.L., editor. Pharmacoepidemiology. 3<sup>rd</sup> ed. // New York: John Wiley & Sons, Inc. — 2000. — P. 3-16.
- World Health Organization Expert Committee. The selection of essential drugs. Geneva: World Health Organization, 1977.
- Белевский А.С. (ред.). Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких. Пересмотр 2011 г. — М., 2012. — 80 с., ил.
- Чучалин А.Г. (ред.). Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких. — М., 2014.
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for diagnosis, management and prevention of chronic obstructive lung disease. NHLBI/WHO workshop report. Last updated 2014. www.goldcopd.org.
- Бойцов С.А. (ред.). Методические рекомендации по диспансерному наблюдению больных хроническими неинфекционными заболеваниями и пациентов с высоким риском их развития. — М., 2014.
- Приказ министерства здравоохранения РФ от 21.12.2012 №1344н «Об утверждении Порядка проведения диспансерного наблюдения».
- Чучалин А.Г. (ред.). Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких. — М., 2013.
- Овчаренко С.И. Хроническая обструктивная болезнь легких: реальная ситуация в России и пути ее преодоления // Справочник поликлинического врача. — 2011. — №3. — С. 42-45.
- Чучалин А.Г. Белая книга «Пульмонология» // Пульмонология. — 2004. — №1. — С. 7-34.
- Белевский А.С. (ред.). Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы. Пересмотр 2011 г. — М., 2012. — 108 с.; ил.
- Княжеская Н.П. Современные аспекты диагностики бронхиальной астмы. — М.; кафедра пульмонологии ФУВ ГОУ ВПО Российского государственного медицинского университета; 2014.



УДК 616.233-002:616.24-002.2

**М.Л. ШТЕЙНЕР<sup>1,2</sup>, А.В. ЖЕСТКОВ<sup>2</sup>, Н.Е. ЛАВРЕНТЬЕВА<sup>2</sup>, А.Д. ПРОТАСОВ<sup>2</sup>**<sup>1</sup>Самарская городская больница №4, 443056, г. Самара, ул. Мичурина, д. 125<sup>2</sup>Самарский государственный медицинский университет, 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89

## Эндоbronхит со слизисто-гнойным секретом у пациентов с ХОБЛ: клинико-эндоскопические параллели

**Штейнер Михаил Львович** — доктор медицинских наук, врач-эндоскопист, ассистент курса эндоскопии кафедры хирургии ИПО, тел. +7-927-207-71-18, e-mail: iishte@yandex.ru

**Жестков Александр Викторович** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии, тел. (846) 260-33-61, e-mail: zhestkovav@yandex.ru

**Лаврентьева Наталья Евгеньевна** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры профессиональных болезней и клинической фармакологии, тел. +7-927-009-55-74, e-mail: lavrenteva.natalia@yandex.ru

**Протасов Андрей Дмитриевич** — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии, тел. (846) 260-33-61, e-mail: crossss82@mail.ru

*Проанализированы клинико-эндоскопические особенности 800 пациентов с ХОБЛ, у которых обострение сопровождалось эндоbronхиальным воспалением со слизисто-гнойным секретом. Выявлены два клинико-эндоскопических варианта. В первом случае (685 пациентов — 85,63%) слизистый вязкий компонент bronхиального секрета содержал множественные гнойные включения. Обострение ХОБЛ в этом случае протекало типично и вполне укладывалось в общепринятые клинические признаки. У другой группы пациентов (115 человек — 14,37%) слизисто-гнойный секрет носил двухуровневый характер: слизистая фракция bronхиального секрета располагалась в крупных bronхах, а в bronхах дистальных генераций отмечалась гнойная фракция. Клиническая картина в этом случае была нетипичной для обострения ХОБЛ: прогрессирование одышки, системной воспалительной реакции, слабости сочеталось с умеренным количеством слизистой легко отделяемой мокроты. Именно такое сочетание симптомов позволяет заподозрить данный вариант эндоbronхиального воспаления как составную часть обострения ХОБЛ в целом.*

**Ключевые слова:** эндоbronхит, слизисто-гнойный секрет, двухуровневый характер секрета, слизистая фракция bronхиального секрета, гнойная фракция bronхиального секрета.

**M.L. SHTEINER<sup>1,2</sup>, A.V. ZHESTKOV<sup>2</sup>, N.E. LAVRENTYEVA<sup>2</sup>, A.D. PROTASOV<sup>2</sup>**<sup>1</sup>Samara City Hospital №4, 125 Michurin Str., Samara, Russian Federation, 443056<sup>2</sup>Samara State Medical University, 89 Chapayevskaya Str., Samara, Russian Federation, 443099

## Endobronchitis with mucopurulent discharge in patients with COPD: clinical and endoscopic parallels

**Shteiner M.L.** — D. Med. Sc., endoscopist, Assistant of the Department of Surgery with the course of endoscopy, tel. +7-927-207-71-18, e-mail: iishte@yandex.ru

**Zhestkov A.V.** — D. Med. Sc., Professor, Head of the Department of General and Clinical Microbiology, Immunology and Allergology, tel. (846) 260-33-61, e-mail: zhestkovav@yandex.ru

**Lavrentyeva N.E.** — Cand. Med. Sc., Associate Professor of the Department of Occupational Diseases and Clinical Pharmacology, tel. +7-927-009-55-74, e-mail: lavrenteva.natalia@yandex.ru

**Protasov A.D.** — Cand. Med. Sc., Assistant of the Department of General and Clinical Microbiology, Immunology and Allergology, tel. (846) 260-33-61, e-mail: crossss82@mail.ru



*Clinical and endoscopic features of COPD have been analyzed in 800 patients in whom COPD exacerbation was accompanied by the endobronchial mucopurulent discharge. Two clinico-endoscopic variants of COPD were identified. One variant (685 patients, 85,6%) was characterized by production of the viscous mucous bronchial secretions containing multiple pus inclusions. In such patients the exacerbation of COPD had a typical course that quite fit into the common clinical presentation of the disease. The other variant (115 patients, 14,4%) was defined by the presence of a two-level mucopurulent discharge, i.e., the mucous fraction was produced by main bronchi while the purulent fraction by distal bronchi. In the latter case the clinical picture was not typical for COPD, i.e., the progression of dyspnea, systemic inflammatory reaction and asthenia was combined with a moderate amount of mucous easily discharged phlegm. It is such a combination of symptoms that enables to suspect a given variant of endobronchial inflammation as a component of COPD exacerbation on the whole.*

**Key words:** endobronchitis, mucopurulent discharge, two-level discharge, mucous fraction of bronchial discharge, purulent fraction of bronchial discharge.

Согласно современным представлениям, обострение хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) — это острое состояние, характеризующееся таким ухудшением респираторных симптомов пациента, которое выходит за рамки ежедневных обычных колебаний и приводит к изменению применяемой терапии [1, 2]. Обострение ХОБЛ является одной из самых частых причин обращения пациентов за неотложной медицинской помощью, особенно при тяжелом течении заболевания [3, 4]. Ситуация нередко осложняется тем, что примерно в половине случаев обострение развивается постепенно. Считается, что от возникновения обострения до его пика может пройти не менее 4 дней [5]. Кроме того, ухудшение респираторных симптомов и изменение применяемой терапии у больного ХОБЛ способны вызвать присоединившаяся пневмония, или пневмоторакс, или развитие опухоли легкого [1].

При этом диагностика обострений, как на уровне врачей первичного амбулаторного звена и бригад скорой (неотложной помощи), так и на уровне приемного покоя стационара, основывается на клинических данных, тем более, что предложенные в классической работе Антонисена с соавт. (1987) критерии диагностики обострений хронического бронхита остаются на сегодняшний день незыблемыми для диагностики инфекционных обострений ХОБЛ. Они основаны лишь на тщательном анализе клинического течения заболевания, данных объективного исследования по сравнению с исходным (предшествующим) статусом. Большое значение при этом отводится характеристике мокроты: оценивается как увеличение ее количества, так и появление в ней гнойных включений [6-8].

Однако далеко не всегда изменения в бронхиальном секрете синхронно отражаются в характере мокроты. Многие пациенты с ХОБЛ откашливают мокроту спонтанно, однако она может содержать большое количество омертвевших клеток, что потенциально дает неправильные результаты, как при визуальном осмотре, так и при лабораторном исследовании клеточного состава, а также медиаторов воспаления [9, 10]. Считается, что лучшая корреляция достигается при исследовании индуцированной мокроты, однако ее образцы получают преимущественно из проксимальных отделов нижних дыхательных путей, и это не вполне отражает периферическое воспаление, воспаление в бронхах более дистальных генераций, которое существенно влияет на клинические симптомы ХОБЛ. Именно мелкие дыхательные пути являются основным местом эндобронхиального воспаления при ХОБЛ [11-13].

Кроме того, медикаментозные методы индуцирования мокроты могут усиливать бронхообструктив-

ный синдром, что делает невозможным проведения этой методики при тяжелом или сверхтяжелом течении заболевания [14].

Это может служить причиной несвоевременной диагностики обострения ХОБЛ, что при тяжелом или сверхтяжелом течении заболевания может носить фатальный характер.

Нарастание эндобронхиальных признаков воспаления предполагает определенную направленность изменений бронхиального секрета: слизистый → слизисто-гнойный → гнойный [15-17]. Очевидно, что эндобронхиальная картина обострения ХОБЛ знаменует появление гнойного компонента в слизи до этого бронхиальном секрете.

Таким образом, конечной целью исследования является улучшение клинической диагностики обострения ХОБЛ. Для достижения этой цели была предпринята попытка определения клинко-эндоскопических параллелей при обострении ХОБЛ, сопровождающихся формой эндобронхиального воспаления со слизисто-гнойным секретом.

### Материал и методы

Проанализированы эндоскопические и клинические особенности 800 пациентов с ХОБЛ, госпитализированных в пульмонологические отделения Самарской городской больницы №4 по экстренным показаниям, у которых во время проведения бронхоскопии был обнаружен эндобронхит со слизисто-гнойным секретом.

Диагноз обострения ХОБЛ выставлялся в соответствии со стратегией GOLD и Федеральными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению ХОБЛ последних пересмотров [1, 2]. В клиническом плане в диагностике обострения ориентировались на критерии Антонисена с соавт. (1987) [8].

Основным показанием к проведению бронхоскопии являлась нарастающая обструкция нижних дыхательных путей бронхиальным секретом, сопровождающаяся быстрым прогрессированием дыхательной недостаточности и (или) нарушениями сознания различной степени при неэффективной естественной (в т.ч. и медикаментозно стимулированной) экспекторации. Вместе с тем параллельно решались дифференциально-диагностические задачи по исключению состояний, имитирующих прогрессирование бронхообструктивного синдрома (прежде всего опухолевых поражений трахеобронхиального дерева, а также рентгеногегативных инородных тел).

Для оценки эндобронхиальной картины использовалась классификация, предложенная Lemoine J.M. [15] в модификации Лукомского Г.И. и Орлова Г.М. [16]. Таким образом, все рассматриваемые случаи трактовались как эндобронхит II степени интенсивности воспаления по Лемуану, ведущим эндоброн-

химальным симптомом которого является наличие слизисто-гнойного секрета.

Для проведения бронхоскопии использовались фибробронхоскопы FB-15P (Pentax, Япония), BF-1T30, BF-1T60 (Olympus, Япония), а также видеобронхоскоп MAF-TM (Olympus, Япония). Эндобронхиальные фотографии выполнялись с помощью бронхоскопа MAF-TM.

### Результаты и обсуждение

По итогам проведения бронхологического исследования было обнаружено два варианта расположения бронхиального секрета в трахеобронхиальном дереве. В первом варианте фрагменты слизи имели множественные вкрапления гнойного секрета (рис. 1). Подобный характер бронхиального содержимого отмечался у 685 пациентов (85,63%).

Такие пациенты имели классическую картину обострения ХОБЛ: нарастающую одышку, надсадный кашель с трудно отделяемым секретом или почти полным прекращением самостоятельной экспекторации, появления гнойного компонента мокроты, что в целом соответствовало критериям обострения ХОБЛ по Антонисену с соавт. Аускультативная картина соответствовала нарастающей обструкции трахеобронхиального дерева бронхиальным секретом — отмечалось резкое ослабление дыхания, небольшое количество сухих хрипов и почти полное отсутствие влажных. Имелись проявления умеренно выраженной воспалительной реакции: незначительный лейкоцитоз, рост острофазовых показателей в биохимическом анализе крови, небольшой субфебрилитет или сдвиг температурной реакции в верхнюю границу нормотермического диапазона. Быстрое прогрессирование дыхательной недостаточности в сочетании с резким угнетением самостоятельной экспекторации вынуждало проводить пациентам санационные бронхоскопии по неотложным показаниям.

Однако, у 115 пациентов (14,37%) на фоне нарастания одышки, мышечной слабости и общей воспалительной реакции, сохранялась самостоятельная экспекторация, причем мокрота отходила

без видимого усилия и носила слизистый характер. Аускультативная картина отличалась превашированием незвучных влажных хрипов. Подобное несоответствие побуждало проводить пациентам бронхоскопическое исследование.

Во время бронхологического вмешательства у этих пациентов обращал на себя внимание необычный характер секрета. В бронхах крупных генераций отмечался слизистый, легко отделяемый секрет (рис. 2).

Этот секрет достаточно легко эвакуировался через биопсийный канал бронхоскопа, однако после восстановления проходимости по крупным бронхам (уровень главных или промежуточных бронхов) и продвижении бронхоскопа в дистальном направлении отмечалась следующая картина (рис. 3).

Таким образом, можно констатировать, что слизисто-гнойный секрет при этом варианте эндобронхита носил двухуровневый характер: в крупных бронхах отмечалась проксимальная слизистая фракция, а в бронхах более дистальных генераций обнаруживались множественные гнойные пробки.

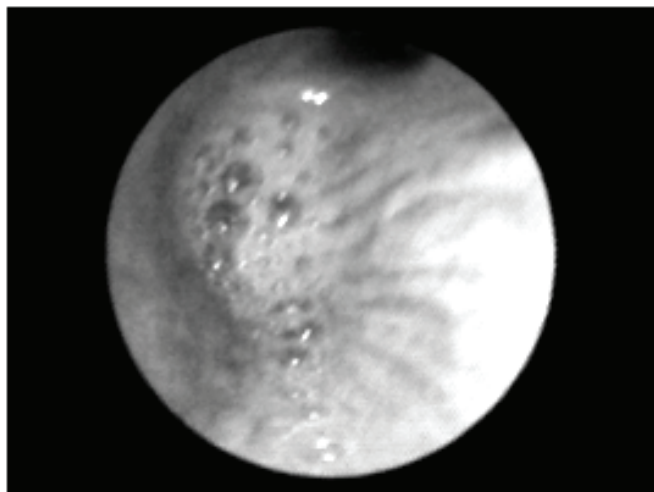
Слизистая фракция бронхиального секрета не только легко эвакуировалась под действием вакуумного контура (бронхоскоп — электроотсос), но и относительно легко откашливалась, обеспечивая аускультативный феномен влажных хрипов. Мокрота, отделяемая у пациентов этой группы, носила слизистый характер, вязкость ее была незначительной, что значительно затрудняло диагностику обострения ХОБЛ.

Гнойная фракция бронхиального секрета была сосредоточена на уровне сегментарных и частично долевых бронхов, т.е. более дистально. Эта фракция не обнаруживалась в откашливаемой мокроте, с трудом эвакуировалась во время бронхоскопического вмешательства. Ее высокая вязкость требовала нередко значительных объемов лаважной среды.

Очевидно, что именно накопление гнойной фракции бронхиального секрета вызывало прогрессирование одышки, симптомов интоксикации и признаков системной воспалительной реакции.

### Рисунок 1.

**Обтурация правого промежуточного бронха у пациента с обострением ХОБЛ слизисто-гнойным секретом. На 12-13' секрет приобретает желтизну (гнойный фрагмент имеет форму «V») и теряет пенистость, характерную для слизистого секрета**



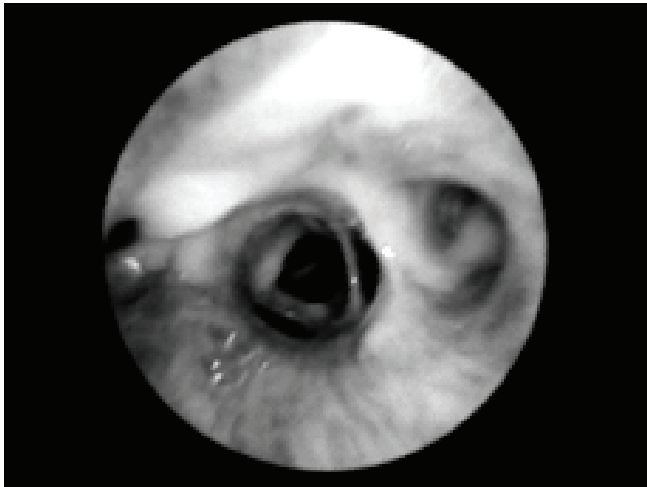
### Рисунок 2.

**На снимке отмечается полная обтурация правого промежуточного бронха слизистым по характеру секретом**



**Рисунок 3.**

**У того же пациента отмечается скопление большого количества вязкого гнойного секрета в области среднедолевого бронха, бронха S6, нижнедолевого бронха и бронхов правой базальной пирамиды (S8, S9, S10)**

**Заключение**

Существование варианта прогрессирования эндобронхиального воспаления с двухуровневым характером слизисто-гнойного секрета, как составной части обострения ХОБЛ, может существенно осложнить диагностику последнего. Ведь в этом случае могут отсутствовать сразу два важнейших клинических критерия обострения ХОБЛ: увеличения количества мокроты и усиление ее гнойности. Запоздавая диагностика при тяжелой ХОБЛ может привести к такому прогрессированию дыхательной недостаточности, когда приходится подключать реанимационные мероприятия. Настораживающим моментом в диагностике обострений ХОБЛ с данными проявлениями эндобронхиального воспаления должно служить именно несоответствие между умеренным количеством слизистой легко отделяемой мокротой у пациента с ХОБЛ и нарастающей одышкой, интоксикацией, признаками системной воспалительной реакции.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (GOLD). — Updated, 2014. — 80 p.
2. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких. — М.: Российское респираторное общество, 2014. — 41 с.
3. Авдеев С.Н. Хроническая обструктивная болезнь легких: обострения // Пульмонология. — 2013. — №3. — С. 5-19.
4. Stanford R.H., Shen Y., McLaughlin T. Cost of chronic obstructive pulmonary disease in the emergency department and hospital: an analysis of administrative data from 218 US hospitals // Treat. Respir. Med. — 2006. — Vol. 5. — P. 343-349.
5. Aaron S.D., Donaldson G.C., Whitmore G.A. et al. Time course and pattern of COPD exacerbation onset // Thorax. — 2012. — Vol. 67. — P. 238-243.
6. Pawels R., Calverty P., Buist A.S. et al. COPD exacerbations: the importance of a standard definition // Respir. Med. — 2004. — Vol. 98. — P. 99-107.
7. Celli B.R., MacNee W. ATS/ERS Task Force. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper // Eur. Respir. J. — 2004. — Vol. 23, №6. — P. 932-946.
8. Anthonisen N.R., Manfreda J., Warren C.P. et al. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease // Ann. Intern. Med. — 1987. — Vol. 106, №2. — P. 196-204.
9. Лещенко И.В., Баранова И.И. Биомаркеры воспаления при хронической обструктивной болезни легких // Пульмонология. — 2012. — №2. — С. 108-117.
10. Tsoumakidou M., Tzanakis N., Siafakas N.M. Induced sputum in the investigation of airway inflammation of COPD // Respir. Med. — 2003. — Vol. 97. — P. 863-871.
11. Kelly M.M., Keatings V., Leigh R. et al. Analysis of fluidphase mediators // Eur. Respir. J. — 2002. — Vol. 20 (Suppl. 37). — P. 24-39.
12. Chung K.F., Caramori G., Groneberg D.A. et al. Airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease // NEJM. — 2004. — Vol. 351. — P. 1459-1461.
13. Авдеев С.Н. Системные эффекты у больных ХОБЛ // Врач. — 2006. — №12. — С. 3-8.
14. Taube C., Holz O., Mucke M. et al. Airway response to inhaled hypertonic saline in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. — 2001. — Vol. 164. — P. 1810-1815.
15. Lemoine J.M. Les bronchites chroniques // Bronches. — 1965. — Vol. 15, №2. — P. 129-142.
16. Лукомский Г.И., Шулуто М.Л., Виннер М.Г., Овчинников А.А. Бронхопульмонология. — М.: Медицина, 1982. — 399 с.
17. Чернеховская Н.Е. Бронхоскопия в диагностике ХОБЛ // Атмосфера: пульмонология и аллергология. — 2003. — №4. — С. 25-27.



УДК 616.24-002.2-08:615.035.1

**И.Ю. ВИЗЕЛЬ, А.А. ВИЗЕЛЬ, Н.Б. АМИРОВ**

Казанский государственный медицинский университет, 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49

## Ретроспективный анализ эффективности ингаляционных глюкокортикостероидов у больных хронической обструктивной болезнью легких

**Визель Ирина Юрьевна** — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры фтизиопульмонологии, тел. +7-903-388-71-64, e-mail: tatpulmo@mail.ru

**Визель Александр Андреевич** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фтизиопульмонологии, тел. +7-987-296-25-99, e-mail: lordara@inbox.ru

**Амиров Наиль Багауевич** — доктор медицинских наук, профессор кафедры общей врачебной практики, тел. +7-905-313-01-11, e-mail: namirov@mail.ru

Проведено клиническое и спирометрическое обследование 87 больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) дважды с интервалом в 1 год. Доля больных ХОБЛ с эозинофилией в периферической крови в обследованной группе пациентов составила 19,9%. В течение первого года наблюдения достоверное улучшение произошло среди больных с эозинофилией крови, получавших ИГКС, — на 17,9%, а среди больных ХОБЛ с эозинофилией и ОФВ1 <50% от должной — на 26,3%. Среди больных ХОБЛ с эозинофилией динамика ОФВ1 имела высокую прямую линейную зависимость от дозы ИГКС ( $r=0,710$ ), несмотря на малочисленную выборку. При выделении подгруппы без эозинофилии корреляция становилась обратной ( $r=-0,253$ ). Высокая степень сопряженности исходных значений ОФВ1 ниже 50% и выше с последующей динамикой через 1 год была у больных ХОБЛ с эозинофилией периферической крови (ХИ-квадрат=7,48; d.f.=1;  $p=0,006$ ). Эта сопряженность была достоверной также для больных с эозинофилией, не получавших ИГКС (ХИ-квадрат=4,17; d.f.=1;  $p=0,04$ ). Эозинофилия периферической крови является независимым от проводимой терапии положительным прогностическим показателем в отношении динамики ОФВ1 в течение 1 года. У больных ХОБЛ с эозинофилией и особенно при снижении ОФВ1 ниже 50% от должных величин установлено положительное влияние ИГКС на ОФВ1. Доля больных ХОБЛ с эозинофилией периферической крови не превышала 20%, что делает логичным применение ИГКС у больных с этой нозологией строго по существующим показаниям.

**Ключевые слова:** ХОБЛ, ОФВ1, эозинофилия, ингаляционные глюкокортикостероиды.

**I.Yu. VIZEL, A.A. VIZEL, N.B. AMIROV**

Kazan State Medical University, 49 Butlerov Str., Kazan, Russian Federation, 420012

## Retrospective analysis of the efficacy of inhaled corticosteroids in patients with chronic obstructive pulmonary disease

**Vizel I.Yu.** — Cand. Med. Sc., Assistant of the Department of Phthisiopulmonology, tel. +7-903-388-71-64, e-mail: tatpulmo@mail.ru

**Vizel A.A.** — D. Med. Sc., Professor, Head of the Department of Phthisiopulmonology, tel. +7-987-296-25-99, e-mail: lordara@inbox.ru

**Amirov N.B.** — D. Med. Sc., Professor of the Department of General Medical Practice, tel. +7-905-313-01-11, e-mail: namirov@mail.ru

Clinical and spirometric examination of 87 patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) with an interval of 1 year was conducted. The proportion of COPD patients with peripheral blood eosinophilia in the studied group of patients was 19.9%. During the first year of observation significant improvement occurred in patients with blood eosinophilia treated with inhalant glucocorticosteroids (iGCS) — by 17.9%, while among COPD patients with eosinophilia and FEV1 <50% of predicted — by 26.3%. Among COPD patients with eosinophilia dynamics of FEV1 had a high direct linear dependence of the dose of iGCS ( $r=0,710$ ), despite the small size sample. With the selected subgroup without eosinophilia the correlation is reversed ( $r=-0,253$ ). The high degree of conjugation baseline FEV1 below 50% and above with the followed dynamics within 1 year was in COPD patients with peripheral blood eosinophilia (chi-

square=7,48; d.f.=1; p=0,006). This conjugation was also accurate in patients with eosinophilia who have not been receiving iGCS (chi-square=4,17; d.f.=1; p=0,04). Peripheral blood eosinophilia is an independent of the therapy positive prognostic indicator in relation to the dynamics of FEV1 within 1 year. In COPD patients with eosinophilia and especially at lower FEV1 less than 50% of the normal value is established positive effect of inhaled corticosteroids on FEV1. The amount of patients with COPD and peripheral blood eosinophilia does not exceed 20%, which makes it prudent to apply iGCS in patients with this nosology strictly for the existing indications.

**Key words:** chronic obstructive pulmonary disease (COPD), forced expiratory volume1, eosinophilia, inhaled glucocorticosteroids.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является прогрессирующей патологией органов дыхания, смертность от которой в мире не снижается, и во многих странах является одной из ведущих нозологий среди всех причин смерти [1-3]. Распространенность ХОБЛ в Республике Татарстан остается высокой, что создает дополнительную нагрузку на систему здравоохранения [4]. В последнее время в понимании ХОБЛ четко определяется проблема фенотипирования заболевания, выделения фенотипов, среди которых обсуждается фенотип ХОБЛ с эозинофилией периферической крови [5]. В то же время при определении тактики лечения ХОБЛ, согласно фенотипам, все более четко определяют критерии для назначения ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) и других групп препаратов [6].

#### Материал и методы

Представлен ретроспективный анализ базы данных больных ХОБЛ, обследованных в первое десятилетие XXI века в диссертационной работе И.Ю. Визель [7, 8]. База данных включала 166 больных ХОБЛ (114 мужчин и 52 женщины) в возрасте от 18 до 77 лет ( $52,2 \pm 1,1$  года), время с момента выявления до начала наблюдения составляло  $11,3 \pm 1,7$  года (от 1 до 42 лет). По спирометрическим стадиям GOLD больные распределились следующим образом: стадия I — 48,2%, стадия II — 27,7%, стадия III — 16,9%, стадия IV — 7,2%. Всем больным проводили исследования функции внешнего дыхания (ФВД) на аппаратах открытого типа (пневмотахографах с интеграторами) Этон-01 (Этон, Москва), MasterScreen (Erich Jaeger, Германия), АД-02М

(Медфизприбор, Казань) и Spirobank-G (MIR, Италия). Оценивали объем форсированного выдоха за 1 сек. (ОФВ<sub>1</sub>) в литрах.

#### Результаты исследования

Среди всех больных ХОБЛ, доля пациентов с эозинофилией периферической крови (5% и более) при обращении составила 19,9% (по стадиям GOLD — 22,5; 15,2; 14,3; 33,3%, соответственно).

Значения ОФВ<sub>1</sub> были сопоставлены в исходном состоянии и через 1 год у 87 больных ХОБЛ. Все пациенты получали ингаляционные бронхолитики короткого действия (сальбутамол, ипратропия бромид, формотерол или их сочетания). 28 пациентов получали ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС): 18 — будесонид, 8 — беклометазон, 1 — флутиказона пропионат и 1 — флунизолид. В 94,3% случаев ИГКС были назначены в суточной дозе до 1000 мкг (в эквиваленте беклометазона), в 5,7% случаев — в более высокой дозе.

Данные в таблице отражают динамику ОФВ<sub>1</sub> в разных подгруппах больных. В течение первого года наблюдения достоверное улучшение произошло среди больных с эозинофилией крови, получавших ИГКС, — на 17,9%, а среди больных ХОБЛ с эозинофилией и ОФВ<sub>1</sub> < 50% от должной — на 26,3%. Тенденция к отрицательной динамике была у больных с эозинофилией крови, не получавших ИГКС и у больных с эозинофилией и ОФВ<sub>1</sub> ≥ 50%, также не получавших ИГКС. Динамика остальных выборок была не достоверной ввиду малой численности.

Корреляции между дозой ИГКС и динамикой ОФВ<sub>1</sub> концу года наблюдения среди 28 получавших гормоны практически не было (рис. 1).

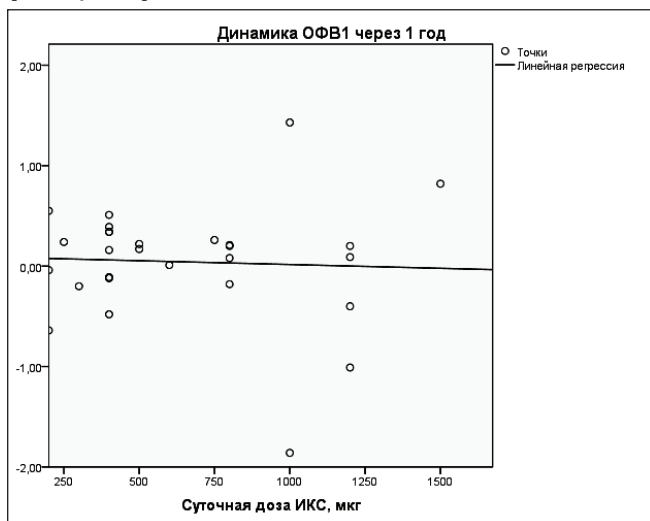
При делении дозы ИГКС до 1000 мкг в сутки и более этой дозы сопряженности с улучшением или ухудшением ОФВ<sub>1</sub> установлено не было (ХИ-квадрат=0,21; d.f.=1; p=0,649). Подсчет отношения шансов также не выявил влияния дозы ИГКС на динамику ОФВ<sub>1</sub> (ОШ=0,667; ДИ 0,116-3,84).

Однако, при выделении группы с эозинофилией крови зависимость динамики ОФВ<sub>1</sub> обрела высокую прямую линейную зависимость от дозы ИГКС ( $r=0,710$ ), несмотря на малочисленную выборку. При выделении подгруппы без эозинофилии, корреляция становилась обратной ( $r=-0,253$ ), что отражает рисунок 2.

Динамика ОФВ<sub>1</sub> к концу года наблюдения больных ХОБЛ не имела сопряженности с исходными значениями ОФВ<sub>1</sub> ниже 50% или более высокими (ХИ-квадрат=1,89; d.f.=1; p=0,24). Среди всех получавших ИГКС также этой сопряженности не было (ХИ-квадрат=0,56; d.f.=1; p=0,69), не было ее и у больных с нормальным количеством эозинофилов периферической крови (ХИ-квадрат=0,03; d.f.=1; p=0,85).

Высокая степень сопряженности исходных значений ОФВ<sub>1</sub> ниже 50% и выше с последующей динамикой через 1 год была у больных ХОБЛ с эозинофилией периферической крови (ХИ-квадрат=7,48;

**Рисунок 1.**  
Распределение точек и прямая, отражающая линейную регрессию, при сопоставлении динамики ОФВ<sub>1</sub> и доз ИГКС у больных ХОБЛ ( $r=-0,048$ )



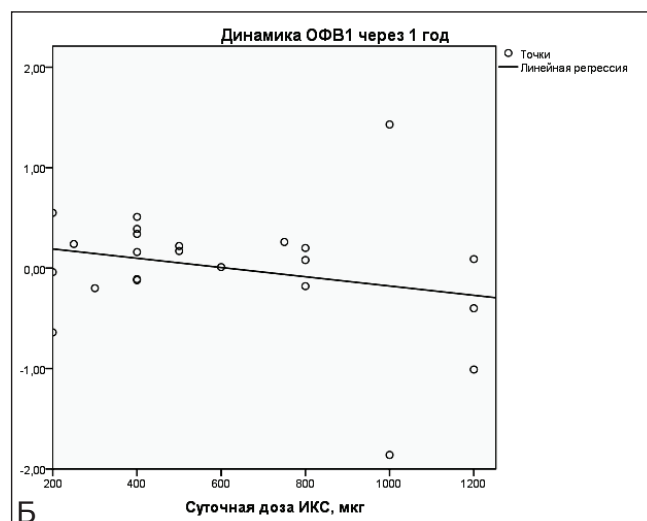
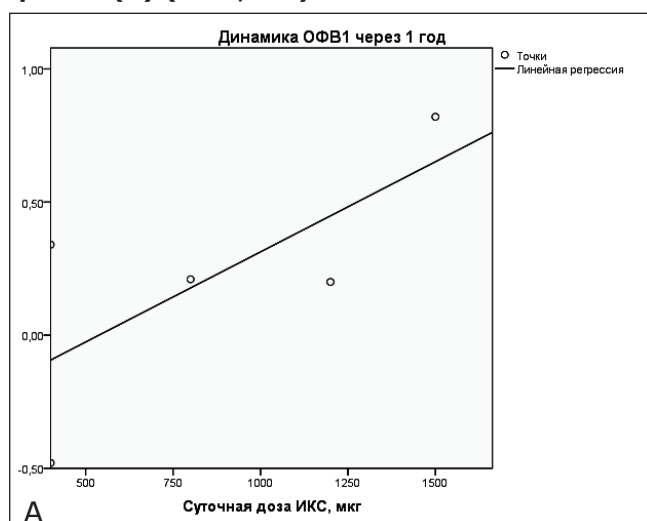
**Таблица.**

**Сравнение средних значений ОФВ<sub>1</sub> (мл) у больных ХОБЛ с различными исходными характеристиками (n=87; M±m; критерий Стьюдента для попарно связанных вариантов)**

Выборки больных	Исходные	1 год	Дельта	p
Вся группа	2,15±0,11	2,11±0,10	-1,9%	=0,046
С эозинофилией	2,07±0,25	2,02±0,25	-2,4%	=0,757
Без эозинофилии	2,17±0,12	2,13±0,11	-1,8%	=0,506
Все получавшие ИГКС	1,81±0,16	1,86±0,15	+2,8%	=0,71
Все не получавшие ИГКС	2,31±0,14	2,22±0,13	-3,9%	=0,23
<b>Получавшие ИГКС с эозинофилией</b>	<b>1,23±0,21</b>	<b>1,45±0,25</b>	<b>+17,9%</b>	<b>=0,049</b>
Получавшие ИГКС без эозинофилии	1,94±0,19	1,95±0,18	+0,5%	0,976
Не получавшие ИГКС с эозинофилией	2,40±0,29	2,23±0,32	-7,9%	=0,097
Не получавшие ИГКС без эозинофилии	2,29±0,16	2,23±0,15	-2,6%	=0,337
<b>С исходными ОФВ<sub>1</sub>&lt;50% от должной, эозинофилией и получавших ИГКС</b>	<b>0,95±0,23</b>	<b>1,20±0,21</b>	<b>+26,3%</b>	<b>=0,031</b>
С исходными ОФВ <sub>1</sub> <50% от должной, эозинофилией и не получавших ИГКС	1,20±0,09	1,67±0,38	+39,1%	=0,25
С исходными ОФВ <sub>1</sub> ≥50% от должной, эозинофилией и получавших ИГКС	1,66±0,12	1,82±0,54	+9,6%	=0,83
С исходными ОФВ <sub>1</sub> ≥50% от должной, эозинофилией и не получавших ИГКС	2,75±0,29	2,40±0,39	-12,7%	=0,19
С исходными ОФВ <sub>1</sub> <50% от должной, без эозинофилии и получавших ИГКС	1,04±0,13	1,23±0,14	+18,2%	=0,40
С исходными ОФВ <sub>1</sub> <50% от должной, без эозинофилии и не получавших ИГКС	1,12±0,08	1,21±0,11	+8,0%	=0,27
С исходными ОФВ <sub>1</sub> ≥50% от должной, без эозинофилии и получавших ИГКС	2,42±0,18	2,32±0,19	+4,1%	=0,56
С исходными ОФВ <sub>1</sub> ≥50% от должной, без эозинофилии и не получавших ИГКС	2,75±0,15	2,62±1,14	-4,7%	=0,13

**Рисунок 2.**

**Распределение точек и прямые, отражающая линейную регрессию, при сопоставлении динамики ОФВ<sub>1</sub> и доз ИГКС у больных ХОБЛ с исходной эозинофилией (А) (r=0,710) и без эозинофилии (Б) (r=-0,253)**



d.f.=1; p=0,006). Эта сопряженность была достоверной также для больных с эозинофилией, не получавших ИГКС (ХИ-квадрат=4,17; d.f.=1; p=0,04), тогда как у больных без эозинофилии, получавших ИГКС, этой сопряженности не было (ХИ-квадрат=1,88; d.f.=1; p=0,17).

Полученные данные согласуются с данными итальянских исследователей, показавших, что даже 2% и более эозинофилов в периферической крови можно рассматривать как благоприятный прогностический фактор при обострении ХОБЛ [9], а также с результатами международного исследования, в котором эозинофилия крови в сочетании с высоким содержанием в плазме крови периостина и снижением ОФВ<sub>1</sub> ниже 50% от должных значений рассматривались, что благоприятный прогностический паттерн для применения ИГКС в сочетании бронхолитиками длительного действия [10].

### Заключение

Проведенный ретроспективный анализ показал, что эозинофилия периферической крови у больных ХОБЛ является независимым от проводимой терапии положительным прогностическим показателем в отношении динамики ОФВ<sub>1</sub> в течение 1 года. Положительное влияние ИГКС на ОФВ<sub>1</sub> наиболее вероятным было у больных ХОБЛ с эозинофилией и особенно у больных с эозинофилией и снижением ОФВ<sub>1</sub> ниже 50% от должных величин. Доля больных ХОБЛ с эозинофилией периферической крови в проанализированной выборке не превышала 20%, что делает логичным применение ИГКС у больных с этой нозологией строго по существующим показаниям.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Duncan D. Chronic obstructive pulmonary disease: an overview // Br. J. Nurs. — 2016. — 25 (7). — P. 360-366.
2. Визель А.А., Визель И.Ю., Амиров Н.Б. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ). Перемены, как повод для обсуждения // Вестник современной клинической медицины. — 2015. — Т. VIII, вып. 1. — С. 62-69.
3. Пронина Е.Ю. Вершина айсберга: эпидемиология ХОБЛ (Обзор литературы) // Вестник современной клинической медицины. — 2011. — Т. IVI, вып. 3. — С. 18-32.
4. Вафин А.Ю., Визель А.А., Шерпутовский В.Г. и др. Заболевания органов дыхания в Республике Татарстан: многолетний эпидемиологический анализ // Вестник современной клинической медицины. — 2016. — Т. 9, №1. — С. 24-31.
5. Balloira V.A., Pallarés S.A. Chronic obstructive pulmonary disease with eosinophilia, an Emerging Phenotype? // Arch. Bronconeumol. — 2016. — 52 (4). — P. 177-178.
6. Miravittles M., Vogelmeier C., Roche N. et al. A review of national guidelines for management of COPD in Europe // Eur. Respir. J. — 2016. — 47 (2). — P. 625-637.
7. Визель И.Ю. Изменение внешнего дыхания у больных ХОБЛ (результаты длительного наблюдения): автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2009. — 27 с.
8. Шмелев Е.И., Визель И.Ю., Визель А.А. Изменение параметров спирометрии форсированного выдоха у больных ХОБЛ (результаты длительного наблюдения) // Туберкулез и болезни легких. — 2010. — №8. — С. 50-56.
9. Serafino-Agrusa L., Scichilone N., Spatafora M., Battaglia S. Blood eosinophils and treatment response in hospitalized exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: A case-control study // Pulm. Pharmacol. Ther. — 2016. — 37. — P. 89-94.
10. Park H.Y., Lee H., Koh W.J. et al. Association of blood eosinophils and plasma periostin with FEV1 response after 3-month inhaled corticosteroid and long-acting beta2-agonist treatment in stable COPD patients // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. — 2015. — Dec 22. — 11. — P. 23-30.

## НОВОЕ В МЕДИЦИНЕ. ИНТЕРЕСНЫЕ ФАКТЫ

### ДОБАВКИ С ВИТАМИНОМ D МОГУТ УМЕНЬШИТЬ ОБОСТРЕНИЯ ХОБЛ

Добавки с витамином D могут уменьшить обострения ХОБЛ более чем на 40%, заявляют медики. Как отмечает Financial Express, Университет Королевы Марии провел эксперимент с 240 добровольцами, которые страдали от дефицита витамина D. 122 пациента получали витаминную добавку, а 118 – плацебо. Потом ученые сравнили тяжесть и продолжительность обострений, которые угрожали госпитализацией. В итоге, оказалось, что добавки значительно улучшили состояние пациентов, но это касалось только тех, у кого изначально был снижен уровень витамина D в организме. Хотя в сравнении с плацебо-группой, улучшения фиксировались в любом случае. Специалисты советуют всем больным ХОБЛ проверить свой уровень витамина и начать прием добавок при выявлении дефицита

Источник: Meddaily.ru



УДК 577.21:616.248-053.2

**Р.Р. МУРЗИНА<sup>1</sup>, А.С. КАРУНАС<sup>2</sup>, Р.Ф. ГАТИЯТУЛЛИН<sup>3</sup>, Ю.Ю. ФЕДОРОВА<sup>2</sup>, Э.К. ХУСНУТДИНОВА<sup>2</sup>,  
Э.Н. АХМАДЕЕВА<sup>3</sup>**<sup>1</sup>Республиканская детская клиническая больница, 450106, г. Уфа, ул. Степана Кувыкина, д. 98<sup>2</sup>Институт биохимии и генетики Уфимского научного центра РАН, 450054, г. Уфа, пр. Октября, д. 71<sup>3</sup>Башкирский государственный медицинский университет, 450000, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3

## Исследование ассоциации полиморфных вариантов гена ариламин-N-ацетилтрансферазы 2 с развитием бронхиальной астмы у детей

**Мурзина Регина Рафисовна** — кандидат медицинских наук, врач аллерголог-иммунолог аллергологического отделения, тел.: (347) 229-08-43, +7-905-002-0567, e-mail: Gigi08@yandex.ru

**Карунас Александра Станиславовна** — доктор биологических наук, доцент, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики человека, тел. (347) 235-60-88, e-mail: carunas@list.ru

**Гатиятуллин Радик Фидагиевич** — доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной педиатрии с курсом поликлинической педиатрии, тел. (347) 255-73-26, e-mail: radikfidagi@mail.ru

**Федорова Юлия Юрьевна** — кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики человека, тел. (347) 235-60-88, e-mail: fedorova-y@yandex.ru

**Хуснутдинова Эльза Камилевна** — доктор биологических наук, профессор, заведующая лабораторией молекулярной генетики человека, тел. (347) 235-60-88, e-mail: ekkh@anrb.ru

**Ахмадеева Эльза Набирахметовна** — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой госпитальной педиатрии, тел. (347) 255-73-26, e-mail: pediatr@ufanet.ru

*Проведен анализ полиморфных вариантов rs1799929, rs1799930, rs1799931 гена ариламин-N-ацетилтрансферазы 2 (NAT2) у детей с бронхиальной астмой и здоровых индивидов различной этнической принадлежности, проживающих в Республике Башкортостан. Обнаружена ассоциация гомозиготного генотипа rs1799929\*T/T со средне-тяжелым течением бронхиальной астмы у детей. Выявлена ассоциация генотипа rs1799930\*A/A с умеренным/значительным снижением ЖЕЛ и ОФВ1 у больных БА и ассоциация аллеля rs1799931\*A с риском развития обострения БА по данным суточной вариабельности ПСВ.*

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, полиморфный вариант, ген ариламин-N-ацетилтрансферазы 2.

**R.R. MURZINA<sup>1</sup>, A.S. KARUNAS<sup>2</sup>, R.Ph. GATIYATULLIN<sup>3</sup>, Yu.Yu. FEDOROVA<sup>2</sup>, E.K. KHUSNUTDINOVA<sup>2</sup>,  
E.N. AKHMADEEVA<sup>3</sup>**<sup>1</sup>Republican Children's Clinical Hospital, 98 Stepan Kuvykin Str., Ufa, Russian Federation, 450106<sup>2</sup>Institute of Biochemistry and Genetics of the Ufa Scientific Center of the Russian Academy of Sciences, 71 Oktyabrya Str., Ufa, Russian Federation, 450054<sup>3</sup>Bashkir State Medical University, 3 Lenin Str., Ufa, Russian Federation, 450000

## Research of association of polymorphic variants of gene arylamine-N-acetyltransferase 2 with the development of bronchial asthma in children

**Murzina R.R.** — Cand. Med. Sc., allergist-immunologist of the allergy department, tel.: (347) 229-08-43, +7-905-002-05-67, e-mail: Gigi08@yandex.ru

**Karunas A.S.** — D. Biol. Sc., Associate Professor, Senior Researcher of the Laboratory of Human Molecular Genetics, tel. (347) 235-60-88, e-mail: carunas@list.ru

**Gatiyatullin R.Ph.** — D. Med. Sc., Professor of the Department of Hospital pediatrics with the course of an outpatient pediatrics, tel. (347) 255-73-26, e-mail: radikfidagi@mail.ru

**Fedorova Yu.Yu.** — Cand. Biol. Sc., Researcher of the Laboratory of Molecular Human Genetics, tel. (347) 235-60-88, e-mail: fedorova-y@yandex.ru

**Khusnutdinova E.K.** — D. Biol. Sc., Professor, Head of the Laboratory of Molecular Human Genetics, tel. (347) 235-60-88, e-mail: ekkh@anrb.ru

**Akhmadeeva E.N.** — D. Med. Sc., Professor, Head of the Department of Hospital Pediatrics, tel. (347) 255-73-26, e-mail: pediater@ufanet.ru

*The analysis of polymorphic variants rs1799929, rs1799930, rs1799931 of gene arylamine-N-acetyltransferase 2 (NAT2) in children with bronchial asthma and healthy individuals of different ethnic backgrounds living in the Republic of Bashkortostan was performed. The association of the homozygous genotype rs1799929\*T/T with medium-severe bronchial asthma in children was found. The association of genotype rs1799930\*A/A with moderate/significant decrease in VC and FEV1 in patients with bronchial asthma and association of allele rs1799930\*A (22,5%) with the risk of asthma exacerbation according to the daily variability of PEF were revealed.*

**Key words:** bronchial asthma, polymorphic variant, gene arylamine-N-acetyltransferase 2.

Бронхиальная астма (БА) остается серьезной проблемой здравоохранения во всем мире. Согласно эпидемиологическим данным, во многих странах отмечается прогрессивный рост ее в детском возрасте [1, 2]. БА является многофакторным заболеванием, в развитии которого принимает участие множество генетических и внешнесредовых факторов. Генетический полиморфизм ацетилирования может влиять на патогенез различных многофакторных заболеваний, в том числе и БА [3, 4]. Ариламин-N-ацетилтрансфераза 2 (NAT2) является одним из генов II фазы биотрансформации и принимает участие в детоксикации и метаболизме различных ксенобиотиков, к которым относятся используемые лекарственные препараты и экзогенные химические вещества. Различные аллельные варианты гена NAT2, приводящие к изменениям активности фермента, могут модулировать риск развития БА. Изучение роли полиморфных вариантов генов ферментативной системы метаболизма в развитии БА привлекательно с точки зрения оценки возможных клинических особенностей течения заболевания и понимания механизмов влияния генетических факторов на эффективность применяемых лекарственных средств.

**Цель работы** — анализ ассоциации полиморфных локусов гена NAT2 (rs1799929, rs1799930, rs1799931) с развитием бронхиальной астмы у детей, проживающих в Республике Башкортостан (РБ).

#### Материал и методы

В работе использованы образцы ДНК 297 неродственных индивидов различной этнической принадлежности в возрасте от 4 до 17 лет, проживающих на территории РБ.

Основную группу (196 человек) составили дети с БА (136 мальчиков и 60 девочек) различной этнической принадлежности (русские — 33, татары — 68, башкиры — 32, метисы — 63). В обследуемой группе пациентов легкое течение БА (интерmittирующее и персистирующее) отмечалось у 59,7% (n=117), средней тяжести — 19,4% (n=38), тяжелое течение — 20,9% (n=41) детей. Диагноз БА устанавливался в соответствии с критериями GINA [2015] и критериями отечественных программных документов по диагностике, лечению и профилактике БА [1].

Оценку функции внешнего дыхания определяли детям с БА старше 5 лет на спирографе (Erich Jaeger, Германия). Оценка результатов выполнялась согласно границам норм и градаций патологических

отклонений показателей кривой «поток-объем» (в процентах от должных величин, заложенных в компьютерную базу спирометра). Оценивались такие показатели, как: жизненная емкость легких (ЖЕЛ), форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за 1 сек. (ОФВ1), максимальные объемные скорости потока кривой в точках, соответствующих объему легких 75%, 50%, 25% ФЖЕЛ (МОС 75, МОС 50, МОС 25, соответственно). Градации нормы и снижение параметров спирограммы в % от должностной величины для детей до 18 лет оценивались по Клементу Р.Ф. и Зильберу Н.А., 1994 [5]. Суточную вариабельность пиковой скорости выдоха (ПСВ) определяли по формуле:  $(\text{ПСВ утр} - \text{ПСВ вечер}) / 0,5 * (\text{ПСВ утр} + \text{ПСВ вечер}) * 100\%$ .

В качестве группы контроля обследован 101 практически здоровый респондент, без признаков проявления аллергии, отягощенного семейного аллергологического анамнеза и низким уровнем IgE в сыворотке крови (русские — 30, татары — 37, башкиры — 11, метисы — 23).

Геномную ДНК выделяли из лимфоцитов периферической крови методом фенольно-хлороформной экстракции [6]. Анализ полиморфных вариантов rs1799929, rs1799930, rs1799931 гена NAT2 проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) синтеза ДНК на амплификаторах «Mastercycler» (Eppendorf, Германия) и T100 (Bio-Rad, США). Для амплификации использовали реакционную смесь объемом 25 мкл, которая содержала 2,5 мкл 10×Taq-буфера (67 мМ трис-HCl (pH 8,8), 16,6 мМ (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 2,5 мМ MgCl<sub>2</sub>, 0,01% Tween-20), 0,1 мкг геномной ДНК, смесь dNTP (dATP, dGTP, dCTP, dTTP по 200 мМ каждого), 1 ед. ДНК-полимеразы Thermus aquaticus (Силекс, Россия) и 5–10 пМ локуспецифичных олигонуклеотидных праймеров. Для определения нуклеотидных замен методом полиморфизма длин рестрикционных фрагментов (ПДРФ-анализ) проводили гидролиз амплифицированных фрагментов соответствующей рестриктазой. Последовательности праймеров, размеры амплифицируемых фрагментов, названия рестриктаз описаны ранее [7]. Результаты ПДРФ-анализа оценивали путем проведения вертикального электрофореза в 7% полиакриламидном геле с последующим окрашиванием бромистым этидием и визуализацией в проходящем ультрафиолетовом свете.

Для проверки соответствия наблюдаемого распределения частот генотипов теоретически ожидаемому равновесному распределению по закону Харди — Вайнберга использовался критерий  $\chi^2$ .

При сравнении частот аллелей и генотипов в группах больных и контроля применялся критерий  $\chi^2$  для таблиц сопряженности  $2 \times 2$  с поправкой Йейтса на непрерывность. В случае наличия статистически значимых отличий в исследуемых выборках проводилась оценка показателя отношения шансов (odds ratio, OR) и его 95% доверительного интервала (CI95%).

### Результаты и обсуждение

Проведено исследование распределения частот аллелей и генотипов трех полиморфных вариантов гена NAT2: *rs1799929* (с.481C>T), *rs1799930* (с.590G>A (p.Arg197Glu)), *rs1799931* (с.857G>A (p.Gly286Glu)), которые соответствуют аллелям NAT2\*5, NAT2\*6 и NAT2\*7, у больных бронхиальной астмой и здоровых индивидов различной этнической принадлежности, проживающих в РБ. Данные аллели определяют фенотип медленного ацетилирования, который преобладает на Ближнем Востоке (Египет, Марокко), где частота медленных ацетилаторов составляет около 70,0%. Среди негроидных популяций частота медленных ацетилаторов варьирует от 18,0 до 80,0%. В популяциях европеоидов эта частота составляет 50,0%, у монголоидного населения — 10,0-15,0% [8]. По данным Голденковой-Павловой И.В. и соавт., распространенность «быстрых» и «медленных» ацетилаторов среди жителей г. Москвы статистически значимо не различается и составляет 44,0 и 47,0%, соответственно [3].

Проведенный нами анализ распределения частот аллелей полиморфного варианта *rs1799929* (с.481C>T) гена NAT2 не выявил статистически значимых отличий между основной и контрольной группами в общей выборке ( $p > 0,05$ ) (табл. 1). Частота аллеля *rs1799929*\*T в группах здоровых детей и больных БА была сопоставима и составила 33,17 и 34,5%, соответственно.

При сравнении частот аллелей и генотипов полиморфного варианта *rs1799929* (с.481C>T) гена NAT2 в зависимости от степени тяжести заболевания, нами была выявлена ассоциация генотипа *rs1799929*\*T/T со среднетяжелым течением БА (частота генотипа у больных — 18,42%, в контроле — 5,94%,  $p = 0,01$ ; OR=3,58, CI95% 1,12-11,44) (см. рис.).

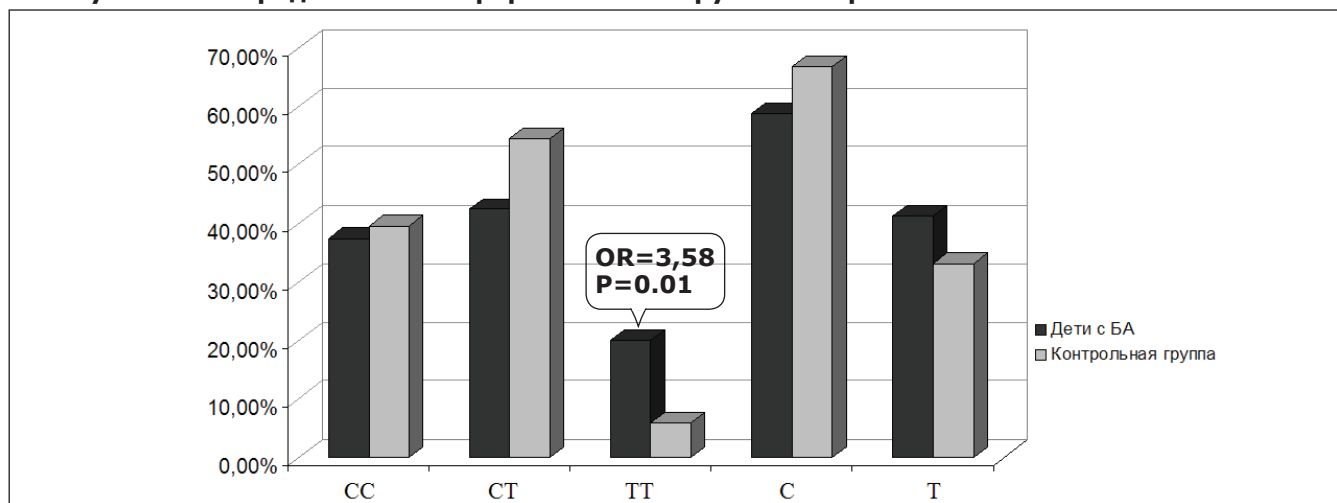
Аллель *rs1799929*\*T определялся с частотой 32,05% у лиц с легкой формой БА, 40,79% — со среднетяжелой формой и 34,15% — у респондентов с тяжелой формой заболевания (табл. 1). Нужно отметить, что с увеличением тяжести заболевания у детей с БА частота гомозиготного генотипа *rs1799929*\*C/C уменьшалась с 44,44 до 39,02%, а гетерозиготного генотипа *rs1799929*\*C/T увеличивалась с 47,01 до 53,66%.

При последующем разделении общей выборки детей по этнической принадлежности нами были сформированы группы сравнения среди русских и татар. Индивиды башкирской и смешанной этнической принадлежности были исключены при последующем анализе ввиду их малочисленности. Нами не обнаружено отличий в распределении частот аллелей между основной и контрольной группами среди детей русской принадлежности. У больных БА частота аллеля *rs1799929*\*T составила 36,36%, в группе контроля — 31,67%. У лиц татарской этнической принадлежности обнаружена тенденция повышения частоты аллеля *rs1799929*\*T у детей, больных БА (44,12%), по сравнению с контрольной группой (31,08%) ( $p = 0,06$ ).

Обнаруженная нами ассоциация генотипа *rs1799929* T/T со среднетяжелой формой БА и тенденция повышения частоты аллеля *rs1799929*\*T у детей татарской этнической принадлежности, больных БА, согласуются с результатами других исследований. Так, в работах Zielinska E. с соавт. было показано, что медленные ацетилаторы преобладают в группе пациентов с аллергией, проживающих на территории центральной Польши, по сравнению с контролем [9]. Достоверное увеличение частот генотипов, определяющих фенотип медленного ацетилирования среди больных с аллергическими заболеваниями из Польши, было отмечено и в работах Gawronska-Sklarz B. с соавт. [10, 11]. Описана ассоциация между медленным ацетилированием, обусловленным сочетанием генотипов гена NAT2, и чувствительностью в астме у больных из Турции и Индии [12-14]. Однако полученные ассоциации не согласуются с исследованиями Макаровой С.И., в которых было показано, что аллель T данного полиморфного локуса является протективным, а отсутствие этого аллеля связано

### Рисунок.

Распределение частот генотипов и аллелей полиморфного варианта *rs1799929* (с.481C>T) гена NAT2 у больных среднетяжелой формой БА и в группе контроля



**Таблица 1.**  
**Распределение частот аллелей и генотипов полиморфного варианта *rs1799929 (с.481C>T)* гена *NAT2* у больных БА и здоровых индивидов**

Группа		Аллели		N	Генотипы			N
		С $n_i$ , $p_i \pm s_p$	Т $n_i$ , $p_i \pm s_p$		СС $n_i$ , $p_i \pm s_p$	СТ $n_i$ , $p_i \pm s_p$	ТТ $n_i$ , $p_i \pm s_p$	
Контрольная группа		135 66,83±3,31	67 33,17±3,31	202	40 39,6±4,87	55 54,46±4,96	6 5,94±2,35	101
Группа больных БА	Легкая форма БА	159 67,95±3,05	75 32,05±3,05	234	52 44,44±4,59	55 47,01±4,61	10 8,55±2,59	117
	Средне-тяжелая форма БА	45 59,21±5,64	31 40,79±5,64	76	14 36,84±7,83	17 44,74±8,07	7 18,42±6,29	38
	Тяжелая форма БА	54 65,85±5,24	28 34,15±5,24	82	16 39,02±7,62	22 55,66±7,79	3 7,32±4,07	41
	БА в целом	258 65,84±2,4	134 34,18±2,4	392	82 41,84±3,52	94 47,96±3,57	20 10,2±2,16	196

Примечание к таблицам 1-3: N — объем выборки;  $n_i$  — численность групп;  $p_i$  — частота генотипа (аллеля);  $s_p$  — ошибка

**Таблица 2.**  
**Распределение частот аллелей и генотипов полиморфного варианта *rs1799930 (с.590G>A (p.Arg197Glu))* гена *NAT2* у больных БА и здоровых индивидов**

Группа		Аллели		N	Генотипы			N
		G $n_i$ , $p_i \pm s_p$	A $n_i$ , $p_i \pm s_p$		GG $n_i$ , $p_i \pm s_p$	GA $n_i$ , $p_i \pm s_p$	AA $n_i$ , $p_i \pm s_p$	
Контрольная группа		148 73,27±3,11	54 26,73±3,11	202	54 53,47±4,96	40 39,6±4,87	7 6,93±2,53	101
Группа больных БА	Легкая форма БА	163 69,66±3,01	71 30,34±3,01	234	56 47,86±4,62	51 43,59±4,58	10 8,55±2,59	117
	Средне-тяжелая форма БА	52 68,42±5,33	24 31,58±5,33	76	16 42,11±8,01	20 52,63±8,1	2 5,26±3,62	38
	Тяжелая форма БА	60 73,17±4,89	22 26,83±4,89	82	21 51,22±7,81	8 43,9±7,75	2 4,88±3,36	41
	БА в целом	275 70,15±2,31	117 29,85±2,31	392	93 47,45±3,57	89 44,41±3,56	14 7,14±1,84	196

с развитием астмы у детей русской этнической принадлежности [15, 16].  
Таким образом, в результате проведенного исследования полиморфного варианта *rs1799929 (с.481C>T)* гена *NAT2* обнаружена ассоциация гомозиготного генотипа *rs1799929\*Т/Т* со среднетяжелым течением БА и выявлена тенденция повышения частоты аллеля *rs1799929\*Т* у детей татарского происхождения, больных БА.

Анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфного варианта *rs1799930 (с.590G>A (p.Arg197Glu))* гена *NAT2* не выявил статистически значимых отличий между основной и контрольной группами в общей выборке ( $p>0,05$ ). Частота аллеля *rs1799930\*А* в группах здоровых и больных БА детей составила 26,73 и 29,85%, соответственно (табл. 2).  
Исследование данного полиморфного варианта гена *NAT2* не выявило ассоциаций с возрастом,

Таблица 3.

Распределение частот аллелей и генотипов полиморфного варианта *rs1799931* (с.857G>A (*p.Gly286Glu*)) гена *NAT2* у больных БА и здоровых индивидов

Группа		Аллели		N	Генотипы			N
		G $n_i$ , $p_i \pm s_p$	A $n_i$ , $p_i \pm s_p$		GG $n_i$ , $p_i \pm s_p$	GA $n_i$ , $p_i \pm s_p$	AA $n_i$ , $p_i \pm s_p$	
Контрольная группа		182 90,1±2,1	20 9,9±2,1	202	82 81,19±3,89	18 17,82±3,81	1 0,99±0,99	101
Группа больных БА	Легкая форма БА	204 87,93±2,14	28 12,07±2,14	232	91 78,45±3,82	22 18,97±3,64	3 2,59±1,47	116
	Средне-тяжелая форма БА	70 92,11±3,09	6 7,89±3,09	76	32 84,21±5,92	6 15,79±5,92	0	38
	Тяжелая форма БА	69 84,15±4,03	13 15,83±4,03	82	30 73,17±6,92	9 21,95±6,46	2 4,88±3,36	41
	БА в целом	343 87,95±1,65	47 12,05±1,65	390	153 78,46±2,94	37 18,97±2,81	5 2,56±1,13	195

полом и эффективностью терапии у детей с БА ( $p>0,05$ ). Обнаружено, что у больных умеренным/значительным снижением ЖЕЛ гомозиготный генотип *rs1799930*\*A/A встречается значительно чаще, чем в контрольной группе (22,73 и 6,93% соответственно) ( $p=0,02$ ; OR=3,95; CI95% 1,12–13,9). Кроме этого, отмечено увеличение частоты генотипа *rs1799930*\*A/A у больных с умеренным/значительным снижением ОФВ1 — 33,33% по сравнению с 6,93% в контроле ( $\chi^2=4,14$ ;  $p=0,04$ ; OR=6,71; CI95% 1,38–32,7).

При сравнении частот аллелей и генотипов полиморфного локуса *rs1799930* (с.590G>A) гена *NAT2* у больных БА с разной степенью тяжести заболевания, нами не было выявлено значимых отличий от здоровых индивидов ( $p>0,05$ ) (табл. 3). Частота аллеля *rs1799930*\*A варьировала от 26,83% у детей с тяжелой формой БА до 30,34% у больных с легким течением заболевания.

При разделении исследуемой выборки по этнической принадлежности не обнаружено достоверных отличий в распределении частот аллелей и генотипов данного ДНК-локуса между здоровыми индивидами и больными БА русской и татарской принадлежности ( $p>0,05$ ). Аллель *rs1799930*\*A с более высокой частотой встречался у русских (частота у больных — 39,39%, в контроле — 31,67%), чем у татар (19,12% — у больных, 21,62% — в контроле). Частота этого аллеля в различных европейских популяциях варьирует от 16,0 до 36,0%, в азиатских — от 17,0 до 44,0% [17–19].

Таким образом, в результате проведенного исследования полиморфного варианта *rs1799930* (с.590G>A) гена *NAT2* обнаружена ассоциация генотипа *rs1799930*\*A/A с умеренным/значительным снижением ЖЕЛ и ОФВ1.

При исследовании полиморфного варианта *rs1799931* (с.857G>A (*p.Gly286Glu*)) гена *NAT2* не обнаружено статистически значимых различий в распределении частот аллелей и генотипов между

здоровыми индивидами и детьми с БА. Частота аллеля *rs1799931*\*A и генотипа *rs1799931*\*A/A составила 12,05 и 2,56% в общей выборке больных детей и 9,9 и 0,99% в группе сравнения. Полиморфный локус *rs1799931* гена *NAT2* не показал также ассоциаций с возрастом, полом, данными ФВД и эффективностью терапии у детей с БА ( $p>0,05$ ). Выявлена ассоциация аллеля *rs1799931*\*A (22,5%) с риском развития обострения БА по данным суточной вариабельности ПСВ ( $p=0,03$ ; OR=2,64; CI95% 1,10–6,33).

Анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфного локуса *rs1799931* гена *NAT2* у больных БА с разной степенью тяжести выявил у детей с тяжелой БА увеличение частоты аллеля *rs1799931*\*A (15,83%) и генотипа *rs1799931*\*A/A (4,88%) по сравнению с группой контроля (9,9 и 0,99%, соответственно), однако различия не достигли уровня статистической значимости (табл. 3).

Распределение частот аллелей и генотипов полиморфного локуса *rs1799931* гена *NAT2* у больных БА и здоровых индивидов различной этнической принадлежности статистически значимо не отличалось между сравниваемыми группами больных и контроля ( $p>0,05$ ). Частота аллеля *rs1799931*\*A у русских больных БА составила 4,55%, у татар — 8,82%, в группах контроля — 3,33 и 9,46%, соответственно. В европейских популяциях аллель *rs1799931*\*A встречается в 0,8–4,5% случаев, в популяциях Азии его частота варьирует в более широких пределах — от 0,7 до 25,0% [4, 19].

Таким образом, в результате проведенного исследования полиморфного варианта *rs1799931* (с.857G>A (*p.Gly286Glu*)) гена *NAT2* обнаружена ассоциация аллеля *rs1799931*\*A с риском развития обострения БА по данным суточной вариабельности ПСВ.

В целом, в результате проведенного исследования полиморфных локусов гена ариламид-N-ацетилтрансферазы 2 можно заключить, что аллельные варианты данного гена вносят вклад в

развитие бронхиальной астмы у детей. Обнаружена ассоциация гомозиготного генотипа *rs1799929\*T/T* со среднетяжелым течением БА у детей. Отмечена тенденция увеличения частоты аллеля *rs1799929\*T* у больных БА татарской этнической принадлежности. Выявлена ассоциация генотипа *rs1799930\*A/A* с умеренным/значительным снижением ЖЕЛ и ОФВ1 у больных БА и ассоциация аллеля *rs1799931\*A* с риском развития обострения БА по данным суточной вариабельности ПСВ.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». — 4-е изд. — М., 2012.
2. GINA Report 2015, Global Strategy for Asthma Management and Prevention. — <http://ginasthma.org/gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention/>
3. Голденкова-Павлова И.В., Брускин С.А., Абдеев Р.М. Сравнительный анализ результатов фенотипирования и генотипирования по полиморфизму N-ацетилирования у человека // Генетика. — 2006. — Т. 42, №8. — С. 1143-1150.
4. Hamdy S.I., Hiratsuka M., Narahara K. et al. Genotype and allele frequencies of *TPMT*, *NAT2*, *GST*, *SULT1A1* and *MDR-1* in the Egyptian population // Br. J. Clin. Pharmacol. — 2003. — Vol. 55 (6). — P. 560-569.
5. Клемент Р.Ф., Зильбер Н.А. Методологические особенности показателей кривой поток-объем у лиц моложе 18 лет // Пульмонология. — 1994. — №1. — С. 17-20.
6. Mathew C.C. The isolation of high molecular weight eucariotic DNA // Methods molecular biology / Ed. Walker J.M. N.Y. // Human press. — 1984. — Vol. 2. — P. 31-34.
7. Глотов А.С., Наседкина Т.В., Иващенко Т.Э. и др. Создание биочипа для анализа полиморфизма в генах системы биотрансформации // Молекулярная биология. — 2005. — Т. 39 (3). — С. 403-412.
8. Клиническая генетика: учебник / Н.П. Бочков, В.П. Пузырев, С.А. Смирнихина; под ред. Н.П. Бочкова. — 4-е изд., доп. и перераб. — 2011. — 592 с.
9. Zielinska E., Niewiarowski W., Bodalski J. et al. Arylamines N-acetyltransferase (*NAT2*) gene mutation in children with allergic diseases // Clin. Pharmacol. Ther. — 1997. — Vol. 62. — P. 635-642.
10. Gawronska-Szklars B., Pawlik A., Czaja-Bulsa G. et al. Genotype of N-acetyltransferase 2 (*NAT2*) polymorphism in children with immunoglobulin E-mediated food allergy // Clin. Pharmacol. Ther. — 2001. — Vol. 69, №5. — P. 372-378.
11. Pawlik A., Juryszyn Z., Gawronska-Szklars B. N-acetyltransferase 2 (*NAT2*) polymorphism in patients with atopic asthma // Arch. Med. Res. — 2009. — Vol. 40, №4. — P. 264-267.
12. Nacak M., Aynacioglu A.S., Filiz A. Association between the N-acetylation genetic polymorphism and bronchial asthma // Br. J. Clin. Pharmacol. — 2002. — Vol. 54. — P. 671-674.
13. Batra J., Sharma S.K., Ghosh B. Arylamine N-acetyltransferase gene polymorphisms: markers for atopic asthma, serum IgE and blood eosinophil counts // Pharmacogenomics. — 2006. — Vol. 7, №5. — P. 673-682.
14. Tamer L., Calikoğlu M., Aras Ateş N., et al. Relationship between N-acetyl transferase-2 gene polymorphism and risk of bronchial asthma // Tuberk Toraks. — 2006. — Vol. 54, №2. — P. 137-143.
15. Макарова С.И., Вавилин В.А., Ляхович В.В., Гавалов С.М. Аллель *NAT2\*5* — фактор устойчивости к заболеванию бронхиальной астмой у детей // Бюлл. экпер. биол. мед. — 2000. — Т. 129, №6. — С. 677-679.
16. Макарова С.И. Роль полиморфизма генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков в формировании предрасположенности к atopическим заболеваниям и гепатотоксичности противотуберкулезной терапии: автореф. дис. ... докт. биол. наук. — Уфа, 2011.
17. Кожекбаева Ж.М., Гра О.А., Фадеева В.С. и др. Ассоциация полиморфизма *NAT2* с риском развития псориаза в Московской популяции // Молекулярная биология. — 2009. — Т. 43 (1). — С. 1-15.
18. Rabstein S., Unfried K., Ranft U. et al. Variation of the N-acetyltransferase 2 gene in a Romanian and a Kyrgyz population // Cancer. Epidemiol. Biomarkers. Prev. — 2006. — Vol. 15 (1). — P. 138-141.
19. Sabbagh A., Darlu P., Crouau-Roy B., Poloni E.S. Arylamine N-acetyltransferase 2 (*NAT2*) genetic diversity and traditional subsistence a worldwide population survey // PloS. — 2011. — Vol. 6 (4). — e18507.

## НОВОЕ В МЕДИЦИНЕ. ИНТЕРЕСНЫЕ ФАКТЫ

### НАЗВАНО ЛУЧШЕЕ СРЕДСТВО ОТ КАШЛЯ

Самый действенный способ избавления от кашля — это употреблять средства с лимоном или медом, в том числе и домашние. Ученые изучили различные способы лечения кашля. И выяснили, что, например, быстро избавиться от кашля, спровоцированного вирусной инфекцией, нельзя. Он пройдет сам по себе, когда иммунитет полностью справится с вирусом, вызвавшим заболевание. Защитники лекарственных средств нередко оправдываются тем, что их препараты и не должны избавлять от кашля, а просто снимают побочные симптомы. В то же время, по словам вице-председателя Королевского колледжа врачей общей практики, доктора Тима Балларда, некоторые лекарства действительно могут помочь, и наиболее эффективны средства с медом и лимоном. Однако предупреждает специалист, если кашель не проходит в течение трех недель, нужно идти к врачу. Тревожными симптомами также являются кровь при кашле, одышка, лихорадка, спутанность сознания.

Источник: MIGnews.com



УДК 616.248+616.211-006.5-08

**Е.М. КОСТИНА, Б.А. МОЛОТИЛОВ**

Пензенский институт усовершенствования врачей МЗ РФ, 440060, г. Пенза, ул. Стасова, д. 8А

## Комбинированный метод терапии бронхиальной астмы в сочетании с полипозом носа

**Костина Елена Михайловна** — доктор медицинских наук, профессор кафедры аллергологии и иммунологии, тел. +7-905-367-58-14, e-mail: elena-kostina-br@rambler.ru

**Молотилев Борис Александрович** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой аллергологии и иммунологии, тел. (8412) 43-43-57, e-mail: borismolotilov@yandex.ru

*В статье представлены результаты применения комбинированного метода терапии — сочетания дезоксирибонуклеиновой кислоты и монтелукаста у больных бронхиальной астмой, осложненной полипозом носа (n=53 человека). Эффективность лечения составила 79,1%. Клинический эффект сопровождался нормализацией параметров гуморального, Т-клеточного звеньев иммунитета, цитокиновой иммунорегуляции и уровня лейкотриенов. В результате сочетанного применения препаратов повысился контроль астмы, уменьшилась частота рецидивов как астмы, так и полипов, снизился объем стероидных препаратов и улучшилась функция внешнего дыхания.*

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, дезоксирибонуклеиновая кислота, монтелукаст, полипоз носа, цитокины, лейкотриены, иммунные параметры.

**E.M. KOSTINA, B.A. MOLOTILOV**

Penza Physicians' Continuing Education Institute of the Ministry of Health of the Russian Federation, 8A Stasov Str., Penza, Russian Federation, 440060

## Combined method of bronchial asthma treatment in conjunction with nasal polyposis

**Kostina E.M.** — D. Med. Sc., Professor of the Department of Allergology and Immunology, tel. +7-905-367-58-14, e-mail: elena-kostina-br@rambler.ru

**Molotilov B.A.** — D. Med. Sc., Professor, Head of the Department of Allergology and Immunology, tel. (8412) 43-43-57, e-mail: borismolotilov@yandex.ru

*The article presents the results of the combined method of treatment — a combination of deoxyribonucleic acid and montelukast in patients with bronchial asthma complicated by nasal polyposis (n=53 subjects). Treatment efficacy amounted to 79.1%. The clinical effect was accompanied by normalization of humoral and T-cell component of immune system, cytokine immune regulation and leukotrienes' level. The concomitant use of drugs resulted in improvement of asthma control, reduction of relapse rate of both asthma and polypos, decrease of the amount of steroids, and improvement of respiratory function.*

**Key words:** bronchial asthma, deoxyribonucleic acid, montelukast, nasal polyposis, cytokines, leukotrienes, immune parameters.

Бронхиальная астма (БА) является одним из самых распространенных заболеваний аллергопатологии, снижающих качество жизни больных и представляющих значительную социально-экономическую проблему современной медицины [1]. Актуальным вопросом является повышение эффективности лечения больных с БА, учитывая гетерогенность клинических проявлений, патогенетические особенности ее различных вариантов и наличие коморбидной патологии [2, 3]. Распространенность БА в сочетании с полипозом носа (ПН) составляет 5-10% [4]. Полипозный риносинусит (ПРС) часто сочетается

с инфекционным фактором, непереносимостью салицилатов, сенсibilизацией к стафилококку и повышенным синтезом лейкотриенов. В связи с этим, данный фенотип БА имеет более тяжелое, неконтролируемое течение, торпидное к традиционной базисной терапии глюкокортикостероидами (ГКС) и осложняется вторичным иммунодефицитным состоянием (ВИДС) [5-8].

Перспективным направлением является применение бактериальных иммунобиологических препаратов, воздействующих на факторы врожденного и адаптивного иммунитета, в терапии аллергических

заболеваний, осложненных ВИДС и сопровождающихся хронической бактериальной и вирусной инфекцией [9-12]. Включение бактериальных иммуномодуляторов позволяет физиологически регулировать функциональную активность иммунной системы и имеет профилактическую направленность в предотвращении рецидивов и осложнений. Эти препараты способствуют индукции иммунитета против ряда этиологически значимых возбудителей гнойно-воспалительных заболеваний, часто осложняющих аллергический процесс [10, 11].

Иммуностимулирующим действием обладают пиримидиновые основания, входящие в состав нуклеиновых кислот. Через TLR-9 ДНК активирует клетки врожденного иммунитета (макрофаги, дендритные клетки), а также естественные киллеры и В-лимфоциты [14]. Механизм действия заключается в активации антигенпрезентирующих клеток, в первую очередь, дендритных клеток. Они начинают секретировать цитокины Th1-иммунного ответа (INF- $\gamma$ , INF- $\alpha$ , ИЛ-12, ИЛ-18), активируют процессинг и презентацию антигена, увеличивая экспрессию молекул MHC II и молекул CD80 и CD86, стимулирующих В-лимфоциты. При прямой активации CpG-ДНК макрофагов активируется кислородзависимая и кислороднезависимая микробиоцидность, усиливается секреция цитокинов, но снижается экспрессия молекул MHC II. Взаимодействие CpG-ДНК с В-лимфоцитами приводит к их активации, синтезу ИЛ-6, TNF- $\alpha$  и экспрессии IgM. Данный механизм может быть эффективным в отношении условно-патогенных бактерий, внутриклеточных патогенов и вирусов [14]. Наиболее известным современным препаратом этой группы является деринат — натриевая соль низкомолекулярной нативной ДНК, полученная из молок осетровых рыб производства ЗАО ФП «Техномедсервис» (г. Москва), (РУ №002916/02 от 22.09.03). Деринат обладает иммуномодулирующим, репаративным, антиоксидантным, лимфотропным свойствами, противовирусным и антибактериальным действием [13, 14]. Мало изученной областью является применение дерината в лечении больных БА с сопутствующей патологией верхних дыхательных путей, в частности, в сочетании с ПН. Учитывая комбинированное действие препарата, применение дерината может быть эффективным при данной патологии.

Участие лейкотриенового механизма в патогенезе данного фенотипа БА является основой для применения антагонистов лейкотриеновых рецепторов — монтелукаста (сингуляр) [18-20].

Таким образом, для достижения лучшего эффекта терапии и коррекции ВИДС, на наш взгляд, наиболее целесообразным является применение комбинации двух препаратов — дезоксирибонуклеиновой кислоты и монтелукаста. Теоретически подбор препаратов основывался на том, что лечение пациентов с данным вариантом БА должно быть направлено на коррекцию всех значимых звеньев патогенеза.

**Цель работы** — оценить клинко-иммунологическую эффективность комбинированного метода иммунотерапии дезоксирибонуклеиновой кислотой (деринатом) и антагонистом лейкотриеновых рецепторов (монтелукастом) у больных бронхиальной астмой в сочетании с полипозным риносинуситом.

#### Материал и методы

Под наблюдением находились 73 пациента, из них комбинированная терапия проведена 53 боль-

ным с диагнозом БА и сопутствующим ПРС. Группу сравнения составили 20 человек с диагнозом БА в сочетании с ПРС, получавших только базисную противовоспалительную терапию ГКС. Из числа больных мужчин было 21 (28,7%), женщин — 52 (71,3%), возраст — от 18 до 65 лет. Контрольную группу по иммунным параметрам составили 20 практически здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту с основной группой. Комбинированная иммунотерапия проводилась дезоксирибонуклеиновой кислотой в сочетании с монтелукастом. Деринат назначали назально-парентеральным способом, т.е. одновременно в нос по 2 капли 5 раз в день в течение 10 дней и по 5 мл 1,5% раствора в/м через день 10 инъекций. Монтелукаст (сингуляр) — антилейкотриеновый препарат применяли в дозе 10 мг 1 раз на ночь в течение 3-х месяцев согласно инструкции по применению препарата (регистрационный номер П-8-242 №009912 от 23.12.1997). Выбор метода комбинированной иммунотерапии был основан на следующем: а) ПРС значительно утяжеляет течение БА, приводит к неконтролируемому течению и повышению доз ГКС терапии, пациенты неоднократно переносят хирургическое вмешательство (полипэктомию); б) по данным литературы, в основе патогенеза ПРС лежат три основные причины: аллергия, инфекция и нарушения метаболизма арахидоновой кислоты. Наилучшим способом терапии является выбор препарата с комплексным воздействием на все эти звенья патогенеза [22]; в) дезоксирибонуклеиновая кислота обладает иммуномодулирующим, противовоспалительным, гипосенсибилизирующим, лимфотропным, антиоксидантным и репаративным действиями, что может оказать положительное влияние на слизистые оболочки верхних и нижних дыхательных путей и играть значимую роль в лечении БА, осложненной ПРС; г) монтелукаст является современным антилейкотриеновым препаратом, способным антагонистически связываться с лейкотриеновыми рецепторами, уменьшая клинический эффект ЛТ и уменьшая рост полипов.

Эффективность ИТ оценивали по выраженности клинических симптомов, тяжести течения БА, частоте рецидивов, объему ИГКС и динамике функциональных и иммунологических параметров.

Клинико-лабораторное исследование выполнялось на базе ГБУЗ «Пензенская городская клиническая больница №4» и ГБУЗ «Пензенская областная клиническая больница имени Н.Н. Бурденко» и включало: оценку течения БА, исследование функции внешнего дыхания (ФВД) с определением объема форсированного выдоха в секунду (ОФВ1%), пиковой скорости выдоха (ПСВ%) и суточного разброса ПСВ (разница между утренними и вечерними измерениями в процентах).

Иммунологическое исследование проводилось сотрудниками Центральной научно-исследовательской лаборатории (ЦНИЛ) ГБОУ ДПО ПИУВ Минздрава России. Иммунофенотипирование субпопуляций Т-лимфоцитов проводили методом непрямой мембранной иммунофлуоресценции с использованием моноклональных антител производства ООО «Сорбент» (г. Москва), определяли CD3+ CD4+ CD8+ маркеры Т-лимфоцитов. Функциональное состояние Т-лимфоцитов оценивали при помощи РБТЛ по методу N.K. Ling и соавт. (1965). Учет бласттрансформированных лимфоцитов проводили морфологическим методом после 72-часового культивирования клеток с митогеном ФГА. Кислородзависимый меха-



низм киллинга нейтрофилов оценивали в НСТ-тесте, результат выражали в процентах. Для постановки индуцированного НСТ-теста использовали раствор зимозана. Уровень сывороточных иммуноглобулинов классов А, М, G определяли в сыворотке крови с помощью метода радиальной иммунодиффузии по Манчини с использованием моноспецифических антисывороток к соответствующим иммуноглобулинам («Микроген», г. Нижний Новгород). Содержание общего IgE определяли методом иммуоферментного анализа (ИФА) на анализаторе Stat Fax 3200 наборами «Алкор-Био» Ставропольского НПО «Аллерген». В рамках оценки цитокинового профиля методом ИФА изучали содержание в сыворотке крови следующих цитокинов: ИЛ-4, ИЛ-10, IFN- $\gamma$ , ИЛ-18, ИЛ-8, ИЛ-17 наборами фирмы ООО «Протеиновый контур» (г. Санкт-Петербург), «СЮТ IMMUNE» (США) и ЗАО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск). Суммарные лейкотриены C4D4E4 и лейкотриен B4 в плазме крови определяли методом ИФА реактивами фирмы «Neogen corporation» (США) после предварительной экстракции на колонках C<sub>18</sub> Ser. Биологическим материалом для иммунологических исследований служили образцы крови, сыворотки и плазмы, полученные от пациентов всех групп и здоровых добровольцев. Сыворотку и плазму отделяли методом центрифугирования и хранили до использования в замороженном состоянии при температуре минус 20°C.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0 на персональном компьютере. Результаты считались статистически значимыми при  $p \leq 0,05$ . Использованы методы параметрической и непараметрической статистики [23]. При статистическом анализе данных использовались методы сравнения несвязанных выборок — Mann — Whitney тест, связанных выборок — Wilcoxon's test. Качественные признаки оценивались логическими переменными («yes» и «no») и сравнивались по методу  $\chi^2$  с поправкой Йетса на непрерывность и двухсторонним точным методом Фишера (Fisher exact).

### Результаты и обсуждение

Средняя длительность течения заболевания составила  $9,51 \pm 0,56$  лет. У всех пациентов в анамнезе было хирургическое удаление носовых полипов. У 7 (13,2%) больных полипэктомия проводилась более 10 раз в течение последних 3 лет (в целом по группе Me — 10,0), что свидетельствовало о прогрессировании хронического воспалительного процесса и неэффективности проводимой терапии. Хирургическое вмешательство не решало проблемы роста полипов, так как является радикальным, но не патогенетическим методом лечения. БА имела персистирующее, неконтролируемое течение с частыми обострениями, несмотря на прием стероидных препаратов. Изменения ФВД отмечены практически у всех пациентов. Более половины пациентов БА с ПРС получали высокие дозы топических стероидов ( $p < 0,05$ ). Обострения БА чаще наблюдались на фоне вирусных респираторных инфекций, сопровождались смешанной бактериальной инфекцией, что требовало назначения антибактериальной терапии.

Анализируя иммунологические показатели при сравнении данных у пациентов БА с ПРС и здоровыми лицами, обнаружена следующая тенденция. Выявлено статистически значимое снижение числа CD8+-лимфоцитов в абсолютных и относительных значениях, показателей индуцированного НСТ-теста

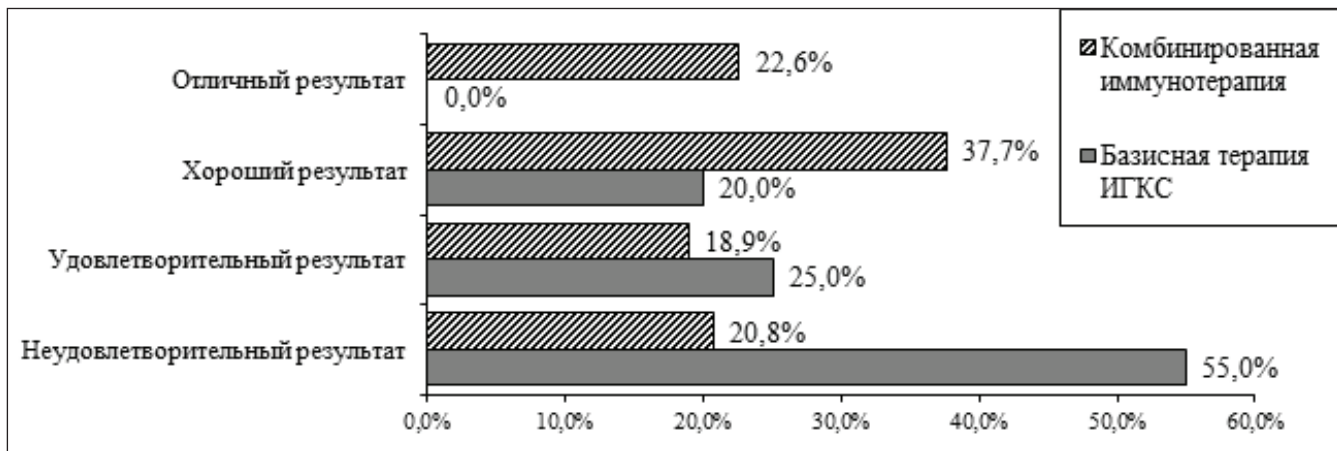
и иммуноглобулинов классов IgA и IgM ( $p < 0,05$ ). Вместе с тем, наблюдалось статистически значимое повышение числа CD4+-лимфоцитов как в абсолютных значениях, так и в относительных и иммунорегуляторного индекса CD4+/CD8+. Были повышены уровни иммуноглобулина класса IgG и общего IgE ( $p < 0,05$ ). Нарушения в системе цитокиновой иммунорегуляции имели следующую характеристику. Наряду с цитокинами, отражающими Th1 иммунный ответ (IFN- $\gamma$ ) были повышены и цитокины Th2 иммунного ответа (ИЛ-4, ИЛ-10), что подтверждает смешанный механизм патогенеза БА. Отмечено и повышение значений ИЛ-8, ИЛ-18. Выявленные изменения статистически значимы в сравнении с контрольной группой ( $p < 0,05$ ). Высокие значения ИЛ-8, 18 могут указывать на хронизацию воспалительного процесса, служить критерием для назначения антибактериальной терапии и иммунокорректоров больным с данной патологией. Полученные данные по уровню изучаемых цитокинов отражают сочетание атопических механизмов и инфекционного процесса у больных БА с ПРС. Выявлены существенные различия в показателях ЛТ между больными БА с ПРС и значениями у здоровых лиц ( $p < 0,05$ ). Уровень смеси C4D4E4 у больных БА с ПРС был повышен в 2,8 раза по сравнению со здоровыми. Аналогичная тенденция наблюдалась и в отношении ЛТ B4: повышение, соответственно, в 11 раз. Полученные результаты свидетельствовали о включении лейкотриенового механизма в патогенез БА. Возможно, данный факт приводит к утяжелению течения БА, формированию выраженного бронхоспазма и значимому снижению легочной функции.

Клиническая эффективность комбинированной терапии с учетом отличных, хороших и удовлетворительных результатов составила 79,1% (см. рис.).

Комбинированная терапия оказала значимый положительный эффект на иммунологические параметры (табл. 1). Произошло статистически значимое снижение количества CD4+-лимфоцитов, значений иммунорегуляторного индекса CD4+/CD8+, уровня иммуноглобулинов класса G и общего IgE ( $p < 0,05$ ). В то же время повысились показатели количества CD8+-лимфоцитов, значений индуцированного НСТ-теста и показателей РБТЛ с ФГА ( $p < 0,05$ ). Данные изменения свидетельствуют о снижении активности воспалительного процесса в респираторном тракте и повышении противоинфекционной защиты организма, выражающейся в повышении функционального резерва нейтрофилов и пролиферативной активности Т-клеток, а также в нормализации количества и соотношения CD4+, CD8+-лимфоцитов. Интересным фактом явилось достоверное снижение в 3 раза уровня общего IgE с  $321,81 \pm 8,83$  до  $102,82 \pm 1,85$  МЕ/мл ( $p < 0,05$ ) на фоне комбинированной иммунотерапии ( $p < 0,05$ ), что показывает влияние комбинированного метода терапии на аллергическое воспаление при данной патологии. Положительный эффект оказала иммунотерапия дериватом на уровень изучаемых цитокинов (табл. 2). Статистически значимо ( $p < 0,05$ ) произошло снижение значений ИЛ-4 в 5 раз, ИЛ-10 — в 2,5 раза, IFN- $\gamma$  — в 1,7 раз в сравнении с показателями до лечения. Аналогичная динамика прослеживалась в отношении ИЛ-8, значения которого снизились в 4 раза, ИЛ-17 — в 7 раз ( $p < 0,05$ ). Уровень ИЛ-18 имел также тенденцию к снижению. Нормализация параметров иммунной системы на фоне комбинированной иммунотерапии может свидетельствовать о снижении активности Th2 и Th1 иммунного ответа и

**Рисунок.**

**Сравнительная оценка эффективности комбинированной и базисной терапии у больных с бронхиальной астмой в сочетании с полипозом носа**



Примечание: \* — статистически значимое различие между группами, получавшими лечение комбинированным методом и ИГКС, Fisher exact,  $\chi^2$ ,  $p < 0,05$

**Таблица 1.**

**Сравнительный анализ иммунных параметров на фоне комбинированной терапии у больных с бронхиальной астмой в сочетании с полипозом носа**

Показатели	Здоровые доноры n=40	Комбинированная иммунотерапия n=53		Базисная терапия n=20	
		До лечения M±m	После лечения M±m	До лечения M±m	После лечения M±m
CD3+, абс	1,11±0,02	1,10±0,02	1,14±0,02	1,08±0,03	1,13±0,03
CD3+, %	65,01±0,16	64,30±0,16*	64,92±0,10	63,43±0,44	62,76±0,34
CD4+, абс	0,73±0,02	0,96±0,01*	0,98±0,01	0,87±0,02	0,73±0,01**
CD4+, %	45,33±0,20	48,66±0,14*	45,75±0,17**	48,23±0,36	47,33±0,41
CD8+, абс	0,29±0,01	0,19±0,002*	0,21±0,002**	0,22±0,01	0,21±0,01
CD8+, %	26,57±0,34	17,74±0,17*	26,90±0,19**	18,74±0,32	17,99±0,20
CD4+/CD8+	1,71±0,02	2,76±0,03*	1,71±0,01**	2,59±0,05	2,64±0,04
НСТ спонт, %	8,19±0,19	7,51±0,11	7,82±0,11	7,98±0,18	7,54±0,16
НСТ индуцир, %	63,64±0,74	43,08±0,20*	61,57±0,23**	54,56±1,10	53,33±0,80
РБТЛ с ФГА	63,26±0,74	44,51±0,12*	67,50±0,12**	43,77±0,23	45,11±0,27**
IgA, мг/мл	1,81±0,08	1,11±0,02*	1,20±0,04**	12,74±0,41	11,90±0,42
IgM, мг/мл	1,68±0,11	1,20±0,02*	1,28±0,03**	1,27±0,07	1,41±0,08
IgG, мг/мл	10,28±0,25	14,76±0,09*	10,80±0,04**	1,21±0,06	1,11±0,03**
IgE, МЕ/мл	44,80±5,00	321,81±8,83*	102,82±1,85**	301,67±18,64	281,86±12,86

Примечание: \* — статистически значимое различие показателей у больных БА с ПРС и здоровых доноров (тест Mann — Whitney,  $p < 0,05$ ); \*\* — статистически значимое различие до и после терапии (Wilcoxon's test,  $p < 0,05$ )

снижении воспалительного процесса у больных БА. Динамика изучаемых цитокинов показала, что комбинированная терапия оказывает иммунорегуляторное действие на основные иммунопатологические механизмы БА с ПРС. Снижение уровня INF- $\gamma$  может свидетельствовать об уменьшении антигенной активации и, тем самым, об уменьшении воспаления в очагах хронической инфекции. Снижение ИЛ-8, ИЛ-17, ИЛ-18 также показывает положительное влияние ИТ деринатом на функциональную активность нейтрофилов, снижение активности воспаления.

В ходе проводимой терапии наблюдалась положительная динамика уровня изучаемых лейкотриенов. Уровень суммарных ЛТ C4D4E4 снизился с  $2,12 \pm 0,23$  (Me — 1,70) до  $1,24 \pm 0,13$  нг/мл (Me — 1,05), уровень ЛТ B4 снизился с  $15,66 \pm 0,70$  (Me — 15,85) до  $9,23 \pm 0,46$  нг/мл (Me — 9,35). Таким образом, включение монтелукаста дополняет положительный эффект дерината.

В целом, комбинированный метод терапии оказал положительный клинический эффект на течение БА у данных больных: уменьшилась степень тяжести БА,

Таблица 2.

**Сравнительный анализ динамики цитокинов на фоне комбинированной иммунотерапии у больных с бронхиальной астмой в сочетании с полипозом носа**

Показатели, пг/мл	До лечения Me [P25%;P75%]	После лечения Me [P25%;P75%]	Здоровые доноры Me [P25%;P75%]
ИЛ-4	5,50 * [4,15;6,70]	0,00 ** [0,00;0,20]	2,30 [1,40;2,90]
ИЛ-10	5,45 * [3,95;11,10]	3,90 ** [2,80;9,50]	2,30 [1,50;3,50]
INF-γ	93,85 * [53,55;197,10]	86,90 ** [43,40;108,10]	8,40 [6,71;16,30]
ИЛ-8	30,30 * [17,80;51,70]	9,10 ** [4,70;12,90]	7,80 [6,90;7,90]
ИЛ-18	102,40 * [79,10;124,50]	98,70 [40,00;128,70]	97,00 [93,00;112,00]
ИЛ-17	3,85 [00,00;9,30]	0,00 ** [00,00;0,00]	3,30 [1,10;5,90]

Примечание: \* — статистически значимое различие показателей у больных БА с ПРС и здоровых доноров (тест Mann — Whitney,  $p < 0,05$ ); \*\* — статистически значимое различие показателей на фоне терапии (Wilcoxon's test,  $p < 0,05$ )

уменьшилась частота обострений в 2,5 раза, частота ОРЗ/ОРВИ в 2 раза ( $p < 0,05$ ). Значительно улучшились показатели ФВД (ОФВ<sub>1</sub>, ПСВ, суточный разброс ПСВ), повысился контроль БА ( $p < 0,05$ ). Значительно изменился и объем противовоспалительной терапии после курса комбинированной терапии: увеличилась доля пациентов, получающих низкие дозы ИГКС (с 5,7 до 18,9%), уменьшилась доля больных, получающих высокие дозы стероидов (с 41,5 до 30,2%). В группе сравнения (20 человек) общая клиническая эффективность с учетом отличных, хороших, удовлетворительных результатов составила 45,0%, у 55,0% больных течение БА не изменилось. При этом за период наблюдения увеличилось число больных на высоких дозах стероидов с 40,0 до 70,0% пациентов, уменьшилось число больных на средних дозах ИГКС — с 45,0 до 25,0% человек. Анализ динамики клинических показателей течения БА показал, что у больных, получавших только ИГКС, не произошло значимого улучшения в течение периода наблюдения на фоне терапии ИГКС ( $p > 0,05$ ).

Побочные эффекты при проведении ИТ деринатом наблюдались в виде местных реакций у 3 (5,7%) пациентов, что не привело к отмене препарата, введение препарата продолжено по той же схеме. Общих системных реакций не было зарегистрировано ни у одного пациента. Монтелукаст хорошо переносился пациентами, побочных реакций зарегистрировано не было.

### Заключение

Таким образом, проведение комбинированной ИТ больным БА с ПН с включением дезоксирибонуклеиновой кислоты и монтелукаста является патогенетически обоснованным методом терапии, оказывающим положительное иммунокорректирующее действие в нормализации иммунологических параметров, снижении уровня лейкотриенов. Комбинированный метод ИТ оказал значимое положительное влияние на клиническое течение БА, заключающееся в повышении контроля БА и снижении объема базисных противовоспалительных препаратов. Предложенный метод лечения целесообразно проводить больным БА с сопутствующим ПН.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Глобальная Стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (GINA), пересмотр 2006 г. перевод с англ. / Под ред. А.Г. Чучалина. — М.: Атмосфера, 2007. — 104 с.
2. Пыцкий В.И. Механизмы возникновения и развития бронхиальной астмы и основные принципы их лечения / В.И. Пыцкий. — М.: Фармус Принт Медиа, 2008. — 56 с.
3. Cosmi L. Th17 cells: new players in asthma pathogenesis / L. Cosmi, F. Liotta, E. Maggi, S. Romagnani, F. Annunziato // Allergy. — 2011. — №66. — P. 989-998.
4. Charles B. Cairns Acute Asthma Exacerbations: Phenotypes and Management / Charles // Clin. Chest. Med. — 2006. — №27. — P. 99-108.
5. Agache I. Untangling asthma phenotypes and endotypes / I. Agache, C. Akdis, M. Jutel, J.C. Virchow // Clin. Transl. Allergy. — 2012. — №67. — P. 835-846.
6. Virchow J.C. What is asthma / J.C. Virchow // Global Atlas of Asthma, editors Cesmi A. Akdis, Ionna Agache, published by the European of Allergy and Clinical immunology. — 2013. — P. 2-3.
7. Kowalski M.L. Аспирин-зависимые заболевания органов дыхания. Современные подходы к диагностике и лечению / M.L. Kowalski, J.S. Makowska // Астма. — 2006. — Т. 7, №1-2. — С. 13-24.
8. Szczeklik A. Aspirin-induced asthma: advances in pathogenesis, diagnosis, and management / A. Szczeklik, D.D. Stevenson // Journal of Allergy and Clinical Immunology. — 2003. — №111 (5). — P. 913-921.
9. Егорова Н.Б. Иммунотерапевтическая концепция использования микробных антигенов при атопии и патологии, ассоциированной с условно-патогенной микрофлорой (на примере поликомпонентной вакцины Иммуновак-ВП-4) / Н.Б. Егорова, Е.А. Курбатова // Медицинская Иммунология. — 2008. — Т. 10, №1. — С. 13-20.
10. Караулов А.В. Клиническая эффективность бактериальных иммуномодуляторов и их влияние на гуморальные и секреторные факторы защиты часто болеющих детей / А.В. Караулов, Э.В. Климов // Педиатрия. — 2001. — №4. — С. 86-89.
11. Хаитов Р.М. Современные иммуномодуляторы: основные принципы их применения / Р.М. Хаитов, Б.В. Пинегин // Иммунология. — 2005. — №5. — С. 4-7.
12. Хаитов Р.М. Современные представления о защите организма от инфекций / Р.М. Хаитов, Б.В. Пинегин // Иммунология. — 2000. — №1. — С. 61-64.
13. Серебряная Н.Б. ДНК как иммуностимулятор (обзор литературы) / Н.Б. Серебряная, А.А. Новик // Медицинская иммунология. — 2001. — Т. 3, №1. — С. 27-34.
14. Федянина Л.Н. Иммуноотропное действие биологически активного вещества-ДНК из молок лососевых рыб в эксперименте / Л.Н. Федянина, Н.Н. Беседнова, Л.М. Эпштейн, Т.К. Каленик // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. — 2006. — №5 (51). — С. 238-241.
15. Симбирцев А.С. Цитокины в иммунопатогенезе и лечении аллергии / А.С. Симбирцев // Российский Аллергологический Журнал. — 2007. — №1. — С. 5-19.
16. Симбирцев А.С. Цитокины — новая система регуляции защитных реакций организма / А.С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. — 2002. — Т. 1, №1. — С. 9-16.
17. Пыцкий В.И. Неиммунные механизмы в патогенезе атопиче-

ской группы заболеваний / В.И. Пыцкий // Аллергология и иммунология. — 2005. — Т. 6, №1. — С. 98-105.

18. Puddu M. Treatment with montelukast in children with asthma / M. Puddu, V. Fanos // Test trial J Chemother. — 2007. — №19 (2). — P. 8-11.

19. Micheletto C. Montelukast 10 mg improves nasal function and nasal response to aspirin in ASA-sensitive asthmatics: a controlled study vs placebo / C. Micheletto, S. Tognella, M. Visconti et al. // Allergy. — 2004. — №59 (3). — P. 289-383.

20. Micheletto C. Aspirin induced asthma (AIA) with nasal polyps has the highest basal LTE4 excretion: a study vs AIA without polyps,

mild topic asthma, and normal controls / C. Micheletto, M. Visconti, S. Tognella et al. // Eur Ann Allergy Clin Immunol. — 2006. — №38 (1). — P. 20-23.

21. Платонов А.Е. Статистический анализ в медицине и биологии: задачи, терминология, логика, компьютерные методы / А.Е. Платонов. — М.: Издательство РАМН, 2000. — 51 с.

22. Мокроносова М.А. Триггерные факторы хронического рецидивирующего полипозного риносинусита / М.А. Мокроносова // Российский аллергологический журнал. — 2011. — №1. — С. 25-31.

## НОВОЕ В МЕДИЦИНЕ. ИНТЕРЕСНЫЕ ФАКТЫ

### ПИЩЕВЫЕ АНТИБИОТИКИ МОГУТ ВЫЗВАТЬ АЛЛЕРГИЧЕСКУЮ РЕАКЦИЮ

Ученые выяснили, что у людей может развиваться аллергическая реакция на антибиотики, остающиеся в пище. Результаты новейшего исследования были опубликованы в журнале *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. Сегодня использование антибиотиков в сельском хозяйстве запрещено на территории некоторых европейских стран, однако, до сих пор разрешено на территории Канады и США. В ходе исследования ученые изучали случай анафилактического шока после употребления черничного пирога у десятилетней девочки. Специалисты изучили здоровье девочки и образцы пирога. Как выяснилось, у ребенка была аллергия на пенициллин и коровье молоко. Кроме того, у девочки была астма и сезонная аллергия. Тем не менее, ни о каких возможных аллергических реакциях на любой из ингредиентов черничного пирога известно не было. В результате было установлено, что анафилактическая реакция была спровоцирована черникой, которая содержала стрептомицин, антибиотик, который также применяют в качестве пестицида. Одно из наиболее опасных осложнений лекарственной аллергии заканчивающееся примерно в 10 – 20 % случаев летально. Скорость возникновения анафилактического шока – от нескольких секунд или минут до 5 часов от начала контакта с аллергеном. Ученые подчеркивают, что любой человек, обладающий риском развития аллергической реакции типа анафилактического шока, которая может угрожать его жизни, должен всегда иметь при себе эпинефрин и уметь его применять. Несколько лет назад агентство по защите окружающей среды отметило риск использования стрептомицина в качестве пестицида. Ранее стрептомицин довольно часто применяли для лечения беременных женщин, однако, его действие оказалось связано с потерей слуха у детей.

Источник: Medlinks.ru



УДК 616.24-007.17-053.32

**П.В. ПАНОВ<sup>2</sup>, Л.Д. ПАНОВА<sup>1</sup>, Е.В. ЯРУКОВА<sup>1,2</sup>, Э.Н. АХМАДЕЕВА<sup>1</sup>**<sup>1</sup>Башкирский государственный медицинский университет, 450000, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3<sup>2</sup>Клинический госпиталь «Мать и дитя», 450077, г. Уфа, ул. Лесной проезд, д. 4

## Прогностические факторы риска формирования бронхолегочной дисплазии у недоношенных младенцев

**Панов Павел Владимирович** — врач-неонатолог, тел. +7-917-431-29-21, e-mail: panov\_home@ufacom.ru**Панова Людмила Дмитриевна** — доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной педиатрии, тел. +7-917-407-90-54, e-mail: panov\_home@ufacom.ru**Ярукова Елена Валерьевна** — аспирант кафедры госпитальной педиатрии, заведующая отделением патологии новорожденных клинического госпиталя «Мать и дитя», тел. +7-937-161-46-14, e-mail: yaruk-yelena@mail.ru**Ахмадеева Эльза Набиахметовна** — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой госпитальной педиатрии, тел. +7-903-312-37-57, e-mail: pediatr@ufanet.ru

*Статья посвящена анализу прогностической ценности факторов риска в диагностике формирования бронхолегочной дисплазии (БЛД) у недоношенных младенцев. Материнские и другие перинатальные факторы риска, клинико-лабораторная, рентгенологическая и иммунологическая характеристики были использованы для построения диагностической таблицы прогностических факторов риска формирования БЛД по А. Вальде.*

**Ключевые слова:** бронхолегочная дисплазия, недоношенные младенцы, диагностическая таблица А. Вальда, прогностические факторы риска.

**P.V. PANOV<sup>2</sup>, L.D. PANOVA<sup>1</sup>, E.V. YARUKOVA<sup>1,2</sup>, E.N. AKHMADEEVA<sup>1</sup>**<sup>1</sup>Bashkir State Medical University, 3 Lenin Str., Ufa, Russian Federation, 450000<sup>2</sup>Clinical Hospital «Mother and Child», 4 Lesnoy proyezd Str., Ufa, Russian Federation, 450077

## Prognostic risk factors of bronchopulmonary dysplasia in premature infants

**Panov P.V.** — neonatologist, tel. +7-917-431-29-21, e-mail: panov\_home@ufacom.ru**Panova L.D.** — D. Med. Sc., Professor of the Department of Hospital Pediatrics, tel. +7-917-407-90-54, e-mail: panov\_home@ufacom.ru**Yarukova E.V.** — postgraduate student of the Department of Hospital Pediatrics, Head of the Department of Pathology of Newborns of Clinical Hospital «Mother and Child», tel. +7-937-161-46-14, e-mail: yaruk-yelena@mail.ru**Akhmadeeva E.N.** — D. Med. Sc., Professor, Head of the Department of Hospital Pediatrics, tel. +7-903-312-37-57, e-mail: pediatr@ufanet.ru

*The article is devoted to the analysis of the predictive value of risk factors of bronchopulmonary dysplasia (BPD) in premature infants. Maternal and other prenatal risk factors, clinical, laboratory, radiological and immunological characteristics have been used to construct diagnostic tables of predictive risk factors for the formation of BPD by A. Wald.*

**Key words:** bronchopulmonary dysplasia, premature infants, diagnostic table by A. Wald, prognostic risk factors.

В течение последних лет не только в России, но и во всем мире происходит увеличение числа преждевременных родов с тенденцией уменьшения гестационного возраста при рождении [1-3]. Бронхолегочная дисплазия (БЛД) представляет собой заболевание типичное для недоношенных, в первую очередь родившихся ранее 32 недели гестации [4-6]. Развитие БЛД сочетается с неблагопри-

ятными отдаленными исходами как в отношении функции органов дыхания, органов зрения, так и в плане неврологического развития и увеличения смертности в группе детей с очень низкой (ОНМТ) и экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) [7-9]. Предусмотреть вероятные негативные последствия и своевременно распознать возникающие проблемы — важнейшая цель оказания неонатальной и

амбулаторной помощи недоношенным детям при риске формирования БЛД [10-13].

Бронхолегочная дисплазия была описана W. Northway около полувека назад [14]. БЛД определялась как потребность в дополнительном кислороде или постоянном положительном давлении в дыхательных путях к 36 неделям постменструального возраста [15]. Свое современное отражение диагностические и классификационные критерии БЛД получили на XVIII Национальном Конгрессе по болезням органов дыхания в 2008 году [16]. Согласно принятому определению, БЛД — это «полиэтиологическое хроническое заболевание морфологически незрелых легких», развивающееся главным образом у глубоко недоношенных детей, в «результате интенсивной терапии респираторного дистресс-синдрома и/или пневмонии...» [16, 17]. Оптимизация стратегии искусственной вентилиции легких, внедрение в практику пренатальной профилактики респираторного дистресс-синдрома, постнатальной сурфактантной профилактики и терапии, а также снижение кислородной экспозиции — все это в большинстве случаев позволило снизить развитие «старой» БЛД, однако не привело к существенному снижению частоты «новой» БЛД [18]. К развитию «новой» БЛД предрасполагают как материнские факторы (воспаление, преэклампсия), так и состояние «относительной гипероксии», вызывающей задержку развития легких на саккулярной стадии [19]. Возможен регресс клинических проявлений по мере роста ребенка [16, 17].

Недостаточная осведомленность о данном заболевании участковых педиатров, нередко запоздалая диагностика и, в связи с этим, неверная тактика ведения больных БЛД младенцев — все это придает проблеме не только большую медицинскую, но и социальную значимость [18].

Большинство исследователей считают БЛД мультиорганным и многофакторным заболеванием с генетическим влиянием [8, 20-23]. В этой связи изучение факторов риска, иммуногенетических аспектов формирования БЛД с целью прогнозирования развития данной патологии представляет научный и практический интерес [24, 25].

**Цель исследования** — изучить и оценить прогностическую ценность факторов риска в диагностике формирования БЛД у недоношенных младенцев.

#### Пациенты и методы исследования

На первом этапе проведено ретроспективное и проспективное исследование недоношенных новорожденных, находившихся на лечении в неонатальном центре г. Уфы. Основную группу наблюдения составили недоношенные дети с гестационным возрастом менее 32 недель ( $n=111$ ). Группа сравнения была сформирована по методу «случай — контроль» из недоношенных младенцев с гестационным возрастом менее 32 недель, но без формирования БЛД ( $n=97$ ). На втором этапе проведения работы с учетом установленных факторов риска, генетических маркеров предрасположенности и устойчивости к формированию БЛД была разработана прогностическая таблица Вальда, даны практические рекомендации по формированию групп повышенного риска с целью проведения своевременных превентивных мероприятий.

**Критерии включения** в основную группу исследования: срок гестации менее 32 недель, возраст

старше 1 месяца, наличие БЛД, согласие родителей. **Критерии исключения:** срок гестации более 32 недель, возраст младше 1 месяца, независимость от кислорода в возрасте 28 суток жизни, отсутствие клинических признаков БЛД, несогласие родителей.

Диагнозы БЛД и ее формы устанавливались в соответствии с новой отечественной рабочей Классификацией клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей 2008 г. [16]. Используемые клинические критерии: респираторная терапия, кислородозависимость в возрасте 28 дней и старше для поддержания уровня насыщения крови кислородом —  $\text{SaO}_2 \geq 90\%$ , ДН, бронхообструктивный синдром, рентгенологически: интерстициальный отек, чередующийся с участками повышенной прозрачности легочной ткани, лентообразные уплотнения, фиброз [17]. Диагноз *классической формы* БЛД недоношенных устанавливался при наличии РДС в анамнезе, нахождении на ИВЛ с «жесткими параметрами» более 3 суток, выявлении на рентгенограмме органов грудной клетки вздутия легких, фиброза и булл. Диагноз *новой формы* БЛД недоношенных устанавливался при отсутствии в анамнезе «жестких» параметров ИВЛ, у которых обычно применялись препараты сурфактанта, а на рентгенограмме выявлялось гомогенное затемнение легочной ткани («туманность») без ее вздутия с мелкими или крупными уплотнениями, участками повышенной прозрачности. **Оценка тяжести** БЛД проводилась в соответствии с анамнестическими, клиническими и рентгенологическими критериями тяжести заболевания с уточнением состояния кислородозависимости в 36 недель постконцептуального возраста или при выписке домой (если она наступала раньше) [16].

**Методы исследований.** Проведен анализ материнского анамнеза, особенностей неонатального периода, респираторной поддержки, лабораторных данных, результатов лучевой диагностики. Изучено распределение генов HLA-региона первого (HLA-локусов A, B) и второго класса (локусы DR) детей основной группы и их матерей. В качестве контроля в работе использованы данные образцов крови здоровых лиц (118 образцов по HLA антигенам), проживающих на территории Республики Башкортостан.

Комплекс методов обследования включал: клинический и биохимический анализы крови; анализ мочи, электролиты крови, транскутанное мониторирование  $\text{SaO}_2$ , рентгенография органов грудной клетки. По показаниям при тяжелой БЛД применяли высокоразрешающую компьютерную томографию легких в фазе физиологического или медикаментозного сна. Всем детям проводили: электрокардиографию, Эхо-кардиографию, нейросонографию, офтальмоскопию, бактериологическое исследование микрофлоры различных локусов по стандартным методикам. По показаниям использовали иммунологические и серологические методы: содержание иммуноглобулинов классов A, M, G методом радиальной иммунодиффузии по G. Mancini (1965), определение циркулирующих иммунных комплексов, комплиментарной активности сыворотки крови, антител к Herpes simplex virus, Chlamydia trachomatis иммуноферментным методом (ИФА) и к Cytomegalovirus (CMV), Toxoplasma иммунохемилюминесцентным методом (ИХЛ). Проведено серологическое типирование HLA-локусов A, B (ком-



плиментзависимый микролимфоцитотоксический тест по методу Р. Тerasаки (1990) (с использованием гистотипирующих сывороток фирм «ГИСАНС», Санкт-Петербург); HLA-ДНК – типирование для локуса DRB1 (метод ПЦР с сиквенс-специфическими праймерами PSR-SSP фирмы «Protrans», Германия, используя амплификатор «GENIUS 500310»).

**Статистической обработки результатов** проведена в операционной среде Windows 7 с использованием лицензионной программы «STATISTICA 6.0» (StatSoft) с применением методов параметрической и непараметрической статистики в зависимости от характера распределения изучаемых параметров (критерий Колмогорова — Смирнова с построением гистограмм). Для показателей, не имеющих нормального распределения вычисляли медиану (Me) и квантили [25; 75]. Достоверность различий оценивали по критерию Стьюдента (t) и тесту Манна — Уитни. Для качественных признаков произведен частотный анализ с определением достоверности различий по  $\chi^2$ -критерию Пирсона с помощью таблиц сопряженности с поправкой Йейтса (Yates F., 1934) на непрерывность. Определяли коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Относительный риск (RR) вычисляли по формуле Wolf. Значение  $RR \geq 2,0$  учитывалось как положительная ассоциация. Для оценки роли ассоциации формирования БЛД с HLA-локусами вычислялся также показатель отношения шансов OR (Odds Ratio) по четырехпольной таблице, а достоверность — по точному двухстороннему критерию Фишера. Достоверность при  $p < 0,05$  оценивалась как значимая. С целью выявления диагностически значимых параметров риска БЛД применили непараметрическую процедуру А. Вальда (Боровков А.А., 1997).

### Основные результаты исследования и их обсуждение

Изучены материнские факторы риска развития БЛД. Сравнительный анализ перинатального анамнеза исследуемой группы пациентов показал, что развитие тяжелых респираторных расстройств у недоношенных новорожденных с последующим формированием БЛД происходило под влиянием различных неблагоприятных факторов (табл. 1).

**Таблица 1.**

**Материнские факторы риска формирования бронхолегочной дисплазии у недоношенных младенцев**

Исследуемый фактор	Статистический показатель
	RR [95% ДИ]
ХБЛЗ	1,7 [1,2–2,0]*
Острая респираторная инфекция во время беременности	1,9 [1,5–2,1]*
CMV	1,6 [1,1–1,8]*
ХФПН	1,4 [1,1–1,9]*
Многоводие	1,7 [1,3–2,0]*
Угроза прерывания беременности	1,6 [1,2–2,0]*
ОАА: выкидыши	1,8 [1,3–2,1]*
Кольпит	1,4 [1,1–1,8]*
Отсутствие антенатальной стероидной профилактики	2,6 [1,1–9,9]*

Примечание: RR — относительный риск; ДИ — доверительный интервал; \* — RR — статистически значимый; ОАА — отягощенный акушерский анамнез; CMV — цитомегаловирусная инфекция

В наших исследованиях отсутствие антенатальной стероидной профилактики явилось наиболее значимым фактором риска формирования БЛД (табл. 1).

Предрасположенность к целому ряду заболеваний генетически детерминирована и часто связана с HLA-системой [26]. Установлено, что у матерей больных БЛД младенцев повышена частота HLA-специфичностей A10 (21,1 против 8,5% в контрольной группе,  $RR=2,5$ ;  $p=0,035$ ) и A28 (15,2 против 2,5% соответственно,  $RR=6,2$ ;  $p=0,002$ ). Данные гены локуса A HLA-региона явились дополнительными материнскими факторами риска формирования БЛД у их младенцев. Установлена положительную умеренную взаимосвязь с определенными аллелями главного комплекса гистосовместимости мамы и тяжести течения БЛД (HLA A28,  $r_s=+0,37$ ; B40,  $r_s=+0,47$ ,  $p<0,05$ ).

**Неонатальные факторы риска развития БЛД.** В основной группе 93,9% недоношенных детей имели более достоверно низкую оценку по шкале Апгар при рождении: медиана составила 3 [2; 4] и 4 [3; 5] соответственно; ( $p=0,003$ ) и в динамике через 5 минут: медиана — 5 [4; 6] и 6 [5; 7] соответственно ( $p=0,001$ ). В основной группе на ИВЛ находилось 92% детей (103 пациента), а в группе сравнения — лишь 56,7% (55 пациента) ( $\chi^2=33,1$ ;  $p=0,0005$ ). Респираторная поддержка недоношенных детей приведена в таблице 2. Медиана длительности пребывания на ИВЛ в основной группе значительно превышала группу сравнения. Среди детей с БЛД достоверно преобладали младенцы, требующие ИВЛ от 10 до 20 дней (41,4%) и более 20 дней (20,7%), а в группе сравнения — 82,5% недоношенных находились на ИВЛ до 6 суток ( $p<0,05$ ). Повторная интубация отмечалась лишь в основной группе у 13 младенцев (12,6%). Общая длительность кислородной поддержки у детей с формированием БЛД превышала 30 дней и была в среднем в 3,5 раза дольше, чем в группе сравнения (табл. 2).

Частота эндотрахеального профилактического ведения препарата сурфактанта — курсурфа новорожденным обеих групп практически не отличалась и составила 61,2% (79 детей) в основной группе и 55,6% (50 детей) в группе сравнения ( $\chi^2=0,3$ ;  $p=0,47$ ). Проведенные в последнее вре-

Таблица 2.

**Респираторная поддержка недоношенных детей с формированием бронхолегочной дисплазии и без данного заболевания, Ме [25; 75]**

Показатели	Группы		p
	основная	сравнения	
Длительность ИВЛ, сутки	12 [7; 19]	1 [0; 5]	<0,001
Кислородная палатка (КП), сутки	0 [0; 4]	0 [0; 0]	<0,001
НСРАР, сутки	3 [0; 7]	0 [0; 2]	<0,001
Маска, сутки	15 [10; 20]	4 [1; 5]	<0,001
Дополнительная дотация кислорода, сутки	35 [30; 42]	7 [5; 11]	<0,001

Примечание: достоверность различий между группами оценивалась с помощью Mann — Whitney U Test

мя ряд исследований демонстрируют отсутствие преимущества профилактического использования сурфактанта новорожденным с ЭНМТ при условии проведения полного курса антенатальной стероидной профилактики РДС и использования НСРАР в качестве стартовой респираторной терапии. Однако авторы Европейского консенсусного протокола ведения детей с РДС (2013), обращают внимание, что «эти результаты нельзя экстраполировать на всю популяцию детей с ЭНМТ без учета специфики условий конкретных медицинских учреждений» [27]. Согласно методическому письму под ред. Е.Н. Байбариной, Д.Н. Дегтярева (2011), профилактическое введение сурфактанта в родильном зале необходимо проводить новорожденным, родившимся до 27-й недели гестации, при отсутствии антенатальной стероидной профилактики — новорожденным 27–29 недель и при РДС с необходимостью интубации — менее 32 недель гестации [10]. В наших исследованиях формирование классической БЛД у недоношенных новорожденных находилось в достоверной обратной корреляции с применением эндотрахеально препарата сурфактанта — Куросурф ( $rs=-0,378$ ;  $p=0,0001$ ).

Дети основной группы имели достоверно более выраженные нарушения состояния: интоксикация (63,3 против 31,0%;  $\chi^2=18,3$ ;  $p<0,001$ ), термолability (50,5 против 31,0%;  $\chi^2=8,2$ ;  $p=0,004$ ), акроцианоз (55,8 против 29,9%;  $\chi^2=14,4$ ;  $p=0,001$ ), отечный, геморрагический синдромы (соответственно 22,5 против 4,1%;  $\chi^2=19,8$ ;  $p<0,001$ ; 13,5 против 5,2%;  $\chi^2=4,38$ ;  $p<0,04$ ), дыхательные нарушения с бронхообструктивным синдромом (59,8 против 16,2%;  $\chi^2=71,7$ ;  $p<0,001$ ). Данные дети, находясь в стационаре, в 4 раза чаще давали апноэ (40,6 против 10,3%;  $\chi^2=25,12$ ;  $p<0,001$ ). У большинства детей с БЛД респираторная недостаточность была II и III степени. Выявление цианоза кожных покровов у ребенка более месяца представляло высокий относительный риск по формированию БЛД:  $RR=3,0$  [2,4–3,6].

Из соматической патологии в периоде новорожденности в основной группе достоверно чащеставлялись диагнозы внутриутробная инфекция (27,9 против 12,4%,  $\chi^2=6,72$ ;  $p=0,01$ ), неонатальная пневмония (78,2 против 48,4%,  $\chi^2=17,7$ ;  $p<0,001$ ), сепсис (22,5 против 10,3%,  $\chi^2=4,68$ ;  $p=0,031$ ) и функционирующий ОАП (18,4 против 5,5%,  $\chi^2=4,68$ ;  $p=0,031$ ) (см. рис.), ретинопатия 2–3 ст. (10,9 против 1,1%;  $\chi^2=4,04$ ;  $p=0,045$ ), ги-

потрофия (40,0 против 13,8%;  $\chi^2=22,2$ ;  $p<0,001$ ). В структуре геморрагического поражения ЦНС в основной группе превалировало ВЖК тяжелой степени — более 80% ( $p<0,05$ ).

По данным проведенного статистического анализа установлено, что большое количество разнообразных неонатальных факторов с большой достоверностью влияют на формирование БЛД (табл. 3).

Большинство, выявленных в нашей работе перинатальных факторов риска БЛД установлены ранее [7, 8, 12, 19, 24, 28] и были подтверждены нами у глубоко недоношенных детей.

Одной из наиболее актуальных проблем современной клинической медицины является выявление маркеров заболевания, т.е. признаков, наиболее часто встречающихся при определенных нозологических формах. Исключительно важное значение это положение приобретает для определения роли генетических механизмов в патогенезе, индивидуальном прогнозе риска возникновения, течения и исхода БЛД.

Изучена частота встречаемости определенного антигена у пациентов с БЛД по сравнению с частотой носительства того же антигена в «здоровой» группе конкретной популяции. В группе недоношенных младенцев с БЛД отмечено достоверное повышение частоты встречаемости HLA-специфичностей A28 (частота аллелей — 0,0678 против 0,0127 в контрольной группе,  $OR=5,65$ ;  $p<0,05$ ), B22 (частота аллелей — 0,0508 против 0,0169 в контрольной группе,  $OR=3,1$ ;  $p<0,05$ ).

Минимальными и достоверными среди значений  $OR$  оказались B18 (частота аллелей — 0,0169 против 0,0762 в контрольной группе,  $OR=0,209$ ;  $p=0,02$ ), B16 (частота аллелей — 0,0694 против 0,0805 в контрольной группе,  $OR=0,197$ ;  $p=0,02$ ), DR11 (частота аллелей — 0,0423 против 0,1179 в контрольной группе;  $OR=0,33$ ;  $p=0,02$ ).

Несмотря на то, что показатель  $OR$  для B21, DR9 и DR14 были более 2, при детальной статистической обработке с вычислением  $\chi^2$  и двухстороннего критерия Фишера различия недостоверны. Установлена выраженную корреляцию между длительностью ИВЛ и наличием HLA A2 антигена у младенца ( $r_s=+0,722$ ;  $p=0,043$ ), потребностью в высокочастотной вентиляции легких и данным антигеном ( $r_s=+0,722$ ,  $p=0,04$ ), а также — с HLA B27 ( $r_s=+0,8$ ,  $p=0,017$ ) и отрицательная взаимосвязь с антигеном A1 ( $r_{st}=-0,723$ ,  $p=0,04$ ). Длительность повторной ИВЛ коррелировала с HLA DR17 (+0,716,  $p=0,0001$ )



Таблица 3.

**Неонатальные факторы риска формирования бронхолегочной дисплазии у недоношенных младенцев**

Исследуемый фактор	Статистический показатель
	RR [95%ДИ]
Сепсис	1,4 [1,1-1,8]*
Внутриутробная инфекция	1,5 [1,1-1,8]*
Неонатальная пневмония	2,1 [1,4-3,1]*
Врожденная пневмония	1,3 [0,9-1,7]
ВЖК III ст.	1,8 [1,1-2,8]*
ФОАП	1,6 [1,1-1,9]*
Тяжелая гипоксия при рождении (Апгар 0 – 3 б)	1,4 [1,1-1,9]*
Общий цианоз кожных покровов	3,0 [2,4-3,6]*
ДН II-III степени	2,2 [1,8-2,6]*
ИВЛ более 6 суток	2,6 [2,0-3,4]*
Пол ребенка (мужской)	1,7 [1,3-2,3]*
Гипотрофия постнатальная	2,0 [1,5-2,4]*

у недоношенного новорожденного. Выявлена корреляция между формированием классической формы БЛД и наличием антигена В15 у недоношенного младенца ( $r_s = +0,388$ ,  $p = 0,003$ ).

Главный комплекс гистосовместимости является самой полиморфной генетической структурой в геноме. Учет ассоциации БЛД с определенными HLA-антигенами можно использовать для формирования групп риска с ранним началом превентивных мероприятий с целью снижения тяжести патологии и улучшения исходов заболевания, а также для вероятностного прогноза тяжести развития заболевания.

Гены локусов DR HLA-региона второго класса имеют ограниченную экспрессию, представлены только на В-лимфоцитах, макрофагах, активированных Т-лимфоцитах и осуществляют взаимодействие иммунокомпетентных клеток при развитии иммунного ответа. Поскольку гены HLA-DR являются генами иммунного ответа, полученные результаты необходимо учитывать при проведении как превентивных, так и планировании терапевтических мероприятий недоношенным младенцам с БЛД. Однако необходимо учитывать, что популяция, где проводилось исследование, не является однородной. На сегодняшний день не обнаружено абсолютной ассоциации, которая означала бы, что каждый ребенок, в фенотипе которого присутствует ассоциированный с заболеванием HLA-антиген является потенциально больным.

Данные, полученные при изучении материнских и других перинатальных факторов риска, клинико-лабораторной и иммуногенетической характеристики использованы для построения диагностической таблицы прогностических факторов по А. Вальду. Были заданы пороги, достижение которых при суммировании диагностических коэффициентов (ДК) позволяет прогнозировать возникновение у недоношенного ребенка с респираторной патологией формирования БЛД. Допустимый процент ошибок задан из расчета не более 5% ( $p < 0,05$ ). Величина пороговых сумм ДК составила +13 и -13. Информативность признака (J) определяли как сумму информативностей всех его градаций. Признак считали информа-

тивным при  $ДК \geq 2,0$  и  $J \geq 0,25$ . Малоинформативные признаки были исключены из рассмотрения. При оценке пациента по полученной таблице Вальда суммируются ДК присутствующих признаков. Если число получилось больше 13, то вероятность попадания пациента в группу больных БЛД составляла 95%, если больше 17 — 99%. Если полученное число 13 и ниже — вероятность попадания пациента в группу пациентов без БЛД составляла 95%, если 17 и ниже — 99%.

Как видно из таблицы 4, из материнских факторов риска наибольший ДК характерен для острых респираторных инфекций во время беременности и многоводия.

Из неонатальных факторов высокая информативность ДК характерна для таких показателей, как ИВЛ более 10 суток, осложненная пневмотораксом преобладанием в клинической картине бронхообструктивного, отеочного синдрома, цианоза кожных покровов. Из коморбидных состояний наибольший прогностический риск формирования БЛД установлен для функционирующего ОАП и тяжелых ВЖК.

Из рентгенологических признаков наибольшее значение в прогнозировании развития БЛД играет выявление интерстициальных изменений, неравномерная пневматизация легких и обнаружение кист и булл (табл. 5).

Из лабораторных критериев наиболее информативными показателями риска БЛД явились, анемия, тромбоцитопения, лейкопения и повышение Ig A, что часто наблюдается при внутриутробной антигенной стимуляции.

Хотя риск развития БЛД у недоношенных новорожденных во многом зависит от предрасполагающих факторов, следует отметить, что не во всех случаях у младенцев группы риска формируется данная патология. Предрасположенность к хроническому заболеванию легких определяется HLA-фенотипом ребенка. Показано, что наибольший риск формирования БЛД имеют дети с HLA A28, B22, а наименьший — с антигенами В16, В18 и DR11.

Таким образом, проведенные нами исследования позволили выявить наиболее значимые перинатальные и иммуногенетические факторы риска форми-

**Таблица 4.**  
**Диагностическая таблица прогнозирования развития бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей**

Признаки	Варианты	ДК	J
1	2	3	4
Материнские факторы риска			
Воспалительные заболевания половых органов	да	+4	0,27
Отягощенный акушерский анамнез: выкидыши	да	+7	0,52
Многоводие	да	<b>+6</b>	<b>0,58</b>
Угроза прерывания беременности	да	+3	0,39
ОРЗ в 1-м триместре	да	<b>+8</b>	<b>0,62</b>
ОРЗ во 2–3-м триместре	да	<b>+9</b>	<b>0,38</b>
Неонатальные показатели			
Длительность ИВЛ более 6 суток	да	+2	0,86
Длительность ИВЛ более 10 суток	да	<b>+16</b>	<b>3,24</b>
Пневмоторакс	да	<b>+11</b>	<b>0,69</b>
Оценка по шкале Апгар на первой минуте 2 и менее баллов	да	+4	0,3
Оценка по шкале Апгар на первой минуте 5 и более баллов	да	-4	0,28
ДН 1 ст. (на основании SaO <sub>2</sub> )	да	-8	2,51
ДН 2 ст. (на основании SaO <sub>2</sub> )	да	<b>+7</b>	<b>1,51</b>
Бронхообструктивный синдром	нет	-4	1,15
	да	<b>+9</b>	<b>2,31</b>
Интоксикационный синдром	нет	-2	0,35
	да	+3	0,43
Акроцианоз	нет	-2	0,26
	да	+3	0,35
Мраморность	нет	3	0,56
	да	-5	0,96
Цианоз	нет	-4	1,23
	да	<b>+9</b>	<b>2,59</b>
Апноэ	нет	-2	0,39
	да	+6	0,74
Отечный синдром	да	<b>+8</b>	<b>0,83</b>
Мужской пол	да	+2	0,28
Женский пол	да	-3	0,34
ВУИ	да	+4	0,28
Пневмония	нет	-4	0,66
ФОАП	да	<b>+13</b>	<b>1,21</b>
Ретинопатия	нет	+3	0,48
Гипотрофия постнатальная	нет	-3	0,48
	да	+5	0,65
ВЖК 3 ст.	да	<b>+11</b>	<b>0,7</b>

Примечание: ДК — диагностический коэффициент  $\geq 2$ ; J — критерий информативности признака  $\geq 0,25$



Таблица 5.

Диагностическая таблица прогнозирования развития бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей по рентгенологическим, лабораторным критериям и HLA-фенотипу

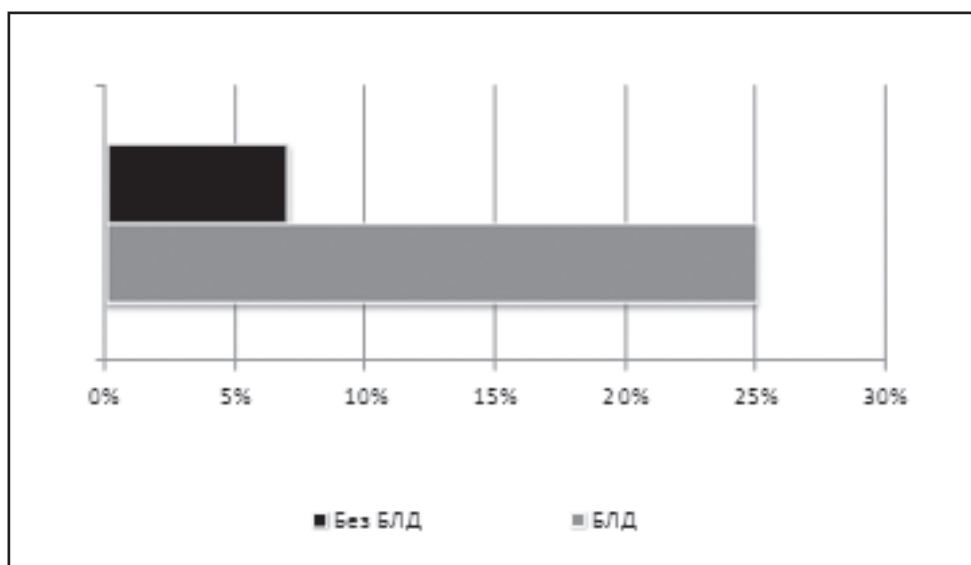
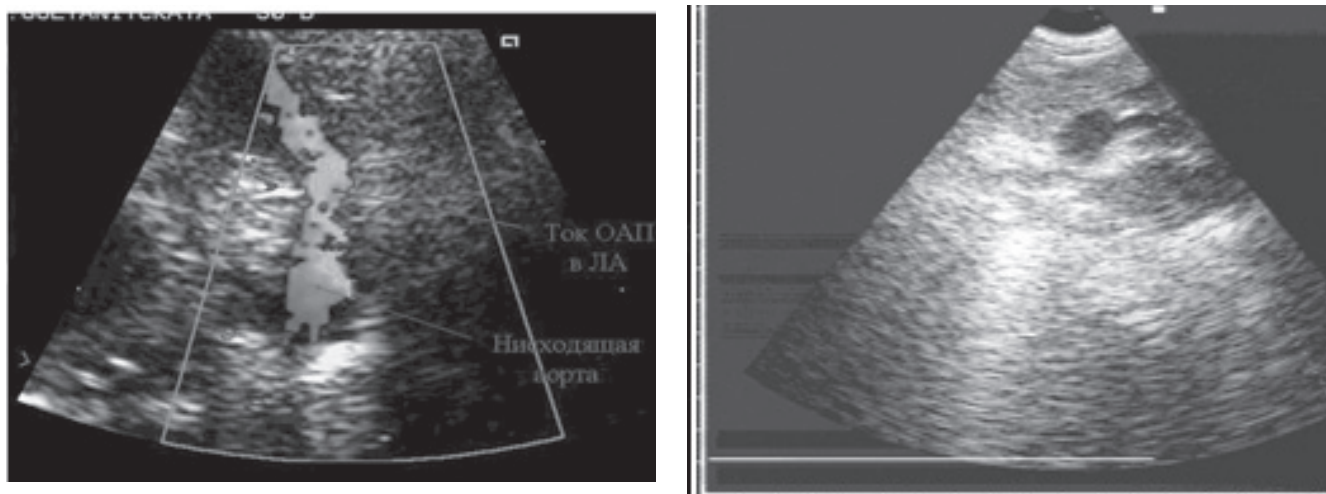
Признаки	Варианты	ДК	J
1	2	3	4
Рентгенологические критерии			
Признаки гиперинфляции	да	+3	0,66
	нет	-5	0,92
Интерстициальные изменения	нет	-9	3,12
	да	<b>+8</b>	<b>2,83</b>
Повышение прозрачности легочной ткани	да	<b>+7</b>	<b>1,09</b>
	нет	-1	0,31
Неравномерность пневматизации	да	<b>+7</b>	<b>1,49</b>
	нет	-3	0,7
Буллы, кисты	да	<b>+10</b>	<b>0,6</b>
Лабораторные критерии			
Тромбоцитопения (тромбоциты менее $50 \cdot 10^9$ )	да	<b>+8</b>	<b>0,94</b>
Лейкопения менее (лейкоциты менее $5 \cdot 10^9$ )	да	<b>+5</b>	<b>0,45</b>
Анемия при рождении менее (Hb менее 100 г/л)	да	<b>+4</b>	<b>1,02</b>
Гипопротеинемии при рождении (общий белок менее 35 г/л)	да	+3	0,86
Азотемия (мочевина более 8 мкмоль/л)	да	+4	0,38
Гипериммунноглобулинемия IgA (более 0,13 г/л)	да	<b>+8</b>	<b>0,26</b>
HLA-специфичность			
A1	да	<b>-5</b>	<b>0,52</b>
A2	да	<b>-6</b>	<b>1,9</b>
A3	да	<b>-4</b>	<b>0,35</b>
A11	да	<b>-7</b>	<b>0,59</b>
A19	да	<b>-6</b>	<b>0,48</b>
A28	да	<b>+3</b>	<b>0,26</b>
B5	да	<b>-6</b>	<b>0,53</b>
B8	да	<b>-4</b>	<b>0,27</b>
B13	да	<b>-5</b>	<b>0,31</b>
B16	да	<b>-10</b>	<b>0,92</b>
B18	да	<b>-10</b>	<b>0,85</b>
B22	да	<b>+5</b>	<b>0,25</b>
DR1	да	<b>-5</b>	<b>0,56</b>
DR4	да	<b>-5</b>	<b>0,43</b>
DR11	да	<b>-8</b>	<b>0,95</b>
DR15	да	<b>-6</b>	<b>0,65</b>

Примечание: ДК — диагностический коэффициент  $\geq 2$ ; J — критерий информативности признака  $\geq 0,25$

рования БЛД у недоношенных новорожденных. Полученные результаты подтверждают современную концепцию о многофакторности и полигенности данной патологии.

Для врачей практического здравоохранения составлены диагностические таблицы прогнозирова-

ния развития БЛД у недоношенных новорожденных, где учитываются как клиничко-анамнестические данные, так и лабораторно-рентгенологические показатели и результаты HLA-типирования. Разработанные диагностические таблицы будут способствовать раннему выявлению пациентов высокого риска форми-

**Рисунок.****Функционирующий ОАП у глубоконедоношенных младенцев\***

Примечание: \* — достоверность различий —  $p < 0,05$

рования БЛД и позволят своевременно и адекватно провести превентивные мероприятия, позволяющие предотвратить тяжелые осложнения.

**Выводы**

1) Материнскими факторами риска развития бронхолегочной дисплазии у недоношенных младенцев являются: хронические бронхолегочные заболевания, выкидыши в анамнезе, угроза прерывания беременности и острая респираторная инфекция во время данной беременности, воспалительные заболевания половых органов. Значимый перинатальный риск развития бронхолегочной дисплазии у недоношенных младенцев представляют: немодифицируемые эндогенные факторы — генетическая предрасположенность, мужской пол; модифицируемые эндогенные факторы — хроническая фетоплацентарная недостаточность, многоводие, низкая оценка по шкале Апгар при рождении, функционирующий открытый артериальный проток и/или экзогенные факторы: отсутствие антенатальной гормональной и постнатальной сурфактантной РДС профилактики, ИВЛ более 6 суток, врожденная и постнатальная инфекции, тяжелые ВЖК, постнатальная гипотрофия.

2) В формировании бронхолегочной дисплазии имеет значимость система лейкоцитарных антигенов человека. Наличие HLA A28, B22 у ребенка, HLA A28, A10 у матери является генетическим маркером предрасположенности к бронхолегочной дисплазии, а наличие HLA B16, B18, DRB1\*11 у ребенка является фактором устойчивости к ее развитию. Установлена взаимосвязь антигенов HLA B15 у ребенка с формированием классической формы бронхолегочной дисплазии, а HLA A28 и B40 у мамы — с тяжестью течения заболевания.

3) Комплексная оценка перинатальных и иммуногенетических факторов у детей, родившихся недоношенными, может быть использована для прогнозирования развития хронического заболевания легких и своевременно обосновать назначение и проведение превентивных и ранних терапевтических мероприятий.

4) Разработанную таблицу Вальда целесообразно использовать для прогнозирования развития БЛД при наличии перинатальных факторов риска и/или выявлении аллелей HLA A28 и B22, B15 у ребенка, A28, A10 и B40 у матери.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Keller V., Felderhoff - Mueser U., Lagercrantz H. et al. Policy benchmarking report on neonatal health and social policies in 13 European countries // *Acta Paediatr.* — 2010. — №99. — P. 1624-1629.
2. Lisonkova S., Sabry, Butler B. et al. International comparisons of preterm birth: higher rates of late preterm birth are associated with lower rates of stillbirth and neonatal death // *BJOG.* — 2012. — №119. — P. 1630-1639.
3. Chang H.H., Larson J., Blencowe H. et al. Preventing preterm births: analysis of trends and potential reductions with interventions in 39 countries with very high human development index // *Lancet.* — 2013. — №381. — P. 223-234.
4. Short E.J., Kirchner H.L., Asaad G.R. et al. Developmental sequelae in preterm infants having a diagnosis of bronchopulmonary dysplasia // *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* — 2007. — №161 (11). — P. 1082-1087.
5. Philip A.G. Chronic lung disease of prematurity: a short history // *Semin. Fetal. Neonatal. Med.* — 2009. — Vol. 14, №6. — P. 333-338.
6. Cooke R.J. Postnatal growth and development in the preterm and small for gestational age infants. Importance of growth for health and development // *Nestle Nutr. Inst. Workshop Ser. Pediatr. Program.* — 2010. — Vol. 65. — P. 85-98.
7. Козарезов С.Н. Клинико-патогенетические аспекты бронхолегочной дисплазии в стадии хронической болезни: автореф. дис. ... к.м.н. — Минск, 2010. — 20 с.
8. Овсянников Д.Ю. Бронхолегочная дисплазия у детей первых трех лет жизни: автореф. дис. ... д.м.н. — М., 2010. — 48 с.
9. Бойцова Е.В., Запелалова Е.Ю., Овсянников Д.Ю. Респираторные, неврологические и структурно-функциональные последствия бронхолегочной дисплазии у детей и взрослых // *Неонатология.* — 2014. — №1 (3). — С. 71-79.
10. Интенсивная терапия и принципы выхаживания детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела при рождении: методическое письмо / Под ред. Е.Н. Байбариной, Д.Н. Дегтярева. — М., 2011. — 72 с.
11. Ионов О.В., Дегтярев Д.Н., Пруткин М.Е. и др. Ведение новорожденных с респираторным дистресс-синдромом. Методические рекомендации под редакцией академика РАМН Н.Н. Володина // *Неонатология.* — 2014. — №1 (3). — С. 129-144.
12. Лебедева О.В., Чикина Т.А. Прогнозирование течения респираторного дистресс-синдрома у глубоко недоношенных новорожденных // *Доктор. Ру.* — 2014. — №3 (91). — С. 7-14.
13. Рудигер М. Подготовка к выписке из стационара и организация амбулаторной помощи недоношенным детям. — М.: Мед. лит., 2015. — 96 с.
14. Northway W.H. Jr., Rosan R.C., Porter D.Y. Pulmonary disease following respiratory therapy of hyaline membrane disease. Bronchopulmonary dysplasia // *N. Engl. J. Med.* — 1967. — №276. — P. 357-368.
15. Jobe A.H., Bancalary E. Bronchopulmonary dysplasia // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2001. — №163. — P. 1723-1729.
16. Геппе Н.А., Розина Н.Н., Волкова И.К. и др. Новая рабочая классификация бронхолегочных заболеваний у детей // *Доктор. Ру.* — 2009. — №1. — С. 7-13.
17. Научно-практическая программа «Бронхолегочная дисплазия». — М.: Оригинал-макет, 2012. — 88 с.
18. Овсянников Д.Ю. Система оказания медицинской помощи детям, страдающим бронхолегочной дисплазией // *Руководство для практикующих врачей.* Под ред. Л.Г. Кузьменко. — М.: МДВ, 2010. — 152 с.
19. Thebaud B., Lacaze Masmonteil T. If your placenta doesn't have it either: The «Vascular Hypothesis» of bronchopulmonary dysplasia starts in utero // *J. Pediatr.* — 2010. — №156. — P. 521-523.
20. Генетика бронхолегочных заболеваний / Под ред. В.П. Пызуева, Л.М. Огородовой. — М.: Атмосфера, 2010. — 160 с.
21. Павлинова Е.Б. Анализ полиморфизма генов ферментов антиоксидантной системы у недоношенных новорожденных из группы риска по формированию бронхолегочной дисплазии // *Вопросы диагностики в педиатрии.* — 2011. — Т. 3, №5. — С. 14-19.
22. Панов П.В., Ахмадеева Э.Н., Панова Л.Д., Байков Д.Э. Перинатальный анамнез и генетические аспекты формирования бронхолегочной дисплазии у глубоко недоношенных младенцев // *Практическая медицина.* — 2013. — №7 (76). — С. 131-135.
23. Овсянников Д.Ю., Антонов А.Г., Ионов О.В. и др. Проект протокола по диагностике, профилактике и лечению бронхолегочной дисплазии // *Неонатология.* — 2014. — №1. — С. 161-175.
24. Павлинова Е.Б., Кривцова Л.А., Синевич О.Ю. Прогнозирование риска развития бронхолегочной дисплазии у недоношенных новорожденных // *Педиатрия.* — 2012. — Т. 91, №2. — С. 23-29.
25. Современные подходы к профилактике, диагностике и лечению бронхолегочной дисплазии: руководство для практикующих врачей / Под ред. А.А. Баранова, Л.С. Намазовой-Барановой, И.В. Давыдовой. — М.: ПедиатрЪ, 2013. — 176 с.
26. Зарецкая Ю.М., Леднев Ю.А. HLA 50 лет: 1958-2008. — Тверь: Триада, 2008. — 152 с.
27. Sweet D.G., Carnielli V., Greisen G. et al. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants — 2013 update // *Neonatology.* — 2013. — Vol. 103. — P. 353-56.
28. Mailaparambil B., Krueger M., Heizmann U. et al. Genetic and epidemiological risk factors in the development of bronchopulmonary dysplasia // *Dis. Markers.* — 2010. — Vol. 29. — P. 1-9.
29. Rocha G., Proenca E., Areias A. et al. HLA and bronchopulmonary dysplasia susceptibility: a pilot study // *Dis. Markers.* — 2011. — Vol. 31. — P. 199-203.

## НОВОЕ В МЕДИЦИНЕ. ИНТЕРЕСНЫЕ ФАКТЫ

## ЯПОНСКИЕ ИССЛЕДОВАТЕЛИ ОБЪЯВИЛИ О ТОМ, ЧТО НАШЛИ ВЕЩЕСТВО, КОТОРОЕ, ПОПАДАЯ В ОРГАНИЗМ, МОЖЕТ ПРЕДОТВРАЩАТЬ РАЗВИТИЕ ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИИ

Это вещество относится к группе липидных физиологических веществ – простагландинов. По словам ученых, соединение потенциально способно не просто избавить от симптомов аллергии, но реально ее вылечить. Исследовательская группа под руководством профессора Такахисы Мурата изучала влияние простагландинов на мастоциты, тучные клетки. Данные клетки выделяют гистамин – вещество, стоящее за аллергическими реакциями. По словам специалистов, при высоком уровне простагландинов происходит частичная нейтрализация тучных клеток. Эффективность соединения доказали эксперименты с мышами (было две группы). У первой группы специально снизили выработку простагландинов. И у нее резко обострились симптомы пищевой аллергии (появлялось воспаление кожи и раздражение кишечника). У второй группы подобных проблем не наблюдалось.

Источник: Meddaily.ru

УДК 616.24-002.5-07

**Р.Ш. ВАЛИЕВ, М.Г. ТУХБАТУЛЛИН, Е.С. ШАМШУРОВА**

Казанская государственная медицинская академия, 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 36

## Особенности ультразвуковой семиотики при туберкулезе органов дыхания

**Валиев Равиль Шамилович** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фтизиатрии и пульмонологии, тел. +7-987-296-10-60, e-mail: ravil.valiev@tatar.ru

**Тухбатуллин Мунир Габдулфатович** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой ультразвуковой диагностики, тел. +7-900-326-20-03, e-mail: Munir.Tuhbatullin@tatar.ru

**Шамшурова Екатерина Сергеевна** — заочный аспирант кафедры ультразвуковой диагностики, тел. +7-917-873-92-03, e-mail: shk20082@rambler.ru

При ультразвуковой визуализации органов грудной полости изучена семиотика у 120 больных с туберкулезом легких. Из них 85 (70,8%) пациентов с инфильтративным туберкулезом легких (ИТЛ), 35 (29,2%) — с очаговым туберкулезом легких (ОТЛ) в возрасте от 20 до 70 лет (средний возраст — 35,5 лет). У всех пациентов отмечалась зона нарушения воздушности легочной ткани различной формы, распространенности и эхогенности. При ультразвуковом исследовании пациентов с ИТЛ у 33 пациентов (27,5%) был выявлен округлый инфильтрат, у 48 (11,4%) — облаковидный инфильтрат. Очаговые изменения были выявлены у 29 пациентов (24,2%). У 6 пациентов (17,1%) очаги, которые определялись на обзорной рентгенограмме, при УЗИ легких четко не визуализировались. Через три недели на фоне специфического лечения у 60 пациентов (50%) отмечалась положительная ультразвуковая динамика.

**Ключевые слова:** инфильтративный туберкулез легких, очаговый туберкулез легких, ультразвуковая диагностика органов грудной полости, безвоздушные участки легочной ткани, семиотика.

**R.Sh. VALIEV, M.G. TUKHBATULLIN, E.S. SHAMSHUROVA**

Kazan State Medical Academy, 36 Butlerov Str., Kazan, Russian Federation, 420012

## Features of ultrasound semiotics at tuberculosis of the respiratory system

**Valiev R.Sh.** — D. Med. Sc., Professor, Head of the Department of Tuberculosis and Pulmonology, tel. +7-987-296-10-60, e-mail: ravil.valiev@tatar.ru

**Tukhbatullin M.G.** — D. Med. Sc., Professor, Head of the Department of Ultrasound Diagnostics, tel. +7-900-326-20-03, e-mail: Munir.Tuhbatullin@tatar.ru

**Shamshurova E.S.** — postgraduate student of the Department of Ultrasound Diagnostics, tel. +7-917-873-92-03, e-mail: shk20082@rambler.ru

The ultrasound imaging of the chest cavity allowed to study semiotics in 120 patients with pulmonary tuberculosis. Of these, 85 patients with infiltrative pulmonary tuberculosis (IPT) (70.8%), and 35 with nidal pulmonary tuberculosis (NPT) (29.2%), aged between 20 and 70 years (mean age — 35.5 years). All the patients had a zone of abnormalities in the airy lung tissue of different shapes, location and echogenicity. The ultrasound examination of patients with IPT identified rounded infiltrate in 33 patients (27.5%), and cloud-like infiltrate in 48 patients (11.4%). Nidal changes were detected in 29 patients (24.2%). In 6 patients (17.1%) the lesions, which were determined on plain film, were not clearly visualized with ultrasound examination. After three weeks of specific treatment, a positive ultrasonic dynamics was detected in 60 patients (50%).

**Key words:** infiltrative pulmonary tuberculosis, nidal pulmonary tuberculosis, ultrasound diagnosis of thoracic cavity organs, airless areas of lung tissue, semiotics.

Туберкулез легких представляет одну из важнейших нерешенных социальных и медико-биологических проблем современности [1-4]. Классификация туберкулеза состоит из четырех основных разделов: клинические формы туберкулеза, характери-

стика туберкулезного процесса, осложнения туберкулеза, остаточные изменения после излеченного туберкулеза [1, 5]. Клинические формы туберкулеза различаются по клинико-рентгенологическим особенностям с учетом патогенетической и пато-



морфологической характеристики туберкулезного процесса [1, 5]. Золотым стандартом диагностики заболеваний органов дыхания уже на протяжении целого столетия остаются рентгенологические методы исследования органов грудной клетки (обзорная рентгенография, рентгеновская компьютерная томография) [1-7]. В условиях действующего закона «О радиационной безопасности населения» существуют методы лучевой диагностики, которые не обладают ионизирующим излучением. На сегодняшний день таким методом исследования является УЗИ. Однако во фтизиатрии эхография органов грудной полости используется редко и, в основном, применяется при выявлении плевральных выпотов [1-4, 8, 9]. Ультразвуковая визуализация легких открывает новые возможности в диагностике туберкулеза органов дыхания [9, 10]. Она актуальна не только в стационарах, но и при амбулаторном приеме, поскольку выполняется в режиме реального времени на любом ультразвуковом оборудовании без специальной подготовки пациента и с минимальной лучевой нагрузкой [1, 8-12].

### Материал и методы

На базе Республиканского противотуберкулезного диспансера МЗ РТ (г. Казань) были обследованы 120 пациентов с туберкулезом легких. Из них 85 пациентов с инфильтративным туберкулезом легких (70,8%), 35 пациентов — с очаговым туберкулезом легких (29,2%), в возрасте от 20 до 70 лет (средний возраст — 35,5 лет). Данный контингент больных был включен в основную группу. У всех пациентов основной группы диагноз был подтвержден клинико-лабораторными и рентгенологическими данными. Контрольную группу составили 50 пациентов аналогичного возраста без патологии в легких. Из них у 47 пациентов (94%) в легких изменений не выявлено, у 3 пациентов (6%) изменения в легких были сомнительные. Ультразвуковое исследование легочной ткани проводилось на аппарате Acuson X300 (Siemens) и SonoScape A8, датчиками 3.5 и 7 МГц. Специальной подготовки пациентов при данном исследовании не требовалось. Исследование выполнялось при свободном дыхании пациента на фазе задержки дыхания на вдохе и выдохе. УЗИ органов грудной полости было выполнено в обычном В-режиме, при необходимости дифференциации сосудов от бронхов применялось цветное доплеровское картирование. Сканирование проводилось в поперечной и продольных плоскостях с использованием над- и подключичного, межреберного и межреберного с отведением лопаток доступов сканирования. Наиболее часто применялись над- и подключичное сканирование. Это позволило оценить состояние верхних отделов легочной паренхимы как при патологии, так и без нее. Межреберное сканирование проводилось от второго до четвертого межреберья, затем по средней подмышечной и по задней лопаточной линии. При этом были оценены средние, нижние отделы легочной паренхимы и плевральные листки. Ультразвуковыми критериями нормальной легочной паренхимы считались [1, 7-13]: 1) мягкие ткани грудной клетки; 2) костный скелет с акустическими тенями; 3) поверхность воздушного легкого с последующими реверберациями. При визуализации размеры патологического безвоздушного участка легких измерялась в двух взаимных перпендикулярных плоскостях, а так же определялась локализация по долям, полям и сегментам, оценивались

форма, экзогенность [10]. Полученные УЗИ признаки были сопоставлены с рентгенологическими данными (обзорной рентгенографией и рентгеновской компьютерной томографией).

### Результаты и обсуждение

У всех 120 пациентов при объективном осмотре и клинико-рентгенологическим данным был установлен диагноз туберкулеза органов дыхания. Ультразвуковое исследование органов грудной полости проводилось в первый или во второй день поступления пациентов в стационар независимо от рентгенологических методов исследования. Были обследованы пациенты с инфильтративным, очаговым туберкулезом органов дыхания. При визуализации легких была изучена как измененная, так и нормальная легочная ткань. В норме при эхографии органов грудной клетки различают кожу в виде гиперэхогенной линейной структуры, расположенной у поверхности датчика, за ней подкожно-жировая клетчатка и мышечный слой в виде гипоехогенной зоны, а также ребра как дугообразные гиперэхогенные сигналы, сопровождающиеся дистальной тенью, между которыми видны межреберные мышцы. Плевральная оболочка представлена экзогенными параллельными полосками толщиной 1-2 мм, которая является отображением париетального и висцерального листков плевры. Как и в работах других авторов, показано, что листки плевры сливались с гиперэхогенной линией — поверхностью воздушного легкого и отдельно от него не дифференцируются.

У 65 пациентов (54,2%) отмечалось острое начало заболевания. Они жаловались на слабость, недомогание, субфебрильную температуру в течение месяца, кашель, боли в груди, усиливающиеся при дыхании. Остальные 55 пациентов (45,8%) жалоб не предъявляли. Со стороны анализа крови у 30 пациентов (25,0%) отмечался лейкоцитоз, повышение СОЭ до 30 мм/ч. При бактериологическом исследовании мокроты у 55 пациентов (45,8%) были обнаружены микобактерии туберкулеза.

Ультразвуковые признаки воспалительного процесса в легких были названы синдромом потери воздушности легочной ткани [4, 7-10]. Объем поражения определялся по проекции инфильтрата и очагов на грудную стенку с принятым делением легкого на доли и сегменты. При эхографии легочной ткани с пораженной стороны были выделены два вида инфильтрации: 1) округлой формы; 2) облаковидной формы. Округлый инфильтрат у 33 пациентов (27,5%) был в виде гипоехогенного образования с четкими ровными контурами, по структуре не однородный за счет гиперэхогенного включения, рядом очаги.

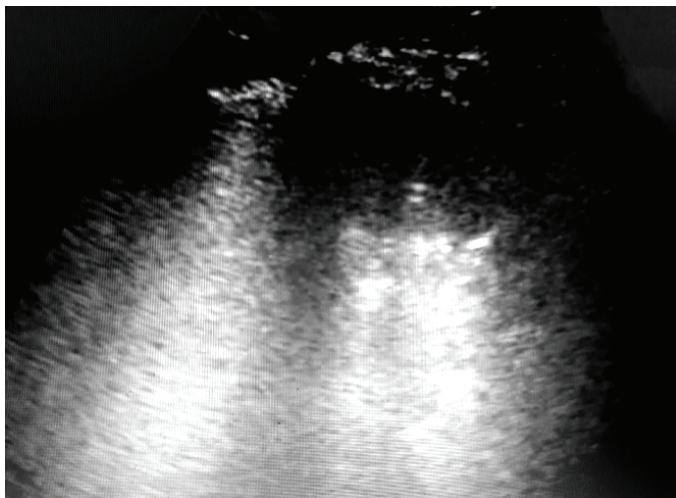
Облаковидный инфильтрат у 48 пациентов (11,4%) был неправильной формы в виде гипоехо- и гиперэхогенных участков, реакции плевры при этом не наблюдалось.

Очаговые изменения были выявлены у 29 пациентов (24,2%). Для очагового туберкулеза легких были характерны эхопризнаки в виде мелких множественных округлой формы гипоехо-, гипер- и изоэхогенных линейных сигналов.

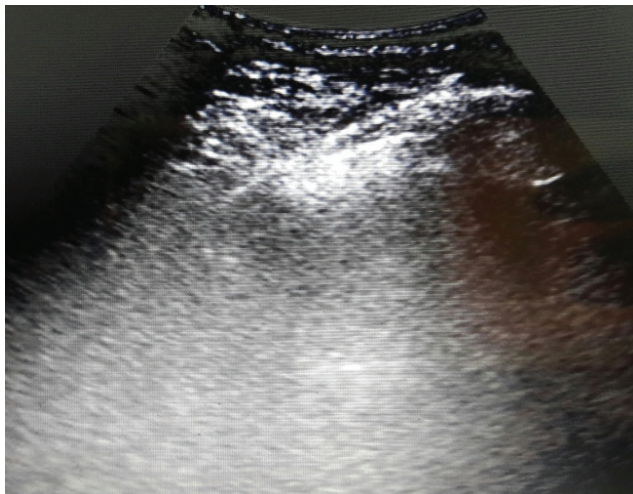
У 6 пациентов (17,1%) очаги в легких не визуализировались. Второе УЗИ легких было выполнено через три недели. Целью этого исследования являлась оценка эффективности специфической терапии. У 60 пациентов (50%) на фоне лечения отмечалась положительная ультразвуковая динамика. Она про-

**Рисунок 1.**

Эхограмма органов грудной полости, пациент Д., 35 лет. Над- и подключичный и межреберный доступы сканирования по парастернальной линии. Справа в верхних отделах легочной паренхимы определяется округлое гипоэхогенное образование с четкими, ровными контурами, неоднородное за счет гиперэхогенного включения. Рядом гиперэхогенные очаги

**Рисунок 2.**

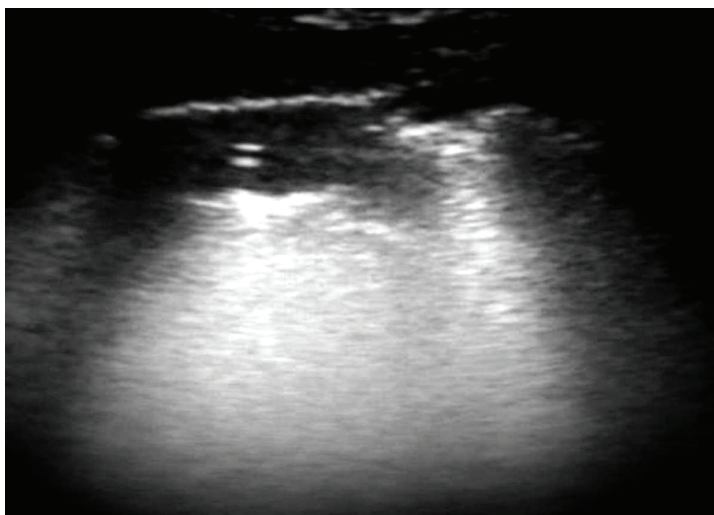
Эхограмма органов грудной полости, пациент К., 40 лет. Над- и подключичный, межреберный доступы сканирования по парастернальной линии. В верхней доле правого легкого визуализируется множественные неправильной формы гипо- и гиперэхогенные участки. Данные изменения были локализованы преимущественно в S1, S2 и S6 сегментах легких

**Рисунок 3.**

Эхограмма органов грудной полости, пациент М., 28 лет. Межреберный и межреберный с отведением лопаток доступы сканирования по средней подмышечной и задней лопаточной линии. В нижних отделах легочной паренхимы левого легкого визуализируются множественные округлой формы гипо-, гиперэхогенные и изоэхогенные эхосигналы

**Рисунок 4.**

Эхограмма органов грудной полости, тот же пациент Д., 35 лет. Над-, подключичный и межреберный доступы сканирования по парастернальной линии. Справа в верхних отделах легочной паренхимы отмечается частичное рассасывание округлого гипоэхогенного образования и очагов



являлась в уменьшении размеров инфильтрации и очагов с частичным восстановлением воздушности легочной ткани.

У остальных — ультразвуковая динамика не отмечалась. При анализе результатов ультразвукового исследования органов грудной полости нами был определен показатель чувствительности данного метода. Показатели ложных и истинных результатов УЗИ метода представлены в таблице. Чувстви-

тельность УЗИ метода для туберкулеза легких составила 95%.

#### **Выводы**

1. В условиях действующего закона «О радиационной безопасности населения» ультразвуковой метод исследования легких является ионизирующе безопасным, доступным и информативным методом диагностики патологии органов дыхания.



# Таблица.

## Показатели истинных и ложных результатов УЗИ при туберкулезе легких

	УЗИ
Истинно положительный результат (ИП)	114
Ложно отрицательный результат (ЛО)	6
Чувствительность метода (%)	95%

2. УЗИ органов грудной клетки дает возможность постоянного динамического наблюдения для оценки эффективности специфического лечения при туберкулезе легких.

3. Ультразвуковая визуализация легочной паренхимы позволяет детально изучить семиотику как при патологии, так и без нее.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Тухбатуллин М.Г., Валиев Р.Ш., Шамшурова Е.С. Ультразвуковой метод исследования в диагностике туберкулеза легких и плевры: Учебное пособие для врачей. — Казань, 2014. — С. 20.
2. Тухбатуллин М.Г., Валиев Р.Ш., Шамшурова Е.С. Рентгено-ультразвуковая картина при инфильтративном туберкулезе легких // Практическая медицина. — 2014. — №3. — С. 1-9.
3. Шамшурова Е.С., Тухбатуллин М.Г., Валиев Р.Ш. Эхографические признаки при различных формах туберкулеза легких // Тезисы 3-го Съезда специалистов ультразвуковой диагностики Приволжского федерального округа (г. Казань, 24-26 сентября 2014). — С. 129.
4. Шамшурова Е.С., Тухбатуллин М.Г., Валиев Р.Ш. Динамический ультразвуковой мониторинг инфильтративного туберкулеза легких // Сборник тезисов 9-го Всероссийского национального конгресса лучевых диагностов и терапевтов «Радиология 2015». — Т. 5, №2. — С. 31-32.

5. Тюрин И.Г. Компьютерная томография органов грудной полости // ЭЛБИ – СПб – 2003. — С. 371.,ил.

6. Власов П.В. Лучевая диагностика заболеваний органов грудной. — М.: Видар-М, 2008. — С. 376.

7. Дмитриева Е.Ю., Катилов А.В., Откаленко Е.С., Бровинская Л.Н. Спорные вопросы ультразвуковой диагностики при заболеваниях органов грудной клетки // Пульмонология. Аспекты диагностики. — 2010. — №1. — С. 60-62.

8. Сторожкова Г.И., Шахов Б.Е. Ультразвуковая визуализация воспалительных легочно-плевральных процессов: Методические рекомендации для врачей. — М., 2011. — С. 32.

9. Шахов Б.Е., Сафонов Д.В. Ультразвуковая диагностика воспалительных заболеваний легких и плевры. — НижГМА, 2008. — С. 292.

10. Сафонов Д.В., Дианова Т.И., Бушуева Э.В., Николаева Н.В. Особенности ультразвуковой семиотики пневманий у детей разного возраста // Электронный журнал Современные проблемы науки и образования. — 2014. — №6. — URL: <http://www.science-education.ru/120-16278>.

11. Дворяковский И.В., Одинаева Н.Д., Потехина Т.В. Эхография легких у новорожденных детей // Ультразвуковая и функциональная диагностика. — 2010. — №6. — С. 41-48.

12. Репик В.И. Ультразвуковое исследование в диагностике заболеваний легких и плевры // Мед. визуализация. — 1996. — №1. — С. 39-48.

13. Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. Общая ультразвуковая диагностика / Под ред. В.В. Митькова. — М.: Видар-М, 2011. — С. 712.

## НОВОЕ В МЕДИЦИНЕ. ИНТЕРЕСНЫЕ ФАКТЫ

### УТРЕННИЕ ПРОБЕЖКИ МОГУТ ПРИВЕСТИ К АСТМЕ

Утренние пробежки, как выяснилось, могут нанести больше вреда, чем пользы для здоровья. Из-за плохой экологии частый кросс по утрам может привести к развитию астмы. Вдыхание выхлопных газов, озона и микрочастиц угарного газа дизельных двигателей грузовиков и автобусов раздражает легкие и наносит значительный вред дыхательной системе организма, а также повышает риски для развития астмы, бронхита и эмфиземы. Для того, чтобы все эти вредные вещества не забивали легкие, врачи рекомендуют летом тренироваться в закрытом помещении, предпочтительно в месте с кондиционированным воздухом. Тем же, кто не может обойтись без ранних пробежек, врачи советуют бегать в утренние или вечерние часы, когда уровни озона понижаются. Также медики предлагают ограничить прогулки около дорог или активного автомобильного движения. Специалисты предупреждают, что длительное и частое нахождение вблизи автострад может привести к головной боли, головокружению и опасным повышением температуры тела.

Источник: MIGnews.com

УДК 616.322-002+616.323-007.61-053.2

**Е.М. ПОКРОВСКАЯ<sup>1</sup>, С.В. ХАЛИУЛЛИНА<sup>2,3</sup>, К.Р. ХАЛИУЛЛИНА<sup>2</sup>, О.А. РАХМАНОВА<sup>3</sup>, Н.Н. СКВОРЦОВА<sup>3</sup>, В.Т. КОЗЛОВА<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Медицинская клиника «МАРТ», 420073, г. Казань, ул. А. Кутуя, д. 16

<sup>2</sup>Казанский государственный медицинский университет, 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49

<sup>3</sup>Республиканская клиническая инфекционная больница им. проф. А.Ф. Агафонова, 420110, г. Казань, пр. Победы, д. 83

## Этиологическая структура возбудителей адено tonsиллитов у детей

**Покровская Елена Михайловна** — кандидат медицинских наук, врач–оториноларинголог, тел. +7–917–263–90–96, e-mail: epokrunia@inbox.ru

**Халиуллина Светлана Викторовна** — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры детских инфекций, врач–инфекционист, тел. (843) 267–80–06, e-mail: svekhal@mail.ru

**Халиуллина Карина Равиловна** — студентка 103 группы, тел. +7–919–620–94–56, e-mail: karinhal@rambler.ru

**Рахманова Ольга Анатольевна** — заведующая иммунобактериологической лабораторией, тел. (843) 267–80–13, e-mail: rkib.mz@tatar.ru

**Скворцова Наталья Николаевна** — врач–бактериолог, тел. (843) 267–81–37, e-mail: skvv@yandex.ru

**Козлова Валентина Тихоновна** — врач–бактериолог, тел. (843) 267–81–37, e-mail: rkib.mz@tatar.ru

Проведена оценка этиологической структуры острых и хронических бактериальных поражений рото- и носоглотки у детей г. Казани, устойчивости выделенных штаммов бактерий к антибиотикам (в случае острых тонзиллитов), анти-септикам и бактериофагам (при хронических аденоидитах). Проанализированы результаты 350 микробиологических исследований отделяемого из рото- и носоглотки детей в возрасте от 1 года до 14 лет, в т.ч. 272 — при острых тонзиллитах (ОТ) и 78 при хронических аденоидитах (ХА). Среди бактериальных возбудителей ОТ преобладал  $\beta$ -гемолитический стрептококк группы А (БГСА), но частота их регистрации среди всех выделенных бактериальных культур ниже, чем при ХА (59,4%, 123/207 случаев против 80,8%, 63/78 соответственно). На втором месте по частоте изоляции — золотистые стафилококки (при ОТ — 39,1%, 81/207, при ХА — 69,2%, 54/78). Хроническая адено tonsиллярная патология характеризуется высокой частотой изоляции грибов рода *Candida* (у 25,6%, 20/78 больных с ХА и у 11,1%, 23/207 с ОТ) и ассоциаций возбудителей (у 70,5%, 55/78 — при ХА против 25,1%, 52/207 — при ОТ). БГСА, являющиеся причиной развития ОТ у детей в 23,3% были резистентны к пенициллинам, в 50% — к триметоприму/сульфаметоксазолу. Возбудители ХА у детей сохраняют чувствительность к большинству современных антисептических препаратов, назначение специфических бактериофагов должно проводиться только после изучения индивидуальной чувствительности.

**Ключевые слова:** адено tonsиллиты, микрофлора, лечение, дети.

**E.M. POKROVSKAYA<sup>1</sup>, S.V. KHALIULLINA<sup>2,3</sup>, K.R. KHALIULLINA<sup>2</sup>, O.A. RAKHMANOVA<sup>3</sup>, N.N. SKVORTSOVA<sup>3</sup>, V.T. KOZLOVA<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Medical center «MART», 16 A. Kutuy Str., Kazan, Russian Federation, 420073

<sup>2</sup>Kazan State Medical University, 49 Butlerov Str., Kazan, Russian Federation, 420012

<sup>3</sup>Republican Clinical Infectious Diseases Hospital named after prof. A.Ph. Agaphonov, 83 Pobedy Ave., Kazan, Russian Federation, 420110

## Etiological structure of adenotonsillitis agents in children

**Pokrovskaya E.M.** — Cand. Med. Sc., ENT specialist, tel. +7–917–263–90–96, e-mail: epokrunia@inbox.ru

**Khalilullina S.V.** — Cand. Med. Sc., Assistant of the Department of children infectious diseases, infectious disease physician, tel. (843) 267–80–06, e-mail: svekhal@mail.ru

**Khalilullina K.R.** — student of group 2103, tel. +7–919–620–94–56, e-mail: karinhal@rambler.ru

**Rakhmaninova O.A.** — Head of immunobacteriological laboratory, tel. (843) 267–80–13, e-mail: rkib.mz@tatar.ru

**Skvortsova N.N.** — bacteriologist, tel. (843) 267–81–37, e-mail: skvv@yandex.ru

**Kozlova V.T.** — bacteriologist, tel. (843) 267–81–37, e-mail: rkib.mz@tatar.ru

This article is about evaluation of etiological structure of acute and chronicle bacterial lesions of the oropharynx and the nasopharyngeal of children in Kazan, the stability of the selected strains of bacteria to antibiotics (in case of acute tonsillitises), antiseptics and bacteriophages (with chronic adenoiditis). The results of 350 microbiological studies of separated from the oropharynx and the nasopharyngeal of children aged 1 year to 14 years, including 272 — with acute tonsillitis (AT) and 78 with chronic adenoiditis (CA). Among the bacterial pathogens of AT prevailed *B-Group A beta-hemolytic streptococcus* (GABHS) but their registration rate among all isolated bacterial cultures is lower than with CA (59.4%, 123/207 cases vs. 80.8%, 63/78, respectively). The second place by the frequency of isolation is occupied by *Staphylococcus aureus* (with AT — 39.1%, 81/207, with CA — 69.2%, 54/78). Chronic adeno tonsillar pathology is characterized by high frequency of isolation of *Candida* (25.6%, 20/78 patients with CA and 11.1%, 23/207 with AT) and associations of agents (70.5%, 55/78 — when CA vs. 25.1%, 52/207 — when AT). GABHS, which are the cause of acute tonsillitis in children, in 23.3% were resistant to penicillin, in 50% — to trimethoprim/sulfamethoxazole. Pathogens of CA in children remain sensitive to the majority of modern antiseptic drugs, purpose-specific phages should be prescribed only after studying the individual sensitivity.

**Key words:** adenotonsillitises, microflora, treatment, children.

Неблагополучие верхних отделов дыхательных путей — основная причина обращений за амбулаторной педиатрической помощью сегодня [1]. Боль и дискомфорт в горле — один из наиболее часто регистрируемых клинических маркеров этих состояний. Этиология поражений рото- и носоглотки, сопровождающихся болевым синдромом, разнообразна. Ранее считалось, что за развитие назофарингитов «отвечают» респираторные вирусы, за ангины (тонзиллиты) — преимущественно бактерии. Современные исследования доказали, что это не так. Вирусные агенты являются наиболее частой причиной развития и фарингитов, и тонзиллитов. Однако необходимо оговориться, что в зарубежной литературе термин «фарингит» рассматривается в более широком смысле, включая и поражение слизистой глотки, и лимфоидного аппарата окологлоточного кольца [1, 2]. Как правило, наличие клиники тонзиллита формулируется за рубежом как «инфекционный фарингит», «экссудативный фарингит», «тонзилло-фарингит» [1-3]. Чаще всего течение этих заболеваний у детей — острое.

Из зева больных острым тонзиллитом (ОТ) выделяют аденовирусы, вирусы Эпштейна — Барр, гриппа, простого герпеса, энтеровирусы, цитомегаловирусы [1-3]. Чем меньше возраст ребенка, тем вероятнее вирусная природа ангины [3]. Так, около 70-90% случаев острого тонзиллита у детей раннего возраста обусловлены именно вирусами [3, 4]. У более старших детей этиологическая структура ОТ несколько меняется, «сдвигаясь» в сторону бактериальных возбудителей. У каждого третьего ребенка старше 5 лет, в качестве этиологической причины ангины рассматриваются бактерии [2, 3]. И здесь, безусловный лидер — *β-гемолитический стрептококк группы А* (БГСА, *Str.pyogenes*), который выделяет в 90% случаев бактериальных тонзиллитов [2, 4]. Реже в качестве причины развития ОТ регистрируют стрептококки групп С и G, *Mycoplasma pneumoniae*, у старших детей и подростков — *Arcanobacterium haemolyticum*, *Neisseria gonorrhoeae* [2, 5, 6].

Несколько по-другому обстоят дела в случае, если речь идет о хронических, либо рецидивирующих инфекциях верхних дыхательных путей. Здесь меняются и возрастные характеристики больных, и этиология заболевания.

В настоящее время около 18-20% детей до 7 лет относятся к категории часто болеющих, или, в соответствии с современной терминологией — к пациентам с рецидивирующими респираторными инфекциями [5]. Патология ЛОР-органов в этой группе достигает 70% с явным преобладанием аденотонзиллярных заболеваний.

В отличие от острых аденоидитов, основной причиной которых являются вирусы, при хроническом

поражении носоглоточной миндалины большое значение имеет бактериальная инфекция. Сравнительный анализ результатов бактериологических исследований при хронических аденоидитах свидетельствует о значительных различиях в оценке этиологической структуры заболевания. Результаты исследований различных авторов показали, что наиболее частой причиной хронической аденотонзиллярной инфекционной патологии у детей являются: *H.influenzae* (5-66,7%), *Str.pneumoniae* (18-50%), *M.catarrhalis* (5-35,6%), *S.aureus* (21-75%) [7-12].

Высокая частота регистрации, неоднозначность данных относительно качественного состава микрофлоры, выделенной из зева и носа детей, больных острыми и хроническими аденотонзиллитами, сложности с показаниями к назначению этиотропной терапии, вероятность развития серьезных осложнений, инвазивных и вторичных форм СГА-инфекции определили интерес к данной проблеме. Кроме того, одним из основных является вопрос выбора общих и местных методов антибактериального воздействия на очаг воспаления. Пациенты, как правило, получают антибактериальную терапию без учета характера микрофлоры и чувствительности к антибактериальным препаратам.

**Цель исследования** — оценить этиологическую структуру острых и хронических бактериальных поражений рото- и носоглотки у детей г. Казани; определить устойчивость выделенных штаммов бактерий к антибиотикам (в случае острых тонзиллитов), антисептикам и бактериофагам (при хронических аденоидитах).

#### Материал и методы

Проанализированы результаты 350 microbiological исследований отделяемого из рото- и носоглотки детей в возрасте от 1 года до 14 лет, в т.ч. 272 — при острых тонзиллитах и 78 при хронических аденоидитах. Исследования проводились в бактериологических лабораториях ГАУЗ РКИБ им. проф. А.Ф. Агафонова и ФБУН «Казанский НИИЭМ» Роспотребнадзора. При изучении качественного и количественного состава выделенной микрофлоры использовали культурально-биохимический метод. Оценку чувствительности к антибиотикам и бактериофагам проводили диско-диффузионным методом.

#### Результаты

В большинстве случаев из зева детей, больных острым тонзиллитом, выделяли БГСА (45,2%, 123/272), в т.ч. в ассоциации с золотистыми стафилококками (11,8%, 32/272), грибами рода *Candida* (4%, 11/272) и грамотрицательными энтеробак-

териями (2,6%, 7/272). В монокультуре высевали *S.aureus* (18%, 49/272), *Str.pneumonia* (1,8%, 5/272), *Ps.aeruginosa* (1,5%, 4/272), представителей семейства *Enterobacteriaceae* (5,1%, 14/272), грибы рода *Candida* (4,4%, 12/272). Следует отметить, что по мнению некоторых зарубежных экспертов, эти микроорганизмы (за исключением БГСА) не являются причиной развития острых тонзиллитов, находясь в ротоглотке ребенка транзитивно и не вызывая клинически выраженной симптоматики [1, 13]. Поэтому такие пациенты в антибактериальной терапии не нуждаются [1]. У 23,9% (65/272) детей с ОТ выделить диагностически значимую микрофлору из зева не удалось.

В рамках проведенного исследования наблюдали 45 детей с клиникой инфекционного мононуклеоза (ИМН), обусловленного ВЭБ (подтвержденным лабораторно). Бактериологическое исследование отделяемого из ротоглотки показало, что в большинстве случаев клиника ИМН была обусловлена вирусно-бактериальной микст-инфекцией — ассоциацией вируса Эпштейна — Барр и БГСА (57,8%, 26/45). У 24,4% детей (11/45) микрофлоры из зева не выделили. В единичных случаях высевали грибы рода *Candida* (4 случая), золотистый стафилококк и энтеробактерии (по 2 случая).

Чувствительность БГСА определяли к 10 антибиотикам. Результаты представлены в таблице 1.

В целом полученные нами данные совпадают с представленными в литературе [14]. Обращает на себя внимание высокая частота пенициллинрезистентных штаммов стрептококков. Треть выделенных БГСА оказались нечувствительны к азитромицину и половина — к бисептолу, высокая резистентность возбудителей бактериальных ангин и к цефтриаксону.

Несколько отличается микробный пейзаж при хронической патологии ЛОР-органов. Речь идет о хронических аденоидитах у детей. Анализ бактериологического исследования отделяемого с поверхности носоглоточных миндалин показал, что бактерии в монокультуре выделялись лишь у 29,5% (23/78) пациентов, у 70,5% (55/78) пациентов флора была представлена бактериальными или бактериально-грибковыми ассоциациями. Нормальная микрофлора носоглотки констатирована лишь у

1 ребенка и представлена *Str.viridans*. Данные приведены в таблице 2.

По нашим данным, наиболее часто выделяемым патогеном из носоглотки в монокультуре и составе ассоциаций является БГСА (*Str.pyogenes*). Его выделяли у 82% (64/78) пациентов. Второе место по частоте выделения при хронических аденоидитах занимает *S.aureus* — 69,2% (54/78).

В отечественной литературе есть единичные работы, посвященные изучению роли микотической инфекции в развитии хронического аденоидита [15]. Согласно нашим исследованиям в составе ассоциаций часто обнаруживались грибы рода *Candida* — у 25,6% (20/78) пациентов.

Лишь у 6 пациентов выделены *Str.pneumonia* (7,7%), у 2 (2,6%) — *H.influenzae* и у 1 (1,3%) — *Moraxella catarrhalis*, что, в целом, отличается от данных, представленных в литературе. У выделенных штаммов определена чувствительность к бактериофагам (табл. 3).

Как видно из таблицы, практически все штаммы *S.aureus* чувствительны к стафилококковому бактериофагу, 16 из 32 штаммов чувствительны к пиобактериофагу. Несколько хуже ситуация с пиогенным стрептококком. Лишь 12 из 29 штаммов БГСА оказались чувствительны к пиобактериофагу, что составило всего 41,4%. Пневмококк во всех случаях был чувствителен к пиобактериофагу, но количество наблюдений было небольшим.

Проведен анализ чувствительности основных возбудителей хронических аденоидитов к антисептикам (табл. 4). И стафилококки, и стрептококки были чувствительны к гексоралу, хлоргексидину, октенисепту, мирамистину. В отношении *Candida* высоко активны такие антисептики, как хлоргексидин, октенисепт и мирамистин. Диоксидин показал свою невысокую активность во всех исследуемых группах и широко использоваться в качестве эмпирической монотерапии не должен.

### Обсуждение и выводы

Микрофлора, выделенная из носоглотки при острой и хронической аденоидитной патологии у детей несколько различается как по количеству, так и по качественному составу. Среди бактериальных возбудителей острых тонзиллитов

**Таблица 1**

**Антибиотикочувствительность β-гемолитических стрептококков группы А, выделенных из ротоглотки детей, госпитализированных в инфекционный стационар г. Казани с острым тонзиллитом, (%), n=39**

Антибиотик/Штамм	Чувствительный	Умеренно чувствительный	Резистентный
Пенициллин	76,7%	6,7%	16,6%
Ампициллин	78,6%	11,4%	10%
Амоксицилав	85,3%	-	14,7%
Цефтриаксон	80%	3,6%	16,4%
Азитромицин	64,3%	3,6%	32,1%
Клиндамицин	76%	4%	20%
Ванкомицин	100%	-	-
Линезолид	100%	-	-
Ципрофлоксацин	81,1%	10,8%	8,1%
Триметоприм/Сульфаметоксазол	41,7%	8,3%	50%



Таблица 2.

Этиологическая структура хронических аденоидитов у детей г. Казани

Микроорганизмы	Абсолютное число	%
БГСА	14	17,9
<i>S.aureus</i>	7	8,9
<i>Str.pneumoniae</i>	1	1,3
<i>Str.viridans</i>	1	1,3
<i>S.aureus</i> + БГСА	20	25,6
<i>S.aureus</i> + БГСА + <i>Candida spp.</i>	17	21,7
<i>S.aureus</i> + БГСА + <i>Klebsiella spp.</i>	2	2,6
<i>S.aureus</i> + <i>Candida spp.</i>	1	1,3
<i>S.aureus</i> + <i>Ps.aeruginosa</i>	1	1,3
<i>S.aureus</i> + БГСА + <i>E.coli</i> + <i>Candida spp.</i>	1	1,3
<i>S.aureus</i> + БГСА + <i>Str.pneumoniae</i>	2	2,6
<i>S.aureus</i> + БГСА + <i>Ps.aeruginosa</i>	1	1,3
<i>S.aureus</i> + <i>H.influenzae</i>	2	2,6
БГСА + <i>Enterobacter spp.</i>	1	1,3
БГСА + <i>S.haemolyticus</i>	1	1,3
БГСА + <i>Klebsiella spp.</i> + <i>E.coli</i>	2	2,6
БГСА + <i>Str.pneumoniae</i>	2	2,6
<i>Str.pneumoniae</i> + <i>Moraxella catarrhalis</i>	1	1,3
БГСА + <i>Candida spp.</i>	1	1,3
Всего	78	100

преобладают БГСА, но частота их регистрации среди всех выделенных бактериальных культур ниже, чем при хронических аденоидитах (59,4%, 123/207 случаев против 80,8%, 63/78 соответственно). На втором месте по частоте изоляции и в том и другом случае — золотистые стафилококки. Здесь нами также получены схожие закономерности: частота выделения *S.aureus* при ОТ составила 39,1%, 81/207, а при хронических аденоидитах — 69,2%, 54/78. Обращает на себя внимание большая при хронической аденоидитной патологии частота изоляции грибов рода *Candida* (у 25,6%, 20/78 больных с хроническим аденоидитом и у 11,1%, 23/207 с острым тонзиллитом) и, что, на наш взгляд, более значимо с клинической точки зрения (рецидивирующее течение, сложность выбора терапии, менее благоприятный прогноз и т.д.) ассоциаций возбудителей (у 70,5%, 55/78 — при хронических аденоидитах против 25,1%, 52/207 — при острых ангилах). Одинаково часто, независимо от сроков начала болезни, при бактериологических исследованиях смывов с пораженных поверхностей выделяли представителей семейства *Enterobacteriaceae* — в 11,5-12,6% случаев.

Терапия как острых, так и хронических аденоидитов у детей не унифицирована и должна назначаться индивидуально с учетом клинических особенностей, сезонности заболевания (актуально для острой патологии), возраста больных, данных бактериологического исследования и т.д.

Этиотропная антибактериальная терапия, согласно современным рекомендациям, показана только при острых ангилах, обусловленных БГСА [1-3, 5,

6, 16, 17]. В первую очередь, речь идет о детях от 3-х до 15-ти лет, поскольку именно в этой возрастной группе вероятность развития вторичных форм стрептококковой (СГА-) инфекции (негнойные заболевания с аутоиммунным механизмом развития, *PANDAS*-синдром) наиболее велика [1-3, 16, 17]. Стрептококковую природу острого тонзиллита уточняют общепринятыми методами: бактериологическое исследование отделяемого носоглотки, экспресс-идентификация СГА-инфекции (Стрептатест), серодиагностика и т.д. [2, 6, 17]. При отсутствии возможности лабораторной диагностики, возможно использование клинических критериев *R.M. Centor*, 1981 и шкалы *W.J. McIsaac*, 2000, определяющих вероятность развития БГСА-тонзиллита [2, 18]. К клиническим маркерам острого бактериального тонзиллита относят: наличие налетов на миндалинах, увеличение и болезненность передних шейных лимфатических узлов, лихорадка выше 38°C, отсутствие кашля. При наличии всех перечисленных признаков вероятность стрептококковой этиологии острой ангины превышает 60%, что в большинстве случаев решает вопрос необходимости назначения антибактериальной терапии.

В качестве стартового антибиотика и в нашей стране и за рубежом эксперты рекомендуют использовать пенициллин [14, 19]. Считается, что чувствительность БГСА к нему достаточно высока. Результаты нашего исследования несколько отличаются от представленных в литературе. Так, чувствительность к пенициллину, ампициллину и амоксициклаву у выделенных БГСА не превышала 85%, что, на сегодняшний день, делает пробле-

Таблица 3.

**Чувствительность основных бактериальных возбудителей хронических аденоидитов у детей г. Казани к бактериофагам**

Микроорганизмы	Стафилококковый бактериофаг		Пиобактериофаг	
	S*	R	S	R
<i>S. aureus</i> (n=32)	31 (96,9%)	1 (3,1%)	16 (50%)	16 (50%)
<i>БГСА</i> (n=29)	-	-	12 (41,4%)	17 (58,6%)
<i>Str.pneumoniae</i> (n=6)	-	-	6 (100%)	0

Примечание: \* — S — чувствительный, R — резистентный

Таблица 4.

**Чувствительность основных бактериальных возбудителей хронических аденоидитов у детей г. Казани к антисептикам**

Возбудитель	Гексорал		Хлоргексидин		Октенисепт		Диоксидин		Мирамистин	
	S	R	S	R	S	R	S	R	S	R
<i>S.aureus</i> (n=32), аб.ч.	32	-	32	-	32	-	14	18	32	-
%	100	-	100	-	100	-	43,7	56,3	100	-
<i>БГСА</i> (n=29), аб.ч.	29	-	29	-	29	-	25	4	29	-
%	100	-	100	-	100	-	86,2	13,8	100	-
<i>Str. pneumoniae</i> (n=6), аб.ч.	6	-	6	-	6	-	5	1	6	-
%	100	-	100	-	100	-	83,3	16,7	100	-
<i>Candida spp.</i> (n=6), аб.ч.	1	5	6	-	6	-	-	6	6	-
%	16,7	83,3	100	-	100	-	-	100	100	-

Примечание: \* — S — чувствительный, R — резистентный

матичным эмпирическое назначение этой группы препаратов. Возможно, делать какие-то серьезные выводы при небольшом количестве наблюдений не целесообразно, но наметившиеся тенденции заставляют задуматься о необходимости проведения полноценных многоцентровых исследований для мониторингирования ситуации. Половина выделенных штаммов БГСА была резистентна к триметоприму-сульфаметоксазолу, а чувствительность к ванкомицину и линезолиду была абсолютной.

Длительность антибактериальной терапии, по мнению экспертов, должна составлять не менее 10 дней, что с большим успехом позволяет элиминировать микроорганизм из носоглотки ребенка [2, 14].

Иные подходы должны использоваться в терапии хронических аденоидитов. Антибактериальные препараты в данном случае не показаны. При выборе местного лечения хронического аденоидита следует учитывать высокую эффективность современных антисептических препаратов (что подтвердили наши исследования), как в отношении бактериальной, так и грибковой флоры.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Druz J.E. Sore throat in children and adolescents: Symptomatic treatment // [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)
2. Wald E.R. Approach to diagnosis of acute infectious pharyngitis in children and adolescents // [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)
3. Таточенко В.К., Бакрадзе М.Д., Дарманян А.С. Острые тонзиллиты в детском возрасте: диагностика и лечение // Фарматека. — 2009. — №14. — С. 65-69.

4. Shaikh N., Leonard E., Martin J.M. Prevalence of streptococcal pharyngitis and streptococcal carriage in children: a meta-analysis // *Pediatrics*. — 2010. — №126. — P. 557-64.

5. Локшина Э.Э., Зайцева О.В. Новые подходы в терапии рецидивирующих респираторных инфекций у детей // *Consilium medicum*, приложение «Педиатрия». — 2009. — №4. — С. 20-24.

6. Клинические рекомендации по диагностике и лечению острых респираторных заболеваний (ОРЗ); лечению пневмонии у детей / Союз педиатров России и Ассоциация медицинских обществ по качеству. Главный редактор академик РАМН и РАН А.А. Баранов // [https://www.rosminzdrav.ru/system/attachments/attach/000/018/677/original/Клинические\\_рекомендации.pdf?1390808797](https://www.rosminzdrav.ru/system/attachments/attach/000/018/677/original/Клинические_рекомендации.pdf?1390808797)

7. Нестерова А.А., Нестерова К.И., Соловьева Т.Д. и др. Влияние бактериальных иммуномодуляторов на микробиоту носоглотки у детей с хроническими аденоидитами // *Российская ринология*. — 2014. — №2. — С. 42-43.

8. Brook I., Shah K. Bacteriology of adenoids and tonsils in children with recurrent adenotonsillitis // *Annals of Otolaryngology and Laryngology*. — 2001. — №110. — P. 844-8.

9. Nistico L., Kreft R., Gieseke A. et al. Adenoid Reservoir for Pathogenic Biofilm Bacteria // *J. Clin. Microbiol.* — 2011. — №47 (4). — P. 1411-1420.

10. Lin C.D., Tsai M.N., Lin C.W. et al. Association of adenoid hyperplasia and bacterial biofilm formation in children with adenoiditis in Taiwan // *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* — 2012. — №269 (2). — P. 503-11.

11. Emaneini M., Khoramrooz S.S., Taherikalani M. et al. Molecular characterization of *Staphylococcus aureus* isolated from children with adenoid hypertrophy: Emergence of new spa types t7685 and t7692 // *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* — 2011. — №75 (11). — P. 1446-49.

12. Карпова Е.П., Тулупов Д.А., Завикторина Т.Г. Изменение микрофлоры глоточной миндалины у детей с хроническим аденоидитом, ассоциированным с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) // *Российская ринология*. — 2009. — №2. — С. 61.



13. Feder H.M. Acute pharyngitis: fitting the drug to the bug // Contemp. Pediatr. — 2001. — №18. — С. 41-59.

14. Pichichero M.E. Treatment and prevention of streptococcal tonsillopharyngitis // www.uptodate.com

15. Мачулин А.И., Кунельская В.Я. Влияние распространенности микобиоты у детей с хроническим аденоидитом // В кн.: Успехи медицинской микологии. — Т. 10. — М.: Национальная академия микологии, 2007. — С. 179-181.

16. Солдатский Ю.Л. Возможности современных макролидов в лечении тонзиллита в детском возрасте // Лечащий врач: Журнал для профессионалов в медицине. — 2012. — №8. — С. 32-36.

17. Постановление Главного государственного санитарного вра-

ча Российской Федерации от 18 декабря 2013 г. N 66 г. Москва от «Об утверждении СП 3.1.2.3149-13. Профилактика стрептококковой (группы А) инфекции» // Российская газета - Федеральный выпуск № 6364 (92) // <http://rg.ru/2014/04/23/sanpin-dok.html>

18. Овчинников А.Ю., Панякина М.А., Хон Е.М. и др. Современные представления о лечении больных ангиной // Современный журнал поликлинического врача iDoctor. — 2015. — №2 (31). — С. 24-27.

19. Страчунский Л.С., Каманин Е.И., Тарасов А.А. Влияние антибиотикорезистентности на выбор антимикробных препаратов в оториноларингологии // Consilium Medicum. — 2002. — №8. — С. 352-357.

## НОВОЕ В МЕДИЦИНЕ. ИНТЕРЕСНЫЕ ФАКТЫ

### В ЧИКАГО ИСПЫТЫВАЮТ НОВЫЙ МЕТОД ТЕРАПИИ БОЛЕЗНЕЙ ЛЕГКИХ

В Northwestern Memorial Hospital (Чикаго, США) проходят первые клинические испытания нового метода, позволяющего улучшить состояние и качество жизни пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) и эмфиземой легких, сообщается в пресс-релизе больницы. Как ожидается, имплантация в пораженные участки органа металлических спиралей позволит эффективно заменить показанную при этих заболеваниях обширную полостную операцию по уменьшению объема легких. Пульмонологи из Northwestern Memorial Hospital предложили заменить удаление тканей менее инвазивной процедурой – вживлением в пораженные участки сжимающих их металлических спиралей. Результаты такой процедуры аналогичны оперативному вмешательству, но без сопровождающих его рисков. Клинические испытания методики получили одобрения Управления по продуктам и лекарствам США (FDA). Как сообщается, 10 металлических спиралей в апреле 2013 года были имплантированы в левое, а в августе – в правое легкое первого участника испытаний, страдающего ХОБЛ и эмфиземой 58-летнего Кейта Брауна (Keith Brown). «Когда я проснулся после второй процедуры, я сразу же почувствовал себя намного лучше, чем до нее, – цитирует пресс-релиз Брауна, который прежде не мог подняться на несколько ступенек лестницы. – Улучшение было столь значительно, что спустя несколько дней я уже скакал, как двухлетний». Northwestern Memorial Hospital собирается продолжить испытания метода и набирает новых участников.

Источник: Medportal.ru

УДК 616.992:579.567.7

**С.А. ЛИСОВСКАЯ, Е.В. ХАЛДЕЕВА**

Казанский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии Роспотребнадзора, 420015, г. Казань, ул. Большая Красная, д. 67

## Грибы рода *Fusarium* как потенциально патогенные виды микроорганизмов

**Лисовская Светлана Анатольевна** — кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории микологии, тел. (843) 236–56–59, e-mail: S\_Lisovskaya@mail.ru

**Халдеева Елена Владимировна** — кандидат химических наук, заведующая лабораторией микологии, тел. (843) 236–56–59, e-mail: mycology-kazan@yandex.ru

Проведен анализ патогенной активности различных видов *Fusarium* spp. Изучены адгезивные свойства штаммов *Fusarium oxysporum*, *Fusarium solani* музейных и клинических (выделенных от больных) с помощью ранее разработанной модели на основе нитроцеллюлозной пленки с иммобилизованным гемоглобином. Определена ростовая активность 5 штаммов с использованием различных сред. Установлено, что микроконидии обладают адгезивной активностью. Выявлено активное образование ростовых трубок всеми видами грибов рода *Fusarium* на нитроцеллюлозной пленке с иммобилизованным гемоглобином. Полученные данные позволяют предположить, что грибы рода *Fusarium* могут играть определенную роль в патогенезе заболевания.

**Ключевые слова:** *Fusarium* spp., микромицеты, патогенность, адгезия, микроконидии.

**S.A. LISOVSKAYA, E.V.KHALDEEVA**

Kazan Research Institute of Epidemiology and Microbiology of the Russian Agency for Consumer Supervision, 67 Bolshaya Krasnaya Str., Kazan, Russian Federation, 420015

## Micromycetes of *Fusarium* species as potentially pathogenic microorganisms

**Lisovskaya S.A.** — Cand. Biol. Sc., Leading Researcher of Mycology Laboratory, tel. (843) 236–56–59, e-mail: S\_Lisovskaya@mail.ru

**Khaldeeva E.V.** — Cand. Chem. Sc., Head of Mycology Laboratory, tel. (843) 236–56–59, e-mail: mycology-kazan@yandex.ru

Analysis of pathogenic activity of different species of *Fusarium* spp. was carried out. Adhesive properties of standard and clinical strains of *Fusarium oxysporum*, *Fusarium solani* were tested with the previously developed model based on nitrate cellulose film with immobilized hemoglobin. The growth activity of 5 strains was determined using various media. It was shown that microconidia demonstrated adhesive activity. All *Fusarium* species actively formed growth tubes on the nitrate cellulose film with immobilized hemoglobin. The obtained results make it possible to assume participation of *Fusarium* spp. in the disease pathogenesis.

**Key words:** *Fusarium* spp., micromycetes, pathogenity, adhesion, microconidia.

Повсеместное распространение микроскопических грибов в окружающей среде обуславливает постоянный контакт человека с микромицетами. Высокий уровень антропогенных воздействий, часто способствующий накоплению в окружающей среде вредных плесеней и увеличению количества больных иммунодефицитом, наиболее восприимчивых к возбудителям вторичных микозов, может способствовать увеличению риска заражения грибковыми инфекциями. Так, в последнее время увеличивается число регистрируемых случаев вторичных микозов, вызванных видами, ранее остававшимися в тени,

относящихся к оппортунистическим — потенциально патогенным видам из-за лабильных свойств [1]. Среди них есть и достаточно выраженные патогенные формы микромицетов, виды, способные поражать ослабленные организмы, и, наконец, сапрофиты, живущие на растительных остатках, в почве и на отмерших частях растений.

Грибы рода *Fusarium* обладают большим разнообразием ферментов, что позволяет им использовать в качестве субстрата различные органические соединения. Они способны, с одной стороны, длительно сохраняться и развиваться во внешней



среде, а с другой, вызывать тяжелые формы заболеваний различных организмов. Большинство представителей грибов рода *Fusarium* являются фитопатогенами, однако известны *Fusarium spp.*, паразитирующие на насекомых, а также вызывающие микозы и токсикозы человека и теплокровных животных [2, 3]. В последнее время в литературе появляется все больше сведений о клинических и эпидемиологических аспектах инфекции, вызванных *Fusarium spp.* [4].

Наиболее часто причиной заражения оппортунистическими видами грибов во внешней среде является вдыхание спор грибов, а в случае повреждения кожных покровов — занос в раны инфекции, причем часто из почвы. У человека и теплокровных животных грибы рода *Fusarium* наиболее часто колонизируют ногти, кожу, роговицу глаза и легкие. *Fusarium spp.* могут быть причиной аллергических состояний у лиц, вдыхающих загрязненный конидиями и спорами воздух, например, риниты, бронхиальная астма. Неинвазивно обитающие в параназальных полостях они способны провоцировать аллергические грибковые синуситы. В то же время у *Fusarium spp.*, в отличие от многих признанных патогенных грибов, имеется необычная способность продуцировать в тканях человека особые морфологические формы: конидии и торулоидные гифы, способные проникать в кровоток и приводить к диссеминации процесса [5]. Такие одноклеточные формы легко циркулируют в кровотоке.

В настоящее время остается не ясным вопрос: могут ли грибы рода *Fusarium* самостоятельно вызывать микозы или они инфицируют органы человека вторично, например, на фоне заболевания неинфекционной природы. В связи с этим, **целью нашей работы** было изучение факторов патогенности грибов рода *Fusarium*, и оценка частоты встречаемости их в микробиологических посевах, от пациентов, обратившихся в микологическую лабораторию Казанского НИИ эпидемиологии и микробиологии.

### Материал и методы

В исследовании использовали клинические штаммы (*Fusarium oxysporum*, *Fusarium solani*), выделенные от пациентов, находящихся на амбулаторном лечении, и музейные штаммы, полученные из Всероссийской коллекции *F. oxysporum* ВКМ- F-1182 и *F. solani* ВКМ- F-819.

Материал для выделения изолятов грибов брали от больных с помощью стерильного ватного тампона с последующим смывом стерильной водой по периметру наиболее свежих поражений. Затем тампон помещали в пробирку с 2 мл стерильной воды. Поверхностное культивирование проводили на агаризованных средах: стандартной среде Чапека, стандартной среде Сабуро и модифицированной среде Сабуро с добавлением гидролизат казеина. Выращивание проводили при  $+30\pm 2^\circ\text{C}$  в течение 6-9 суток. Идентификацию выделенных штаммов грибов проводили по основным принятым микроскопическим и биохимическим критериям [6, 7].

Определение адгезивных свойств выделенных штаммов *Fusarium spp.* проводилось на ранее разработанной авторами модели адгезии клеток гриба на нитроцеллюлозную пленку. Пленку площадью  $7\text{ см}^2$  инкубировали при температуре  $30^\circ\text{C}$  с 3 мл суспензии спор гриба в 0,1М фосфатном буфере в течение 1 суток. Определение уровня адгезии проводили по разнице начальной и конечной оптиче-

ской плотности суспензии клеток при длине волны 540 нм, а также прямым подсчетом клеток в суспензии с помощью микроскопа Микмед-6 при увеличении  $10\times 20$ , подсчитывали не менее 10 полей зрения.

Определение скорости роста мицелия грибов и прорастания микроконидий проводили на нитроцеллюлозной пленке с иммобилизованным гемоглобином и в его отсутствии. Густота посевной взвеси — приблизительно 100 спор на пленку. Инкубирование проводили в течение 1-4 суток при температуре  $30^\circ\text{C}$ . Скорость прорастания микроконидий определяли временем достижения ростовой трубкой первого ветвления и числом ростковых трубок (в процентах; на основании изучения не менее чем 100 спор).

### Результаты и обсуждения

Результаты обследования пациентов, обратившихся в лабораторию микологии КНИИЭМ, показывают, что грибы рода *Fusarium* наиболее часто обнаруживаются в микробиологических посевах поздней весной и ранней осенью. Это связано с хорошим ростом этих грибов во влажных условиях и распространением их конидий ветром и осадками [1]. Частота обнаружения грибов рода *Fusarium* в организме человека за период 2010-2015 гг. составила, по данным наших исследований, около 7% (рис. 1). Грибы рода *Fusarium* более чем в 95% случаев высевались у больных с кожных покровов, и менее 5% приходилось на долю слизистых носа, роговицу глаза и слухового прохода. Однако, только в восьми случаях обсемененность грибами *Fusarium spp.* составила более  $1\times 10^4$  КОЕ/мл. Причем, в пяти случаях заражения, у больных был поставлен диагноз атопический дерматит с хроническим течением заболевания и в двух случаях — микоз кожи. Длительное нарушение как общего, так и местного иммунитета, сопровождающее данные хронические заболевания кожи, способствует расширенной колонизации условно-патогенной микрофлорой, в том числе грибами рода *Fusarium*.

Необходимо отметить, что данные микромицеты в 96% случаев в микробиологических посевах от больных высевались совместно с другими видами грибов. Наиболее часто, в 73% случаев *Fusarium spp.* встречался в ассоциациях с *C. albicans*.

Для исследования патогенности данных микромицетов нами были отобраны три клинических и два музейных штамма *Fusarium spp.* Группу клинических штаммов составили два штамма *F. solani* (№3, 4) и один штамм *F. oxysporum* (№5), при выделении которых учитывались клинические проявления микотического заболевания и выявление *Fusarium spp.* в количестве, превышающем  $10^4$  КОЕ/мл. Группу музейных штаммов составили два штамма: *F. oxysporum* (№1), *F. solani* (№2).

С целью описания морфологии колоний и характера роста культур, грибы выращивали на различных твердых средах. Наилучший рост на твердых средах на четвертый день культивирования наблюдался у клинических штаммов на модифицированной среде Сабуро с добавлением гидролизат казеина, по сравнению с общепринятой для выделения данных видов грибов средой Чапека (рис. 2). Изоляты характеризовались обильным ростом мицелия, в том числе воздушного, происходило образование большого количества репродуктивных структур: макро- и микроконидий. Музейные штаммы на данной среде достигали таких же размеров только к шестым суткам. По-видимому, это связа-

Рисунок 1.

Частота встречаемости потенциально патогенных плесневых грибов в микологических посевах за период 2010-2015 гг.

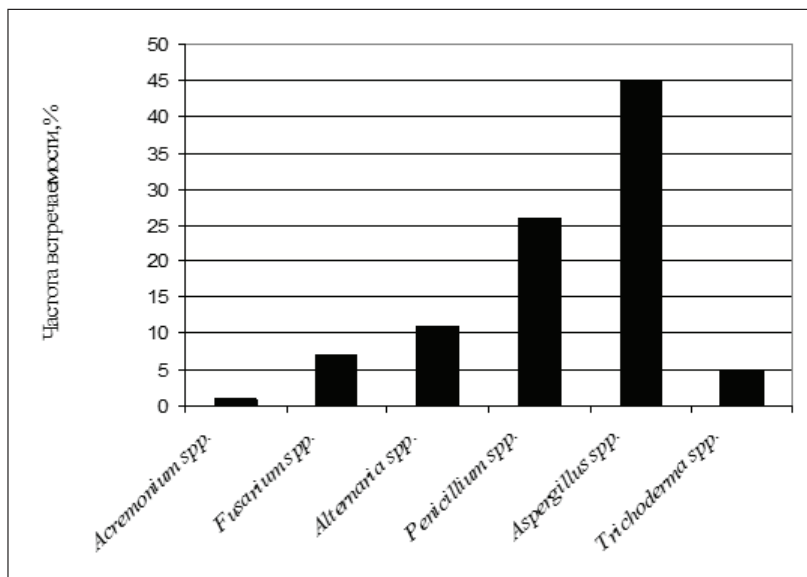
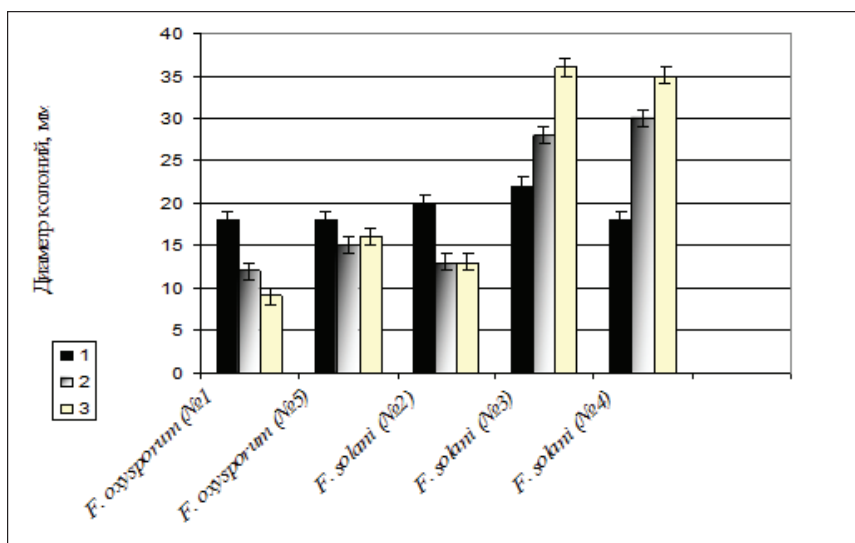


Рисунок 2.

Диаметр колоний изолятов *Fusarium* на различных твердых средах на четвертый день культивирования



Примечание: 1 — стандартная среда Чапека; 2 — стандартная среда Сабуро; 3 — модифицированная среда Сабуро с добавлением гидролизат казеина

но с использованием различных источников азота в этих средах. В первом случае — это органический источник — казеин, для его использования в своем метаболизме грибу требуется выработка специфических ферментов, в частности, протеаз. Во втором — минеральный — нитрат натрия, он более доступен и быстрее метаболизируется мицелиальными грибами. Можно предположить, что клинические штаммы обладали набором необходимых протеаз. Известно, что секретируемые грибами протеазы участвуют в разнообразных формах патогенеза, например инвазии.

Потенциальную патогенность принято характеризовать наличием и проявлением факторов патогенности, основанных на физиологических особенностях грибковой клетки и характере ее взаимодействия с макроорганизмом, которые способствуют закреплению гриба в организме и раз-

витию заболевания. Известно, что любой инфекционный процесс начинается с адгезии возбудителя на клетках-мишенях. Адгезивность является одним из основных факторов, определяющих поведение микроорганизмов в биоценозах, и она же определяет способность гетеротрофных микроорганизмов переходить к паразитическому образу существования [8]. Поэтому, нами были изучены адгезивные свойства штаммов грибов *Fusarium spp.*, выделенных с поверхности кожи у больных atopическим дерматитом.

В изучении адгезивной активности штаммов использовали микроконидии, несмотря на то, что в морфологическом отношении они менее дифференцированы, чем макроконидии, но играют ключевую роль в распространении вида и заселении субстрата.

Изучение выделенных микроконидий у штаммов *Fusarium spp.* выявило значительные отличия в их



Таблица 1.

Адгезивная активность микроконидий штаммов *Fusarium spp.* (n=5, p=0,95)

Исследуемые виды грибов	Принадлежность штамма	Средний уровень адгезии микроконидий, %
<i>F. oxysporum</i> (№1)	Музейный штамм	8,6±0,1
<i>F. oxysporum</i> (№5)	Клинический штамм	9,0±0,2
<i>F. solani</i> (№2)	Музейный штамм	16,8±0,2
<i>F. solani</i> (№3)	Клинический штамм	17,6±0,1
<i>F. solani</i> (№4)	Клинический штамм	17,0±0,1

Таблица 2.

Скорость прорастания микроконидий *Fusarium spp.*

Виды грибов	Образование ростковой трубки, время (час)							
	Нитроцеллюлозная пленка в отсутствие гемоглобина				Нитроцеллюлозная пленка с иммобилизованным гемоглобином			
	3	6	18	24	3	6	18	24
<i>F. solani</i> №2	-	-	+	++	-	++	++	+++
<i>F. oxysporum</i> №1	-	-	+/-	+	-	-	++	++

Примечание: (-) — при осмотре под микроскопом отсутствуют внешние морфологические изменения; (+) — при осмотре под микроскопом видно слабое развитие < 10%; (++) — при осмотре под микроскопом видно развитие от 25 до 50%; (+++) — при осмотре под микроскопом видно развитие > 50%

адгезивных свойствах, связанных с видовой принадлежностью штаммов. Тестирование адгезивных свойств микроконидий грибов *Fusarium spp.*, клинических и музейных штаммов показало значительно более высокий (почти в 2 раза) уровень адгезии у вида *F. solani*, по сравнению с *F. oxysporum* (табл. 1), что позволило выявить достоверные отличия между изученными видами. Таким образом, адгезивная активность микроконидий, по-видимому, является видовым атрибутом грибов рода *Fusarium*. Отсутствие отличий в адгезивной активности микроконидий у штаммов одного вида, но выделенных с различных источников, можно объяснить лишь тем, что каждый отдельный вид грибов рода имеет свои определенные особенности в структуре поверхности спор, участвующих в процессе сохранения и размножения вида.

В ходе эксперимента было замечено, что при использовании в качестве лиганда белка гемоглобина, увеличивается количество ростковых трубок у микроконидий всех видов грибов *Fusarium spp.* Выявлено активное обрастание нитроцеллюлозной пленки с иммобилизованным гемоглобином всеми видами грибов рода *Fusarium*, по сравнению с ростом данных грибов на нитроцеллюлозной пленке, в отсутствие гемоглобина, где количество ростковых трубок было в 3-5 раз меньше. Время появления первой ростковой трубки для разных видов было различно. Так, у грибов *F. solani* ее появление отмечено в первые шесть часов, а полное прорастание спор завершилось на вторые сутки опыта, тогда как у штаммов *F. oxysporum* первые ростковые трубки появились только к концу первых суток (табл. 2).

Проведенные исследования показали наличие патогенных свойств у грибов рода *Fusarium*. Выявлены статистически достоверные отличия адгезивных свойств и интенсивности прорастания различных видов *Fusarium*. Полученные данные подтверждают наличие среди грибов рода *Fusarium* видов с

более выраженными патогенными свойствами, что подчеркивает значимость видовой идентификации гриба. Кроме того, в ходе исследования отмечалось проявление агрессии грибов к белкам макроорганизма.

Таким образом, на основании полученных данных, можно предположить, что грибы рода *Fusarium* могут играть определенную роль в патогенезе заболеваний. Присутствие данных микромицетов в микробиологическом посеве необходимо учитывать врачам-клиницистам для прогнозирования микотических осложнений у больных, особенно при наличии выраженных нарушений кожного покрова, например, при atopическом дерматите.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Марфенина О.Е., Фомичева Г.М. Потенциальные патогенные мицелиальные грибы в среде обитания человека. Современные тенденции // Микология сегодня / Под ред. Ю.Т. Дьякова, Ю.В. Сергеева. — М.: Национальная академия микологии, 2007. — Т. 1. — С. 235-266.
2. Дьяков Ю.Т., Шнырева А.В., Сергеев А.Ю. Введение в генетику грибов: Учеб. пособие для студ. высш. учеб. Заведений. — М.: Издательский центр «Академия», 2005. — 304 с.
3. Kantarcioglu A.S. A dark strain in the *Fusarium solani* species complex isolated from primary subcutaneous sporotrichoid lesions associated with traumatic inoculation via a rose bush thorn / A.S. Kantarcioglu, R.C. Summerbell, D.A. Sutton et al. // Med. Mycol. — 2009. — Vol. 30. — P. 1-7.
4. Блинов Н.П., Васильева Н.В. Основные итоги 15-го конгресса международного общества медицинских и ветеринарных микологов (ISHAM), США // Проблемы медицинской микологии. — 2003. — Т. 5, №4. — С. 45-59.
5. Аравийский Р.А., Климо Н.Н., Васильева Н.В. Диагностика микозов. — СПб: Издательский дом СПбМАПО, 2004. — 186 с.
6. Дудка И.А., Вассер С.П. Методы экспериментальной микологии. Справочник. — Киев: Наукова думка, 1982. — 550 с.
7. Саттон Д. Определитель патогенных и условнопатогенных грибов / Д. Саттон, А. Фотергилл, М. Ринальди. — М.: Мир, 2001. — 486 с.
8. Буркутбаева Т.Н., Фохридина Л.И., Тастанбекова Л.К. Свойства плесневых грибов, выделенных от больных с микозами ЛОР-органов // Проблемы медицинской микологии. — 2006. — Т. 8, №1. — С. 37-39.

УДК 616.5-002

**А.Ф. ШАМСУТДИНОВ<sup>1,3</sup>, Ю.А. ТЮРИН<sup>1,2</sup>, Л.Т. БАЯЗИТОВА<sup>1</sup>, А.А. РИЗВАНОВ<sup>3</sup>, А.А. ШАРИФУЛЛИНА<sup>1</sup>**<sup>1</sup>Казанский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии Роспотребнадзора, 420025, г. Казань, ул. Большая Красная, д. 67<sup>2</sup>Казанский государственный медицинский университет, 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49<sup>3</sup>Казанский (Приволжский) федеральный университет, 420008, г. Казань, ул. Кремлевская, д. 18

## Распространенность токсигенных штаммов *Staphylococcus aureus* при атопическом дерматите

**Шамсутдинов Антон Феликсович** — научный сотрудник, аспирант кафедры микробиологии Института фундаментальной медицины и биологии КФУ, тел. (843) 236-56-59, e-mail: shamsutdinov2006@yandex.ru

**Тюрин Юрий Александрович** — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник, заведующий лабораторией иммунологии и разработки аллергенов КНИИЭМ, ассистент кафедры биохимии КФУ, тел. (843) 238-99-79, e-mail: immunolab@yandex.ru

**Баязитова Лира Табрисовна** — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник, заведующая лабораторией микробиологии КНИИЭМ, тел. (843) 236-67-91, e-mail: bajalt@mail.ru

**Ризванов Альберт Анатольевич** — доктор биологических наук, главный научный сотрудник, профессор кафедры генетики Института фундаментальной медицины и биологии, заведующий отделом поисковых исследований НОЦ фармацевтики КФУ, тел. (843) 233-78-98, e-mail: rizvanov@gmail.com

**Шарифуллина Алсу Акрамовна** — кандидат медицинских наук, врач аллерголог-иммунолог поликлиники КНИИЭМ, тел. (843) 236-56-59, e-mail: kniem@mail.ru

У 45 больных с различными формами атопического дерматита изучена трансформация кожной микрофлоры при развитии атопического дерматита и токсигенность штаммов *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), выделенных при различных формах этого заболевания. Контрольная группа состояла из 26 здоровых лиц. Штаммы культивировали на элективных питательных средах. Идентификацию выделенных штаммов осуществляли методом MALDI-TOF масс-спектрометрии. У больных АД установлены низкая частота встречаемости на коже лица таксона *S. epidermidis* и высокая частота встречаемости *S. aureus* на коже верхних и нижних конечностей, по сравнению со здоровыми лицами. Установлено, что встречаемость токсигенных штаммов *S. aureus* у больных АД в 3 раза превышает показатель встречаемости у здоровых носителей этого таксона.

**Ключевые слова:** атопический дерматит, *Staphylococcus aureus*, MALDI-TOF масс-спектрометрия, гены, энтеротоксины.

**A.Ph. SHAMSUTDINOV<sup>1,3</sup>, Yu.A. TYURIN<sup>1,2</sup>, L.T. BAYAZITOVA<sup>1</sup>, A.A. RIZVANOV<sup>3</sup>, A.A. SHARIPHULLINA<sup>1</sup>**<sup>1</sup>Kazan Research Institute of Epidemiology and Microbiology of the Russian Agency for Consumer Supervision, 67 Bolshaya Krasnaya Str., Kazan, Russian Federation, 420015<sup>2</sup>Kazan State Medical University, 49 Butlerov Str., Kazan, Russian Federation, 420012<sup>3</sup>Kazan (the Volga Region) Federal University, 18 Kremlevskaya Str., Kazan, Russian Federation, 420008

## Prevalence of toxigenic strains of *Staphylococcus aureus* in case of atopic dermatitis

**Shamsutdinov A.Ph.** — Researcher, postgraduate student of the Department of Microbiology of the Institute of fundamental medicine and biology of Kazan Federal University, tel. (843) 236-56-59, e-mail: shamsutdinov2006@yandex.ru

**Tyurin Yu.A.** — Cand. Med. Sc., Leading Researcher, Head of the laboratory of immunology and the development of allergens of the Kazan Research Institute of Epidemiology and Microbiology; Assistant of the Department of Biochemistry of the Kazan Federal University, tel. (843) 238-99-79, e-mail: immunolab@yandex.ru

**Bayazitova L.T.** — Cand. Med. Sc., Leading Researcher, Head of Laboratory of Microbiology of the Kazan Research Institute of Epidemiology and Microbiology, tel. (843) 236-67-91, e-mail: bajalt@mail.ru



**Rizvanov A.A.** — D. Biol. Sc., Chief Researcher, Professor of the Department of genetics of the Institute of fundamental medicine and biology, Head of Unit of exploratory research of the Research and Education Center of Pharmacy of the Kazan (the Volga region) Federal University, tel. (843) 233-78-98, e-mail: rizvanov@gmail.com

**Shariphullina A.A.** — Cand. Med. Sc., allergist-immunologist of the clinic of Kazan Research Institute of Epidemiology and Microbiology, tel. (843) 299-42-05, e-mail: kniem@mail.ru

*In 45 patients with various forms of atopic dermatitis was studied transformation of skin microflora at the development of atopic dermatitis and toxigenicity of Staphylococcus aureus (S. aureus) strains, distinguished in various forms of the disease. The control group consisted of 26 healthy individuals. The strains were cultured on elective nutrient media. Identification of the distinguished strains was performed by MALDI-TOF mass spectrometry. In patients with atopic dermatitis was found low incidence of taxon S. epidermidis on facial skin and high frequency of S. aureus on skin of the upper and lower extremities as compared with healthy individuals. It is found that the occurrence of toxigenic strains of S. aureus in patients with atopic dermatitis is three times higher than the number of healthy carriers of this taxon.*

**Key words:** atopic dermatitis, Staphylococcus aureus, MALDI-TOF mass spectrometry, genes, enterotoxines.

В настоящее время возрос интерес к изучению микроорганизмов, заселяющих кожу и слизистые как открытые нестерильные части организма [1]. С современных позиций вся совокупность микроорганизмов, населяющих нестерильные органы, получила названия микробиота, а при использовании современных методов идентификации с секвенированием генома образца, полученного с нестерильных полостей — микробиома, который, по мнению, некоторых исследователей, представляет еще один «орган» человека [2]. В физиологических условиях кожа характеризуется полимикробной колонизацией, а при патологии качественный состав микробных сообществ этих тканей претерпевает существенные изменения [3]. Однако, данные, касающиеся трансформации полимикробных сообществ кожи и слизистых при развитии аллергических реакций в этих органах, изучены недостаточно.

**Цель исследования** — изучить трансформацию кожной микрофлоры при развитии атопического дерматита (АтД) и распространенность токсигенных генотипов золотистого стафилококка (ЗС) среди изолятов *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) современными методами молекулярно-генетического типирования.

#### Материал и методы

Обследовали 45 больных АтД в возрасте от 3,5 до 16 лет. Контрольная группа состояла из 26 здоровых лиц в возрасте от 4,0 до 18 лет без патологических изменений кожи, не страдающих аллергической патологией.

Забор материала с кожи осуществляли ватным тампоном, смоченным стерильным 0,85% раствором хлористого натрия, с пораженных и интактных участков в следующих топографических зонах, при информированном добровольном согласии на исследование. Смывы в количестве 0,1 мл засеивали на различные селективные питательные среды (5% кровяной агар, ЖСА, МБА, элективная среда Notman-агар, питательная среда Сабуро с хлорамфениколом, 1000 мкг/100 мл), культивировали при 37°C и через 36-48 ч., а для грибов через 2-3 недели, учитывали количество колоний в КОЕ на 1 см<sup>2</sup> по методу [4].

Идентификацию таксонов микроорганизмов осуществляли методом MALDI-TOF масс-спектрометрии, как высоконадежным методом идентификации микроорганизмов, в основе которого лежит сравнение масс-спектра высоко консервативных рибосомаль-

ных белков исследуемых микроорганизмов с масс-спектрами, содержащимися в базе данных NCBI (*The National Center for Biotechnology Information*) [5, 6]. Образцы колоний микроорганизмов, выделенные в чистом виде, ресуспендировали в 15,0 мкл специального раствора (матрицы), 1 мл которой состоит из 475,0 мкл деионизованной воды, 25 мкл 100% трифторуксусной кислоты и 500 мкл ацетонитрила. После подготовки образцы помещали в ячейки мишени (MSP 96 ground steel) масс-спектрометра MALDI Biotyper Systems, серии FLEX<sup>TM</sup>. Каждый образец тестировали в 2-х повторях. Снятие спектров проводилось в автоматическом режиме. Всего исследовано 216 таксонов микроорганизмов, из них 85 таксонов относящихся к видам *S. aureus*, *S. epidermidis*. Идентификация микроорганизмов производилась с помощью базы данных Biotyper 3 (Bruker, Германия) (исследование проводили в КПФУ, Институт Фундаментальной медицины и биологии, с.н.с., к.б.н. Тойменцева А.А.). Учет достоверной видовой идентификации принимали по таксонам при Score Value  $\geq 2,3$ .

На токсигенность исследованы 69 изолятов *S. aureus*, выделенных с кожных покровов больных АтД. В качестве контрольных штаммов использованы музейные штаммы *S. aureus* ATCC 29213, ATCC 8095, ATCC 14458, ATCC 27664, ATCC 27661 из Государственной коллекции патогенных микроорганизмов ГНИИ стандартизации и контроля медицинских биологических препаратов им. Л.А. Тарасевича, любезно предоставленные для молекулярно-генетического типирования лабораторией микробиологии ФБУН КНИИЭМ Роспотребнадзора (зав. лаб., к.м.н. Л.Т. Баязитова).

**Хранение штаммов.** Выделенные штаммы *S. aureus* культивировали в течении 16 часов при 37°C в жидкой питательной среде (МПА), полученную культуру сохраняли в объеме 850 мкл с добавлением 150 мкл стерильного 15% глицерина при 70°C в рефрижераторе. Высев клеток из криоконсерванта осуществляли на твердую питательную среду (МПА).

**Молекулярно-генетическое типирование штаммов.** Выделение ДНК штаммов стафилококков проводили с использованием наборов ZR Genomic DNA II Kit<sup>TM</sup> (Zymo Research, США) в соответствии с прилагаемым протоколом и набором для выделения нуклеиновых кислот из сыворотки и плазмы крови (НПФ «Литех», Россия). Детекцию генов токсинов в ДНК штаммов *Staphylococcus aureus* осуществляли методом мультипраймерной полимеразной цепной

реакции (М-ПЦР). За семь этапов М-ПЦР (см. рис.) осуществлялся скрининг генома штамма на наличие 19 наиболее распространенных генотипов энтеротоксигенов, а также TSST-токсина. Амплификацию исследуемых фрагментов ДНК (~ 100 нг) выполняли в 25 мкл реакционной смеси, содержащей 1-кратный ПЦР-буфер pH 9,0 250 мкМ каждого дНТФ, 1,5 мМ MgCl<sub>2</sub>, 0,4 мМ каждого праймера и 1,0 U TaqF полимеразы (Fermentas Inc.) концентрацию ДНК определяли с помощью NanoDrop 2000с. Амплификацию проводили на амплификаторе Терцик. Протокол амплификации состоял из следующих циклов: 95° С — 3 мин. (начальная денатурация), 30 циклов: 95°С — 1 мин., 50°С — 1 мин., 72°С — 1 мин. Амплифицированные фрагменты ДНК разделяли в 1,5% агарозном геле окрашивали бромистым этидием. Специфичность ПЦР обеспечивалась применением положительных и отрицательных контрольных образцов ДНК и специфичных для каждого гена праймеров (см. табл.) [7]. Синтез и очистка праймеров осуществлена в ЗАО «Синтол» (Москва, Россия). Положительные контрольные образцы содержали ДНК выделенной из токсин-положительных референс-штаммов: *S. aureus* ATCC 8095 для *sea*, *sed*, *sej*, *sek*, *seq*, *ser*; *S. aureus* ATCC 14458 — *seb*; *S. aureus* ATCC 27664 — *see*; *S. aureus* ATCC 27661 — *seg*, *sei*, *sel*, *sem*, *sen*, *seo*. Отрицательные контрольные образцы содержали бидистиллированную воду ddH<sub>2</sub>O (Fermentas).

Продукты амплификации (праймер специфичные ампликоны) разделяли методом горизонтального электрофореза в 1,5% агарозном геле, используя для визуализации интеркалирующий этидий бромид и маркер 100bp Ladder DNA (100,0-2000 bp), Ахургер. Анализ ампликонов осуществляли с помощью гель-документирующей системы Quantum ST-4-3020WL/LC/20M и программного обеспечения Quantum-Capt (Vilbert Lourmat, Франция).

**Статистический анализ.** Доверительный интервал (95% ДИ) для частот встречаемости таксонов рассчитывали по методу Уилсона с поправкой на непрерывность, а достоверность различий между частотами оценивали в открытом статистическом ресурсе Website for Statistical Computation (<http://vassarstats.net/>) с использованием критерия Z. Абсолютный риск встречаемости (EER и CER) условно-патогенных таксонов рассчитывали в сравнимых группах с 95% доверительным интервалом, используя программное обеспечение ресурса <http://medstatistic.ru/index.php>. Среднее значение (M), ошибку средней (m) и достоверность различий между средними величинами определяли в двухвыборочном t-тесте с различными дисперсиями (p<0,05) программа AnalystSoft Inc., StatPlus 2009.

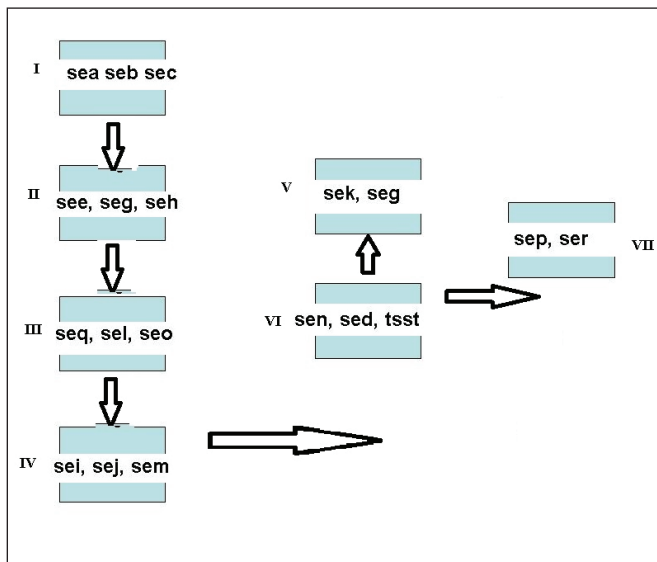
## Результаты

Частота таксона *S. epidermidis* различна у больных atopическим дерматозом и здоровых лиц без патологии кожи. Таксоны микроорганизмов, выделенные от больных и здоровых, по данным MALDI-TOF спектрометрии, гомологичны по таким микроорганизмам, как *S. epidermidis* ATCC 14990T THL, *S. epidermidis* DSM 1798 DSM. Выявлены достоверные различия в частоте на коже лица таксона *S. epidermidis* между здоровыми и больными (z=2,25, p=0,024).

Таксон *S. epidermidis* свойственен здоровой коже лица, частота выявления 47,0% (38,2-57,4), у больных он встречался реже — в 18% (16,6-42,7). Что касается кожи верхних конечностей, нижних

## Рисунок.

**Этапы проведения МП-ПЦР для детекции 19 различных генов энтеротоксигенов в геноме *S. aureus* генов. 1 этап — скрининг на гены *sea*, *seb*, *sec*, 2 этап — скрининг генов *see*, *seg*, *seh* и т.д.**



конечностей, области шеи и тела, то существенных различий в частоте таксона *S. epidermidis* не установлено. Достаточно распространен этот таксон на коже тела как у больных, так и у здоровых лиц: 50,0% (35,7-64,3) и 45,0% (32,6-51,5) соответственно. На коже конечностей частота этого таксона в группах больных и здоровых лиц была меньше, чем на коже тела и составила от 34% (23,9-44,2) до 38,0% (29,3-44,7) без существенных различий между группами больных и здоровых лиц.

Частота таксона *S. aureus* у здоровых лиц и больных atopическим дерматозом на всех топографических зонах тела существенно различались. Кожные таксоны, выделенные от больных и здоровых лиц, были гомологичны по таким таксонам как *S. aureus* ATCC33591 THL, *S. aureus* ATCC29213 THL, *S. aureus* spp *aureus* DSM 4910 DSM, *S. aureus* ATCC33591 THL, *S. aureus* ATCC33862 THL, *S. aureus* spp *aureus* DSM 3463 DSM. На коже лица у больных АД частота обнаружение *S. aureus* составила 68,0% (53,4-73,2), у здоровых лиц — 7,3% (5,8-8,5), p<0,0002, z=7,7. На коже тела у больных АД частота этого таксона составила 25,0% (14,5-41,6), а у здоровых — 11,5% (5,4-23,5), z=1,9, p<0,05. Выявлена очень высокая встречаемость *S. aureus* у больных АД на коже верхних и нижних конечностей — 90,0% (84,9-98,5) и 92,0% (97,8-100,0), соответственно, тогда как у здоровых лиц, кожа этих областей тела колонизировалась золотистым стафилококком значительно реже — с частотой 12,5% (7,5-21,7) и 4,2% (1,5-8,9), p<0,0002, z=9,1, z=10,6. Из 23 штаммов ЗС, выделенных от здоровых бактерионосителей, токсигенными установлены 4 (17,0%) штамма с генотипом *sea-sed*. Из 69 выбранных от больных АД штаммов ЗС у 36 (52,0%) выявлены генетические локусы генов энтеротоксигенов методом М-ПЦР при анализе геномной ДНК. У 12 детей со среднетяжелой формой atopического экземы были выделены 9 штаммов ЗС, содержащих в геноме одновременно 6 генов энтеротоксигенов со следующим генотипом *tsst-sea-sek-seq-sej-ser* и 3 штамма с генотипом *tsst-seh*, содержащих в ге-


**Таблица.**
**Последовательность специфических праймеров для детекции специфических локусов 19 генов токсинов в геноме *Staphylococcus aureus* [7]**

Ген	Последовательность праймеров 3'-5'	Продукт амплификации, bp
sea	Sea-F ATTAACCGAAGGTTCTGTAGA Sea-R TTGCGTAAAAAGTCTGAATT	552
seb	Seb-F TGTATGTATGGAGGTGTAAC Seb-R ATAGTGACGAGTTAGGTA	270
sec	Sec-F ACCAGACCCTATGCCAGATG Sec-R TCCCATTATCAAAGTGGTTTCC	371
see	See-F TAGATAAAGTTAAAACAAGC See-R TAACTTACCGTGGACCCCTTC	170
seu	Seu-F ATGGCTCTAAAATTGATGGTTCTA Seu-R GCCAGACTCATAAGGCGAACTA	409
seh	Seh-F CACATCATATGCGAAAAGCAGA Seh-R CCTTTTAAATCATAAATGTCTGAATGA	617
seq	Seq-F GAACCTGAAAAGCTTCAAGGA Seq-R CCAGTTCGGGTGTAAACAAA	509
sel	Sel-F CACCAGAATCACACCGCTTA Sel-R CTGTTTGATGCTTGCCATTG	240
seo	Seo-F AGTTTGTGTAAGAAGTCAAGTGTAGA Seo-R TCTTTAAATTCAGCAGATATCCATCTAAC	180
sei	Sei-F CTCAAGGTGATATTGGTGTAAGG Sei-R CAGGCAGTCCATCTCCTGTA	529
sej	Sej-F CAGCGATAGCAAAAATGAAACA Sej-R TCTAGCGGAACAACAGTTCTGA	426
sem	Sem-F CTATTAATCTTTGGGTTAATGGAGAAC Sem-R TTCAGTTTCGACAGTTTTGTTGTCAT	300
sek	Sek-F CGCTCAAGGCGATATAGGAA Sek-R GGTAACCCATCATCTCCTGTGT	570
seg	Seg-F CCACCTGTTGAAGGAAGAGG Seg-R TGCAGAACCATCAAACCTCGT	432
sen	Sen-F ATGAGATTGTTCTACATAGCTGCAAT Sen-R AACTCTGCTCCCACTGAAC	680
sed	Sed-F CTAGTTTGGAATATCTCCT Sed-R TAATGCTATATCTTATAGGG	317
tsst	Tsst-F TGCAAAAGCATCTACAAACGA Tsst-R TGTGGATCCGTCATTATTG	499
sep	Sep-F GAATTGCAGGGAAGTCTTT Sep-R ACCAACCGAATCACCAGAAG	537
ser	Ser-F TTCAGTAAGTGCTAAACCAGATCC Ser-R CTGTGGAGTGCATTGTAACGCC	367

номе 2 токсигенных гена. У 24 взрослых больных с АД выявлены 4 типа токсигенных штаммов (всего 24 штамма): 6 штаммов с генотипом *tsst-sea-sek-seq*, 6 штаммов с генотипом *sea-sek-seq*, 6 штаммов с генотипом *sea-seb-sek-seq-seh* и 6 штаммов с генотипом *sea-seg-sei-sem-sen-seo*. Выявление токсигенного генотипа *sea-sek-seq* характерно для штаммов носителей фага *φSa3mu*. Выявление *seh*-позитивных изолятов характерно для штаммов *S. aureus* CC1-клональной группы.

Такими образом, установлен важный факт, играющий существенную роль в патогенезе АД: встречаемость токсигенных штаммов *S. aureus* у больных

АД в 3 раза превышает показатель встречаемости у здоровых носителей этого таксона.

### Обсуждение

Таксон *S. epidermidis* имеет существенное значение в защите от патогенных бактерий, является нормальным комменсалом кожи человека [8]. Таксон *S. epidermidis* выявляется на здоровой коже лица, а при развитии atopического дерматита, частота выявления его на коже лица снижается.

Наиболее патогенный вид *S. aureus* является распространенным микроорганизмом, по литературным данным до 20-30% здоровых людей являются

бессимптомными носителями данного вида бактерий, который преимущественно колонизирует преддверие и слизистую носа, но может встречаться и на коже [9, 10]. У больных АД выявлена высокая частота идентификации данного таксона на коже лица, верхних и нижних конечностей. Абсолютный риск колонизации кожных покровов данным таксоном при развитии АД для кожи лица составил EER=0,9 (основная группа) и CER=0,25 (контрольная группа), при (Se)=0,68 и (Sp)=0,93; для рук EER=0,88 (основная группа) и CER=0,1 (контрольная группа), при (Se)=0,9 и (Sp)=0,89; для кожи ног EER=0,89 (основная группа) и CER=0,08 (контрольная группа) при (Se)=0,9 и (Sp)=0,89; для кожи шеи EER=0,85 (основная группа), и CER=0,24 (контрольной группа) при (Se)=0,72 и (Sp)=0,87. Таким образом, можно констатировать, что патогенный таксон *S. aureus* является своего рода «маркерным» таксоном у больных с АД.

Токсигенные штаммы *S. aureus* сохраняют существенное эпидемиологическое значение, так как являются этиологическими факторами пищевых отравлений у человека и приматов, причиной которых являются энтеротоксины. Энтеротоксины, также как и аллергены, стимулируют продукцию иммуноглобулинов IgE (реагинов), индуцируют резистентность иммунных клеток к стероидным препаратам через активацию системы MAPK каскада внутриклеточных белков и участвуют в развитии клинических обострений аллергического воспаления в коже и дыхательных путях при аллергических заболеваниях (экзема, аллергическая бронхиальная астма).

### Благодарности

Ведущему научному сотруднику, к.б.н., Тойменцевой А.А.

Исследование выполнено с использованием оборудования Междисциплинарного центра коллективного пользования Казанского федерального университета, который поддерживается Минобрнауки России (ID RFMEFI59414X0003).

### ЛИТЕРАТУРА

1. Chiller K., Selkin B.A., Murakawa G.J. Skin microflora and bacterial infections of the skin // J. Investig Dermatol. Symp. Proc. — 2001. — 6 (3). — P. 170-174.
2. Власов В.В. Микробный «орган» человека // Наука из первых рук. — 2014. — №1 (55). — С. 33.
3. Baker B.S. The role of microorganisms in atopic dermatitis // Clin. Experimental Immunology. — 2006. — 144. — P. 1-9.
4. Иванова Н.А., Данилова Е.Г. Количественное исследование микрофлоры здоровой кожи // Вестник дерматологии и венерологии. — 1984. — №2. — С. 59-61.
5. Маянский Н.А., Калакуцкая А.Н., Мотузова О.В. и др. MALDI-TOF масс-спектрометрия в рутинной работе микробиологической лаборатории // Вопросы диагностики в педиатрии. — 2011. — Т. 3, №5. — С. 20-25.
6. Murray P.R. What is new in clinical microbiology-microbial identification by MALDI-TOF mass spectrometry: a paper from the 2011 William Beaumont Hospital Symposium on molecular pathology // J. Mol. Diagn. — 2012. — 14 (5). — P. 419-23.
7. Xie Y., He Y., Gehring A. et al. Genotypes and toxin gene profiles of *Staphylococcus aureus* clinical isolates from China // PLoS One. — 2011. — 6 (12). — e282769.
8. Iwase T., Uehara Y., Shinji H. et al. *Staphylococcus epidermidis* Esp inhibits *Staphylococcus aureus* biofilm formation and nasal colonization // Nature. — 2010. — May 20. — 465 (7296). — P. 346-349.
9. Frank D.N., Feazel L.M., Bessesen M.T. et al. The human nasal microbiota and *Staphylococcus aureus* carriage // PLoS One. — 2010. — 17. — 5 (5). — e10598.
10. Wertheim H.F., Melles D.C., Vos M.C. et al. The role of nasal carriage in *Staphylococcus aureus* infections // Lancet Infect. Dis. — 2005. — 5 (12). — P. 751-762.

## НОВОЕ В МЕДИЦИНЕ. ИНТЕРЕСНЫЕ ФАКТЫ

### НАЙДЕНЫ КИШЕЧНЫЕ БАКТЕРИИ ЗАЩИЩАЮЩИЕ ОТ ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИИ

Присутствие в составе кишечной микрофлоры условно-патогенных бактерий рода *Clostridia* защищает от пищевой аллергии, выяснили исследователи из Чикагского университета в ходе экспериментов на мышах. Запуская реакцию иммунного ответа, препятствующую поступлению аллергенов в кровоток, клостридии минимизируют их воздействие и предотвращают сенсибилизацию — ключевой этап в развитии пищевых аллергий. Сделанное открытие, чьи результаты опубликованы в журнале *Proceedings of the National Academy of Sciences*, говорит о возможности превентивной пробиотической терапии острых аллергических реакций на продукты питания.

Источник: Medportal.ru



УДК 582.282.12:616.98: 616-056.3

**А.А. БАЯЗИТОВА<sup>1,2</sup>, Н.И. ГЛУШКО<sup>1</sup>, С.А. ЛISOVСКАЯ<sup>1</sup>, Е.В. ХАЛДЕЕВА<sup>1</sup>, В.Р. ПАРШАКОВ<sup>1</sup>, О.Н. ИЛЬИНСКАЯ<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Казанский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии Роспотребнадзора, 420015, г. Казань, ул. Большая Красная, д. 67

<sup>2</sup>Казанский федеральный университет, 420008, г. Казань, ул. Кремлевская, д. 18

## Аллергены *Aspergillus niger* и *Aspergillus fumigatus*

**Баязитова Алина Ахметовна** — старший лаборант лаборатории микологии, аспирант кафедры микробиологии, тел. (843) 236-56-59, e-mail: alien2110@gmail.com

**Глушко Надежда Ивановна** — старший научный сотрудник лаборатории микологии, тел. (843) 236-56-59, e-mail: Glushko\_NI@mail.ru

**Лисовская Светлана Анатольевна** — кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории микологии, тел. (843) 236-56-59, e-mail: S\_Lisovskaya@mail.ru

**Халдеева Елена Владимировна** — кандидат химических наук, заведующая лабораторией микологии, тел. (843) 236-56-59, e-mail: mycology-kazan@yandex.ru

**Паршаков Вениамин Романович** — младший научный сотрудник лаборатории микологии, тел. (843) 236-56-59, e-mail: mycology-kazan@yandex.ru

**Ильинская Ольга Николаевна** — доктор биологических наук, профессор, заведующая кафедрой микробиологии, тел. (843) 233-78-55, e-mail: Olga.Ilinskaya@kpfu.ru

*Риск развития микогенной аллергии, наряду со способностью вызывать микозы и оказывать токсическое действие, является одним из медицински значимых свойств грибов. В обзоре рассмотрены грибы рода Aspergillus, в частности, Aspergillus niger и Aspergillus fumigatus, как одни из важных источников ингаляционных аллергенов. Предоставлена оценка аллергенности Aspergillus niger и Aspergillus fumigatus, также приведена более подробная характеристика наиболее значимых аллергенов.*

**Ключевые слова:** *Aspergillus niger, Aspergillus fumigatus, аллергия, аллергены, грибы.*

**A.A. BAYAZITOVA<sup>1,2</sup>, N.I. GLUSHKO<sup>1</sup>, S.A. LISOVSKAYA<sup>1</sup>, E.V. KHALDEEVA<sup>1</sup>, V.R. PARSHAKOV<sup>1</sup>, O.N. ILYINSKAYA<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Kazan Research Institute of Epidemiology and Microbiology of the Russian Agency for Consumer Supervision, 67 Bolshaya Krasnaya Str., Kazan, Russian Federation, 420015

<sup>2</sup>Kazan Federal University, 18 Kremlevskaya Str., Kazan, Russian Federation, 420008

## Allergens of *Aspergillus niger* and *Aspergillus fumigatus*

**Bayazitova A.A.** — Senior laboratory assistant of Mycology Laboratory, postgraduate student of Microbiology Department, tel. (843) 236-56-59, e-mail: alien2110@gmail.com

**Glushko N.I.** — Senior Researcher of Mycology Laboratory, tel. (843) 236-56-59, e-mail: Glushko\_NI@mail.ru

**Lisovskaya S.A.** — Cand. Biol. Sc., Leading Researcher of Mycology Laboratory, tel. (843) 236-56-59, e-mail: S\_Lisovskaya@mail.ru

**Khaldeeva E.V.** — Cand. Chem. Sc., Head of Mycology Laboratory, tel. (843) 236-56-59, e-mail: mycology-kazan@yandex.ru

**Parshakov V.R.** — Junior Researcher of Mycology Laboratory, tel. (843) 236-56-59, e-mail: mycology-kazan@yandex.ru

**Ilyinskaya O.N.** — D. Biol. Sc., Professor, Head of Microbiology Department, tel. (843) 233-78-55, e-mail: Olga.Ilinskaya@kpfu.ru

*The risk of fungal allergy, along with the ability to cause mycosis and to have toxic effects, is one of the important medical properties of fungi. This review covers the fungi of the genus Aspergillus, in particular Aspergillus niger and Aspergillus fumigatus, as one of the most important sources of inhalant allergens. The assessment of the allergenicity of Aspergillus niger and Aspergillus fumigatus, and detailed description of the most significant allergens are provided.*

**Key words:** *Aspergillus niger, Aspergillus fumigatus, allergy, allergens, fungi.*

Аллергические заболевания, такие как аллергический ринит, пищевая аллергия и атопический дерматит (экзема), распространены среди всех возрастных групп [1]. По данным National Institute of Allergy and Infectious Diseases, астма затрагивает более 17 миллионов взрослых и более 7 миллионов детей. Аллергический ринит, респираторные и другие виды аллергии поражают примерно 10 процентов детей в возрасте до 18 лет. Кроме того, пищевая аллергия затрагивает около 5 процентов детей в возрасте до 5 лет и 4 процента детей в возрасте от 5 до 17 лет и взрослых [2].

Аллергические реакции возникают как иммунный ответ на аллергены клещей домашней пыли, домашних животных, пыльцу, споры грибов, которые не оказывают влияния на большинство людей. Одним из источников аллергии могут являться грибы. И хотя аллергенными свойствами обладают лишь около 100 из более чем 100 000 видов известных грибов, в связи с тем, что грибы способны колонизировать субстраты практически повсеместно, их споры постоянно присутствуют в воздухе, вызывая у сенситилизированных больных круглогодичную симптоматику [3].

Прямые доказательства этиологической значимости грибов в развитии бронхиальной астмы были получены при проведении ингаляционных провокационных тестов [4]. При исследовании иммунных механизмов грибковой сенситилизации оказалось, что некоторые виды грибов, в частности *Aspergillus*, наряду с IgE-опосредованными реакциями, могут вызывать развитие гиперчувствительного пневмонита [5]. Наряду со спорами, аллергенной активностью обладают и компоненты мицелия грибов, поэтому большинство применяемых в клинике аллергенных экстрактов представляет комплекс из обоих компонентов [3].

Среди грибов, обладающих этиологической значимостью в развитии аллергии, представители рода *Aspergillus* являются одним из самых важных ингаляционных аллергенов в различных странах. По некоторым данным, частота сенситилизации различными видами *Aspergillus* у больных с аллергическими заболеваниями органов дыхания по всему миру варьирует от 15,3 до 38% [6].

Наиболее часто выделяют *Aspergillus niger* и *Aspergillus fumigatus*. Они могут встречаться в пыли, почве, поражать фрукты, овощи и молочные продукты. Грибы рода *Aspergillus* играют важную роль в очистке сточных вод и разложении органических отходов, а также в пищевой промышленности, поскольку используются в производстве пива, соевого соуса, при производстве ферментов и органических кислот. В ряде исследований [7, 8] показано, что растительное сырье (хлопок, табак, лен и др.) обрабатывающих предприятий в значительной степени поражено различными видами аспергиллов, что также способствует развитию профессиональных аллергических заболеваний [9].

Последние достижения в области геномики грибов выявили множество неизвестных ранее данных об этих видах. Это открыло новые возможности для изучения биологических и молекулярных механизмов, участвующих в патогенном взаимодействии, а также для исследования неизученных вторичных метаболитов.

В целом, аллергены *Aspergillus* изучены меньше, чем *Cladosporium* или *Alternaria*. Обнаружены общие аллергены у *A. fumigatus* и *A. niger*, но не у *A. versicolor*, *A. nidulans* и *A. glaucus* [10]. Аллергены

*Aspergillus* охватывают широкий диапазон функциональных белков, в том числе токсины, ферменты, белки теплового шока, а также несколько уникальных белков, не имеющих гомологии с любыми из известных белков (см. табл.) [11].

Из пяти обнаруженных аллергенов *A. niger* [6] наиболее изученными являются три:

Asp n 14 (β-ксилозидаза) — профессиональный аллерген, который присутствует в используемых в настоящее время хлебопекарных добавках и вызывает симптомы сенситилизации, по меньшей мере, у 4% пекарей [12].

Asp n 18 (вакуолярная серин-протеаза), гомологичные ей аллергены также были выделены из *Aspergillus fumigatus* (Asp f 18) и *Penicillium* (Pench 18 и Pen o 18) [13].

Asp n 25 (3-фитаза B) представляет собой гликопротеин с молекулярной массой приблизительно 85 кДа. Он, в основном, используется как ферментативная добавка при обработке пищевых продуктов, богатых фитатами, например, зерновых, бобовых культур, а также в качестве пищевой добавки, используемой для лучшего усвоения продуктов, богатых фитатами, в Австралии и Новой Зеландии (Food Standards Australia NZ 2011) [14].

Из 23 известных аллергенов *A. fumigatus* обычно выделяют 3 основных: Asp f 1, Asp f 2 и Asp f 18.

Более 80% пациентов с аллергическим бронхолегочным аспергиллезом (АБЛА) сенситилизованы к Asp f 1 [24]. Он не присутствует в спорах и может быть использован в качестве специфического маркера для выявления прорастания этого гриба [16].

Исследования показали, что рекомбинантный Asp f1 (rAsp f1/a) имеет аналогичные функциональные характеристики при сравнении с нативным аллергеном, и на основании этой информации было проведено исследование роли аллергена Asp f1 в ассоциированных с *A. fumigatus* заболеваниях [17]. Были продемонстрированы некоторые сложные взаимосвязи: например, повышение чувствительности к *A. fumigatus* у больных с атопическим дерматитом не связано с Asp f 1, в отличие от большого числа случаев сенситилизации к этому аллергену у аллергических астматиков [18].

Проведенные ранее исследования показали, что рекомбинантный вариант Asp f 1 (rAsp f 1/a) очень чувствителен к специфическим тестам, которые могут быть использованы для идентификации АБЛА у больных муковисцидозом [19]. В исследовании сывороток от 147 больных муковисцидозом специфические IgE к *A. fumigatus* и пять общих ингаляционных аллергенов измеряли с помощью радио-аллергосорбентного теста. Тридцать пациентов (20%) имели специфический IgE к *A. fumigatus*, и у 22 из этих пациентов был выявлен общий IgE на уровне более или равном 400 МЕ/мл, что повышает специфичность диагностики АБЛА. 84% сывороток содержали специфический IgG к Asp f1 по сравнению с 6% сывороток от пациентов из контрольной группы и 20% сывороток от 25 детей-аллергиков, страдающих астмой, только один из которых имел специфические IgE к *A. fumigatus* [20].

Сенситилизация к Asp f 2 развивается более чем у 90% чувствительных к *A. fumigatus* лиц [21]. По аналогии с Asp f 1, сенситилизация может меняться в зависимости от основного заболевания. В исследовании, проводимом среди 25 пациентов с АБЛА, 96% имели специфические IgE, против Asp f 2, в отличие от пациентов из контрольной группы или больных аллергической астмой, которые имели по-



**Таблица.**  
**Аллергены *Aspergillus niger* и *Aspergillus fumigatus***

Аллерген	Биохимическое наименование	Аллергенность	Молекулярная масса
<b><i>Aspergillus niger</i></b>			
Asp n 14	β-ксилосидаза	IgE к этому белку выявлены у 11% из 171 пекарей с симптомами профессионального аллергического заболевания.	105
Asp n 18	вакуолярная-серин-протеаза		34
Asp n?			85
Asp n 25	3-фитаза В		66-100
<b><i>Aspergillus fumigatus</i></b>			
Asp f 1	Митогиллин	Из 13 пациентов с АБЛА или астмой и с IgE антителами к <i>A. fumigatus</i> , 11 (85%) имели IgE антитела к Asp f 1.	18
Asp f 2	Фибриноген-связывающий белок	Как нативные, так и рекомбинантные Asp f 2 связывались со специфическим IgE у 10 пациентов с аллергическим бронхолегочным аспергиллезом (АБЛА) и 10 пациентов с кистозным фиброзом - АБЛА в ELISA. Однако у пациентов с астмой и реакцией на <i>Aspergillus</i> в кожной пробе, но без признаков АБЛА, отмечены низкие уровни IgE антител к Asp f 2.	37
Asp f 3	Пероксисомальный белок	Из 89 лиц с повышенной чувствительностью к <i>A. fumigatus</i> , 72% показали связывание IgE с Asp f 3 (ELISA).	19
Asp f 4		У 92% из 24 пациентов с АБЛА, отмечено связывание IgE с Asp f 4 в ELISA. Из 16 больных астмой с немедленной реакцией к <i>A. fumigatus</i> в кожном тесте, 0,18% показали связывание IgE с Asp f 4.	30
Asp f 5	Металлопротеиназа	Из 54 пациентов с АБЛА, 50 (93%) показали IgE связывание с Asp f 5 в ELISA. Из 35 <i>A. fumigatus</i> -чувствительных пациентов без АБЛА, 26 (74%) показали IgE связывание к r Asp f 5.	40
Asp f 6	Mn супероксид дисмутаза	Из 54 пациентов с АБЛА, 30 (56%) показали IgE связывание с Asp f 6 в ELISA. У 35 <i>A. fumigatus</i> -чувствительных пациентов без АБЛА связывание IgE с r Asp f 6 отсутствовало.	26.5
Asp f 7		Из 54 пациентов с АБЛА, 25 (46%) показали IgE связывание с r Asp f 7 в ELISA. Из 35 пациентов чувствительных к <i>A. fumigatus</i> без АБЛА, 10 (29%) показали IgE связывание с r Asp f 7.	12
Asp f 8	Рибосомальный белок Р2	Asp f 8 взаимодействовал с IgE антителами в сыворотке крови пациентов и показал положительную реакцию в кожных тестах у пациентов с АБЛА.	11
Asp f 9	Гликозильная гидролаза	Из 54 пациентов с АБЛА, 48 (89%) показали IgE связывание с r Asp f 9 в ELISA. Из 35 <i>A. fumigatus</i> -чувствительных пациентов без АБЛА, 11 (31%) показали IgE связывание к r Asp f 9.	34
Asp f 10	Аспарагиновый белок	Из 54 пациентов с АБЛА, 15 (28%) показали IgE связывание с r Asp f 9 в ELISA. Из 35 <i>A. fumigatus</i> -чувствительных пациентов без АБЛА, 1 (3%) показали IgE связывание к r Asp f 10.	34
Asp f 11	Пептидил-пролил-изомераза	Из 30 пациентов, чувствительных к <i>A. fumigatus</i> , 27 (90%) показали IgE связывание с r Asp f 11 в ELISA. r Asp f 11 индуцировал положительную кожную реакцию у 4 пациентов с высоким уровнем специфичных IgE (>30 ЕЭ/мл).	24
Asp f 12	Белок теплового шока Р90	IgE связывается с r Asp f 12 на иммуноблоте (был протестирован один пациент с АБЛА).	90
Asp f 13	Щелочная серин протеаза	Показано, что внеклеточный эластолитический белок является важным фактором вирулентности в инвазивном аспергиллезе.	34
Asp f 15	Серин-протеаза		16
Asp f 16		Из 26 пациентов с АБЛА, 70% показали IgE связывание с r Asp f 16 в ELISA.	43

Аллерген	Биохимическое наименование	Аллергенность	Молекулярная масса
Asp f 17			
Asp f 18	Вакуолярная серин-протеаза	У 15 (79%) из 19 больных астмой, чувствительных к <i>A. fumigatus</i> , отмечено связывание IgE в сыворотке с Asp f 18 (идентифицированного с помощью анализа последовательности N-концевой аминокислоты). Из 14 пациентов, у 11 (79%) показано связывание IgE с Asp f 18.	34
Aspf 22	Энолаза, гликолитического фермента	У 6 из 7 пациентов, выявлено связывание IgE с природным Asp f 22 и r Asp f 22 на иммуноблоте.	46
Asp f 23	Рибосомальный белок L3		44
Asp f 27	Циклофилин	Из 40 лиц чувствительных к <i>A. fumigatus</i> , 75% показали IgE связывание с r Asp f 27 в ELISA.	18
Asp f 28	А тиоредоксин	Из 40 лиц чувствительных к <i>A. fumigatus</i> , 30% показали IgE связывание с r Asp f 28 в ELISA.	13
Asp f 29	Тиоредоксин	Из 40 лиц чувствительных к <i>A. fumigatus</i> , 50% показали IgE связывание с r Asp f 29 в ELISA.	13
Asp f 34	PhiA белок клеточной стенки	Из 40 лиц чувствительных к <i>A. fumigatus</i> , 93% показали IgE связывание с r Asp f 34 в ELISA.	20

ложительные реакцию кожных проб к этому аллергену [22].

Asp f 18 представляет собой вакуолярную серин-протеазу, которая реагирует с IgE антителами в 79% случаев сенсибилизации *Aspergillus* и может рассматриваться в качестве основного аллергена из *A. fumigatus* [23].

Влияние плесневых грибов на здоровье человека многопланово. Они способны приводить к развитию широкого диапазона хронических, сапрофитных и аллергических состояний. В некоторых производствах, где культивируют микромицеты, имеется возможность возникновения микозов и микоаллергозов на фоне респираторной сенсибилизации людей спорами и фрагментами мицелия грибов. Таким образом, изучение аллергенов и разработка препаратов для выявления грибковой сенсибилизации лиц, контактирующих с микромицетами, имеет большое значение для своевременной диагностики и лечения аллергических заболеваний.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. <http://fightthecauseofallergy.org> (дата обращения: 13.04.2016)
2. <https://www.niaid.nih.gov/Pages/default.aspx> (дата обращения: 13.04.2016)
3. Паттерсон Р., Грэммер Л.К., Гринбергер П.А. Аллергические болезни: диагностика и лечение. — ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 2000. — 768 с.
4. Licorish K. et al. Role of *Alternaria* and *Penicillium* spores in the pathogenesis of asthma I // J. Allergy Clin. Immunol. — 1985. — Vol. 76. — P. 819.
5. Pepys J. et al. Hypersensitivity diseases of the lungs due to fungi and organic dusts. Monographs in Allergy. — 1969. — Т. 4.
6. Vermani M., Vijayan V.K., Agarwal M.K. Identification of *Aspergillus* (*A. flavus* and *A. niger*) Allergens and Heterogeneity of Allergic Patients' IgE Response // Iranian Journal of Allergy, Asthma and Immunology. — 2015. — Т. 14, №4. — С. 361.
7. Пастернак Н.Н., Брысин В.Г. Аллергенность плесневых грибов. — Ташкент: Медицина, 1975. — 75 с.
8. Topping M.D. et al. Clinical and immunological reactions to *Aspergillus niger* among workers at a biotechnology plant // British Journal of Industrial Medicine. — 1985. — Т. 42, №5. — С. 312-318.
9. Nigam S., Ghosh P.C., Sarma P.U. A new glycoprotein allergen/antigen with the protease activity from *Aspergillus fumigatus* //

International archives of allergy and immunology. — 2003. — Т. 132, №2. — С. 124-131.

10. Bush R.K., Yunginger J.W. Standardization of fungal allergens // Clin. Rev. Allergy. — 1987. — Vol. 5. — P. 3.

11. <http://allergen.org> (дата обращения: 13.04.2016)

12. Sander I. et al. Allergy to *Aspergillus*-derived enzymes in the baking industry: identification of  $\beta$ -xylosidase from *Aspergillus niger* as a new allergen (Asp n 14) // Journal of allergy and clinical immunology. — 1998. — Т. 102, №2. — С. 256-264.

13. Lockey R.F. Allergens and allergen immunotherapy. — CRC Press, 2004. — 750 с.

14. [http://www.fao.org/fileadmin/user\\_upload/agms/pdf/CTA\\_Phytase\\_from\\_AspERGILLUS\\_Niger\\_Final.pdf](http://www.fao.org/fileadmin/user_upload/agms/pdf/CTA_Phytase_from_AspERGILLUS_Niger_Final.pdf) (дата обращения: 13.04.2016)

15. Banerjee B., Greenberger P.A., Fink J.N., Kurup V.P. Molecular characterization of *Aspergillus fumigatus* allergens // Indian Journal Of Chest Diseases And Allied Sciences. — 2000. — Т. 42, №4. — С. 239-248.

16. Sporik R.B., Arruda L.K., Woodfolk J. et al. Environmental exposure to *Aspergillus fumigatus* allergen (Asp f I) // Clinical & Experimental Allergy. — 1993. — Т. 23, №4. — С. 326-331.

17. Moser M., Cramer R., Menz G. et al. Cloning and expression of recombinant *Aspergillus fumigatus* allergen I/a (rAsp f I/a) with IgE binding and type I skin test activity // The Journal of Immunology. — 1992. — Т. 149, №2. — С. 454-460.

18. Disch R., Menz G., Blaser K., Cramer R. Different reactivity to recombinant *Aspergillus fumigatus* allergen I/a in patients with atopic dermatitis or allergic asthma sensitised to *Aspergillus fumigatus* // International archives of allergy and immunology. — 1995. — Т. 108, №1. — С. 89-94.

19. Nikolaizik W.H., Moser M., Cramer R. et al. Identification of allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis patients by recombinant *Aspergillus fumigatus* I/a-specific serology // American journal of respiratory and critical care medicine. — 1995. — Т. 152, №2. — С. 634-639.

20. El-Dahr J.M., Fink R., Selden R. et al. Development of immune responses to *Aspergillus* at an early age in children with cystic fibrosis // American journal of respiratory and critical care medicine. — 1994. — Т. 150, №6. — С. 1513-1518.

21. Cramer R., Lidholm J., Gronlund H. et al. Automated specific IgE assay with recombinant allergens: evaluation of the recombinant *Aspergillus fumigatus* allergen I in the Pharmacia Cap System // Clinical & Experimental Allergy. — 1996. — Т. 26, №12. — С. 1411-1419.

22. <http://www.phadia.com/> (дата обращения: 13.04.2016)

23. Banerjee B., Kurup V.P., Greenberger P.A. et al. Cloning and expression of *Aspergillus fumigatus* allergen Asp f 16 mediating both humoral and cell-mediated immunity in allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA) // Clinical & Experimental Allergy. — 2001. — Т. 31, №5. — С. 761-770.

УДК 579.862+616.98-036.22-053.2 (470.41-25)

**Л.Т. БАЯЗИТОВА<sup>1</sup>, О.Ф. ТЮПКИНА<sup>1</sup>, Т.А. ЧАЗОВА<sup>1</sup>, Ю.А. ТЮРИН<sup>1</sup>, И.Д. РЕШЕТНИКОВА<sup>1</sup>, Е.В. ЛУЧКИНА<sup>2</sup>, С.Б. МОСИХИН<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Казанский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии Роспотребнадзора, 420015, г. Казань, ул. Большая Красная, д. 67

<sup>2</sup>Детская республиканская клиническая больница МЗ РТ, 420138, г. Казань, Оренбургский тракт, д. 140

<sup>3</sup>Казанская государственная медицинская академия, 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 36

## Оценка уровня чувствительности клинических штаммов *Streptococcus pneumoniae* у детей в г. Казани

**Баязитова Лира Табрисовна** — кандидат медицинских наук, заведующая научно-исследовательской лабораторией микробиологии, тел. (843) 236-67-91, e-mail: bajalt@mail.ru

**Тюпкина Ольга Феликсовна** — старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории микробиологии, тел. (843) 236-67-91, e-mail: andt11@inbox.ru

**Чазова Татьяна Александровна** — младший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории микробиологии, тел. (843) 236-67-91, e-mail: kazkon1@yandex.ru

**Тюрин Юрий Александрович** — кандидат медицинских наук, заведующий научно-исследовательской лабораторией иммунологии и разработки аллергенов, тел. (843) 236-67-91, e-mail: immunolab@mail.ru

**Решетникова Ирина Дмитриевна** — кандидат медицинских наук, заместитель директора, тел. (843) 236-67-81, e-mail: reshira@mail.ru

**Лучкина Елена Владимировна** — заведующая ЛОР-отделением, тел. +7-903-314-89-50, e-mail: luchkina\_elena@inbox.ru

**Мосихин Сергей Борисович** — доктор медицинских наук, профессор кафедры оториноларингологии, тел. +7-917-288-01-96, e-mail: serbor\_ent8@mail.ru

*Проведено изучение профиля чувствительности к антимикробным препаратам 343 клинических изолятов пневмококков, выделенных из носовых ходов, задней стенки глотки у детей дошкольного возраста, в период с 2009 по 2015 гг. Высокую антипневмококковую активность проявили β-лактамы антибиотиков. Сохраняется достаточно высокая антимикробная активность макролидов (азитромицин, кларитромицин) и цефалоспориновых антибиотиков III поколения (цефтриаксон и цефиксим). Отмечается некоторое снижение уровня ципрофлоксацина чувствительных пневмококков. Значительная региональная вариабельность данных о распространенности резистентных штаммов в популяции, особенно у детей дошкольного возраста диктует необходимость постоянного слежения за уровнем антибиотикочувствительности *S. pneumoniae* в городе Казани.*

**Ключевые слова:** клинический изолят, *Streptococcus pneumoniae*, антимикробные препараты.

**L.T. BAYAZITOVA<sup>1</sup>, O.F. TYUPKINA<sup>1</sup>, T.A. CHAZOVA<sup>1</sup>, Yu.A. TYURIN<sup>1</sup>, I.D. RESHETNIKOVA<sup>1</sup>, E.V. LUCHKINA<sup>2</sup>, S.B. MOSIKHIN<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Kazan Research Institute of Epidemiology and Microbiology of the Russian Agency for Consumer Supervision, 67 Bolshaya Krasnaya Str., Kazan, Russian Federation, 420015

<sup>2</sup>Children's Republican Clinical Hospital of the Republic of Tatarstan Ministry of Healthcare, 140 Orenburgskiy Trakt, Kazan, Russian Federation, 420138

<sup>3</sup>Kazan State Medical Academy, 36 Butlerov Str., Kazan, Russian Federation, 420012

## Sensitivity level rating of clinical strains *Streptococcus pneumoniae* isolated in children of Kazan

**Bayazitova L.T.** — Cand. Med. Sc., Head of Scientific Research Laboratory of Microbiology, tel. (843) 236-67-91, e-mail: bajalt@mail.ru

**Tyupkina O.F.** — Senior Researcher of Scientific Research Laboratory of Microbiology, tel. (843) 236-67-91, e-mail: ant11@mail.ru

**Chazova T.A.** — Junior Researcher of Scientific Research Laboratory of Microbiology, tel. (843) 236-67-91, e-mail: kazkon@yandex.ru

**Tyurin Yu.A.** — Cand. Med. Sc., Head of Scientific Research Laboratory of Immunology and Allergens Development, tel. (843) 236–67–91, e-mail: immunolab@mail.ru

**Reshetnikova I.D.** — Cand. Med. Sc., Deputy Director, tel. (843) 236–67–81, e-mail: reshira@mail.ru

**Luchkina E.V.** — Head of ENT Department, tel. +7–903–314–89–50, e-mail: luchkina\_elena@inbox.ru

**Mosikhin S.B.** — D. Med. Sc., Professor of Otorhinolaryngology Department, tel. +7–917–288–01–96, e-mail: serbor\_ent8@mail.ru

*The research is devoted to sensitivity profile to antimicrobiological medicines of Streptococcus pneumoniae clinical isolates found in nasal passages and back of the throat of pre-school children within the period 2009–2015.  $\beta$ -lactams are the most active antimicrobial agents against S.pneumoniae. Macrolides (azytromicin, clarytromicin) and cefalosporinuous antibiotics III (cefixime, ceftriaxon) also showd high activity against S. pneumoniae. The level of sensitivity to ciprofloxacin was reduced. A considerable regional variability of data concerning resistance strains in the population, especially among pre-school children, demands constant monitoring of the level of antibiotics sensitivity of Streptococcus pneumoniae in the city of Kazan.*

**Key words:** clinical isolate, Streptococcus pneumonia, antimicrobial medicines.

Пневмококковые инфекции в настоящее время представляют серьезную медицинскую проблему. Согласно данным ВОЗ, от пневмококковых инфекций умирают около 1 млн детей в возрасте до 5 лет ежегодно [1]. В России заболеваемость внебольничной пневмонией среди детей составляет 5–12‰, самая высокая заболеваемость регистрируется у детей в возрасте младше 5 лет [2]. У 80% детей дошкольного возраста регистрируется внебольничная пневмония пневмококковой этиологии [3]. Наиболее часто диагностируемой клинической формой пневмококковой инфекции у детей является острый средний отит [4, 5].

Важным патогенетическим моментом развития пневмококковой инфекции является первичная колонизация биотопа макроорганизма [6]. *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*), являясь облигатным микроорганизмом, может колонизировать слизистые оболочки носоглотки практически здоровых лиц в небольшой степени обсемененности. Формированию пневмококковой инфекции способствует наличие предрасполагающих факторов (узкая евстахиева труба, устья пазух, респираторные вирусные инфекции и сопутствующие заболевания). Необходимость изучения различных аспектов колонизации носоглотки пневмококками подтверждается доказанной многими исследователями взаимосвязью между штаммами из носоглотки и штаммами, являющимися возбудителями инвазивных инфекций, средних отитов, риносинуситов [7, 8].

Серьезной проблемой является и тот факт, что у пневмококков формируется устойчивость к различным классам антимикробных средств. Доказано, что «назофарингеальные» штаммы пневмококков у детей-носителей являются резервуаром микроорганизмов, обладающих генетическими механизмами развития антибиотикорезистентности. Увеличение численности полирезистентных пневмококков свидетельствует о возрастании роли назофарингеального носительства данного микроба, так как именно слизистая носоглотки служит источником обмена штаммами *S. pneumoniae* в популяции. Особенности циркуляции антибиотикорезистентных пневмококков зависят от многих факторов, в том числе и от структуры популяции этих бактерий [9]. По мнению ряда исследователей, в глобальной популяции пневмококков одновременно происходят процессы развития, распространения и эволюции отдельных генетических линий (клонов или клональных комплексов), а также горизонтальный обмен генов (вирулентности, резистентности, капсульных поли-

сахаридов) между ними. Наряду с этим происходит также горизонтальный обмен генами с родственными видами микроорганизмов [10–12].

Механизм устойчивости пневмококков к  $\beta$ -лактамам антибиотикам зависит, в первую очередь, от наличия генов трех пенициллинсвязывающих белков (ПСБ) — *pbpA*, *pbp2b* и *pbpX* [13]. Продуктами модифицированных генов являются ПСБ со сниженной аффинностью к  $\beta$ -лактамам антибиотикам, что приводит к невосприимчивости бактериями антибактериальных препаратов [14]. В развитии фенотипа устойчивости, возможно, играют роль мутации в генах оперона *murMN*, гликозилтрансферазы *CroA*, гистидинпротеинкиназы *CiaH*, серинтреонинкиназы *StkP*. Развитие резистентности пневмококков к макролидам связывают и с присутствием *ermB* и *mef* генов [15].

Бактерии, устойчивые к антибактериальным препаратам, являются основной причиной снижения эффективности этиотропной терапии инфекционных болезней, удлинения сроков госпитализации пациентов и увеличения летальности. Одним из базовых препаратов антипневмококковой терапии являются  $\beta$ -лактамы антибиотикотки. Но ввиду частого и бесконтрольного применения населением антимикробных средств при бактериальных инфекциях появились штаммы, устойчивые к  $\beta$ -лактамам антибиотикам [16]. Это обуславливает необходимость мониторинга нарастания резистентности к этим препаратам в конкретном регионе.

### Материал и методы

Изучены 343 штамма *S. pneumoniae*, выделенных из носовых ходов, задней стенки глотки у детей в возрасте от 6 месяцев до 7 лет в период с 2009 по 2015 гг. Преобладающее большинство обследованных детей посещали детские дошкольные учреждения (76,1–78,6% в разные годы исследования). Биоматериал забирали тампон-зондами с транспортной средой Амиеса. С целью повышения результативности бактериологического исследования строго соблюдались следующие принципы: дети не получали антимикробные препараты 14 дней до момента обследования; с момента забора биоматериала до посева на питательные среды проходило не более 3 часов. Материал высевали на плотные питательные среды Columbia agar Base («Conda», Испания) с добавлением 5% крови. Посевы инкубировали в  $\text{CO}_2$  - инкубаторе 24 часа. Фенотипическую идентификацию *S. pneumoniae* проводили на основании морфологических данных: полупрозрачные, четко очерченные колонии диаметром

0,8-1 мм; плоские или с углублением в центре с зоной α-гемолиза.

Для дифференциальной диагностики от «оральных» зеленящих стрептококков использовали оптохиновый тест; лизис в присутствии солей желчи. Для серологической диагностики применяли латекс-агглютинацию «Slidex Pneumo-Kit», («bioMerieux», Франция); постановку реакции Нейфельда с пневмококковой антисывороткой OMNI (SSI Omni serum, Statens Serum Institut). Определение чувствительности штаммов к антибактериальным препаратам проведено согласно МУК 4.2.1890-04. Для скрининга пенициллинчувствительности использовали диск с оксациллином 1 мкг («bioMerieux», Франция). Профиль антибиотикочувствительности изолятов изучали при помощи диско-диффузионного метода (азитромицин, кларитромицин, ципрофлоксацин, клиндамицин, ко-тримоксазол). Для оценки степени чувствительности к β-лактамам антибиотикам (бензилпенициллин, амоксициллин, амоксициллин/клавуланат, цефтриаксон, цефиксим, ванкомицин) использовали Е-тесты (HiComb MIC Test, «Himedia»). Для тестирования антибиотикочувствительности использовали 24 часовую чистую культуру *Streptococcus pneumoniae*, разведенную в 0,9% стерильном растворе хлорида натрия до мутности, эквивалентной 0,5 по Мак-Фарланду (на денситометре «Biosan»).

### Результаты

Из 343 выделенных штаммов *S. Pneumoniae* 76 бактериальных изолятов получены в 2009-2011 гг., 82 штамма — в 2012-2013 гг., 87 штаммов — в 2014 г. и 98 штаммов — в 2015 г. В период с 2009 по 2011 гг. все исследуемые штаммы пневмококков выделены из носовой полости. В 2012-2013 гг. изоляты распределились следующим образом: из полости носа — 89% штаммов; с задней стенки глотки — 11% культур. В 2014 г. высеяно 87 штаммов: 88% культур — из носовой полости, 10% — с задней стенки глотки, 2% — из отделяемого уха.

Среди штаммов, выделенных в 2015 г., 71% — «назальные»; 17% — «фарингеальные»; из отделяемого уха — 9% и с конъюнктивы — 3% культур.

По результатам скрининга с диском с 1 мкг оксациллина выявлено, что 88,15-84,9% изолятов в зависимости от периода исследования штаммов, оказались пенициллинчувствительными (табл. 1). При анализе чувствительности к бензилпенициллину с помощью Е-тестов регистрировались культуры с промежуточной чувствительностью (МПК 0,12-1 мг/л). Клинические изоляты пневмококков были достаточно чувствительны к β-лактамам антибиотикам. Так, в период с 2009 по 2011 гг. 94,7% штаммов были расценены как чувствительные к амоксициллину/клавуланату и 96,05% — к амоксициллину. В 2011-2012 гг. доля чувствительных к данным препаратам штаммов стала несколько меньше: 91,4% амоксициллин/клавуланатчувствительных и 92,6% амоксициллин чувствительных изолятов. В 2014 г. выделено соответственно 90,8 и 91,95% чувствительных к данным антимикробным препаратам пневмококков. Количество чувствительных к амоксициллину штаммов снизилось в 2015 году до 90,8% (табл. 1).

Макролиды широко используются при лечении пациентов с аллергическими реакциями на β-лактамы антибиотиков. В исследуемый период прослеживалась тенденция незначительного увеличения доли резистентных к азитромицину и кларитромицину изолятов. Так, в 2009-2011 годы выявлено 90,7% азитромицинчувствительных и 93,42% кларитромицинчувствительных пневмококков. В 2011-2012 гг. высеяно 89,0% чувствительных к азитромицину и 92,68% чувствительных к кларитромицину культур. В 2014 г. 88,5% пневмококков идентифицированы как азитромицинчувствительные, 90,8% — кларитромицинчувствительные. Доля чувствительных к данным препаратам изолятов уменьшилась в 2015 году: к азитромицину были чувствительны 84,7%, к кларитромицину — 89,8% изолятов (табл. 2).

Таблица 1.

**Динамика антибиотикочувствительности пневмококков к пенициллину, амоксициллину/клавуланату и амоксициллину**

Исследуемый период	Доля чувствительных штаммов к пенициллину Абс/%	Доля чувствительных штаммов к амоксициллину/клавуланату Абс/%	Доля чувствительных штаммов к амоксициллину Абс/%
2009-2011 гг.	67/88,15	72/94,7	73/96,05
2012-2013 гг.	71/86,6	75/91,4	76/92,6
2014 г.	74/85,1	79/90,8	80/91,95
2015 г.	83/84,7	89/90,8	89/90,8

Таблица 2.

**Динамика антибиотикочувствительности пневмококков к макролидам**

Исследуемый период	Доля чувствительных штаммов к азитромицину Абс/%	Доля чувствительных штаммов к кларитромицину Абс/%
2009-2011 гг.	69/90,7	71/93,42
2012-2013 гг.	73/89,0	76/92,68
2014 г.	77/88,5	79/90,8
2015 г.	83/84,7	88/89,8

Таблица 3.

Динамика антибиотикочувствительности пневмококков к ципрофлоксацину и клиндамицину

Исследуемый период	Доля чувствительных штаммов к ципрофлоксацину Абс/%	Доля чувствительных штаммов к клиндамицину Абс/%
2009-2011 гг.	60/78,9	72/94,7
2012-2013 гг.	62/75,6	77/93,9
2014 г.	65/74,7	81/93,1
2015 г.	88/89,8	90/91,8

Таблица 4.

Динамика антибиотикочувствительности пневмококков к цефтриаксону и цеффиксиму

Исследуемый период	Доля чувствительных штаммов к цефтриаксону Абс/%	Доля чувствительных штаммов к цеффиксиму Абс/%
2009-2011 гг.	73/96,0	70/92,1
2012-2013 гг.	78/95,1	75/91,46
2014 г.	80/91,9	79/90,8
2015 г.	89/90,81	88/89,8

Распределение численности чувствительных к фторхинолонам штаммов пневмококков было следующим: в период с 2009 по 2011 гг. обнаружено 78,9% ципрофлоксацинчувствительных штаммов. За 2012-2013 гг. количество чувствительных к этому препарату культур пневмококка снизилось до 74,7%. В 2015 г. ципрофлоксацин-чувствительными оказались 73,55% протестированных культур (табл. 3).

Необходимо отметить, что во все периоды исследования проявил достаточно высокую антипневмококковую активность линкозамид (клиндамицин): выявлено 94,7-91,8% чувствительных штаммов в зависимости от периода исследования (табл. 3).

Высокой активностью в отношении исследуемых штаммов *S. pneumoniae* обладали цефалоспорины III поколения — цефтриаксон и пероральный антибиотик цеффиксим.

В исследуемый период отмечено незначительное снижение доли чувствительных к цефтриаксону штаммов: с 96% (2009-2010 гг.) до 90,81% в 2015 г. (табл. 4).

Динамика развития устойчивости к цеффиксиму была следующей: наблюдалось снижение доли чувствительных штаммов с 92,1% в 2009-2010 годы до 89,8% в 2015 году (табл. 4).

Исследуемые штаммы *S. pneumoniae* были высокочувствительны к ванкомицину. В период с 2009 по 2015 гг. не зафиксировано ни одного резистентного к ванкомицину клинического изолята.

### Заключение

Полученные в настоящем исследовании данные о динамике антибиотикочувствительности изолятов *S. pneumoniae*, циркулирующих у детей дошкольного возраста в городе Казани в 2009-2015 гг., позволяют констатировать высокую активность β-лактамов антибиотиков. Распространенность изолятов *S. pneumoniae*, чувствительных к β-лактамам антибиотикам, варьирует от 96 до

90,8% в зависимости от периода выделения изолята. Показана достаточно высокая активность макролидов для этиотропной терапии пневмококковых инфекций. Ципрофлоксацин обладает меньшей фармакодинамической активностью в отношении изолятов *S. pneumoniae*, выделенных от детей-носителей. В исследуемый период не зарегистрированы ванкомицинрезистентные штаммы пневмококков.

Резистентность данного патогена зависит от распространения генетических линий (клональных комплексов). Значительная региональная вариабельность данных о распространенности резистентных штаммов в популяции, особенно у детей дошкольного возраста, диктует необходимость постоянного слежения за уровнем антибиотикочувствительности *S. pneumoniae* в городе Казани.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Страчунский Л.С. и др. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. — 2006. — №8 (1). — С. 54-86.
2. Баранов А.А., Намазова Л.С., Таточенко В.К. Пневмококковая инфекция и связанные с ней заболевания — серьезная проблема современного здравоохранения // Педиатрическая фармакология. — 2008. — Т. 5, №1. — С. 7-13.
3. Брико Н.И. Распространенность и возможности профилактики пневмококковых инфекций в мире и в России // Вакцинация. — 2009. — №2 (58). — С. 5-7.
4. Ряпис Л.А., Брико Н.И. Эпидемиологический надзор и тактика специфической профилактики инвазивных пневмококковых инфекций в России // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. — 2009. — №6. — С. 112-118.
5. Таточенко В.К. Антибактериальная терапия пневмоний у детей // Фарматека. — 2002. — №11. — С. 24-26.
6. Quale J., Landsman D., Ravishankar J. et al. Streptococcus pneumoniae, Brooklyn, New York: fluoroquinolone resistance at our doorstep // Emerg. Inf. Dis. — 2002. — Vol. 8, №6. — P. 594-597.
7. Doern G.V. Antimicrobial use and the emergence of antimicrobial resistance with Streptococcus pneumoniae in the United States // Clin. Inf. Dis. — 2001. — s. 15; 33. — Suppl. 3. — P. 187-192.
8. Козлов Р.С., Сивая О.В., Кречикова О.И., Иванчик Н.В. Динамика резистентности Streptococcus pneumoniae к антибиотикам в России за период 1999-2009 гг. Результаты многоцентрового про-



спективного исследования ПеГАС // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. — 2010. — Т. 12, №4. — С. 329-330.

9. Doern G.V. Antimicrobial resistance with *Streptococcus pneumoniae* in the United States // *Sem. Resp. Crit. Med.* — 2000. — №21 (4). — P. 273-284.

10. Сидоренко С.В. Проблемы этиотропной терапии внебольничных инфекций дыхательных путей // *Consilium medicum.* — 2002. — Т. 4, №1. — С. 10-12.

11. Баранов А.А., Таточенко В.К., Намазова Л.С. Нужно ли защищать детей от пневмококковой инфекции? // *Вопросы современной педиатрии.* — 2008. — Т. 7, №1. — С. 13-17.

12. Козлов Р.С. Пневмококки: прошлое, настоящее и будущее. — Смоленская государственная медицинская академия, 2005. — 128 с.

13. Kaplan S.L., Mason E.O. Management of infections to antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae* // *Clin. Microbiol. Rev.* — 1998. — №11. — P. 628-644.

14. Яковлев С.В. Критический анализ антибактериальных препаратов для лечения инфекций в стационаре. Бактериальные инфекции в амбулаторной практике: выбор оптимального антибактериального препарата // *Consilium medicum.* — 2002. — Т. 4, №1. — С. 22-30.

15. Маянский Н.А., Алябьева Н.М., Лазарева А.В., Катосова Л.К. Серотиповое разнообразие и резистентность пневмококков // *Вестник Российской академии медицинских наук.* — 2014. — 69 (7-8). — С. 38-45.

## НОВОЕ В МЕДИЦИНЕ. ИНТЕРЕСНЫЕ ФАКТЫ

### ИЗМЕНЕНИЯ КЛИМАТА ПРИНЕСУТ ЭПИДЕМИИ СЕЗОННОЙ АЛЛЕРГИИ

Цветение амброзии в этом году создает много проблем жителям Европы и России. Ее пыльца является одним из самых мощных растительных аллергенов. И сейчас наблюдается настоящая эпидемия аллергии, отмечает The Softcraze. Растения, потенциальные аллергены, активнее растут. И ученые обвиняют во всем глобальное потепление. Видимо, в дальнейшем будет наблюдаться только рост заболеваемости. В России амброзия распространена уже не один десяток лет в Ставрополье и на Кубани и бороться с ней достаточно сложно. Если текущие темпы распространения сохранятся, через лет 30–35 этим растением будет захвачена вся Европа. А согласно недавнему исследованию, городская жизнь опасна для детей. Так, дети, живущие в городах, чаще имеют аллергию на молоко, яйца, арахис, чем дети, живущие за городом. По подсчетам специалистов, у каждого десятого ребенка в городе есть пищевая аллергия. И детей-аллергиков может быть еще больше. Было доказано: дети, рожденные в густонаселенных районах, более чем в два раза чаще имеют непереносимость арахиса или моллюсков. Это особенно актуально для детей, которые не смогли выработать иммунитет против распространенных бактерий из-за широкого использования дезинфицирующих средств, антибиотиков и кесарева сечения. Причем, риск был повышен даже у детей, находившихся на грудном вскармливании.

Источник: Meddaily.ru

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

УДК 613.84-055.1

**Л.Б. ПОСТНИКОВА, И.А. ДОРОВСКОЙ, В.А. КОСТРОВ**

Городская больница №28, 603040, г. Нижний Новгород, ул. Чаадаева, д. 7

## Различия параметров кардиопульмонального нагрузочного тестирования у здоровых курящих и некурящих молодых мужчин

**Постникова Лариса Борисовна** — доктор медицинских наук, доцент, руководитель «Городского пульмонологического консультативного центра», тел. (831) 276-84-12, e-mail: plbreath@mail.ru

**Доровской Иван Александрович** — врач-терапевт, тел. (831) 276-84-12, e-mail: fiatlux2008@rambler.ru

**Костров Владимир Александрович** — кандидат медицинских наук, доцент, консультант-пульмонолог, тел. (831) 276-84-12, e-mail: vlakostr@yandex.ru

Представлены различия показателей кардиопульмонального нагрузочного тестирования (КПНТ) у здоровых курящих молодых мужчин и некурящего мужчины. Для определения толерантности к физической нагрузке использовали комплекс Quark CPET «COSMED» (Италия) и модифицированный протокол Bruce. Выявили снижение толерантности к физической нагрузке у курящих здоровых молодых мужчин, что подтверждено ранним наступлением порога анаэробного обмена (ПАНО), уменьшением пикового времени (*t Peak*) выполнения нагрузки, снижением максимального потребления кислорода (МПК) и максимальной аэробной производительности (*MET Peak*). Увеличение дыхательного резерва ( $BR > 35\%$ ), неадекватный прирост частоты сердечных сокращений (*HR*) и уменьшение кислородного пульса ( $VO_2/HR < 20\%$ ) на пике нагрузки у курящих мужчин свидетельствует о снижении ударного объема и участии гемодинамических механизмов в ограничении физической работоспособности на фоне курения. С другой стороны, у курящих испытуемых на пике нагрузки регистрировалось уменьшение максимального дыхательного объема (*VT Peak*) и максимальной минутной вентилизации (*VE Peak*), что может указывать на ограничение функциональной способности легких. Таким образом, выявленные изменения параметров КПНТ у здоровых курящих молодых мужчин демонстрируют развитие донозологических нарушений сердечно-сосудистой и респираторной систем.

**Ключевые слова:** молодые здоровые мужчины, кардиопульмональное нагрузочное тестирование, газовый анализ, максимальное потребление кислорода.

**L.B. POSTNIKOVA, I.A. DOROVSKOY, V.A. KOSTROV**

Municipal Hospital №28, 7 Chaadaev Str., Nizhny Novgorod, Russian Federation, 603040

## The differences of cardiopulmonary exercise testing parameters in smoking and non-smoking healthy young men

**Postnikova L.B.** — D. Med. Sc., Associate Professor, Head of «Municipal Advisory Pulmonology Center», tel. (831) 276-84-12, e-mail: plbreath@mail.ru

**Dorovsky I.A.** — physician, tel. (831) 276-84-12, e-mail: fiatlux2008@rambler.ru

**Kostrov V.A.** — Cand. Med. Sc., Associate Professor, consultant-pulmonologist, tel. (831) 276-84-12, e-mail: vlakostr@yandex.ru

The article presents differences of cardiopulmonary exercise testing (CPET) parameters in healthy smoking and non-smoking young men. We used the complex Quark CPET «COSMED» (Italy) and the modified Bruce Protocol to determine the tolerance to physical activity. We found a decreased tolerance to physical activity in healthy young smokers, which was confirmed by the early onset of anaerobic metabolism threshold, the decrease of peak time (*t Peak*) of the load performance, the reduced maximum oxygen consumption (IPC) and maximum aerobic performance (*MET Peak*). The increase of respiratory reserve ( $BR > 35\%$ ), low increase of heart rate (*HR*) and a decrease in oxygen pulse ( $VO_2/HR < 20\%$ ) at the peak load in smokers show a decline of stroke volume and the role of hemodynamic mechanisms in limiting physical performance on the background of smoking. On the other hand, we registered a decrease in the maximum tidal volume (*VT Peak*) and maximum minute ventilation (*VE Peak*) at the peak stress in smoking subjects, which may indicate an underlying change in lung function. Thus, the revealed changes of the CPET parameters in smoking healthy young men demonstrate the development of early preclinical disorders of the cardiovascular and respiratory systems.

**Key words:** healthy young men, cardiopulmonary exercise testing, gas analysis, maximum consumption of oxygen.

Введение

КПНТ с измерением показателей газообмена — надежный инструмент, предоставляющий дополнительную диагностическую информацию о работоспособности и функциональном состоянии дыхательной и сердечно-сосудистой систем (ССС), для выявления ограничения работоспособности при отсутствии клинических проявлений и патологических состояниях, уточнения причин функциональных нарушений. Основной из ключевых задач данного метода является выявление донозологических функциональных признаков нарушений органов дыхания и ССС [1-4].

**Цель исследования** — сравнить результаты показателей КПНТ у здоровых курящих и некурящих молодых мужчин для определения ранних диагностических критериев снижения толерантности к физической нагрузке и донозологических функциональных признаков нарушений органов дыхания и сердечнососудистой системы.

Материал и методы

Для определения уровня толерантности к физической нагрузке и оценки функциональных резервов кардиореспираторной системы у 1 здорового некурящего и 2 здоровых курящих молодых мужчин с различной степенью физической подготовки провели кардиопульмональное нагрузочное тестирование (КПНТ) с применением модифицированного протокола Bruce. После углубленного медицинского обследования молодые мужчины были признаны практически здоровыми, не отличались по образу жизни и питанию, на регулярной основе занимались физической подготовкой и сдавали установленные нормативы (бег на 1000 м, бег на 100 м, подтягивание на перекладине). Обследуемые курильщики отличались по индексу курения и возрасту.

КПНТ выполняли на диагностическом комплексе Quark CPET «COSMED» (Италия).

Перед проведением КПНТ исследовали функцию внешнего дыхания (ФВД) с оценкой форсированной жизненной емкости легких — FVC (л/%), объема форсированного выдоха за первую секунду — FEV<sub>1</sub> (л/%), FEV<sub>1</sub>/FVC (%), средней величины скорости максимального экспираторного потока — FEF<sub>25-75</sub> (л/%) и максимальной объемной вентиляции легких — MVV (л/%) на компьютерном спирографе «COSMED» (Италия).

В соответствии с модифицированным протоколом Bruce начальная нагрузка соответствовала мощности 70 Вт, далее нагрузку ступенчато увеличивали каждые 2 мин. на 50 Вт [2, 3, 5]. К 12-й минуте нагрузка составляла 320 Вт (табл. 1). Максимальную ЧСС рассчитывали по формуле для мужчин: ЧСС<sub>max</sub>=220–возраст (лет).

Результаты и их обсуждение

В таблице 2 представлены демографические и антропометрические характеристики, показатели ФВД и параметры КПНТ здоровых молодых мужчин.

При анализе показателей ФВД выявили снижение MVV, FEV<sub>1</sub>, FEF<sub>25-75</sub>, MEF<sub>50</sub> (%) у курящего испытуемого мужчины №3, имевшего максимальный индекс курения (15 пачка/лет) по сравнению с некурящим мужчиной №1 и курильщиком №2. Можно отметить, что у курящего мужчины с длительным стажем курения при отсутствии клинических респираторных проявлений формируются смешанные нарушения функции легких.

Максимальный респираторный коэффициент (R Peak) у тестируемых мужчин по данным КПНТ составил 1,2, что соответствует высокой мотивации обследованных к выполнению максимального нагрузочного теста (НТ).

Сравнительная оценка параметров КПНТ на ПАНО (момент, когда VO<sub>2</sub> становится равен VCO<sub>2</sub>: R=1,0) выявила двукратное снижение времени наступления ПАНО и потребления кислорода у курящих мужчин, неадекватный рост HR (смещение анаэробного порога влево: №2 — в I зону (HR 130-150 уд/мин), №3 — в 0 зону (HR до 130 уд/мин)), что, может быть связано с дебютом респираторных и/или гемодинамических расстройств, а также детренированностью курящих лиц.

Итак, ранее наступления ПАНО у курящих мужчин может свидетельствовать о снижении толерантности к физической нагрузке. У некурящего мужчины время тестирования от LC до RC (R=0,85-1,0), т.е. время работы в аэробном режиме метаболизма составило 4 мин. 18 сек, у курильщиков — почти в 2,5 раза меньше, что может демонстрировать низкую толерантность к физической нагрузке и/или детренированность курящих мужчин.

Изучение параметров КПНТ на пике нагрузки у трех испытуемых зафиксировало значимое уменьшение ключевых показателей физической работоспособности на фоне курения, в частности, в 1,5

**Таблица 1.**  
**Модифицированный протокол нагрузочного тестирования у здоровых молодых мужчин с использованием велоэргометра**

Степень		Мощность, Вт.	Продолжительность, мин.
Разминка	1	20	20 с
	2	70	2
Нагрузка	3	120	2
	4	170	2
	5	220	2
	6	270	2
	7	320	≥ 2
Восстановление	8	20	5

**Таблица 2.**  
**Показатели кардиопульмонального нагрузочного тестирования трех испытуемых с различной степенью физической подготовки**

Показатель	Исследуемый №1 (некурящий мужчина, 22 года)	Исследуемый №2 (курящий мужчина, 23 года)	Исследуемый №3 (курящий мужчина, 37 лет)
<b>Антропометрические характеристики</b>			
Возраст (лет)	22	23	37
Рост (см)	178	175	196
Вес (кг)	78	80	98
Индекс массы тела (кг/м²)	24,6	26,1	25,5
Индекс курения (пачка/лет)	-	2,5	15
<b>Показатели ФВД</b>			
MVV (л/мин)	221	163,7	148
MVV (%)	142	108	90
FVC	5,15	4,84	5,0
FVC (%)	96	94	83
FEV <sub>1</sub>	4,55	4,54	3,95
FEV <sub>1</sub> (%)	101	104	81
FEV <sub>1</sub> /FVC (%)	106	113	98
FEF <sub>25-75</sub> (%)	93	100	77
<b>Показатели КПНТ на ПАНО</b>			
Время наступления ПАНО (min)	08:48	04:55	05:02
VO <sub>2</sub> /Kg на ПАНО (ml/min/Kg)	47,69	24,87	22,4
MET на ПАНО	13,6	7,1	6,4
VE на ПАНО (л/мин)	95,5	49,7	57,5
BR на ПАНО (%)	47	72	63
VT на ПАНО	2,9	2,1	2,4
Rf на ПАНО	33	23	23
HR на ПАНО	168	138	111
VO <sub>2</sub> /HR на ПАНО	22,1	14,4	19,8
<b>Показатели КПНТ на пике нагрузки</b>			
t Peak	11:37	07:48	07:27
Power Peak (Watt)	320	220	220
VO <sub>2</sub> max (ml/min/Kg)	51,31	35,5	28,05
VO <sub>2</sub> max (%)	119	86	78
MET Peak	13,8	8,7	6,4
R Peak	1,2	1,2	1,2
VE Peak (л/мин)	136,3	78,0	66,5
BR Peak (%)	25	57	57
VT max (л)	2,9	1,9	2,4
Rfmax	47	40	27
HRmax	195	178	146
HRmax (%)	98	90	80
VO <sub>2</sub> /HR Peak	20	14	15

Примечание: все параметры соответствуют показателям в протоколах КПНТ (рис. 1, 3, 5)

Рисунок 1.

Результаты компьютерной спирометрии и протокол КПНТ некурящего мужчины К., 22 года (исследуемый №1)

<b>Last Name:</b>		<b>Date of Birth:</b> 02.12.1991		<b>Age:</b> 22	
<b>First Name:</b>		<b>Sex:</b> Male		<b>Weight (Kg):</b> 78.0	
<b>ID:</b>		<b>Ethnic Corr.:</b> Caucasian		<b>Height (cm):</b> 178.0	
<b>Date:</b> 14.11.2014		<b>Description:</b>		<b>BMI (Kg/ml):</b> 24.6	
<b>Predicted:</b> ERS 93		<b>Company:</b>		<b>Smoke:</b> No	

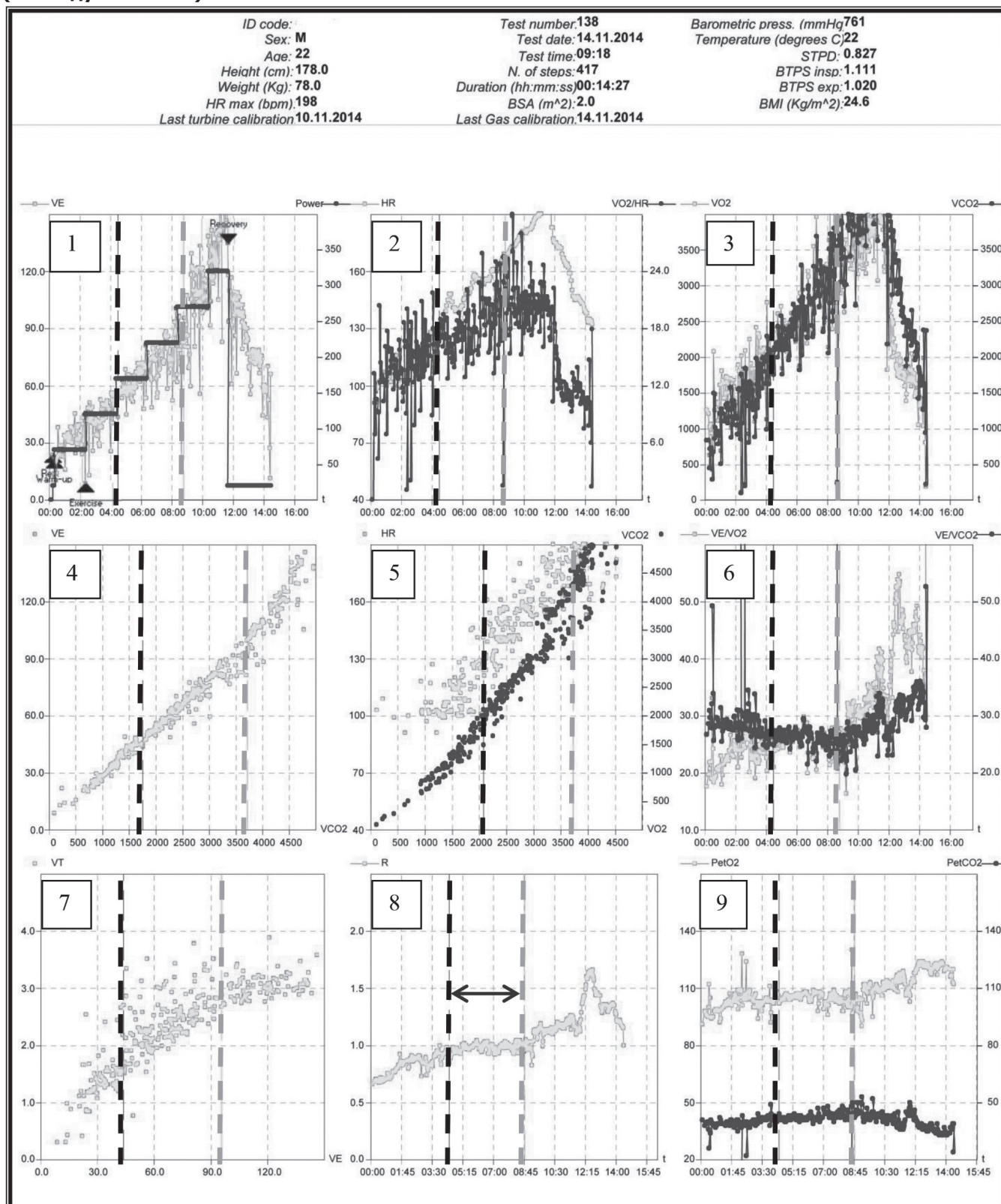
<b>Forced Vital Capacity</b>					
<b>Parameter</b>	<b>UM</b>	<b>Description</b>	<b>Pred.</b>	<b>TEST#1</b>	<b>%Pred.</b>
Best FVC	l(btps)	Best Forced Vital Capacity	5.34	5.15	96
FVC	l(btps)	Forced Vital Capacity	5.34	5.15	96
FEV1	l(btps)	Forced Exp Volume in 1 sec	4.53	4.55	101
PEF	l/sec	Peak Expiratory Flow	10.13	12.13	120
PIF	l/sec	Peak Inspiratory Flow		11.80	
FEV1/FVC% %		FEV1 as % of FVC	83.3	88.3	106
FEF25-75%	l/sec	Forced mid-expiratory flow	5.21	4.87	93
MEF75%	l/sec	Max Exp Flow @ 25% FVC	8.61	9.22	107
MEF50%	l/sec	Max Exp Flow @ 50% FVC	5.71	5.39	94
MEF25%	l/sec	Max Exp Flow @ 75% FVC	2.73	2.63	96
FET100%	sec	Forced Expiratory Time		1.9	
IC	l(btps)	Inspiratory Capacity		2.75	

<b>Maximum Voluntary Ventilation</b>					
<b>Parameter</b>	<b>UM</b>	<b>Description</b>	<b>Pred.</b>	<b>TEST#2</b>	<b>%Pred.</b>
MVV	l/min	Maximum Voluntary Ventilation	155.9	221.5	142
MVt	l(btps)	Tidal volume during MVV		2.54	

<b>ID code:</b>		<b>Test number:</b> 138		<b>Barometric press. (mmHg):</b> 761	
<b>Sex:</b> M		<b>Test date:</b> 14.11.2014		<b>Temperature (degrees C):</b> 22	
<b>Age:</b> 22		<b>Test time:</b> 09:18		<b>STPD:</b> 0.827	
<b>Height (cm):</b> 178.0		<b>N. of steps:</b> 417		<b>BTPS insp:</b> 1.111	
<b>Weight (Kg):</b> 78.0		<b>Duration (hh:mm:ss):</b> 00:14:27		<b>BTPS exp:</b> 1.020	
<b>HR max (bpm):</b> 198		<b>BSA (m^2):</b> 2.0		<b>BMI (Kg/m^2):</b> 24.6	
<b>Last turbine calibration:</b> 10.11.2014		<b>Last Gas calibration:</b> 14.11.2014			

<b>Test Information</b>								
<b>Test Duration:</b> 00:14:27			<b>Exercise duration:</b> 00:09:16					
<b>Ergometer:</b> Lode bike prot dev#1			<b>Protocol:</b>					
<b>Test type:</b> Велозпирометрия			<b>Reason for Test:</b>					
<b>Physician:</b>			<b>Technician:</b>					
<b>Reasons for Stopping Test:</b>								
<b>Subject's Response:</b>								
<b>ECG File:</b>			C:\Program Files\PCECG\ECGDBase\Stress\					
<b>Spirometry</b>		<b>Pre Ex</b>	<b>Pred</b>	<b>%Pred</b>	<b>Post Ex</b>	<b>%Pre Ex</b>		
FVC (l)		5.15	5.34	96	---	---		
FEV1 (l)		4.55	4.53	101	---	---		
MVV (l/min)		---	156	---	---	---		
IC (l)		---	---	---	---	---		
<b>Exercise Testing</b>		<b>Rest</b>	<b>Warm-up</b>	<b>LT</b>	<b>RC</b>	<b>Peak</b>	<b>Pred</b>	<b>%Pred</b>
t (hh:mm:ss)		00:00:04	00:01:59	00:04:29	00:08:47	00:11:37	---	00:02:01
Power (Watt)		---	70	170	270	320	249	129
RPM (1/min)		69	66	---	72	47	---	---
<b>Metabolic Response</b>		<b>Rest</b>	<b>Warm-up</b>	<b>LT</b>	<b>RC</b>	<b>Peak</b>	<b>Pred</b>	<b>%Pred</b>
VO2 (ml/min)		1056	1449	2073	3720	4002	3359	119
VO2/Kq (ml/min/Kg)		13.54	18.58	26.57	47.69	51.31	43.06	119
METS (---)		3.9	5.3	7.6	13.6	13.8	12.3	113
R (---)		0.69	0.84	0.85	1.00	1.26	---	---
<b>Ventilatory Response</b>		<b>Rest</b>	<b>Warm-up</b>	<b>LT</b>	<b>RC</b>	<b>Peak</b>	<b>Pred</b>	<b>%Pred</b>
VE (l/min)		20.5	34.5	43.6	95.5	136.3	182.0	75
BR (%)		88	81	76	47	25	30.00	83
VT (l)		1.729	1.521	2.704	2.881	2.885	---	---
Rf (b/min)		11.9	22.7	16.1	33.1	47.2	50.0	94
IC (l)		---	---	---	---	---	---	---
<b>Cardiovascular Respons</b>		<b>Rest</b>	<b>Warm-up</b>	<b>LT</b>	<b>RC</b>	<b>Peak</b>	<b>Pred</b>	<b>%Pred</b>
HR (bpm)		60	105	125	168	195	198	98
HRres (%)		---	---	36	15	1	15	7
VO2/HR (ml/bpm)		17.6	13.8	16.6	22.1	19.4	17.0	114
Qt (l/min)		12.4	15.2	18.6	24.0	24.2	---	---
SV (ml/beat)		207	145	149	143	124	---	---
P Svst (mmHg)		120	130	130	150	---	---	---
P Diast (mmHg)		80	80	80	80	---	---	---
DP (mmHg/min)		7200	13650	16250	25200	29250	---	---
ST V5 (mm)		0.5	0.6	0.3	-0.8	-0.8	---	---
S V5 (mV/sec)		1.1	2.0	2.2	-0.9	1.8	---	---
<b>Gas Exchange</b>		<b>Rest</b>	<b>Warm-up</b>	<b>LT</b>	<b>RC</b>	<b>Peak</b>	<b>Pred</b>	<b>%Pred</b>
PetCO2 (mmHg)		39	39	44	42	38	---	---
PetO2 (mmHg)		95	104	102	106	116	---	---
VE/VO2 (---)		19.4	23.8	21.0	25.7	36.1	---	---
VE/VC02 (---)		28.3	28.4	24.9	25.7	30.1	---	---

**Рисунок 2.**  
Графическое представление результатов КПНТ некурящего мужчины К., 22 лет  
(исследуемый №1)



Примечание: ---- время наступления ПАНО (в протоколе отмечено как RC, R=1,0); ---- время наступления аэробного порога (в протоколе отмечено как LC, R=0,85); ↔ время тестирования от LC до RC (R=0,85-1,0), то есть время работы в аэробном режиме метаболизма

Рисунок 3.

Результаты компьютерной спирометрии и протокол КПНТ курящего мужчины Б., 23 лет (исследуемый №2)

<b>Last Name:</b>		<b>Date of Birth:</b> 19.11.1990		<b>Age:</b> 23	
<b>First Name:</b>		<b>Sex:</b> Male		<b>Weight (Kg):</b> 80.0	
<b>ID:</b>		<b>Ethnic Corr.:</b> Caucasian		<b>Height (cm):</b> 175.0	
<b>Date:</b> 07.04.2014		<b>Description:</b>		<b>BMI (Kg/ml):</b> 26.1	
<b>Predicted:</b> ERS 93		<b>Company:</b>		<b>Smoke:</b> Yes(0/0)	

<b>Forced Vital Capacity</b>					
Parameter	UM	Description	Pred.	TEST#1	%Pred.
Best FVC	l(btps)	Best Forced Vital Capacity	5.14	4.84	94
FVC	l(btps)	Forced Vital Capacity	5.14	4.84	94
FEV1	l(btps)	Forced Exp Volume in 1 sec	4.37	4.54	104
PEF	l/sec	Peak Expiratory Flow	9.91	9.84	99
PIF	l/sec	Peak Inspiratory Flow		6.31	
FEV1/FVC%	%	FEV1 as % of FVC	83.1	93.7	113
FEF25-75%	l/sec	Forced mid-expiratory flow	5.11	5.09	100
MEF75%	l/sec	Max Exp Flow @ 25% FVC	8.42	7.53	89
MEF50%	l/sec	Max Exp Flow @ 50% FVC	5.57	5.27	95
MEF25%	l/sec	Max Exp Flow @ 75% FVC	2.63	3.12	119
FET100%	sec	Forced Expiratory Time		1.3	
IC	l(btps)	Inspiratory Capacity		4.08	
LungAge	years	Lung Age		17	

<b>Maximum Voluntary Ventilation</b>					
Parameter	UM	Description	Pred.	TEST#2	%Pred.
MVV	l/min	Maximum Voluntary Ventilation	151.5	163.7	108
MVt	l(btps)	Tidal volume during MVV		2.54	

ID code:		Test number:77		Barometric press. (mmHg):741	
Sex: M		Test date:07.04.2014		Temperature (degrees C):22	
Age: 23		Test time:10:45		STPD: 0.804	
Height (cm): 175.0		N. of steps:321		BTPS insp:1.112	
Weight (Kg): 80.0		Duration (hh:mm:ss):00:13:29		BTPS exp:1.020	
HR max (bpm):197		BSA (m^2):2.0		BMI (Kg/m^2):26.1	
Last turbine calibration:07.04.2014		Last Gas calibration:07.04.2014			

<b>Test Information</b>								
Test Duration: 00:13:29			Exercise duration: 00:05:26					
Ergometer: Lode bike prot dev#1			Protocol:					
Test type: Велoэpгoмeтpия			Reason for Test:					
Physician:			Technician:					
Reasons for Stopping Test:								
Subject's Response:								
ECG File: C:\Program Files\PCCECG\ECGDBase\Stress\БАТЕНКОБ.str								
<b>Spirometry</b>		Pre Ex	Pred	%Pred	Post Ex	%Pre Ex		
FVC (l)		4.84	5.14	94	---	---		
FEV1 (l)		4.54	4.37	104	---	---		
MVV (l/min)		---	152	---	---	---		
IC (l)		---	---	---	---	---		
<b>Exercise Testing</b>		Rest	Warm-up	LT	RC	Peak	Pred	%Pred
t (hh:mm:ss)		00:00:15	00:01:58	00:03:17	00:04:55	00:07:48	---	00:02:00
Power (Watt)		---	70	120	170	220	237	93
RPM (1/min)		77	69	64	75	20	---	---
<b>Metabolic Response</b>		Rest	Warm-up	LT	RC	Peak	Pred	%Pred
VO2 (ml/min)		779	1283	1684	1990	2840	3285	86
VO2/Ka (ml/min/Kg)		9.74	16.04	21.05	24.87	35.50	41.06	86
METS (---		2.8	4.6	6.0	7.1	8.7	11.7	75
R (---		0.72	0.77	0.85	1.00	1.20	---	---
<b>Ventilatory Response</b>		Rest	Warm-up	LT	RC	Peak	Pred	%Pred
VE (l/min)		17.1	27.8	36.5	49.7	78.0	181.6	43
BR (%)		90	84	79	72	57	30.00	190
VT (l)		0.826	1.409	1.596	2.088	1.912	---	---
Rf (b/min)		20.7	19.7	22.9	23.8	40.8	50.0	82
IC (l)		---	---	---	---	---	---	---
<b>Cardiovascular Respons</b>		Rest	Warm-up	LT	RC	Peak	Pred	%Pred
HR (bpm)		44	98	121	138	178	197	90
HRres (%)		---	---	38	29	9	15	60
VO2/HR (ml/bpm)		17.7	13.1	13.9	14.4	13.8	16.7	82
Qt (l/min)		9.1	12.3	14.1	15.2	16.6	---	14.2
SV (ml/beat)		206	125	117	110	93	---	91
P Svst (mmHg)		120	120	130	140	---	---	140
P Diast (mmHg)		80	80	80	80	---	---	80
DP (mmHg/min)		5280	11760	15730	19320	24920	---	21700
ST V5 (mm)		1.0	1.4	1.1	0.7	0.4	---	1.3
S V5 (mV/sec)		1.1	1.6	0.4	1.8	4.4	---	4.9
<b>Gas Exchange</b>		Rest	Warm-up	LT	RC	Peak	Pred	%Pred
PetCO2 (mmHg)		37	41	45	44	41	---	---
PetO2 (mmHg)		95	91	91	97	105	---	---
VE/VO2 (---		21.9	21.7	21.7	25.0	31.9	---	---
VE/VC02 (---		30.4	28.0	25.5	24.9	28.3	---	---

Рисунок 4.

Графическое представление результатов КПНТ курящего мужчины Б., 23 лет (исследуемый №2)

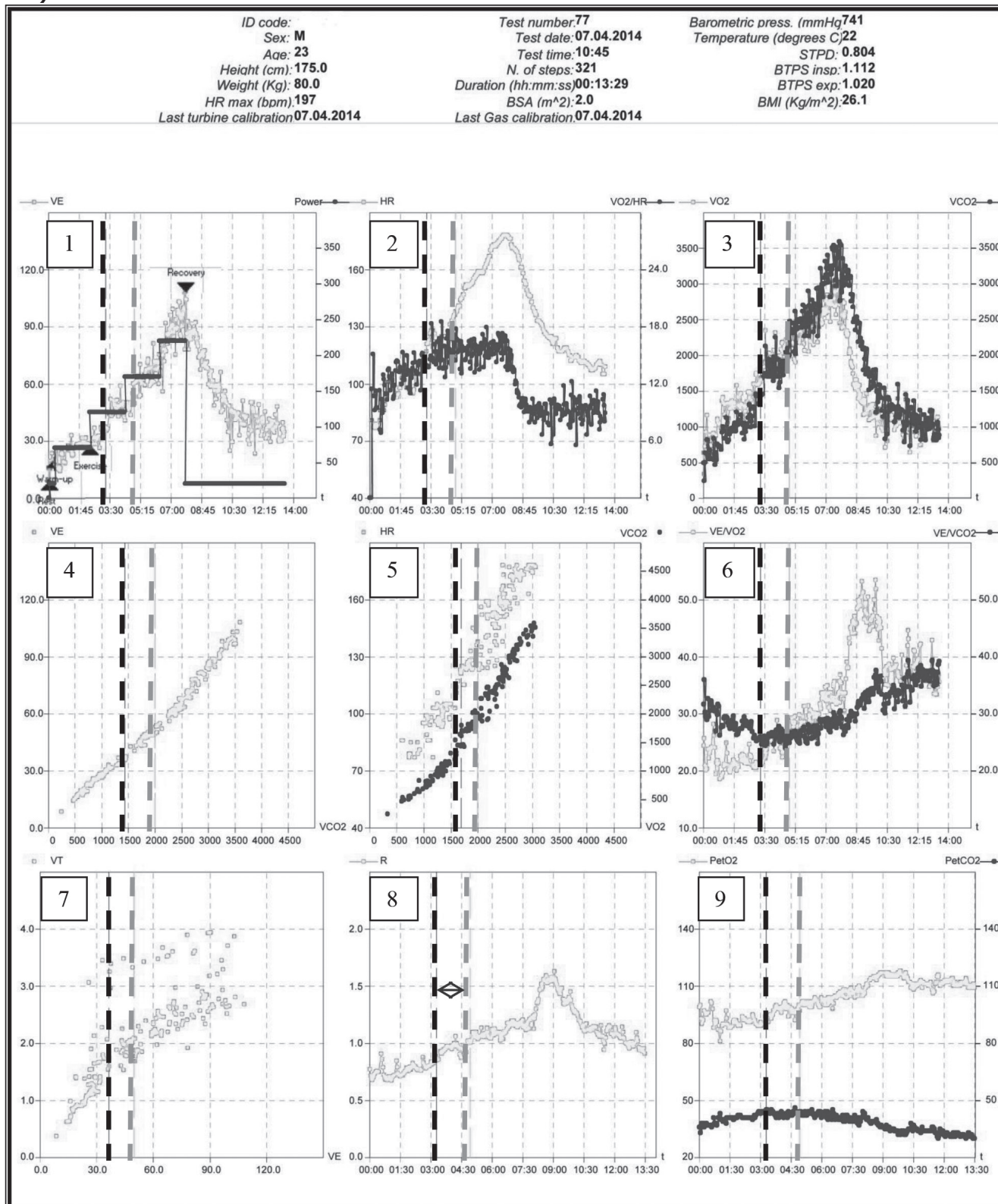


Рисунок 5.

Результаты компьютерной спирометрии и протокол КПНТ курящего мужчины Т., 37 лет (исследуемый №3)

<b>Last Name:</b>		<b>Date of Birth:</b> 11.10.1978		<b>Age:</b> 37	
<b>First Name:</b>		<b>Sex:</b> Male		<b>Weight (Kg):</b> 98.0	
<b>ID:</b> 202		<b>Ethnic Corr.:</b> Caucasian		<b>Height (cm):</b> 196.0	
<b>Date:</b> 30.11.2015		<b>Description:</b>		<b>BMI (Kg/ml):</b> 25.5	
<b>Predicted:</b> ERS 93		<b>Company:</b>		<b>Smoke:</b> Yes(0/0)	

<b>Forced Vital Capacity</b>					
<b>Parameter</b>	<b>UM</b>	<b>Description</b>	<b>Pred.</b>	<b>TEST#1</b>	<b>%Pred.</b>
Best FVC	l(btps)	Best Forced Vital Capacity	5.99	5.00	83
FVC	l(btps)	Forced Vital Capacity	5.99	5.00	83
FEV1	l(btps)	Forced Exp Volume in 1 sec	4.86	3.95	81
PEF	l/sec	Peak Expiratory Flow	10.59	6.12	58
PIF	l/sec	Peak Inspiratory Flow		3.34	
FEV1/FVC%	%	FEV1 as % of FVC	80.6	79.1	98
FEF25-75%	l/sec	Forced mid-expiratory flow	4.91	3.77	77
MEF75%	l/sec	Max Exp Flow @ 25% FVC	9.16	5.55	61
MEF50%	l/sec	Max Exp Flow @ 50% FVC	5.93	4.54	77
MEF25%	l/sec	Max Exp Flow @ 75% FVC	2.81	1.75	62
FET100%	sec	Forced Expiratory Time		3.1	
IC	l(btps)	Inspiratory Capacity		3.22	
LungAge	years	Lung Age		59	

<b>Maximum Voluntary Ventilation</b>					
<b>Parameter</b>	<b>UM</b>	<b>Description</b>	<b>Pred.</b>	<b>TEST#2</b>	<b>%Pred.</b>
MVV	l/min	Maximum Voluntary Ventilation	165.1	148.0	90
MVt	l(btps)	Tidal volume during MVV		2.67	

<b>ID code: 202</b>		<b>Test number: 196</b>		<b>Barometric press. (mmHg): 745</b>	
<b>Sex: M</b>		<b>Test date: 30.11.2015</b>		<b>Temperature (degrees C): 22</b>	
<b>Age: 37</b>		<b>Test time: 09:40</b>		<b>STPD: 0.809</b>	
<b>Height (cm): 196.0</b>		<b>N. of steps: 244</b>		<b>BTPS insp: 1.113</b>	
<b>Weight (Kg): 98.0</b>		<b>Duration (hh:mm:ss): 00:10:36</b>		<b>BTPS exp: 1.020</b>	
<b>HR max (bpm): 183</b>		<b>BSA (m^2): 2.3</b>		<b>BMI (Kg/m^2): 25.5</b>	
<b>Last turbine calibration: 30.11.2015</b>		<b>Last Gas calibration: 30.11.2015</b>			

<b>Test Information</b>								
<b>Test Duration:</b> 00:10:36			<b>Exercise duration:</b> 00:05:04					
<b>Ergometer:</b> Lode bike prot dev#1			<b>Protocol:</b>					
<b>Test type:</b> Велозргометрия			<b>Reason for Test:</b>					
<b>Physician:</b>			<b>Technician:</b>					
<b>Reasons for Stopping Test:</b>								
<b>Subject's Response:</b>								
<b>ECG File:</b> C:\Program Files\PCECG\ECGDBase\Stress\								
<b>Spirometry</b>		<b>Pre Ex</b>	<b>Pred</b>	<b>%Pred</b>	<b>Post Ex</b>	<b>%Pre Ex</b>		
FVC (l)		5.00	5.99	84	---	---		
FEV1 (l)		3.95	4.86	81	---	---		
MVV (l/min)		---	165	---	---	---		
IC (l)		---	---	---	---	---		
<b>Exercise Testing</b>		<b>Rest</b>	<b>Warm-up</b>	<b>LT</b>	<b>RC</b>	<b>Peak</b>	<b>Pred</b>	<b>%Pred</b>
t (hh:mm:ss)		00:00:26	00:01:44	00:03:16	00:05:02	00:07:27	---	00:02:00
Power (Watt)		---	70	120	170	220	287	20
RPM (1/min)		1	66	68	68	45	---	---
<b>Metabolic Response</b>		<b>Rest</b>	<b>Warm-up</b>	<b>LT</b>	<b>RC</b>	<b>Peak</b>	<b>Pred</b>	<b>%Pred</b>
VO2 (ml/min)		952	1495	1587	2195	2749	3502	78
VO2/Kq (ml/min/Kg)		9.71	15.26	16.19	22.40	28.05	35.74	78
METS (---		2.8	4.4	4.6	6.4	6.4	10.2	63
R (---		0.76	0.76	0.85	1.00	1.20	---	---
<b>Ventilatory Response</b>		<b>Rest</b>	<b>Warm-up</b>	<b>LT</b>	<b>RC</b>	<b>Peak</b>	<b>Pred</b>	<b>%Pred</b>
VE (l/min)		24.6	32.8	35.0	57.5	66.5	158.0	42
BR (%)		84	79	77	63	57	30.00	190
VT (l)		1.370	2.001	3.048	2.424	2.403	---	---
Rf (b/min)		18.0	16.4	11.5	23.7	27.6	50.0	55
IC (l)		---	---	---	---	---	---	---
<b>Cardiovascular Respons</b>		<b>Rest</b>	<b>Warm-up</b>	<b>LT</b>	<b>RC</b>	<b>Peak</b>	<b>Pred</b>	<b>%Pred</b>
HR (bpm)		59	86	99	111	146	183	80
HRres (%)		---	---	45	39	20	15	133
VO2/HR (ml/bpm)		16.1	17.4	16.0	19.8	15.0	19.1	79
Qt (l/min)		10.2	13.1	13.5	15.6	15.6	---	---
SV (ml/beat)		172	152	136	140	107	---	---
P Svst (mmHa)		---	130	150	190	190	---	---
P Diast (mmHa)		---	80	80	90	90	---	---
DP (mmHa/min)		---	11180	14850	21090	27740	---	---
ST V5 (mm)		1.0	1.0	0.9	0.3	---	---	---
S V5 (mV/sec)		1.6	1.5	0.6	-0.1	0.9	---	---
<b>Gas Exchange</b>		<b>Rest</b>	<b>Warm-up</b>	<b>LT</b>	<b>RC</b>	<b>Peak</b>	<b>Pred</b>	<b>%Pred</b>
PetCO2 (mmHa)		36	41	46	44	43	---	---
PetO2 (mmHg)		100	92	90	99	104	---	---
VE/VO2 (---		25.9	22.0	22.1	26.2	30.3	---	---
VE/VCO2 (---		33.9	28.8	25.9	26.1	28.1	---	---

Test Information

Test Duration: 00:10:36

Ergometer: Lode bike prot dev#1

Test type: Велозерометрия

Physician:

Reasons for Stopping Test:

Subject's Response:

ECG File:

Exercise duration: 00:05:04

Protocol:

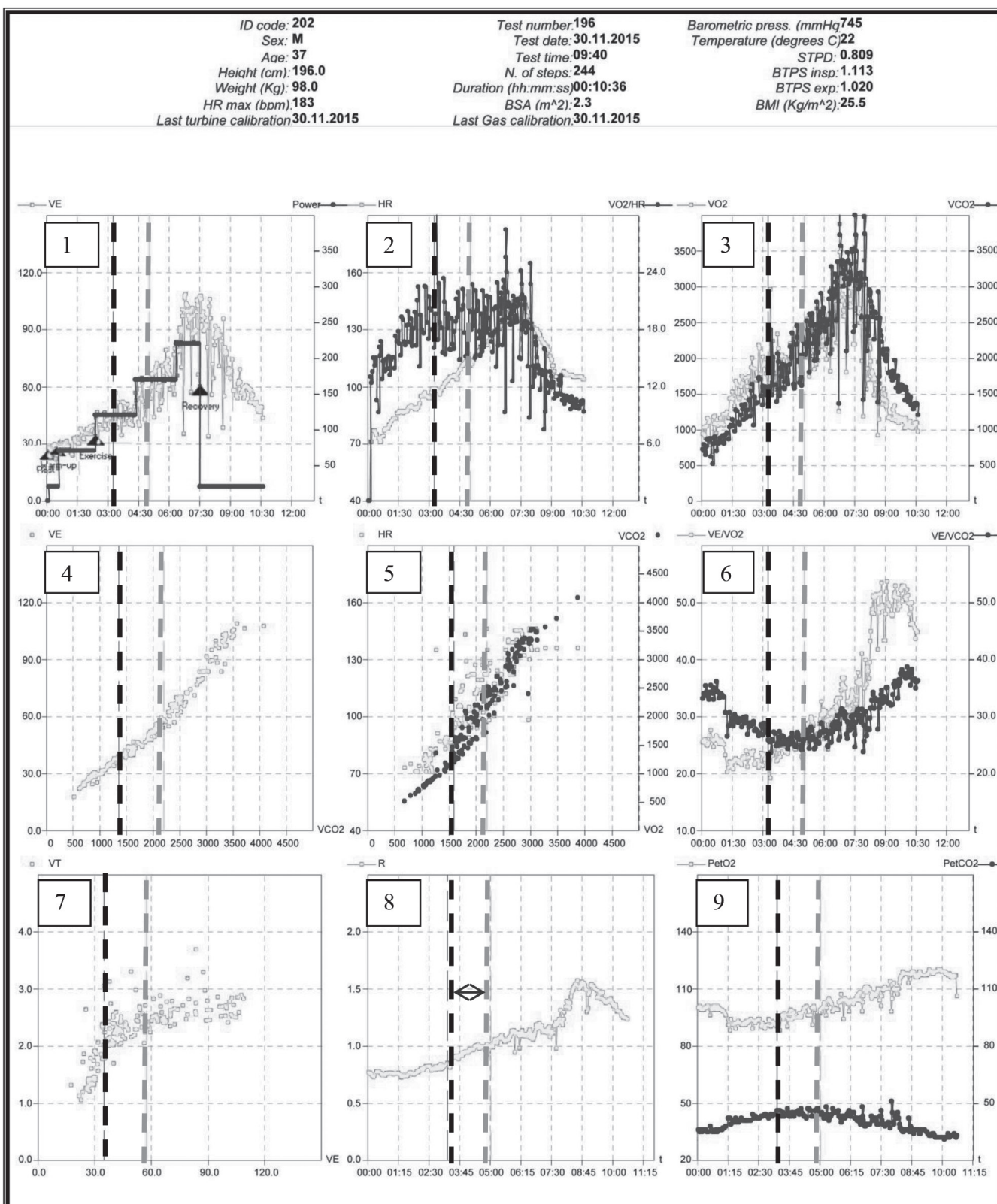
Reason for Test:

Technician:

C:\Program Files\PCECG\ECGDBase\Stress\

					**Spirometry**	**Pre Ex**	**Pred**	**%Pred**	**Post Ex**	**%Pre Ex**
FVC (l)	5.00	5.99	84	---	---					
FEV1 (l)	3.95	4.86	81	---	---					
MVV (l/min)	---	165	---	---	---					
IC (l)	---	---	---	---	---					
**Exercise Testing**	**Rest**	**Warm-up**	**LT**	**RC**	**Peak**	**Pred**	**%Pred**	**Recov+2min**		
t (hh:mm:ss)	00:00:26	00:01:44	00:03:16	00:05:02	00:07:27	---	---	00:02:00		
Power (Watt)	---	70	120	170	220	287	77	20		
RPM (1/min)	1	66	68	68	45	---	---	---		
**Metabolic Response**	**Rest**	**Warm-up**	**LT**	**RC**	**Peak**	**Pred**	**%Pred**	**[Hansen]**		
VO2 (ml/min)	952	1495	1587	2195	2749	3502	78			
VO2/Ka (ml/min/Kg)	9.71	15.26	16.19	22.40	28.05	35.74	78			
METS (---)	2.8	4.4	4.6	6.4	6.4	10.2	63			
R (---)	0.76	0.76	0.85	1.00	1.20	---	---			
**Ventilatory Response**	**Rest**	**Warm-up**	**LT**	**RC**	**Peak**	**Pred**	**%Pred**			
VE (l/min)	24.6	32.8	35.0	57.5	66.5	158.0	42			
BR (%)	84	79	77	63	57	30.00	190			
VT (l)	1.370	2.001	3.048	2.424	2.403	---	---			
Rf (b/min)	18.0	16.4	11.5	23.7	27.6	50.0	55			
IC (l)	---	---	---	---	---	---	---			
**Cardiovascular Respons**	**Rest**	**Warm-up**	**LT**	**RC**	**Peak**	**Pred**	**%Pred**			
HR (bpm)	59	86	99	111	146	183	80	126		
HRres (%)	---	---	45	39	20	15	133	---		
VO2/HR (ml/bpm)	16.1	17.4	16.0	19.8	15.0	19.1	79	14.1		
Qt (l/min)	10.2	13.1	13.5	15.6	15.6	---	---	14.2		
SV (ml/beat)	172	152	136	140	107	---	---	113		
P Syst (mmHg)	---	130	150	190	190	---	---	200		
P Diast (mmHg)	---	80	80	90	90	---	---	90		
DP (mmHg/min)	---	11180	14850	21090	27740	---	---	25200		
ST V5 (mm)	1.0	1.0	0.9	0.3	---	---	---	0.1		
S V5 (mV/sec)	1.6	1.5	0.6	-0.1	0.9	---	---	2.0		
**Gas Exchange**	**Rest**	**Warm-up**	**LT**	**RC**	**Peak**	**Pred**	**%Pred**			
PetCO2 (mmHg)	36	41	46	44	43	---	---			
PetO2 (mmHg)	100	92	90	99	104	---	---			
VE/VO2 (---)	25.9	22.0	22.1	26.2	30.3	---	---			
VE/VC02 (---)	33.9	28.8	25.9	26.1	28.1	---	---			

**Рисунок 6.**  
Графическое представление результатов КПНТ курящего мужчины Т., 37 лет  
(исследуемый №3)





раза снизилось пиковое время ( $t_{Peak}$ ) выполнения нагрузки, почти в 2 раза уменьшились МПК, MET Peak и VE Peak.

У исследуемого №1 HRmax составила 98% от д. в. при нормальном BR и  $VO_2/HR$  на пике нагрузки, что характеризует адекватную реакцию дыхательной и сердечно-сосудистой системы на HT. Значительное увеличение BR ( $BR > 35\%$ ), неадекватный прирост HR, уменьшение кислородного пульса ( $VO_2/HR < 20\%$ ) на пике нагрузки у курящих мужчин может свидетельствовать о снижении ударного объема и инициации гемодинамических механизмов ограничения физической работоспособности. Кроме того, у курящих лиц на пике нагрузки регистрировалось уменьшение VT Peak и VE Peak, что может отражать развитие нарушений вентилиционной функции легких (табл. 2, рис. 1, 3, 5) [1-5].

Регистрация ЭКГ до HT во всех трех случаях не выявила каких-либо изменений. По результатам мониторингирования ЭКГ в ходе HT у всех обследуемых регистрировался регулярный синусовый ритм, нарушений ритма и проводимости не зафиксировано, диагностически значимых смещений сегмента ST и изменений интервала QT не отмечалось. Пауз ритма продолжительностью более 2 секунд не выявлено [6].

Систолическое и диастолическое артериальное давление у всех тестируемых до HT, во время проведения исследования и в периоде восстановления укладывалось в нормальные значения.

Результаты эргоспирометрии, представленные в протоколах и графиках КПНТ, демонстрируют ответ кардиореспираторной системы на выполненную нагрузку (рис. 2, 4, 6) [4, 5]. На графиках отражены изменения различных параметров оцениваемых во времени на всем протяжении тестирования.

График 1. Изменение минутной вентилиции легких (VE) и ступени нагрузочного тестирования.

График 2. Динамика кислородного пульса ( $VO_2/HR$ ) и HR.

График 3. Объем потребления кислорода ( $VO_2$ ) и выделения углекислого газа ( $VCO_2$ ).

График 4. Динамика минутной вентилиции легких (VE) и  $VCO_2$ .

График 5. Динамика изменения HR и  $VCO_2$ .

График 6. Динамика вентилиционного эквивалента по кислороду ( $VE/VO_2$ ) и вентилиционного эквивалента по углекислому газу ( $VE/VCO_2$ ).

График 7. Динамика дыхательного объема (VT) и VE.

График 8. Зависимость  $VCO_2/VO_2$ , т.е. отражает динамику дыхательного коэффициента (R).

График 9. Изменение парциального давления углекислого газа ( $PetCO_2$ ) и парциального давления кислорода ( $PetO_2$ ) в конце выдоха.

### **Исследуемый №1, некурящий мужчина К., 22 года**

**Заключение результата КПНТ:** Толерантность к физической нагрузке высокая. Физическая работоспособность высокой степени. Аэробная производительность выше средней. Тип реакции на нагрузку (по АД) нормотонический. Общее функциональное состояние хорошее (рис. 1, 2).

### **Исследуемый №2, курящий мужчина Б., 23 года**

**Заключение результата КПНТ:** Толерантность к физической нагрузке ниже среднего. Физическая работоспособность ниже среднего уровня. Аэробная производительность низкая. Тип реакции на нагрузку (по АД) нормотонический. Общее функциональное состояние удовлетворительное. Снижение физической работоспособности, вероятно, свя-

зано с наличием гемодинамических ограничений, возникших на фоне детренированности обследуемого. Нельзя исключить начальные респираторные и (или) гемодинамические расстройства (рис. 3, 4).

### **Исследуемый №3, курящий мужчина Т., 37 лет**

**Заключение результата КПНТ:** Толерантность к физической нагрузке низкая. Физическая работоспособность низкой степени. Аэробная производительность низкая. Тип реакции на нагрузку (по АД) нормотонический. Общее функциональное состояние удовлетворительное. Снижение физической работоспособности, вероятно, связано с начальными изменениями вентилиционной функции легких ( $FEV_1 = 81\%$ ,  $FEF_{25-75} = 77\%$ ,  $MEF_{50} = 77\%$ ,  $MVV = 90\%$ ) и/или гемодинамических ограничений, вследствие детренированности обследуемого (рис. 5, 6).

### **Заключение**

1. Модифицированный протокол Bruce для проведения КПНТ с увеличением нагрузки на 50 BT каждые 2 минуты до отказа может эффективно использоваться при обследовании здоровых молодых мужчин с целью определения уровня толерантности к физической нагрузке и выявления донозологических функциональных нарушений респираторной и сердечнососудистой систем.

2. При сравнительном анализе протоколов КПНТ здоровых курящих молодых мужчин выявлены существенные различия по сравнению с испытуемым некурящим мужчиной №1:

- снижение MVV,  $FEV_1$ ,  $FEF_{25-75}$ ,  $MEF_{50}$  (%) у исследуемого курящего мужчины №3;
- двукратное снижение времени наступления ПАНО;
- в 1,5 раза уменьшилось пиковое время выполнения нагрузки;
- в 2 раза уменьшились МПК, MET Peak и VE Peak;
- уменьшение кислородного пульса ( $VO_2/HR < 20\%$ ) на пике нагрузки;
- значительное увеличение BR ( $BR > 35\%$ ) на пике нагрузки;
- уменьшение максимального дыхательного объема;
- неадекватный прирост HR.

3. Выявленные изменения параметров КПНТ у здоровых курящих молодых мужчин могут рассматриваться в качестве ранних диагностических критериев снижения толерантности к физическим нагрузкам и донозологических функциональных признаков нарушений органов дыхания и сердечно-сосудистой системы.

### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Ярцев С.С. Основы функциональной диагностики внешнего дыхания. Эргоспирометрия: практическое руководство для врачей. — М., 2015. — С. 57-185.
2. Кербинов О.Б., Аверьянов А.В., Борская Е.Н., Крутова Т.В. Кардиопульмональное нагрузочное тестирование в клинической практике // Журнал клинической практики. — 2012. — №2. — С. 58-70.
3. Balady G.J., Arena R., Sietsema K. et al. Clinician's Guide to Cardiopulmonary Exercise Testing in Adults: A Scientific Statement From the American Heart Association // Circulation. — 2010. — Vol. 122. — P. 191-225.
4. Мустафина М.Х., Черняк А.В. Кардиореспираторный нагрузочный тест // Журнал атмосфера. Пульмонология и аллергология. — 2013. — №3. — С. 56-62.
5. Mezzanin A., Agostoni P., Cohen-Solal A. Standards for the use of cardiopulmonary exercise testing for the functional evaluation of cardiac patients: a report from the Exercise Physiology Section of the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation European Union // Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. — 2009. — Vol. 16. — P. 249-267.
6. Тавровская Т.В. Велоэргометрия: практическое пособие для врачей. — СПб, 2007. — С. 4-71.

УДК 616.24-002-06:615.5-002.155-08

**О.И. ГОЛУБЦОВА<sup>1</sup>, Н.П. АНДРЕЕВА<sup>2</sup>, Т.И. ПЕТРОВА<sup>2</sup>, Л.А. ГЕРАСИМОВА<sup>1</sup>, И.А. СКВОРЦОВА<sup>1</sup>, О.Н. СЕРГЕЕВА<sup>1</sup>, Л.А. КОЦУРАК<sup>1</sup>, Л.А. НИКОЛАЕВА<sup>2</sup>**<sup>1</sup>Республиканская детская клиническая больница МЗ ЧР, 428020, г. Чебоксары, ул. Гладкова, д. 27<sup>2</sup>Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова, 428015, г. Чебоксары, Московский пр-т, д. 15

## Клиническое наблюдение синдрома Стивенса — Джонсона на фоне тяжелой пневмонии

**Голубцова Ольга Игоревна** — кандидат медицинских наук, заведующая отделением пульмонологии и аллергологии, тел. (8352) 55-02-53, e-mail: vakcina2007@mail.ru

**Андреева Наталия Петровна** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии и детской хирургии, тел. (8352) 56-31-72, e-mail: NataliUTT@ya.ru

**Петрова Тамара Ивановна** — доктор медицинских наук, профессор кафедры педиатрии и детской хирургии, тел. (8352) 56-31-72, e-mail: ptiprop@mail.ru

**Герасимова Луиза Александровна** — врач-пульмонолог отделения пульмонологии и аллергологии, тел. (8352) 55-01-26, e-mail: rdkb@med.cap.ru

**Скворцова Ирина Александровна** — врач аллерголог-иммунолог отделения пульмонологии и аллергологии, тел. (8352) 55-01-26, e-mail: rdkb@med.cap.ru

**Сергеева Ольга Николаевна** — врач аллерголог-иммунолог, тел. (8352) 55-01-26, e-mail: rdkb@med.cap.ru

**Коцурак Людмила Анатольевна** — врач-пульмонолог отделения пульмонологии и аллергологии, тел. (8352) 55-01-26, e-mail: rdkb@med.cap.ru

**Николаева Лариса Анатольевна** — ассистент кафедры детских болезней, тел. (8352) 56-31-72, e-mail: doctornicolaeva@ya.ru

*В статье представлен клинический случай формирования синдрома Стивенса — Джонсона на фоне лечения внебольничной пневмонии тяжелого течения. Дана характеристика анамнестических, клинических, лабораторных данных у пациентки. Рассмотрены причины формирования тяжелой токсико-аллергической реакции на фоне лечения внебольничной пневмонии. Приведена схема лечения, включавшая интенсивную инфузионную, дезинтоксикационную, антибактериальную терапию, противовоспалительную местную терапию, обеспечение гипоаллергенного питания. Наблюдаемый случай наглядно иллюстрирует возможность развития редкого, относительно других побочных реакций, осложнения антибиотикотерапии. Обращает внимание наличие недостаточной осведомленности врачей в отношении этиопатогенеза и клинических симптомов редких проявлений лекарственной аллергии.*

**Ключевые слова:** внебольничная пневмония, синдром Стивенса — Джонсона, аллергия.

**O.I. GOLUBTSOVA<sup>1</sup>, N.P. ANDREEVA<sup>2</sup>, T.I. PETROVA<sup>2</sup>, L.A. GERASIMOVA<sup>1</sup>, I.A. SKVORTSOVA<sup>1</sup>, O.N. SERGEEVA<sup>1</sup>, L.A. KOTSURAK<sup>1</sup>, L.A. NIKOLAEVA<sup>2</sup>**<sup>1</sup>Republican Children's Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Chuvash Republic, 27 Gladkov Str., Cheboksary, Russian Federation, 428020<sup>2</sup>Chuvash State University named after I.N. Ulyanov, 15 Moskovsky Ave., Cheboksary, Russian Federation, 428015

## Clinical observation of the Stevens — Johnson syndrome in the background of severe pneumonia

**Golubtsova O.I.** — Cand. Med. Sc., Head of the Department of Pulmonology and Allergology, tel. (8352) 55-02-53, e-mail: vakcina2007@mail.ru

**Andreeva N.P.** — Cand. Med. Sc., Associate Professor of the Department of Pediatrics and Pediatric Surgery, tel. (8352) 56-31-72, e-mail: NataliUTT@ya.ru

**Petrova T.I.** — D. Med. Sc., Professor of the Department of Pediatrics and Pediatric Surgery, tel. (8352) 56-31-72, e-mail: ptiprop@mail.ru

**Gerasimova L.A.** — pulmonologist of the Department of Pulmonology and Allergology, tel. (8352) 55-01-26, e-mail: rdkb@med.cap.ru

**Skvortsova I.A.** — allergist-immunologist of the Department of Pulmonology and Allergology, tel. (8352) 55-01-26, e-mail: rdkb@med.cap.ru

**Sergeeva O.N.** — allergist-immunologist, tel. (8352) 55-01-26, e-mail: rdkb@med.cap.ru

**Kotsurak L.A.** — pulmonologist of the Department of Pulmonology and Allergology, tel. (8352) 55-01-26, e-mail: rdkb@med.cap.ru

**Nikolaeva L.A.** — Assistant of the Department of Childhood Diseases, tel. (8352) 56-31-72, e-mail: doctornikolaeva@ya.ru

*The article presents a clinical case of the Stevens — Johnson syndrome formation on the background of the treatment of severe community-acquired pneumonia. The characteristic of anamnestic, clinical, laboratory data of the patient is given. The reasons for the formation of severe toxic-allergic reactions on the background of the treatment of community-acquired pneumonia are considered. The article presents treatment regimen that included an intense infusion, disintoxication, antibacterial therapy, anti-inflammatory local therapy, provision of a hypoallergenic diet. The observed case illustrates the possibility of developing a rare, in relation to other adverse reactions, complication of antibiotic therapy. The attention is paid to the existence of a low awareness of physicians with regard to etiopathogenesis and clinical symptoms of the rare manifestations of drug allergy.*

**Key words:** community-acquired pneumonia, Stevens — Johnson syndrome, allergy.

В настоящее время тяжелые проявления токсико-аллергической формы экссудативной эритемы со значительными нарушениями общего состояния больных в виде явлений общей интоксикации рассцениваются как синдром Стивенса — Джонсона [1, 2]. Патологический процесс при синдроме Стивенса — Джонсона локализуется на коже лица, туловища и слизистых оболочках (конъюнктиве глаз, ротовой полости, половых органах, перианальной области). В патологический процесс нередко вовлекается желудочно-кишечный тракт и дыхательные пути, менингеальные оболочки и собственно головной мозг [6]. Патологический процесс обычно захватывает не более 10% поверхности тела при явном преобладании поражения слизистых оболочек над кожными поражениями. При синдроме Стивенса — Джонсона в отличие от буллезной формы многоформной экссудативной эритемы слизистая оболочка поражается не менее чем в двух различных органах [3-5]. Поражения глаз характеризуются блефароконъюнктивитом, иридоциклитом, кератитом, помутнением роговицы. Симптомы Никольского и Асбо-Хансена отрицательные. Смертность при синдроме Стивенса — Джонсона составляет от 3 до 30%. При крайне тяжелом течении патологического процесса отмечается выпадение волос, паронихии с нередким отторжением ногтевых пластинок.

Природа синдрома Стивенса — Джонсона до сих пор неясна. К факторам, способствующим развитию этого тяжелейшего варианта многоформной эритемы, причисляют медикаментозную гиперчувствительность, герпетическую и микоплазменную инфекции и их ассоциации, переохлаждение, очаги фокальной инфекции. Однако наиболее частыми причинными факторами являются различные лекарственные препараты. Описаны случаи возникновения синдрома Стивенса — Джонсона после приема различных антибиотиков, сульфаниламидов, анальгетиков, контрацептивных препаратов, барбитуратов, производных фенотиазина, пиразолона, витаминов группы В, С, интерферонов, метотрексата [1, 3]. Повышенная чувствительность к медикаментозным препаратам во многих наблюдениях была подтверждена лабораторными тестами: реакцией агломерации лейкоцитов, тестом деаглоуляции базофилов, кожными пробами, реакцией Уанье.

Приводим собственное клиническое наблюдение синдрома Стивенса — Джонсона на фоне лечения внебольничной пневмонии тяжелого течения.

*Больная Г., 1994 г.р., поступила в пульмонологическое отделение РДКБ МЗ Чувашии. На момент*

поступления на фоне общей слабости, повышения температуры тела до фебрильных цифр, влажного кашля, боли в грудной клетке при дыхании, одышки, пациентка предъявляла жалобы на наличие болезненных буллезных высыпаний по всем кожным покровам, эрозивные поражения слизистых, включая слизистую полости рта и глаз, зуд кожи, боль в глазах.

Диагноз клинический: Пневмония, внебольничная, вирусно-бактериальная, двухсторонняя, полисегментарная, тяжелое течение, ДН 1-2. Сопутствующий диагноз: Острая токсико-аллергическая реакция (синдром Стивенса — Джонсона).

Из анамнестических данных было установлено, что аллергоанамнез пациентки отягощен в виде лекарственной аллергии (крапивница, отек Квинке) на препараты пенициллинового ряда. С 30 декабря девочка госпитализируется в терапевтическое отделение МБУЗ ГБ №5 с жалобами на кашель, повышение температуры тела до фебрильных цифр, одышки, боли в грудной клетке при дыхании. Диагностирована внебольничная двухсторонняя пневмония, средней степени тяжести. Учитывая проведенные амбулаторно в течение 10 дней два курса антибактериальной терапии (ампициллин, цефалексин), пациентке была назначена комбинированная терапия — амписид и цiproфлоксацин. 30 декабря на фоне внутривенного, капельного введения препаратов у пациентки отмечено ухудшение состояния, проявившееся в виде зуда, жжения в месте введения, отека губ, сыпи по телу. Внутривенно введен дексаметазон в дозе 8 мг. Состояние купировалось. 31 декабря в лечении отменен цiproфлоксацин, лечение амписидом продолжено. На фоне проводимого лечения отмечено усиление сыпи по телу, зуд. Лечащим врачом назначено однократное введение дексаметазона 4 мг, замена амписида на эртапенем. В клинической картине наступило усиление сыпи, появились буллезные высыпания с поражением глаз и слизистой оболочки полости рта, в связи с чем с направляющим диагнозом «синдром Стивенса — Джонсона», пациентка была госпитализирована в пульмонологическое отделение БУ «РДКБ».

Локальный статус при поступлении. Кожный процесс носил островоспалительный, распространенный, симметричный характер. Локализовался на коже лица, слизистых глаз, ротовой полости, коже туловища, верхних и нижних конечностей, на коже кистей, стоп и наружных половых органов. Патологический процесс был представлен многоформной сыпью в виде булл, пятен, папул, везикул на

фоне гиперемии, разной величины, сопровождающиеся выраженным зудом. Диаметр элементов варьировал от 1 до 5 см. На поверхности многих очагов поражения выявлялись пузыри с серозным и серозно-геморрагическим содержимым. После вскрытия крупных буллезных элементов на коже и слизистых оболочках образовывались кровоточащие болезненные ярко-красные эрозии, покрытые рыхлыми серозно-гнойными корковыми массами. При этом губы и десны были отечны с наличием геморрагических корочек на их поверхности. Во время осмотра — состояние тяжелое за счет кожного синдрома, симптомов интоксикации и дыхательной недостаточности. Определялось ослабление дыхания с двух сторон, большое количество сухих и влажных разнокалиберных хрипов, симметричное увеличение периферических лимфатических узлов с обеих сторон (подчелюстных, надключичных, подмышечных, паховых), гепатоспленомегалия, ЧД 22-25 в минуту, ЧСС 89 в минуту, SpO<sub>2</sub> 87-96%.

В клиническом анализе крови: лейкоциты —  $7,2 \times 10^9$ , палочкоядерные нейтрофилы — 17%, повышение СОЭ — до 20 мм/ч. На рентгенограмме легких в прямой проекции — признаки двухстороннего воспаления в легочной ткани. При проведении УЗИ плевральных полостей выявлено расщепление листов плевры в заднем реберно-диафрагмальном синусе до 6 мм, в передне-боковом — до 2,5 мм. В посеве мокроты выделен массивный рост *Streptococcus haemolyticus*, чувствительный к амоксициллину с клавулановой кислотой, пенициллину, норфлоксацину, цефотаксиму, азитромицину.

В пульмонологическом отделении со 2 по 24 января 2012 года больной проведена интенсивная инфузионная, дезинтоксикационная, антибактериальная терапия, противовоспалительная, местная терапия, обеспечено гипоаллергенное питание. Проводимые медикаментозные мероприятия включали антибактериальную терапию с исключением препаратов, содержащих  $\beta$ -лактамы, кольцо-амикацин в комбинации с азитромицином, затем зивоксом и последующим курсом таваника, противогрибковую терапию форканом, внутривенное и пероральное введение глюкокортикостероидов (преднизолон, гидрокортизон) в стартовой терапии 2,5 мг/кг по преднизолону, муколитическую терапию амброксолом, бронхолитическую терапию салгимом, беродуалом, антикоагуляционную терапию гепарином. Местная терапия включала обработку кожи и слизистых раствором бриллиантового зеленого, фукарцином, облепиховым маслом, комбинированным кремом «Тридерм», лечебной косметикой. При обработке слизистой глаз использовалась гидрокортизоновая и тетрациклиновая глазные мази.

В результате проведенного лечения состояние больной значительно улучшилось: были полностью купированы явления общей интоксикации, гипертермический синдром купирован 3 января, субфебрильные цифры сохранялись до 13 января, кашель влажный с отхождением слизисто-гнойной мокроты с 9 января, улучшения аускультативной картины с 10 января, прекратилось возникновение свежих элементов на коже с 6 января, «буллы со склонностью к разрешению, спадаются, на спине вскрываются, эпителизируются» с 10 января, слизистая глаз с улучшением с 10 января, слизистая половых органов восстановлена к 13 января. Пациентка выписана из стационара под наблюдение

аллерголога по месту жительства. На момент выписки сохранялась гипопигментация.

### Обсуждение

Побочные эффекты лекарственной терапии наиболее часто регистрируются при применении антибиотиков, а также психотропных, сердечно-сосудистых средств, антикоагулянтов, анальгетиков, антидепрессантов, противоопухолевых и седативных ЛС, что связано не только с их потенциальной токсичностью, но и с широким использованием в медицинской практике. Актуальность данной патологии в пульмонологии и аллергологии обусловлена как высоким удельным весом использования в лечебной программе антибиотиков, так и из-за схожести ряда симптомов бронхолегочного процесса и проявлений непереносимости препаратов (повышение температуры тела, бронхоспазм, кожные высыпания и др.). В связи с широким использованием в последнее десятилетие высокоэффективных антимикробных лекарственных средств с высоким профилем безопасности, таких как III и IV поколения цефалоспоринов, фторхинолонов, новых макролидов, притупилась бдительность врачей относительно возможных побочных эффектов антибиотиков. Данное обстоятельство приводит к тому, что лекарственные побочные реакции практически не предполагаются на момент сбора анамнеза, диагностируются несвоевременно, недооцениваются их тяжесть, проводится неадекватное тяжести состояния терапия, создавая серьезную угрозу здоровью пациентов.

### Выводы

Наблюдаемый случай иллюстрирует возможность развития редкого, относительно других побочных реакций, осложнения антибиотикотерапии. Обращает внимание недостаточная осведомленность врачей в отношении этиопатогенеза и клинических симптомов редких проявлений лекарственной аллергии, в частности, синдрома Стивенса — Джонсона, а также низкая настороженность врачей в отношении возможности развития побочных аллергических реакций при проведении фармакотерапии.

Успех диагностики, терапии и профилактики лекарственной аллергии врачами любой специальности в полной мере зависит от уровня их профессиональной подготовки в области клинической фармакологии и аллергологии. Существует объективная необходимость повышения квалификации практикующих врачей по вопросам побочных эффектов антибиотикотерапии.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Астафьева Н.Г., Горячкина Л.А. Лекарственная аллергия // Аллергология. — 2000. — №3. — С. 31-40.
2. Клинические рекомендации. Аллергология / Под ред. Р.М. Хайтова, Н.И. Ильиной. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. — 240 с.
3. Латышева Т.В., Мясникова Т.Н. Особенности острых токсико-аллергических реакций на лекарственные средства у детей // Вопросы гематологии, онкологии и иммунопатологии в педиатрии. — 2003. — Т. 2, №3. — С. 60-64.
4. Мельникова И.Ю., Шайтор В.М. Токсико-аллергический дерматит у детей // Вопросы современной педиатрии. — 2008. — Т. 7, №4. — С. 68-74.
5. Czubkowska I. Erythema multiforme in children versus Stevens — Johnson syndrome // Wiad. Lek. — 2000. — Vol. 53. — (1-2). — P. 43-48.
6. Wetter D.A., Davis M.D. Recurrent erythema multiforme: clinical characteristics, etiologic associations, and treatment in a series of 48 patients at Mayo Clinic, 2000 to 2007 // J. Am. Acad. Dermatol. — 2010. — №62 (1). — P. 45-53.



## ПО МАТЕРИАЛАМ ДИССЕРТАЦИОННЫХ РАБОТ

УДК 616.322-089.87-06: 616-005.1

**М.А. РЯБОВА, О.М. КОЛЕСНИКОВА, Е.Е. ПОСОБИЛО, П.Д. ПОТАПОВА**

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8

# Кровотечение в раннем периоде после тонзиллэктомии: анализ основных причин и предрасполагающих факторов

**Рябова Марина Андреевна** — доктор медицинских наук, профессор кафедры оториноларингологии с клиникой, тел. +7-921-341-14-12, e-mail: marinaryabova@mail.ru

**Колесникова Ольга Михайловна** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры оториноларингологии с клиникой, тел. +7-921-752-45-78, e-mail: olga\_lozo@mail.ru

**Пособило Екатерина Евгеньевна** — клинический ординатор кафедры оториноларингологии с клиникой, тел. +7-981-850-51-13, e-mail: posobilo@mail.ru

**Потапова Полина Дмитриевна** — интерн кафедры оториноларингологии с клиникой, тел. +7-921-891-02-44, e-mail: appleshampo000@mail.ru

*В данной работе представлены результаты ретроспективного анализа историй болезни 110 больных, перенесших тонзиллэктомию в клинике оториноларингологии ПСПбГМУ им. ак. И.П. Павлова за 2015 год и случаев кровотечений в раннем периоде послеоперационном периоде. Установлено, что температурная реакция в послеоперационном периоде и фаза менструального цикла являются факторами риска развития вторичных кровотечений.*

**Ключевые слова:** тонзиллэктомия, кровотечение.

**M.A. RYABOVA, O.M. KOLESNIKOVA, E.E. POSOBILLO, P.D. POTAPOVA**

Saint Petersburg First State Medical University named after Acad. I.P. Pavlov, 6-8 Tolstoy Str., Saint Petersburg, Russian Federation, 197022

# Hemorrhage in the early period after tonsillectomy: analysis of the main reasons and predisposing factors

**Ryabova M.A.** — D. Med. Sc., Professor of the Department of Otorhinolaryngology, tel. +7-921-341-14-12, e-mail: marinaryabova@mail.ru

**Kolesnikova O.M.** — Cand. Med. Sc., Associate Professor of the Department of Otorhinolaryngology, tel. +7-921-752-45-78, e-mail: olga\_lozo@mail.ru

**Posobilo E.E.** — medical resident of the Department of Otorhinolaryngology, tel. +7-981-850-51-13, e-mail: posobilo@mail.ru

**Potapova P.D.** — intern of the Department of Otorhinolaryngology, tel. +7-921-891-02-44, e-mail: appleshampo000@mail.ru

*The article presents the retrospective analysis of the case records of 110 patients after tonsillectomy performed at the Clinic for Otorhinolaryngology of Saint Petersburg First State Medical University named after Academician I.P. Pavlov in 2015, and the cases of bleeding in the early post-operative period. The temperature response in the postoperative period and the menstrual cycle phase are determined to be risk factors for the secondary hemorrhage.*

**Key words:** tonsillectomy, bleeding.

Одним из самых грозных осложнений тонзиллэктомии является кровотечение. По данным мета-анализа 341-й публикации, касающихся кровотечений после тонзиллэктомии, Р. Krishna и его коллеги утверждают, что кровотечения после тонзиллэктомии встречается с частотой 0,5-10%, при этом наблюдается 1 летальный исход на 20 000 пациентов [1].

В свою очередь, А. Stevenson и соавторы проанализировали данные исходов после тонзиллэктомии за 26 лет (с 1984 по 2010 гг. в городе Дэйтон, США) [2]. По их данным, у 33,7% больных были зарегистрированы эпизоды кровотечения после тонзиллэктомии. При этом, анализируя причины летальных исходов, авторы обнаружили, что именно кровоте-

чение после тонзиллэктомии являлось наиболее частой причиной смерти больных — в 54,2% случаев. В остальных случаях причинами летальных исходов после тонзиллэктомии являлись гипоксические нарушения (18,1%), применение лекарственных препаратов (16,7%), интраоперационные нарушения (6,9%) и инфекционные осложнения (4,2%) [2].

По классификации И.Б. Солдатова выделяют первичные кровотечения, которые возникают во время тонзиллэктомии, и вторичные, в послеоперационном периоде. Вторичные кровотечения могут быть ранними — в 1-е сутки после операции и поздние — со 2-х суток после операции [3].

Причины развития кровотечений после тонзиллэктомии, по мнению А.Г. Давыдовского и соавторов, подразделяются на местные и общие [4]. Местные причины могут быть связаны с аномалиями расположения сосудов; наличием рубцов, спаек; наличием варикозно расширенных вен вследствие частых воспалительных процессов; особенностями хирургической техники. Важнейшими общими причинами развития кровотечений после тонзиллэктомии по мнению авторов являются заболевания системы крови, связанные с нарушением механизмов свертывания крови; заболевания сосудов (органические и функциональные, такие как ангионеврозы); органические и функциональные расстройства жизненно важных органов (сердца, печени, почек); различные дефицитные состояния (авитаминоз С, недостаток кальция и др.); повышенная лабильность нервной системы; менструальный период у женщин; вид обезболивания [4].

По данным исследования R. Howells, поздние кровотечения обычно наблюдаются в период между 5 и 10 днями после операции [5]. Считается, что послеоперационное кровотечение, возникающее в первые часы после операции, происходит в результате неадекватной хирургической техники и гемостаза, в то время как позднее послеоперационное кровотечение — в результате отхождения фибриновых пленок, что зависит не только от хирургической техники удаления небных миндалин, но и ряда предрасполагающих факторов, зависящих от самого пациента [6]. Инфицирование области миндаликовой ниши в послеоперационном периоде после тонзиллэктомии может приводить к изъязвлению стенки сосуда и ее эрозии, что способствует возникновению поздних кровотечений [6, 7].

Интенсивность кровотечений после тонзиллэктомии имеет определенную вариабельность, однако единой принятой классификации в настоящий момент нет. Так, ряд авторов во главе с Ch. Czarnetzki попытались стандартизировать и распределить все кровотечения, встречающиеся после тонзиллэктомии на три большие группы. В первую группу авторы предлагают включать все эпизоды кровотечений, зафиксированных только лишь анамнестически, которые требуют повторную госпитализацию, но в период госпитализации эпизодов возобновления кровотечений не наблюдается. Во вторую группу — все эпизоды кровотечений, которые требуют повторную госпитализацию и при которых кровотечение наблюдается и во время госпитализации, но не требуют какого-либо экстренного хирургического вмешательства. В третью же группу предлагают включать все те случаи, которые требуют экстренное повторное хирургическое вмешательство [8].

Для минимизации риска кровотечений после хирургического удаления небных миндалин и тща-

тельного выполнения гемостаза предлагают тонзиллэктомию выполнять в условиях общей анестезии, в положении больного лежа на операционном столе [9, 10].

По мнению М.К. Kim и соавторов, чем старше больной, тем выше риск кровотечения после хирургического удаления миндалин. Эту взаимосвязь авторы объясняют тем, что данная группа пациентов, в отличие от более молодых, подвергается тонзиллэктомии после довольно длительного течения хронического тонзиллита и в таких ситуациях наличие спаек в небных миндалинах и паратонзиллярной области всегда усложняет выделение миндалин интраоперационно. [9]. Установлено, что наибольший риск развития первичных и вторичных кровотечений следует ожидать у пациентов, находящихся в возрастных периодах от 7 лет до 21 года и от 49 до 54 лет [4].

Опыт хирурга также играет немаловажную роль. У молодого хирурга с небольшим хирургическим стажем кровотечения после тонзиллэктомии встречаются в 1,9 раз чаще, чем у хирурга с более значительным стажем [9, 4, 11].

Доказано влияние медикаментов, используемых в раннем послеоперационном периоде, на частоту вторичных кровотечений. Так, внутривенное введение стероидов для уменьшения послеоперационной боли и тошноты увеличивает риск послеоперационных кровотечений [13-16]. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов для контроля послеоперационной боли не увеличивает риск послеоперационных кровотечений [9].

По данным ряда авторов, у лиц мужского пола кровотечения после тонзиллэктомии встречаются гораздо чаще, чем у женщин [4, 7, 11]. На основании анализа причин ранних и поздних кровотечений после тонзиллэктомии у 27 больных А.Г. Давыдовский с соавторами считают значимыми такие факторы, как пол и возраст пациента, продолжительность заболевания хроническим тонзиллитом, срок послеоперационного периода, а также сезон и даже месяц, когда была выполнена тонзиллэктомия [4].

Многие авторы отмечают, что при планировании тонзиллэктомии у женщин должен быть предельно точно собран гинекологический анамнез, чтобы послеоперационное течение не совпало с периодом менструаций и предменструальным периодом, так как в этот период у женщин более низкий уровень свертываемости крови [16, 17]. Ряд авторов указывает, что менструальный период у женщин является одной из общих причин развития кровотечений после тонзиллэктомии [4, 18].

**Цель работы** — анализ причин кровотечений в послеоперационном периоде у пациентов, которым была выполнена тонзиллэктомия.

#### Материал и методы

Проведен ретроспективный анализ историй болезни больных, перенесших тонзиллэктомию в клинике оториноларингологии ПСПбГМУ им. ак. И.П. Павлова за 2015 год и случаев кровотечений в послеоперационном периоде. Оценивались такие параметры, как пол, возраст (возрастные группы сформированы по действующей классификации ВОЗ, больные молодого возраста разделены на три группы: от 18 до 25 лет, от 26 до 35 лет, от 36 до 44 лет), наличие паратонзиллярных абсцессов в анамнезе, связь с фазой менструального цикла у



женщин, метод анестезиологического пособия, метод интраоперационной остановки кровотечения (использование биполярного или монополярного радиочастотного каутера), повышение температуры тела в послеоперационном периоде до фебрильных цифр более пяти дней. Методика тонзиллэктомии во всех случаях была традиционная. Все больные получали внутримышечно антибиотик цефалоспоринового ряда в стандартной дозировке.

В общей сложности за 2015 год были выполнены 110 тонзиллэктомий; из общего числа больных было 38 мужчин (34,5%) и 72 женщины (65,5%). Никто из пациентов не страдал заболеваниями системы крови и нарушением гемостаза. У 5 пациентов средней возрастной группы была гипертоническая болезнь I ст., больные получали плановую антигипертензивную терапию.

В возрастную группу от 18 до 25 лет вошел 31 больной (28,2%), в группу от 26 до 35 лет — 57 больных (51,8%), в группу от 36 до 44 лет — 16 больных (14,5%), группу среднего возраста — старше 45 лет составили 6 человек (5,5%). У 7,3% пациентов в анамнезе были паратонзиллярные абсцессы.

Значимых интраоперационных кровотечений, существенно увеличивающих продолжительность операции, требующих ушивания сосудов или перевязки их на протяжении в обсуждаемой группе больных не было. В 7,3% случаев для гемостаза в конце операции применяли монополярный коагулятор, в остальных случаях — биполярный. Стероидная терапия не применялась, терапия нестероидными противовоспалительными препаратами проводилась по требованию.

### Результаты

Из 110 прооперированных пациентов в шести случаях (5,45%) возникло кровотечение, повлекшее за собой повторную госпитализацию на 6, 9, 12, 15 и 21-е сутки. В пяти случаях кровотечение остановлено консервативно, с применением медикаментов (аминокапроновая кислота, дицинон, глюконат кальция, витамин С внутривенно), в одном — хирургически.

По нашим данным, вторичные кровотечения возникли только у молодых пациентов, в основном в

возрасте до 25 лет. Бытующее мнение о более высоком риске кровотечений после тонзиллэктомии в средней возрастной группе не подтвердилось, хотя среди прооперированных больных старше 45 лет были и лица с гипертонической болезнью. Хотя М.К. Kim с соавторами [9] считают высоким риск кровотечения у лиц старше 65 лет, таких пациентов среди 110 прооперированных в нашей клинике по поводу хронического тонзиллита не было, самому старшему пациенту в нашей группе было 60 лет.

Кровотечения возникли у лиц без сопутствующей соматической патологии в пяти случаях. У пациента 21 года по поводу хронического заболевания почек постоянно проводился гемодиализ. Кровотечение развилось на 21-й день после операции, остановлено медикаментозной терапией. Учитывая тяжелую патологию почек и регулярное применение гепарина при проведении гемодиализа, есть основания считать этот факт предпосылкой к вторичному кровотечению у данного больного.

В представленной группе больных оказалось, что только в одном случае в анамнезе был паратонзиллярный абсцесс, операция проводилась через 2 года после вскрытия абсцесса в холодном периоде течения заболевания.

Существенной разницы в частоте вторичных кровотечений у женщин и мужчин не выявлено, однако у двух из трех женщин с вторичными кровотечениями прослежена связь с менструальным циклом: период отхождения фибриновых налетов совпал по времени с предменструальным периодом.

Все больные были прооперированы в условиях наркоза, таким образом, утверждать, что хирургическое вмешательство и гемостаз в условиях наркоза дает более надежные результаты на основании наших данных нельзя.

Пытаясь исключить такую причину повреждения сосуда в ране, как инфекция, мы оценивали длительность и выраженность температурной реакции в послеоперационном периоде: считали признаком инфицирования повышение температуры тела до фебрильных цифр более 5 дней. В трех случаях из пяти была зафиксирована температурная реакция, которая может свидетельствовать об инфицированности ниш, несмотря на проводимый системный антибактериальный курс цефалоспоринового ряда внутримышечно.

**Таблица.**  
**Вторичные кровотечения после тонзиллэктомии**

Пациент	Пол	Возраст	Паратонзиллярные абсцессы в прошлом	Вид анестезии	Вид гемостаза	Связь с mensis	Повышение температуры тела	Сроки начала кровотечения	Нарушение режима
1	м	22	нет	наркоз	монополярный коагулятор	нет	да	21	да
2	ж	28	да	наркоз	биполярный	да	да	12	нет
3	ж	22	нет	наркоз	биполярный	да	да	15	нет
4	м	24	нет	наркоз	монополярный	нет	нет	6	нет
5	ж	21	нет	наркоз	биполярный	нет	нет	9	нет
6	м	21	нет	наркоз	биполярный	нет	нет	21	нет

Нельзя не упомянуть о том, что в одном случае было нарушение диеты и режима, что могло быть причиной кровотечения. В одном случае пациентка заболела гриппом на 9-й день после операции и на фоне фебрильной температуры и кашля, сопровождавшего грипп, возникло диапедезное кровотечение.

В половине случаев отмечалось повышение температуры тела в послеоперационном периоде более 5 дней на фоне внутримышечного введения цефалоспоринов, что вероятно связано с неэффективностью этой группы антибиотиков и инфицированностью раны. Во всех этих случаях кровотечения возникли на поздних сроках, на 12, 15 и 21-й дни от момента операции, что не исключает роль инфекции в развитии кровотечения.

Влияние метода гемостаза на риск послеоперационного кровотечения не установлено.

Самое сильное кровотечение, потребовавшее ушивания ниши и переливания крови, возникло у пациента 22 лет на 21-е сутки после операции. В анамнезе не было паратонзиллярных абсцессов, соматической патологии, субфебрилитета. Операция проводилась в условиях наркоза и прошла без каких-либо особенностей. Ранний послеоперационный период протекал обычно, без повышения температуры и грубых реактивных явлений. Пациент был выписан на 7-е сутки. После выписки находился в условиях домашнего режима, в основном занимаясь за компьютером (писал дипломный проект). Нарушение режима или диеты отрицает. Кровотечение возникло спонтанно, больной почувствовал привкус крови, санитарным транспортом был доставлен в стационар. Причина столь позднего послеоперационного кровотечения окончательно не ясна.

Результаты представленного анализа в силу небольшого количества наблюдений больных с вторичными кровотечениями не следует абсолютизировать, необходимы дальнейших исследования, однако можно сделать предварительные выводы о предрасполагающих к вторичным кровотечениям факторах.

### Выводы

1. Возраст от 45 до 60 лет и пол больного не являются значимыми факторами в развитии вторичных кровотечений. Нельзя исключить, что молодой возраст больных коррелирует с риском нарушения режима после выписки из стационара и становится дополнительным фактором риска вторичного кровотечения.

2. Длительное повышение температуры в послеоперационном периоде следует считать фактором риска развития поздних кровотечений после тонзиллэктомии.

3. Планировать тонзиллэктомию у женщин следует с таким расчетом, чтобы период отхождения

налетов не приходился на предменструальный период. Оптимальным является проведение тонзиллэктомии сразу после окончания месячных.

4. Проведение операции под местной анестезией не повышает риск послеоперационных кровотечений.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Krishna P., Lee D. Post-tonsillectomy bleeding: a meta-analysis // *Laryngoscope*. — 2001. — 111. — P. 1358-1361.
2. Stevenson A.N., Myer Ch.M., Shuler M.D., Singer P.S. Complications and legal outcomes of tonsillectomy malpractice claims // *The Laryngoscope*. — 2012. — Т. 122, №1. — P. 71-74.
3. Солдатов И.Б. Руководство по оториноларингологии. — М.: Медицина, 1997. — С. 359.
4. Давыдовский А.Г., Песоцкая М.В. Анализ риска развития кровотечений после тонзиллэктомий // *Медицинский журнал*. — 2011. — №2.
5. Howells R.C. II, Wax M.K., Ramadan H.H. Value of preoperative prothrombin time/partial thromboplastin time as a predictor of postoperative hemorrhage in pediatric patients undergoing tonsillectomy // *Otolaryngol. Head Neck Surg.* — 1997. — P. 628-632.
6. Gysin C., Dulguerov P. Hemorrhage after tonsillectomy: does the surgical technique really matter? // *ORL*. — 2013. — Т. 75, №3. — P. 123-132.
7. Hessen Soderman A.C., Ericsson E., Hemlin C. et al. Reduced risk of primary postoperative hemorrhage after tonsil surgery in Sweden: results from the National Tonsil Surgery Register in Sweden covering more than 10 years and 54,696 operations // *Laryngoscope*. — 2011. — 121. — P. 2322-2326.
8. Czarnetzki Ch., Elia N., Lysakowski Ch. et al. Dexamethasone and risk of nausea and vomiting and postoperative bleeding after tonsillectomy in children: a randomized trial // *Jama*. — 2008. — Т. 300, №22. — P. 2621-2630.
9. Kim M.K., Lee J.W., Kim M.G. et al. Analysis of prognostic factors for postoperative bleeding after tonsillectomy // *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. — 2012. — Т. 269, №3. — P. 977-981.
10. Erdem A.F., Yoruk O., Alici H.A. Subhypnotic propofol infusion plus dexamethasone is more effective than dexamethasone alone for the prevention of vomiting in children after tonsillectomy // *Paediatr Anaesth*. — 2008. — 18. — P. 878-883.
11. Tomkinson A., Harrison W., Owens D. et al. Risk factors for postoperative hemorrhage following tonsillectomy // *Laryngoscope*. — 2011. — 121. — P. 279-288.
12. Volk M.S., Martin P., Brodsky L. et al. The effects of preoperative steroids on tonsillectomy patients // *Otolaryngol. Head Neck Surg.* — 1993. — 109. — P. 726-730.
13. April M.M., Callan N.D., Nowak D.M., Hausdorff M.A. The effect of intravenous dexamethasone in pediatric adenotonsillectomy // *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* — 1996. — 122. — P. 117-120.
14. Macassey E.A., Baguley C., Dawes P., Gray A. 15-year audit of post-tonsillectomy haemorrhage at Dunedin Hospital // *ANZ J. Sur.* — 2007. — 77. — P. 579-582.
15. Collison P.J., Mettler B. Factors associated with post-tonsillectomy hemorrhage // *Ear Nose Throat J.* — 2000. — 79. — P. 640-642.
16. Koh S.C.L., Prasad R.N.V., Fong Y.F. Hemostatic status and fibrinolytic response potential at different phases of the menstrual cycle // *Clinical and applied thrombosis/hemostasis*. — 2005. — Т. 11, №3. — P. 295-301.
17. Chairati R. et al. Endogenous thrombin potential is higher during the luteal phase than during the follicular phase of a normal menstrual cycle // *Human Reproduction*. — 2013. — P. 92.
18. Micheli-Pellegrini V., Giaccari F. Behavior of blood tests in premenstrual and menstrual period in relation to possible contraindications to tonsillectomy // *Bollettino delle malattie dell'orecchio, della gola, del naso*. — 1957. — Т. 75, №2. — P. 157.



УДК 616.9:616.61-002.151-036.1

**Ю.Г. УСКОВА, В.Ф. ПАВЕЛКИНА**

Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева, 430005, г. Саранск,  
ул. Большевицкая, д. 68

## Динамика иммунологических показателей у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом различной степени тяжести

**Ускова Юлия Геннадьевна** — аспирант кафедры инфекционных болезней, тел. (8342) 55–16–63, e-mail: juliamurzilka@gmail.com

**Павелкина Вера Федоровна** — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой инфекционных болезней, тел. (8342) 55–16–63, e-mail: pavelkina@rambler.ru

*Обследованы 35 больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом средней степени тяжести и 15 больных тяжелого течения. Изучены иммунологические показатели: активность фагоцитоза, циркулирующие иммунные комплексы, тест восстановления нитросинего тетразолия (НСТ-тест), концентрация цитокинов (IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-10). Выявлены изменения иммунологических параметров: угнетение активности фагоцитоза, повышение НСТ-теста, уровня средних и мелких циркулирующих иммунных комплексов, дисбаланс в системе цитокинов. Изменения зависят от степени тяжести геморрагической лихорадки с почечным синдромом и сохраняются к периоду клинического выздоровления.*

**Ключевые слова:** геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, иммунитет, цитокины.

**Yu.G. USKOVA, V.Ph. PAVELKINA**

Mordovian State University named after N.P. Ogarev, 68 Bolshevistskaya Str., Saransk,  
Russian Federation, 430005

## The dynamics of immunological indicators in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome of different severity

**Uskova Yu.G.** — postgraduate student of the Department of Infectious Diseases, tel. (8432) 55–16–63, e-mail: juliamurzilka@gmail.com

**Pavelkina V.Ph.** — D. Med. Sc., Professor, Head of the Department of Infectious Diseases, tel. (8432) 55–16–63, e-mail: pavelkina@rambler.ru

*The study involved 35 patients with hemorrhagic fever with renal syndrome of moderate severity and 15 patients with a severe form. The authors studied immunological parameters: phagocytosis activity, circulating immune complexes, nitro blue tetrazolium reduction test (NBT-test), and concentration of cytokines (IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-10). The changes of immunological parameters are revealed: inhibition of phagocytosis activity, increase of NBT-test, level of medium and small circulating immune complexes, imbalance of cytokines. These changes depend on the severity of hemorrhagic fever with renal syndrome and are present in the period of clinical recovery.*

**Key words:** hemorrhagic fever with renal syndrome, immunity, cytokines.

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) является эндемичным заболеванием для Республики Мордовия, где заболеваемость в 2014 и 2015 гг. была в 5,6 раза выше, чем в Российской Федерации [1]. Актуальность ГЛПС определяется не только высокой заболеваемостью, но и расширением ареала природных очагов, нередко тяжелым течением болезни и высоким уровнем летальности [2, 3].

В патогенезе ГЛПС центральным патофизиологическим процессом является эндотелиальная неспособность мелких кровеносных сосудов, что проявляется развитием циркуляторной недостаточности, ДВС-синдрома, острой почечной недостаточности. Сосудистый эндотелий одновременно является мишенью как хантавируса, так и цитокинов, некоторые из них он способен активно экспрессировать [4–6].

В ответ на внедрение инфекционного агента в клетку-мишень (эндотелий, макрофаг), в ней развивается цепь неспецифических реакций, среди которых важное место занимают процессы продукции активных форм кислорода, где вирус играет триггерную роль [7, 8]. При этом наблюдается и активация функционального состояния нейтрофильных гранулоцитов. Помимо защитной функции, они могут иметь существенное значение в развитии васкулита, являющегося одним из основных компонентов патогенеза ГЛПС. Это может быть обусловлено действием свободных радикалов кислорода и гидролитических ферментов, выделяемых при активации нейтрофильных гранулоцитов. Избыточная выработка свободных радикалов нейтрофильными гранулоцитами может иметь негативное значение. Возможно, это является причиной усиления процессов перекисного окисления липидов. Свободным радикалам кислорода придается важное значение в патогенезе почечных поражений. Об активации нейтрофильных гранулоцитов свидетельствуют исследования, где отмечено повышение спонтанного и стимулированного НСТ-теста [9, 10].

Одновременно с инициацией свободнорадикальных процессов в макрофагах и эндотелиальных клетках, как ответ на антигенную атаку хантавирусов, так и в виде продуктов аутолиза клеток, включается такая неспецифическая реакция организма, как выброс в кровь провоспалительных цитокинов (ЦК), в частности интерлейкинов (IL)-1, -2, -6, -8, -12, фактора некроза опухоли  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ). Повышенный их уровень определяется уже в ранние сроки болезни, причем цитокиновый статус характеризуется дисбалансом в виде снижения продукции интерферона- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) на фоне экспрессии другого провоспалительного цитокина — IL-1 [5, 11, 12].

В ответ на внедрение хантавируса вырабатываются антитела, появляются иммунные комплексы, которые циркулируют в крови больных уже в лихорадочный период и направлены в основном на элиминацию вируса [13]. При этом активность фагоцитоза (АФ) подавлена, что снижает клиренс циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) и чревато накоплением слаборастворимых иммунных комплексов сначала в сосудах, затем в тканях и органах, особенно в почках, внося серьезный вклад в развитие ряда патохимических и патоморфологических изменений [7].

Таким образом, патогенез ГЛПС представляет собой многофакторный процесс, течение которого определяется сочетанием патологических механизмов повреждения органов и тканей, вызванных вирусом, развивающихся параллельно иммунопатологическим реакциям и формированием противовирусного иммунитета. В современных условиях актуальным является изучение иммунологических аспектов при ГЛПС в зависимости от степени тяжести заболевания.

**Цель исследования** — изучить показатели иммунитета у больных ГЛПС с различной тяжестью клинического течения и их динамики в процессе выздоровления.

#### Материал и методы

Исследования проведены на клинической базе кафедры инфекционных болезней в ГБУЗ РМ «Республиканская инфекционная клиническая больница» г. Саранска. Под наблюдением находились 50 больных, у 35 больных заболевание протекало в

среднетяжелой форме, у 15 — в тяжелой. Диагноз ГЛПС подтверждали нарастанием титра антител в реакции непрямой иммунофлюоресценции (1:64 — 1:1024) и иммуноферментного анализа. Возраст больных колебался от 17 до 60 лет (среднетяжелых пациентов —  $37,76 \pm 1,97$ , тяжелых —  $40,90 \pm 4,12$  лет). Для контроля лабораторных показателей исследовали группу практически здоровых лиц (30 человек).

В комплекс методик иммунологического обследования входило определение спонтанного теста восстановления нитросинего тетразолия (НСТ-тест), активности фагоцитоза в отношении частиц латекса, циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке крови методом преципитации с 3,5% раствором полиэтиленгликоля (полиэтиленгликоль «Serva») [14]. Концентрацию цитокинов (IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-10) определяли методом иммуноферментного анализа на аппарате «STAT FAX 2100» при помощи реагентов ООО «Протеиновый контур», г. Санкт-Петербург.

Обследования проводились на фоне стационарного лечения при среднетяжелой форме на 5-6 (олигурический период), 16-18 (полиурический период) и 21-23 (период ранней реконвалесценции) дни болезни, при тяжелой форме — на 7-8, 19-20, 25-28 дни болезни. Статистическую обработку проводили методом вариационной статистики путем вычисления средней арифметической (M), ошибки средней арифметической (m), критерия Стьюдента (t). Достоверность различия определяли при  $p < 0,05$ .

#### Результаты и обсуждение

Известно, сложный комплекс клинко-патологических синдромов дает основание предполагать иммуноопосредованность патогенеза ГЛПС [4, 9, 10]. Первой линией защиты от чужеродных агентов и центральным звеном в иммунопатогенезе инфекционных заболеваний являются нейтрофильные гранулоциты. От их функциональной активности зависит реакция фагоцитоза и продукция естественных гуморальных факторов защиты. Они служат одним из основных источников деструктивных факторов, ответственных за повреждение тканей при воспалении. Изменение активности фагоцитоза и НСТ-теста могут вызывать токсические продукты, образующиеся при повреждении клеток под действием эндотоксинов [15].

У больных со среднетяжелым течением ГЛПС активность фагоцитоза на протяжении всего периода наблюдения не изменялась и соответствовала контрольным значениям. У пациентов с тяжелым течением АФ не изменялась относительно уровня здоровых лиц в периодах олигурии и полиурии ( $p > 0,05$ ) и снижалась в период клинического выздоровления —  $53,05 \pm 3,25\%$  ( $p < 0,05$ ) (табл. 1). При этом достоверное отличие от показателя при среднетяжелой форме болезни отмечалось только в период ранней реконвалесценции. Таким образом, можно полагать, что в результате комплексного воздействия экзо- и эндотоксинов на мембраны клеток иммунной системы, в том числе и фагоциты, нарушается их функция, вероятно, поэтому у наблюдаемых нами больных отмечалось угнетение активности фагоцитоза. На снижение фагоцитарной активности при ГЛПС также указано в других работах [7, 16-18]. Другими авторами отмечено, что в периоде олигурии фагоцитарная активность соответствовала контрольным значениям, в фазу

**Таблица 1.****Динамика активности фагоцитоза и НСТ-теста на фоне базисной терапии ( $M \pm m$ )**

Показатели, %	Здоровые (n=30)	Олигурия	Полиурия	Реконвалесценция	$p_1$	$p_2$	$p_3$
Среднетяжелая форма, n=35							
АФ	66,03±4,2	69,22±3,60	65,43±3,01	64,85±3,30*	>0,05	>0,05	>0,05
НСТ-тест	20,12±1,4	57,16±3,06	55,47±2,75	56,16±2,56*	<0,001	<0,001	<0,001
Тяжелая форма, n=15							
АФ	66,03±4,2	67,21±3,06	64,11±2,70	53,05±3,25	>0,05	>0,05	>0,05
НСТ-тест	20,12±1,4	62,51±2,45	61,30±1,55	62,70±1,52	<0,001	<0,001	<0,001

Примечание: Здесь и в табл. 2:  $p_1$  — критерий достоверности между показателями периода олигурии и здоровыми;  $p_2$  — периода полиурии и здоровыми;  $p_3$  — периода ранней реконвалесценции и здоровыми; \* — критерий достоверности между среднетяжелой и тяжелой формой

ранней реконвалесценции превышала уровень здоровых [7].

Значительные изменения были обнаружены при постановке НСТ-теста. Его уровень у пациентов со среднетяжелым течением заболевания превышал показатели контроля в олигурический период в 2,8 раза ( $p < 0,001$ ). Известно, что НСТ-тест характеризует степень активности кислородозависимого метаболизма в нейтрофильных гранулоцитах и связанного с ним образования свободных радикалов кислорода. С угасанием клинических симптомов ГЛПС показатели НСТ-теста не снижались и оставались выше контрольных значений в 2,79 раза ( $p < 0,001$ ). Тяжелое течение ГЛПС характеризовалось значительным увеличением показателей НСТ-теста, который на всем протяжении инфекционного процесса превышал контрольные значения в 3,11 раза ( $p < 0,001$ ) и был достоверно выше показателя при среднетяжелом течении болезни ( $p < 0,05$ ). Аналогичные данные получены в других исследованиях [16, 17]. Избыточная выработка свободных радикалов циркулирующими в крови нейтрофильными гранулоцитами может иметь определенное негативное значение. Возможно, это является причиной усиления процессов перекисного окисления липидов, наблюдаемых у больных ГЛПС [19].

Другим важным иммунологическим показателем являются циркулирующие иммунные комплексы. Их образование первоначально является защитной реакцией организма и направлено на нейтрализацию антигенов. Но при прогрессировании патологического процесса возможно нарушение выведения ЦИК и они могут оказывать повреждающее действие на мембраны, приводя к развитию синдрома эндогенной интоксикации [7, 19]. Уровень крупных ЦИК в период олигурии при среднетяжелом течении ГЛПС было повышено в 3,7 раза ( $p < 0,001$ ), при тяжелом — в 6,4 раза ( $p < 0,001$ ), к периоду ранней реконвалесценции их уровень нормализовался ( $p > 0,05$ ) (табл. 2). Однако наиболее патогенное действие связано с циркуляцией средних и особенно мелких иммунных комплексов. Уровень средних ЦИК в олигурический период среднетяжелого течения заболевания превышал контрольные величины в 5,4 раза ( $p < 0,01$ ), снижаясь к 19-21 дню болезни в 2,5 раза ( $p < 0,001$ ). При тяжелой форме содержание средних ЦИК в период олигурии пре-

вышало показатели группы здоровых лиц в 10 раз ( $p < 0,001$ ), к периоду ранней реконвалесценции их уровень уменьшался до  $29,51 \pm 3,05$  у.е., но он продолжал оставаться в 3,9 раза выше ( $p < 0,001$ ) величины в контроле.

Показатель мелких ЦИК у пациентов со среднетяжелым течением был в 2 раза выше контрольных значений как в начале, так и в конце наблюдения ( $p < 0,001$ ). При тяжелой форме мелкие ЦИК были повышены по сравнению с уровнем здоровых лиц в 2,6 и 2,4 раза весь период наблюдения за больными ( $p < 0,001$ ). Содержание крупных ЦИК не зависело от степени тяжести, средние и мелкие ЦИК были значительно выше в группе больных тяжелого течения ( $p < 0,05$ ). Эти результаты согласуются и с данными литературы [7, 9, 10, 15].

В современных условиях циркулирующие иммунные комплексы стали рассматриваться как самостоятельный компонент эндогенной интоксикации, способный вызывать мембрано-деструктивные процессы [16]. Следовательно, как показано в нашем исследовании, сохраняющийся высокий уровень ЦИК к моменту клинического выздоровления является неблагоприятным признаком и свидетельствует о сохранении эндотоксемии, возникновении «иммунокомплексного» синдрома и вероятном развитии резидуального синдрома и синдрома поствирусной астении, что требует медикаментозной коррекции.

Воспалительный процесс при ГЛПС характеризуется продукцией и высвобождением различных медиаторов, включающих про- и противовоспалительные ЦК, комплемент, белки острой фазы. В макрофагах и эндотелиальных клетках, как ответ на антигенную атаку хантавирусов, включается неспецифическая реакция организма — выброс в кровь провоспалительных ЦК. Одновременно с реализацией провоспалительной реакции продуцируются медиаторы, обеспечивающие развитие компенсаторного синдрома противовоспалительного ответа. В развитии этих механизмов ключевая роль принадлежит ЦК [7, 15].

В ранее проведенных исследованиях при ГЛПС проведено изучение определенного спектра цитокинов [15, 20, 21]. В то же время представляет значительный научный и практический интерес изучение динамики провоспалительных (IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ ) и противовоспалительного (IL-10) цитокинов

**Таблица 2.**  
**Динамика ЦИК на фоне базисной терапии ГЛПС (М±m)**

Показатели, у.е	Здоровые (n=30)	Олигурия	Полиурия	Реконвалесценция	p <sub>1</sub>	p <sub>2</sub>	p <sub>3</sub>
Среднетяжелая форма, n=35							
ЦИКк	2,03±0,90	7,60±1,26	3,76±1,04*	3,39±1,07	<0,001	>0,05	>0,05
ЦИКс	7,50±1,20	40,61±3,38*	25,18±2,74*	18,55±2,55*	<0,001	<0,001	<0,001
ЦИКм	73,10±3,60	152,40±9,09*	142,59±8,51*	138,38±8,20*	<0,001	<0,001	<0,001
Тяжелая форма, n=15							
ЦИКк	2,03±0,90	13,02±2,52	9,01±2,44	6,02±1,71	<0,001	<0,05	>0,05
ЦИКс	7,50±1,20	75,02±9,31	49,52±9,17	29,51±3,05	<0,001	<0,001	<0,001
ЦИКм	73,10±3,60	189,35±6,11	180,34±7,33	178,35±9,05	<0,001	<0,001	<0,001

**Таблица 3.**  
**Динамика показателей цитокинов при ГЛПС на фоне базисной терапии (М±m)**

Цитокины пг/мл	Здоровые М±m	Олигурия	Реконвалесценция	p <sub>1</sub>	p <sub>2</sub>
Среднетяжелая форма, n=35					
IL-1β	5,00±0,21	253,80±116,1*	90,65±54,21*	< 0,05	> 0,05
TNF-α	3,00±0,30	131,95±53,22	69,67±33,07*	< 0,05	< 0,05
IFN-γ	8,00±0,29	179,90±69,02	119,27±67,68	< 0,05	> 0,05
IL-10	5,10±0,20	132,42±55,30	243,78±114,04	< 0,05	< 0,05
Тяжелая форма, n=15					
IL-1β	5,00±0,21	674,67±153,12	693,20±135,10	< 0,001	< 0,001
TNF-α	3,00±0,30	317,79±84,70	437,91±123,91	< 0,01	< 0,01
IFN-γ	8,00±0,29	158,71±7,70	11,45±5,01	< 0,05	> 0,05
IL-10	5,10±0,20	429,90±148,00	496,00±167,24	< 0,01	< 0,01

Примечание: p<sub>1</sub> — достоверность различий между показателями периода олигурии и здоровыми; p<sub>2</sub> — периода реконвалесценции и здоровыми; \* — критерий достоверности между среднетяжелой и тяжелой формой

в сыворотке крови больных в зависимости от тяжести заболевания.

Динамика уровня цитокинов при ГЛПС на фоне базисной терапии представлена в таблице 3. В разгар инфекционного процесса при среднетяжелом течении наблюдалось повышение IL-1β до 253,8±116,1 пг/мл по сравнению со здоровыми лицами (p<0,05). В динамике болезни происходило уменьшение его концентрации (90,65±54,21 пг/мл), что статистически не отличалось от контроля (p>0,05). При тяжелой форме он был повышен как в период олигурии, так и в фазу ранней реконвалесценции (674,67±153,12 и 693,20±135,10 пг/мл; p<0,001). В период олигурии и реконвалесценции при тяжелой форме IL-1β был достоверно выше, чем при среднетяжелом течении.

Фактор некроза опухоли α был повышен по сравнению с показателями здоровых лиц в обеих группах на протяжении всего периода наблюдений и составил при среднетяжелой форме 131,95±53,22 и 69,67±33,07 пг/мл (p<0,05), при тяжелой — 317,79±84,70 и 437,91±123,91 пг/мл (p<0,01). Причем в фазу реконвалесценции при тяжелой форме TNF-α был достоверно выше, чем при среднетяжелой.

Интерферон-γ был повышен в олигурический период по сравнению с контрольной группой (p<0,05), затем, в период ранней реконвалесценции, снижался и не отличался от контроля как при среднетяжелом (179,9±69,02 и 119,27±67,68 пг/мл), так и при тяжелом течении — (158,71±7,70 и 11,45±5,01 пг/мл; p>0,05). В динамике IFN-γ не наблюдалось зависимости от степени тяжести, хотя у больных среднетяжелой формой в период ранней реконвалесценции уровень IFN-γ был высоким, однако статистически оказался недостоверным и не отличался от контрольных показателей, что свидетельствует о подавлении интерферогенеза и является неблагоприятным признаком.

Противовоспалительный цитокин — IL-10 был повышен по сравнению с показателями здоровых лиц на протяжении всего периода наблюдений и составил при среднетяжелой форме 132,42±55,30 и 243,78±114,04 пг/мл (p<0,05), при тяжелом течении — 429,90±148,00 и 496,00±167,24 пг/мл (p<0,01). В динамике инфекционного процесса при обеих степенях тяжести наблюдался рост IL-10. Титр его при тяжелой форме был значительно выше, чем при среднетяжелой. Наши данные по



изучению цитокинового статуса согласуются с результатами другого исследования [22].

Таким образом, в динамике заболевания ГЛПС в течение всего периода наблюдения выявлены изменения иммунологических параметров, что проявлялось угнетением активности фагоцитоза, повышением спонтанного НСТ-теста, уровня средних и мелких ЦИК. Цитокиновый статус характеризовался дисбалансом в виде снижения продукции IFN- $\gamma$  на фоне экспрессии других провоспалительных цитокинов — IL-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$ . Титр противовоспалительного цитокина — IL-10 оставался высоким в течение всего периода основных клинических проявлений болезни и наблюдался его рост в динамике инфекционного процесса, что свидетельствует о преобладании иммунного ответа Т-хелперов 2 типа.

Изменения иммунологических показателей зависели от степени тяжести инфекционного процесса, были наиболее выражены при тяжелой форме ГЛПС и сохранялись к периоду клинического выздоровления. Базисная терапия не ликвидирует эти нарушения, что может способствовать затяжному течению болезни, развитию осложнений и обосновывает коррекцию вышеуказанных иммунологических параметров.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Ускова Ю.Г., Павелкина В.Ф. Эпидемиологические аспекты геморрагической лихорадки с почечным синдромом // Актуальные вопросы экологии человека: Сборник научных статей участников Всероссийской научно-практической конференции с международным участием в 3 томах. Т. 1. — Уфа: РИО ИЦИПТ, 2015. — С. 145-149.
2. Фазылов В.Х., Кравченко И.Э., Бабушкина Ф.А. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом. — Казань: КГМУ, 2008. — 72 с.
3. Рощупкин В.И., Суздальцев А.А. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом. — Самара: СГМУ, 2003. — 64 с.
4. Иванис В.А. Современные представления о патогенезе хантавирусной инфекции // Тихоокеанский медицинский журнал. — 2008. — №2. — С. 15-19.
5. Хасанова Г.М., Тутельян А.В., Валишин Д.А. Связь витаминно-микроэлементного баланса с цитокиновым статусом при геморрагической лихорадке с почечным синдромом // Российский иммунологический журнал. — 2013. — Т. 7, №4 (16). — С. 445-450.
6. Kraus A.A., Raftery M.J., Giese T. Differential antiviral response of endothelial cells after infection with pathogenic and nonpathogenic hantaviruses // J. Virology. — 2004. — №78. — P. 6143-6150.
7. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом: актуальные проблемы эпидемиологии, патогенеза, диагностики, лечения и профилактики / Под ред. Р.Ш. Магазова. — Уфа : Гилем, 2006. — 240 с.
8. Хунафина Д.Х., Галиева А.Т., Бурганова А.Н. и др. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом // Актуальные вопросы инфекционной патологии: Матер. международного Евро-Азиатского конгресса по инфекционным болезням. — Витебск, 2008. — С. 69.
9. Фазылов В.Х., Ахиева Л.Ю. Клинико-иммунологическая характеристика геморрагической лихорадки с почечным синдромом // Современные проблемы науки и образования. — 2012. — № 5; URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=7091> (дата обращения: 03.04.2016).
10. Ахиева Л.Ю. Клинико-эпидемиологические и иммунологические особенности геморрагической лихорадки с почечным синдромом в эндемическом регионе: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Санкт-Петербург, 2012. — 22 с.
11. Валишин Д.А. Гормонально-иммунологический статус у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1999. — 41 с.
12. Linderholm M., Ahlm C., Settergren B. Elevated plasma level of tumor necrosis factor (TNF)-alpha, soluble TNF-receptors, interleukin (IL)-6, and IL-10 in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome // J. Infect. Dis. — 1996. — Vol. 173, №1. — P. 38-43.
13. Максема И.Г., Компанец Г.Г., Кушнарера Т.В., Слонова Р.А. Иммунологические показатели у больных ГЛПС на ранней стадии заболевания в зависимости от тяжести клинических проявлений // Материалы I Ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням. — М., 2009. — С. 126-127.
14. Лебедев К.А., Понякина И.Д. Иммунограмма в клинической практике. — М.: Наука, 1990. — 224 с.
15. Павелкина В.Ф. Клинико-патогенетические аспекты эндотоксикации и ее коррекция при заболеваниях вирусной и бактериальной этиологии: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2010. — 48 с.
16. Аршинцева Е.Г. Патологическое обоснование применения дерината в комплексной терапии геморрагической лихорадки с почечным синдромом: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Самара, 2006. — 17 с.
17. Шакирова В.Г. Клинико-иммунологические особенности геморрагической лихорадки с почечным синдромом: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Санкт-Петербург, 2010. — 24 с.
18. Санникова А.А., Обухова Е.В. Роль иммуномодуляции в комплексной терапии больных периода реконвалесценции ГЛПС // Аллергология и иммунология. — 2007. — Т. 8, №1. — С. 93-94.
19. Ускова Ю.Г., Павелкина В.Ф., Альмяшева Р.З. Интоксикационный синдром и его патогенетическое значение при геморрагической лихорадке с почечным синдромом // Научный альманах. — 2015. — №1 (3). — С. 110-114.
20. Мурзабаева Р.Т. Система интерферона и иммунный статус у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2003. — 47 с.
21. Верхотурова В.И. Клинико-иммунологическая характеристика гемокоагуляционных нарушений и их значение в патогенезе геморрагической лихорадки с почечным синдромом: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Владивосток, 2013. — 22 с.
22. Мурзабаева Р.Т., Валишин Д.А., Рабинович В.И. и др. Патогенетические аспекты геморрагической лихорадки с почечным синдромом // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2007. — №2. — С. 31-37.

УДК 616.147.3-036.12:616.12-008.331.4-055.2

**О.А. САМСОНОВА, В.М. БАЕВ, Т.Ю. АГАФОНОВА, Р.Ш. ДУСАКОВА**

Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера,  
614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, д. 26

## Хронические заболевания вен нижних конечностей снижают качество жизни и работоспособность молодых женщин с идиопатической артериальной гипотензией

**Самсонова Оксана Александровна** — аспирант кафедры скорой медицинской помощи факультета ДПО, тел. (342) 27-47-24, e-mail: samsonchik88@mail.ru

**Баев Валерий Михайлович** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой скорой медицинской помощи факультета ДПО, тел. (342) 27-47-24, e-mail: VMBaev@Hotmail.com

**Агафонова Татьяна Юрьевна** — доцент кафедры скорой медицинской помощи факультета ДПО, тел. +7 342 249-84-31, e-mail: agaf74@mail.ru

**Дусакова Радина Шархатулловна** — соискатель кафедры скорой медицинской помощи факультета ДПО, тел. +7-904-843-59-91, e-mail: rdrst2009@yandex.ru

*Проведен сравнительный анализ качества жизни и работоспособности женщин (возраст 18-33 года) с САД 61-98 мм рт. ст. (41 человек) и 120-129 мм рт. ст. (19 человек). В обеих группах ангиосканирование вен нижних конечностей выявило рефлюксы при выполнении пробы Вальсальвы и проксимальной компрессионной пробы. Оценивали качество жизни по CIVIQ-2 и работоспособность по CEAP. При артериальной гипотензии выявлено снижение качества жизни и работоспособности.*

**Ключевые слова:** молодые женщины, идиопатическая артериальная гипотензия, хронические заболевания вен, качество жизни, работоспособность.

**O.A. SAMSONOVA, V.M. BAYEV, T.Yu. AGAFONOVA, R.Sh. DUSAKOVA**

Perm State Medical University named after Acad. S.A. Vagner, 26 Petropavlovskaya Str., Perm,  
Russian Federation, 614990

## Chronic diseases veins of the lower extremities reduce the quality of life and performance of young woman with idiopathic arterial hypotension

**Samsonova O.A.** — postgraduate student of the Department of Emergency Medical Care, tel. (342) 27-47-24, e-mail: samsonchik88@mail.ru

**Bayev V.M.** — D. Med. Sc., Professor, Head of the Department of Emergency Medical Care, tel. (342) 27-47-24, e-mail: VMBaev@Hotmail.com

**Agafonova T.Yu.** — Associate Professor of the Department of Emergency Medical Care, tel. +7 342 249-84-31, e-mail: agaf74@mail.ru

**Dusakova R.Sh.** — postgraduate student of the Department of Emergency Medical Care, tel. +7-904-843-59-91, e-mail: rdrst2009@yandex.ru

*A comparative analysis has been conducted of the quality of life and working a group of women (aged 18-33 years) with AT 61-98 mm Hg (41 people) and with AT 120-129 mm Hg (19 people). In both groups, the scintiangiography of the lower extremities revealed venous reflux during Valsalva test and proximal compression test. The quality of life was assessed with CIVIQ-2 procedure and the quality of working — with CEAP. Arterial hypotension was proved to reduce the quality of life and working.*

**Key words:** young women, idiopathic arterial hypotension, chronic diseases of the veins, quality of life, quality of working.



В молодом возрасте формируются первые, субклинические проявления различных заболеваний, которые остаются недиагностированными по причине отсутствия выраженных симптомов. Исследования последних лет в области здоровья молодых женщин выявили достаточно много проблем, которые затрудняют процесс обучения и влияют на социальную активность [1-5]. В частности, в процессе взросления, профессиональной и трудовой деятельности, а также при беременности и родах у женщин манифестирует хроническая венозная недостаточность, предотвращение которой возможно при своевременной профилактике [6]. В связи с этим, актуальным является исследование состояния здоровья молодых женщин, позволяющее выявить доклинические признаки патологии венозной системы для планирования профилактических мероприятий.

**Цель исследования** — оценка качества жизни и работоспособности молодых женщин с идиопатической артериальной гипотензией и хроническими заболеваниями вен нижних конечностей.

#### Материал и методы

Объект исследования — женщины с идиопатической артериальной гипотензией (ИАГ) в сочетании с хроническими заболеваниями вен (ХЗВ) нижних конечностей. Предмет исследования — качество жизни и работоспособность. Объем исследования — 60 человек.

Критерии включения: добровольцы женского пола с ИАГ и ХЗВ, возраст — от 18 до 33 лет. Критерии исключения: наличие дисплазии соединительной ткани, онкологические заболевания, сахарный диабет, гипотиреоз, надпочечниковая недостаточность, коллагенозы, анемии, врожденные заболевания сердца и сосудов, оперированные сердце и сосуды, наркомания, острые инфекционные заболевания, ожирение, беременность в любом сроке [7, 8]. Протокол проведения экспериментов соответствовал Хельсинкской декларации 1975 года, ее пересмотренному варианту 1983 года (Сеул, Корея). Дизайн, протокол исследования и информированное согласие пациента на участие в исследовании были утверждены этическим комитетом Пермского государственного медицинского университета имени академика Е.А. Вагнера Минздрава России (протокол №3 от 25 марта 2015 г.). Все добровольцы дали письменное согласие на обследование. Исследование выполнено в рамках диспансерного медицинского осмотра, проводимого поликлиникой ПГМУ имени академика Е.А. Вагнера Минздрава России. Тип исследования — одномоментный. Период обследования — сентябрь-декабрь 2015 г.

Сформированы две группы: тестовая группа (с ИАГ и ХЗВ) включала 41 человека, и контрольная группа (с нормальным кровяным давлением и ХЗВ) — 19 человек. Медиана возраста женщин тестовой группы составила 19 (19-21) лет, контрольной — 20 (18-22) лет. Низким САД считали диапазон 61-98 мм рт. ст., низким ДАД — значения 59 мм рт. ст. и менее [9-11]. Нормальное САД определяли как 120-129 мм рт. ст., нормальное ДАД — как 80-84 мм рт. ст. [10].

Ангиосканирование поверхностных и глубоких вен нижних конечностей выполняли на цветном ультразвуковом сканере SonoScape S 6 (SONOSCAPE Co., Ltd. Китай, 2015). ХЗВ диагностировали ультразвуковым методом по наличию

венозных рефлюксов при пробе Вальсальвы и положительной проксимальной компрессионной пробе. Изучали частоту жалоб на боли в нижних конечностях. Качество жизни оценивали с помощью анкеты CIVIQ-2, согласно которой увеличение числа баллов трактовали как снижение качества [12, 13]. Работоспособность определяли по балльной системе шкалы CEAP [14]. Сравнительный анализ абсолютных чисел изучаемых групп проводили с помощью критерия Манна — Уитни, различия частот оценивали по критерию Z. Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ . Статистический анализ выполняли в программе «Statistica 6.1» (серийный номер AXXR912E53722FA, StatSoft-Russia, 2009).

#### Результаты и обсуждение

Результаты исследования показали, что не у всех, а только у 46% женщин с диагностированными рефлюксами отмечается болевой синдром, что в три раза чаще, чем у женщин с нормальным артериальным давлением — 16% ( $p = 0,046$ ).

Анализ качества жизни студенток выявил снижение итоговой оценки в тестовой группе до 30 (25-35) баллов, в группе контроля она составила 23 (21-29) балла ( $p = 0,007$ ). Снижение качества жизни у женщин с ИАГ обусловлено болями в области голени и лодыжек, проблемами с ногами при стоянии и ходьбе по лестнице, быстрой ходьбе, трудностями при начале двигательной активности по утрам (табл. 1).

В тестовой группе мы зарегистрировали достоверно более высокую частоту жалоб на проблемы душевного равновесия и эмоциональную лабильность, которые женщины связывают с проблемами ног.

В тестовой группе снижение работоспособности наблюдали в 3 раза чаще (у 16 женщин, 39%), чем в контрольной группе (у 2 женщин, 11%),  $p = 0,034$ . Кроме того, в тестовой группе в 2 случаях выявлено ограничение трудоспособности на фоне применения лекарств. Однако достоверных различий между группами по данному показателю не выявили (табл. 2).

#### Обсуждение

В проведенных нами ранее исследованиях показано, что у молодых женщин ИАГ ассоциирована с такими симптомами, как слабость и утомляемость по утрам, апатия, снижение концентрации внимания, диспепсия, более частая встречаемость хронических заболеваний, что способствует снижению качества жизни и социальному одиночеству [9, 15]. Снижение качества жизни и работоспособности при ИАГ связывают с физическими и эмоциональными проблемами [16, 17]. Ухудшению самочувствия и снижению работоспособности может способствовать более частая патология вен нижних конечностей у женщин при ИАГ. Еще в 1985 году Goeschen K. с соавторами выявили среднетяжелую и тяжелую венозную недостаточность ног у 14 из 20 женщин с низким артериальным давлением. У 20 человек с нормальным давлением были зарегистрированы только случаи нормального венозного кровотока и слабо выраженной венозной недостаточности [18]. Российские и зарубежные ученые связывают снижение качества жизни при ХЗВ с косметическими дефектами [12, 13, 19, 20].

Полученные результаты указывают на роль ИАГ в усугублении клинической картины ХЗВ и неблагоприятных условий для социальной адаптации

Таблица 1.

**Результаты сравнительного анализа качества жизни женщин тестовой и контрольной групп (оценка в баллах) М (25%-75%)**

Признак	Тестовая группа, n=41	Контрольная группа, n=19	p
В последние 4 недели испытывали ли Вы боль в области лодыжек и голеней, если да то какой интенсивности?	2 (1-2)	1 (1-1)	0,048
Насколько Ваши проблемы с ногами беспокоили / ограничивали Вас в работе или повседневной жизни в течение последних 4-х недель?	1 (1-2)	1 (1-1)	0,131
Нарушался ли Ваш сон и как часто из-за проблем с ногами в течение последних 4-х недель?	1 (1-1)	1 (1-1)	0,502
<b>В какой степени проблемы с ногами беспокоили Вас при выполнении действий перечисленных ниже?</b>			
Долго стоять	2 (1-2)	1 (1-2)	0,009
Подниматься по лестнице	2 (1-2)	1 (1-1)	0,032
Низко нагибаться, становиться на колени	1 (1-1)	1 (1-1)	0,65
Быстро идти	2 (1-2)	1 (1-1)	0,048
Ехать в транспорте, автомобиле	1 (1-1)	1 (1-1)	0,22
Выполнять работу по дому (стоять на кухне, гладить, убирать квартиру, делать ручную работу)	1 (1-1)	1 (1-1)	0,45
Посещать театр, ходить в кино, в гости	1 (1-1)	1 (1-1)	0,08
Заниматься спортом, выдерживать значительные физические нагрузки	2 (1-2)	1 (1-2)	0,17
<b>Проблемы с ногами могут также влиять на душевное равновесие. В какой степени, приведенные ниже фразы, соответствуют тому, как Вы себя чувствовали последние 4 недели?</b>			
Я взвинчен	2 (1-3)	1 (1-1,5)	0,007
Я быстро устаю	3 (1-3)	2 (1,5-2,5)	0,17
Я чувствую, что обременяю других	1 (1-2)	1 (1-1)	0,07
Я всегда должен предпринимать меры предосторожности (распрямлять и вытягивать ноги, избегать долго стоять)	2 (1-2)	1 (1-2,5)	0,83
Я стесняюсь вида своих ног	1 (1-2)	1 (1-1)	0,13
Я быстро раздражаюсь	2 (1-3)	2 (1-2,5)	0,60
Я испытываю затруднения	1 (1-2)	1 (1-1)	0,18
Мне трудно начинать двигаться по утрам	2 (1-2)	1 (1-1)	0,042
Я чувствую себя потерянным	1 (1-2)	1 (1-1)	0,07

Примечание: p — достоверность различия

молодых женщин, что обусловлено более частым болевым синдромом, эмоциональной лабильностью и снижением работоспособности. В конечном итоге ИАГ приводит к отрицательному влиянию на качество жизни при ХЗВ. Таким образом, ранняя диагностика и терапия ИАГ при ХЗВ позволят решить проблемы психоэмоциональной сферы и сохранить социальную активность молодых женщин.

#### Выводы

1. Только у 46% женщин с ХЗВ при ИАГ зарегистрирован болевой синдром в нижних конечностях.
2. Молодые женщины с ХЗВ и ИАГ имеют более низкие показатели качества жизни, обусловленные болями в области голеней и лодыжек, проблемами с ногами при стоянии и ходьбе по лестнице, быстрой ходьбе, трудностями при движении по утрам. На-



Таблица 2.

**Результаты сравнительной оценки частоты снижения работоспособности между тестовой и контрольной группами (%)**

Признак	Характеристика	Тестовая группа, n=41	Контрольная группа, n=19	p
Снижение работоспособности	бессимптомное течение	25 (31%)	17 (89%)	0,034
	наличие симптомов заболевания, больной трудоспособен и обходится без поддерживающих средств	14 (34%)	2 (11%)	0,066
	больной может работать в течение 8 ч., только при использовании поддерживающих средств	2 (5%)	0 (0%)	1,0
	больной нетрудоспособен, даже при использовании поддерживающих средств	0 (0%)	0 (0%)	-

Примечание: p — достоверность различия

личие субъективных симптомов ХЗВ при ИАГ вызывает эмоциональную лабильность и отрицательно влияет на душевное равновесие.

3. У молодых женщин с ИАГ и ХЗВ нижних конечностей в 3 раза чаще регистрируется снижение работоспособности, чем у женщин с нормальным артериальным давлением.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Баев В.М., Кудрявцева Е.Н. Адаптация к физической нагрузке и состояние вегетативной нервной системы у молодых женщин с низким артериальным давлением // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. — 2015. — №4. — С. 97-100.
2. Баев В.М., Кудрявцева Е.Н., Самсонова О.А. Гендерные различия жалоб у молодых людей при низком артериальном давлении // Врач — аспирант. — 2015. — Т. 70, №5. — С. 70-75.
3. Баев В.М., Шмелева С.А., Кудрявцева Е.Н. Аспекты психосоциальной адаптации при низком артериальном давлении у молодых женщин // Физическая культура, спорт, туризм: научно-методическое сопровождение: Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. — Пермь, 2014. — С. 23-26.
4. Кудрявцева Е.Н. Психический статус и депрессии, вегетативный дисбаланс у студентов с низким артериальным давлением // Физическая культура, спорт, туризм: научно-методическое сопровождение: Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. — Пермь, 2015. — С. 171-175.
5. Самсонова, О.А. Прогностическая значимость низкого артериального давления для здоровья студентов-девушек // Физическая культура, спорт, туризм: научно-методическое сопровождение: Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. — Пермь, 2015. — С. 137-140.
6. Eberhardt R.T., Raffetto J.D. Contemporary Reviews in Cardiovascular Medicine (Chronic Venous Insufficiency) // Circulation. — 2014. — 130. — P. 333-346.
7. Оганов Р.Г., Фомина И.Г. Болезни сердца: Руководство для врачей. — М.: Литтерра, 2006. — С. 238-271.
8. Окорков, А.Н. Диагностика болезней внутренних органов. Том №7. Диагностика болезней сердца и сосудов. — М.: Мед. Лит., 2004. — 416 с.
9. Baev V.M., Koryukina I.P., Kudryavtseva E.N. et al. Low Blood Pressure in Young Women: Poor Concentration, Apathy, Acute Morning Weakness and Dyspeptic Symptoms // Middle East Journal of Scientific Research. — 2013. — №14 (4). DOI: 10.5829/idosi.mejsr.2013.14.4.2116.
10. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al. ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // J. Hypertens. — 2013 — 31 (7). — P. 1281-1357.
11. O'Brien E.T., Owens P.E. Hypotension — a forgotten illness? // Blood Pressure Monitoring. — 1996. — №2. — P. 3-14.
12. Franks P.J., Wright D.D., Fletcher A.E. A questionnaire to assess risk factors, quality of life, and use of health resources in patients with venous disease // Eur. J. Surg. — 1992. — 158. — P. 149-155.
13. Launois R., Reboul-Marty J., Henry B. Construction and validation of a quality of life questionnaire in chronic lower limb venous insufficiency (CIVIQ) // Qual. Life Res. — 1996. — 5. — P. 539-554.
14. Eklöf B. Revision of the CEAP classification. 10 years after its introduction in 1994 // Medicographia. — 2006. — Vol. 28, №2. — P. 175-180.
15. Кудрявцева Е.Н. Низкое артериальное давление у молодых женщин снижает психосоциальную адаптацию и качество жизни // Здоровье семьи 21 век. — 2014. — №3. — С. 77-87.
16. Бородулина Т.А., Панков Д.Д. Церебральные дисциркуляции у подростков, страдающих артериальной гипотензией // Российский педиатрический журнал. — 2005. — №2. — С. 15-16.
17. Найданова Т.А. Первичная артериальная гипотензия у молодых женщин: качество жизни, функциональное состояние эндотелия и эффективность препаратов группы Геримакс: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Екатеринбург, 2007. — 19 с.
18. Goeschen K., Schmoldt V., Pluta M., Saling E. The effect of low blood pressure on venous function during and outside of pregnancy and therapeutic consequences // Geburtshilfe Frauenheilkd. — 1985. — 45 (8). — P. 525-533.
19. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению хронических заболеваний вен // Флебология. — 2013. — №2. — Выпуск 2.
20. Garratt A.M., Ruta D.A., Abdalla M.I. et al. The SF36 health survey questionnaire: an outcome measure suitable for routine use within the NHS? // Br. Med. J. — 1993. — 306. — P. 1440-1444.

УДК 612.633.5:611.018.2-007.17

**О.В. ШЕСТАКОВА, Ф.К. ТЕТЕЛЮТИНА**

Ижевская государственная медицинская академия, 426034, г. Ижевск, ул. Коммунаров, д. 281

## Репродуктивное здоровье супружеской пары при бесплодии на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани

**Шестакова Ольга Васильевна** — аспирант кафедры акушерства и гинекологии ФПК и ПП, тел. +7-912-753-39-58, e-mail: shestakova23@mail.ru

**Тетелютин Фаина Константиновна** — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии ФПК и ПП, тел. (3412) 66-14-66, e-mail: faina.tetelyutina@mail.ru

*В статье представлен анализ репродуктивного здоровья супружеских пар с диагностированным бесплодием. Проведена оценка фенотипических проявлений недифференцированной дисплазии соединительной ткани (НДСТ) в исследуемых парах. В клиническое исследование были включены 79 с бесплодием супружеских пар при наличии у пациенток НДСТ. Группа сравнения представлена 25 практически здоровыми женщинами, у которых нет проблем с зачатием и признаков НДСТ. В ходе исследования выявлено, что у женщин и мужчин с бесплодием ведущими фенотипическими признаками НДСТ были изменения со стороны опорно-двигательного аппарата и состояния сосудистой стенки.*

**Ключевые слова:** бесплодие, этиология, недифференцированная дисплазия соединительной ткани.

**O.V. SHESTAKOVA, Ph.K. TETELYUTINA**

Izhevsk State Medical Academy, 281 Kommunarov Str., Izhevsk, Russian Federation, 426034

## Reproductive health of a married couple in case of infertility on the background of nondifferentiated connective tissue dysplasia

**Shestakova O.V.** — postgraduate student of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Faculty of Advanced Training and Occupational Retraining, tel. +7-912-753-39-58, e-mail: shestakova23@mail.ru

**Tetelyutina Ph.K.** — D. Med. Sc., Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Faculty of Advanced Training and Occupational Retraining, tel. (3412) 66-14-66, e-mail: faina.tetelyutina@mail.ru

*The article presents an analysis of reproductive health of the married couples with the diagnosed infertility. An assesment of phenotypic manifestations of undifferentiated connective tissue dysplasia (UDCTD) in the studied couples is made. The clinical study included 79 married couples with UDCTD. The control group consists of 25 healthy women who do not have problems with conception and signs of UDCTD. According to the study, female and male patients with infertility have such main phenotypic signs of UDCTD as changes in the musculoskeletal system and state of the vascular wall.*

**Key words:** infertility, etiology, undifferentiated connective tissue dysplasia.

Частота бесплодных браков колеблется в широких пределах и не имеет тенденции к снижению во всех странах мира. Распространенность бесплодия в европейских странах в среднем составляет около 15%, в России — от 8 до 17,8% [1, 2]. В.П. Сметник указала, что частота бесплодных браков в России составляет 10-20% и имеет тенденцию к постепенному увеличению [3].

Бесплодие в паре в 52% может быть обусловлено комплексом факторов. Диагностика и лечение бесплодного брака — сложный и продолжительный процесс, который требует большой настойчивости и терпения от супругов и высокой компетентности врача [4]. Чаще встречается трубно-перитонеальная форма бесплодия (35-60%). Основной причиной его возникновения является воспалительный

процесс в маточных трубах, составляя от 24 до 85,7% от всех воспалительных заболеваний женских половых органов [2, 4].

В настоящее время продолжают исследования, посвященные изучению причин бесплодия, в том числе врожденным и приобретенным изменениям в организме женщин. Одним из состояний, влияние которого на репродуктивную функцию женщин практически не изучено, является дисплазия соединительной ткани (ДСТ). Литературные данные о влиянии ДСТ на репродукцию крайне ограничены и противоречивы [5-7].

Мутации генов, приводящие к дефектам соединительной ткани, способны развить широкий спектр патологических изменений в организме [7, 8]. Дисплазия соединительной ткани (ДСТ) — генетически детерминированное нарушение развития соединительной ткани в эмбриональном и постнатальном периодах, характеризующееся дефектами волокнистых структур и основного вещества, приводящее к расстройству гомеостаза на тканевом, органном и организменном уровнях в виде различных морфофункциональных нарушений висцеральных и локомоторных органов с прогрессирующим течением [5, 7, 9, 10]. Ряд авторов указывает, что коллаген базальных мембран является пограничной структурой между соединительной и другими тканями [6, 9, 11]. Для дифференцированных ДСТ характерен определенный тип наследования, отчетливая клиническая картина [6-8]. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани (нДСТ) диагностируются в том случае, если набор фенотипических признаков не соответствует ни одному из дифференцированных заболеваний [3, 4]. Ряд исследователей интересуется соединительная ткань органов женской половой системы, в связи с циклическими изменениями в яичниках и матке, изменениями матки во время беременности [5, 6].

**Цель исследования** — оценка фенотипических проявлений нДСТ в супружеской паре при бесплодии.

### Материал и методы исследования

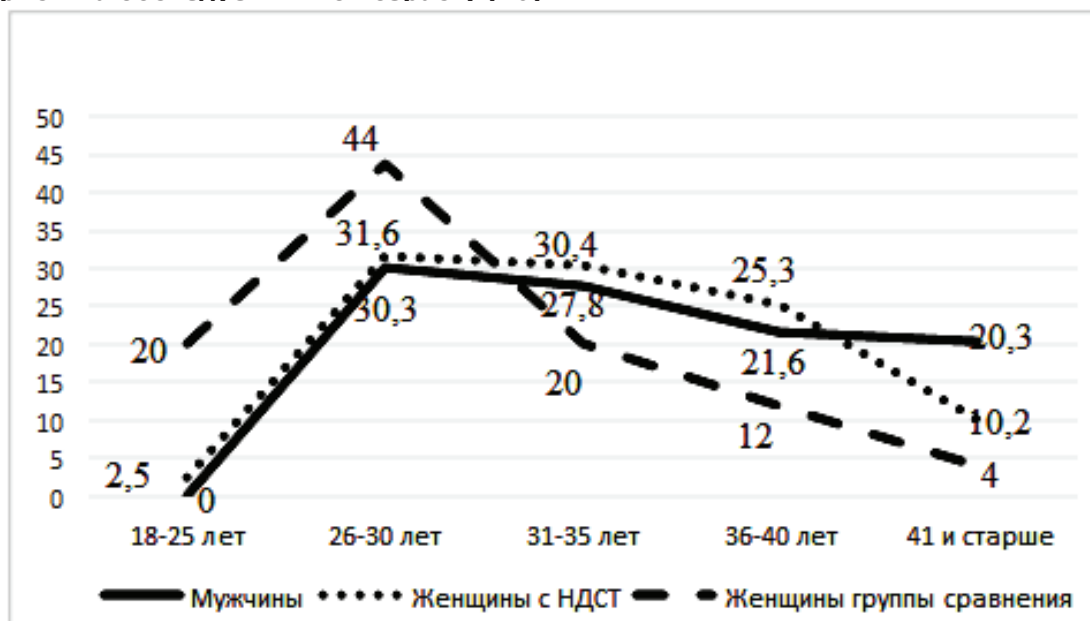
В работу были включены 79 супружеских пар с бесплодием при наличии у пациенток нДСТ. В группу наблюдения вошли (I группа) 79 пациенток и 79 мужчин (II группа) — мужья женщин I группы. Группа сравнения представлена 25 практически здоровыми женщинами, у которых нет проблем с зачатием и признаков нДСТ. При тщательном клинико-лабораторном и инструментальном обследовании, было проведено изучение наличия фенотипических признаков нДСТ с применением шкалы Т. Милковско-Дмитриевой и А. Каркашева, Т.Ю. Смольниковой, Т.И. Кадуриной. Наличие недифференцированной дисплазии соединительной ткани легкой степени по наличию 2 главных признаков дисплазии согласно критериям Т. Милковско-Дмитриевой и А. Каркашева, 4-9 баллов по шкале Т.Ю. Смольниковой, 7-12 баллов по шкале значимости клинических маркеров и 7-20 баллов по шкале клинико-инструментальных и лабораторных показателей, разработанным Т.И. Кадуриной и В.Н. Горбуновой [7, 8].

Женщины группы наблюдения (n=79) находились на диспансерном наблюдении акушера-гинеколога совместно с терапевтом. Из них 42 (53,1%) пациентки имели легкую степень, 35 (44,3%) — умеренную степень, 2 (2,6%) — выраженную степень нДСТ. Мужчины группы наблюдения (n=79) находились под наблюдением андролога, терапевта. Из них 70 (88,6%) мужчин имели легкую, 9 (11,4%) — умеренную степень, выраженной степени нДСТ не диагностировано. Возрастной интервал обследуемых пациенток находился в пределах от 23 до 47 лет. Средний возраст пациенток —  $33,1 \pm 2,8$  лет, не отличался от мужчин —  $35,3 \pm 4,1$  и женщин группы сравнения —  $27,7 \pm 5,2$  лет ( $p > 0,05$ ).

### Результаты и их обсуждение

Только каждая третья пациентка — 28 (35,4%) находились в активном репродуктивном возрасте (до 30 лет) и 33 (41,7%) — в позднем репродуктивном возрасте, что подчеркивает медико-социальную значимость исследования. Анализ возрастно-

**Рисунок 1.**  
Характеристика обследуемых по возрасту (%)



го состава мужчин показал, что 20 (23,5%) из них были позднего репродуктивного возраста (40 лет и старше) (рис. 1).

По социальному положению, большинство женщин 70 (88,6%) и мужчин 79 (100,0%) были работающими, что соответствовало группе сравнения — 21 (84,0%) ( $p>0,05$ ). По уровню образования группы были сопоставимы ( $p>0,05$ ). Высшее образование имели 36 (45,5%) пациенток и 46 (58,2%) мужчин, в группе сравнения — 13 (52,0%); среднее профессиональное — 25 (31,6%) пациенток, 33 (41,8%) мужчин и 8 (32,0%) женщин в группе сравнения. При анализе семейного положения группы не отличались. В зарегистрированном браке 63 (79,7%) исследуемые супружеские пары, в группе сравнения — 18 (72,0%), тогда как в «гражданском браке» — 14 (20,3%) исследуемые супружеские пары, в группе сравнения — 7 (28,0%) ( $p>0,05$ ). Пациенты в исследуемых группах в основном были жителями города, где наименее благоприятная экологическая обстановка, негативно влияющая на течение основного заболевания и беременность. Анализ репродуктивного анамнеза показал, что средний возраст менархе у женщин группы наблюдения  $13,2\pm 1,6$  лет, не отличается от группы сравнения —  $13,1\pm 1,1$  лет. Большинство — 24 (96,0%) женщины группы сравнения и группы наблюдения — 67 (84,8%) имели регулярный менструальный цикл с начала менархе. С продолжительностью менструального цикла соответственно  $28,7\pm 0,4$  и  $28,5\pm 1,4$  дней ( $p>0,05$ ). Агидисменорея констатирована у 25 (31,6%) женщин группы наблюдения и 3 (12,0%) — группы сравнения. Не менее важное значение в прогнозе причин бесплодия имеет начало сексуального опыта. Установлено, что в исследуемых группах первый сексуальный опыт был в  $16,2\pm 0,5$  лет (в группе наблюдения — 52 (65,8%), в группе сравнения — 15 (60,0%)). Следует отметить высокую сексуальную активность женщин (более трех половых партнеров) соответственно 15 (18,9%) и 4 (16,0%) женщин. Раннее началом половой жизни с подросткового возраста (до 18 лет) и наличие нескольких половых партнеров являются факторами риска бесплодия в семье. Достоверной разницы не выявлено среди пациенток по количеству беременностей  $1,4\pm 0,3$  и  $0,2\pm 0,4$ , из них искусственных аборт —  $0,2\pm 0,05$  и родов  $1,2\pm 0,4$  и  $1,8\pm 0,3$  на одну женщину ( $p>0,05$ ). Количество трубных беременностей у пациенток группы наблюдения составляет  $0,2\pm 0,05$  на одну женщину. В группе сравнения трубных беременностей нет. У каждой восьмой пациентки в группе наблюдения в анамнезе были замершие беременности. Для пациенток с бесплодием характерно наличие нарушений репродуктивной функции в анамнезе. Каждая вторая женщина — 41 (51,9%) с первичным и 38 (48,1%) — с вторичным бесплодием. Длительность бесплодия в супружеской паре колеблется от 1 года до 20 лет. Средняя длительность бесплодия на одну семейную пару составляет  $6,8\pm 0,4$  лет. У каждой второй (41 — 51,9%) пациентки диагностирован трубно-перитонеальный фактор бесплодия, у каждой третьей (22 — 27,8%) — сниженный овариальный резерв, у каждой девятой (9 — 11,4%) — эндометриоз, у каждой одиннадцатой (7 — 8,8%) — синдром поликистозных яичников. Следует отметить, что у каждой третьей пациентки установлено сочетание от 2 до 3 факторов женского бесплодия.

Особо следует выделить высокое число мужчин с наличием бесплодия. У каждого третьего мужчины

(27 — 34,1%) диагностирован мужской фактор бесплодия, что не исключает влияние возраста, соматической и андрогенной патологии. Сочетание мужского и женского фактора бесплодия встречается в каждой пятой супружеской паре. У пациенток группы наблюдения среди гинекологических заболеваний лидировали хронические воспалительные заболевания органов малого таза: сальпингоофориты — 32 (40,5%), хронический эндометрит — 27 (34,1%). При проведении гистероскопии полип эндометрия выявлен у каждой восьмой — 10 (12,6%), активная форма железистой гиперплазии эндометрия — у 13 (16,4%), апоплексия яичника — у 6 (7,6%) и у 9 (11,4%) при лапароскопии диагностирован эндометриоз. Возможно, это обусловлено перенесенным инфекциями, передаваемыми половым путем (ИППП). Следует указать на высокую частоту хламидийной инфекции у 35 (44,3%) пациенток с ранним сексуальным опытом и сексуальной активностью. При обследовании на перинатально-значимые инфекции в прегравидарной подготовке выявлено, что женщины группы наблюдения достоверно чаще были носителями ЦМВИ  $70,8\pm 3,6$  на 100 обследованных и ВПГ II типа  $69,6\pm 3,7$  на 100 обследованных, чем практически здоровые —  $4,5\pm 2,6$  на 100 обследованных ( $p<0,001$ ). На каждую пациентку с бесплодием пришлось в среднем 2,2 соматических заболевания, что в 3,7 раза выше практически здоровых женщин. Среди экстрагенитальных заболеваний лидируют заболевания желудочно-кишечного тракта и составляют  $75,9\pm 0,6$  на 100 обследуемых, тогда как в группе сравнения —  $21,2\pm 5,0$ . Второе ранговое место занимали болезни кровообращения —  $50,6\pm 0,9$  на 100 обследуемых, в группе сравнения —  $3,6\pm 4,2$ . Третье — эндокринные заболевания, среди которых лидирует ожирение —  $27,8\pm 0,9$  на 100 обследуемых, тогда как в группе сравнения таких женщин нет. Четвертое — болезни мочевыводящей системы —  $20,2\pm 0,9$  на 100 обследуемых, в группе сравнения —  $7,6\pm 3,3$ . Пятое — болезни глаза —  $12,6\pm 0,8$  на 100 обследуемых, в группе сравнения —  $4,5\pm 2,6$ . Шестое — заболевания легких —  $1,2\pm 0,7$  на 100 обследуемых, что несколько меньше, чем в группе сравнения —  $7,6\pm 3,3$ . При изучении соматических заболеваний мужчин выявлено, что первое ранговое место занимают болезни системы кровообращения —  $73,0\pm 0,6$  на 100 обследуемых, второе ранговое место — заболевания желудочно-кишечного тракта —  $24,0\pm 0,7$ , третье ранговое место — эндокринный фактор (ожирение) —  $12,6\pm 0,6$ , четвертое ранговое место — заболевания глаз (миопия) —  $11,3\pm 0,3$ . При анализе морфоантропометрических данных выявлено, что средний рост пациенток с бесплодием —  $163,5\pm 6,2$  см — не отличался от практически здоровых —  $162,9\pm 6,1$  см. Масса тела соответственно  $61,8\pm 9,0$  и  $56,1\pm 2,8$  кг ( $p>0,05$ ).

Для выявления недифференцированной дисплазии соединительной ткани учитывались главные и второстепенные признаки. В соответствии с классификацией, к главным признакам были отнесены: плоскостопие, расширение вен, гипермобильность суставов, готическое небо, патология органов зрения, деформация грудной клетки и позвоночника, увеличенная растяжимость и дряблость кожи, длинные тонкие пальцы; к второстепенным признакам: аномалии ушных раковин и зубов, преходящая суставная боль и подвывихи суставов и др. Легкая степень нДСТ была обоснована выявлением двух главных признаков, средняя — трех глав-

**Таблица.****Распространенность признаков недифференцированной дисплазии соединительной ткани, абс. (%)**

Анализируемый показатель	Группа женщин (n=79)			Группа мужчин (n=79)		
	Абс.	%	Ранг	Абс.	%	Ранг
Деформация позвоночника	36	45,5	I	21	26,5	III
Патология стопы	20	23,5	V	26	32,9	II
Патология органов зрения	35	44,3	II	14	17,7	IV
Гиперрастяжимость кожи	26	32,9	IV	12	15,1	V
Варикозное расширение вен нижних конечностей, геморрой	27	34,1	III	37	46,8	I
Приходящие суставные боли	12	15,2	VII	4	5,0	VIII
Гипермобильность суставов	19	24,0	VI	21	26,5	III
Грыжи различной локализации	6	7,6	VIII	7	8,8	VI
Патология зубов	5	6,3	IX	6	7,6	VII

ных и двух-трех второстепенных или трех-четырех главных и одного-двух второстепенных, тяжелая степень определялась наличием пяти главных и трех второстепенных признаков. При обследовании пациенток учитывалась степень выраженности фенотипических проявлений и клинической значимости согласно критериям степени выраженности недифференцированной дисплазии соединительной ткани по Т.Ю. Смольновой (2003), объединившей фенотипические особенности организма женщины и заболевания, свидетельствующие о слабости соединительной ткани, в три группы в зависимости от прогностической значимости признака: при сумме баллов до 9 — дисплазия соединительной ткани легкой степени, от 10 до 16 баллов — средней степени тяжести, от 17 и выше — тяжелой степени. Проводилось определение степени тяжести дисплазии соединительной ткани в соответствии с разработанными Т.И. Кадуриной, В.Н. Горбуновой (2009) шкалами значимости клинических маркеров: при сумме баллов до 12 — легкая степень дисплазии соединительной ткани, от 13 до 23 — умеренная степень, от 24 и более — тяжелая степень.

У мужчин и женщин была оценена частота встречаемости признаков нДСТ. Наиболее часто встречающиеся признаки, которые составляют основу диспластического статуса в супружеской паре, приведены в таблице.

Согласно критериям степени выраженности недифференцированной дисплазии соединительной ткани по Т.Ю. Смольновой (2003), объединившей фенотипические особенности организма, выявлено: у 42 (53,1%) пациенток диагностирован нДСТ легкой степени, у 35 (44,3%) — средней степени, у 2 (2,6%) — тяжелой степени. Определяли степени тяжести дисплазии соединительной ткани в соответствии с разработанными Т.И. Кадуриной, В.Н. Горбуновой (2009) шкалами значимости клинических маркеров: 33 (41,8%) пациентки имели легкую степень, 39 (49,3%) — умеренную степень, 7 (8,9%) — выраженную степень нДСТ. У всех количества пациенток с бесплодием выявлены нарушения опорно-двигательного аппарата. У каждой второй патологии зрения и у каждой третьей пато-

логия сосудистой системы. Среди мужчин выявлена нДСТ по Т.Ю. Смольновой у 70 (88,6%) легкой степени, у 9 (11,4%) — средней степени, тяжелой степени нДСТ не диагностировано. Степени тяжести дисплазии соединительной ткани в соответствии с разработанными Т.И. Кадуриной, В.Н. Горбуновой (2009) у мужчин выявлено: 60 (76,0%) — легкой степени, 15 (19,0%) — средней степени, 4 (5,0%) — тяжелой степени. Среди мужчин первое ранговое место занимают нарушения опорно-двигательного аппарата, у каждого второго патология сосудистой системы.

Таким образом, при сравнении клинической характеристики было выявлено, что каждая третья пациентка с нДСТ находилась в позднем репродуктивном возрасте, каждый второй мужчина старше 35 лет, тогда как в группе сравнения большинство пациенток находятся в активном репродуктивном возрасте до 30 лет. По социальному положению, по уровню образования группы были сопоставимы. По характеру и становлению менструальной функции у женщин с нДСТ достоверно чаще выявлена альгодисменорея, хронические воспалительные заболевания органов малого таза. У каждого третьего мужчины диагностирован мужской фактор бесплодия. Существенные отличия были отмечены при анализе экстрагенитальной патологии: так, у пациенток с нДСТ достоверно чаще встречалась патология желудочно-кишечного тракта, системы кровообращения, у мужчин лидировали болезни системы кровообращения. Выявлены фенотипические проявления нДСТ со стороны опорно-двигательного аппарата и состояния сосудистой стенки в супружеской паре при бесплодии.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Назаренко Т.А. Стимуляция функции яичников / Т.А. Назаренко. — 5-е изд., доп. и перераб. — М.: МЕДпресс-информ, 2015. — 288 с.
2. Корсак В.С. Руководство по вспомогательным репродуктивным технологиям для врачей и эмбриологов. — Спец. Изд. Мед. Книг, 2015. — 240 с.
3. Сметник В.П. Неоперативная гинекология: Руководство для врачей / В.П. Сметник, Л.Г. Тумилович. — 3-е изд., доп. и перераб. — М.: Медицинское информационное агентство, 2003. — 592 с.
4. Подзолкова Н.М. Эндокринное бесплодие. От программируе-

мого зачатия до экстракорпорального оплодотворения / Н.М. Подзолкова, Ю.А. Колода, И.В. Кузнецова. — Изд: ГЭОТАР-Медиа, Серия: Практикующему врачу-гинекологу, 2015. — 112 с.

5. Нечаева Г.И. Дисплазия соединительной ткани: терминология, диагностика, тактика ведения пациентов / Г.И. Нечаева, И.А. Викторова. — Омск, 2007. — 188 с.

6. Смирнова М.Ю. Недифференцированные дисплазии соединительной ткани и их значение в акушерско-гинекологической практике / М.Ю. Смирнова и др. // Вестник Санкт-петербургского университета. — 2006. — Сер. 11. — вып 4. — С. 95-104.

7. Смольнова Т.Ю. Фенотипический симптомокомплекс дисплазии соединительной ткани у женщин / Т.Ю. Смольнова, С.Н. Буянова, С.В. Савельев и др. // Клиническая медицина. — 2003. — Т. 81, №8. — С. 42-48.

8. Кадурина Т.И. Наследственные коллагенопатии: клиника, диагностика, лечение, диспансеризация. — СПб: Невский диалект, 2000. — 270 с.

9. Айрапетов Д.Ю. Значение недифференцированной дисплазии соединительной ткани в формировании женского бесплодия // Акуш. и гин. — 2008. — №2. — С. 47-50.

10. Pizova N.V. et al. Pathology of collagen and cerebrovascular disorders // Zh. Nevrol Psikhiatr im S.S. Korsakova. — 2012. — Vol. 112 (6). — P. 76-82.

11. Stollery N. Connective tissue disorders / N. Stollery // Practitioner. — 2013. — Vol. 257 (1758). — P. 28-29.

## НОВОЕ В МЕДИЦИНЕ. ИНТЕРЕСНЫЕ ФАКТЫ

### НЕДОСТАТОК ВИТАМИНА D ПОВЫШАЕТ РИСК РАЗВИТИЯ АЛЛЕРГИИ

Обследование более 3 тысяч детей показывает, что недостаток витамина D повышает риск развития аллергии. В течение двух лет медики Университета Ешива анализировали уровни витамина D в крови детей и измеряли уровни иммуноглобулина E (IgE). Для детей и подростков низкий уровень витамина D в организме был напрямую связан с уровнем чувствительности к 11 из 17 аллергенам, в том числе к экологическим аллергенам (например, амброзии, дуба, собачьей шерсти, тараканам) и пищевым аллергенам (например, к арахису). Дефицит витамина D (менее 15 нанограмм на миллилитр крови) в 2,4 раза повышал риск аллергии на арахис. Американские иммунологи заключили, что недостаточное количество витамина в детстве и подростковом возрасте способствует развитию аллергии, поэтому дети должны получать ежедневно по 600 МЕ (международных единиц) вещества в составе продуктов, либо в виде витаминных добавок.

Источник: MIGnews.com



УДК 618.177-089.888.11-06

**Г.Р. АБРАМЯН**

Республиканский институт репродуктивного здоровья, перинатологии, акушерства и гинекологии РА, 0078, Армения, г. Ереван, ул. Маркаряна, д. 6/2

## Клиническое значение выявления антифосфолипидных антител и генетической тромбофилии у пациенток с неудачными попытками экстракорпорального оплодотворения

**Абрамян Гоар Размиковна** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии №2, тел. (+37410) 34-18-83, e-mail: rirhpog@gmail.com

В статье представлены результаты обследования 354 пациенток с бесплодием в программе ВРТ, у которых определялись мутации полиморфизма генов тромбофилии, уровень гомоцистеина АФА. Показано, что генетические и приобретенные дефекты системы гемостаза в отсутствие коррекции способствуют неудачам ЭКО. Применение противотромботических препаратов (низкомолекулярного гепарина и аспирина), при подготовке и во время проведения ЭКО, позволяет уменьшить число неудач наступления беременности при ВРТ и повысить их эффективность.

**Ключевые слова:** экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО), беременность, тромбофилия, неудачи ЭКО, антифосфолипидные антитела, генетическая тромбофилия, гипергомоцистеинемия.

**G.R. ABRAMYAN**

Republican Institute of Reproductive Health, Perinatology, Obstetrics and Gynecology of the Republic of Armenia, 6/2 Markaryana Str., Erevan, the Republic of Armenia, 0078

## Clinical significance of detection of antiphospholipid antibodies and genetic thrombophilia in patients with failed attempts of in vitro fertilization

**Abramyan G.R.** — Cand. Med. Sc., Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology №2, tel. (+37410) 34-18-83, e-mail: rirhpog@gmail.com

The article presents the results of a study of 354 patients suffering from the infertility at ART who had mutation of thrombophilia genes polymorphism, level of homocysteine AFA. It is demonstrated that the genetic and acquired defects of a hemostasis system in the absence of correction promote failures of IVF. Application of the antithrombotic drugs (low molecular heparin and aspirin), by preparation and during IVF, allows to reduce the number of failures of pregnancy at ART and to increase the efficiency.

**Key words:** in vitro fertilization (IVF), pregnancy, thrombophilia, failures of IVF, antiphospholipid antibodies, genetic thrombophilia, hyperhomocysteinemia.

Экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО) на сегодняшний день — широко применяемый метод решения проблемы бесплодия как мужского, так и женского, не поддающихся лечению другими способами. Наиболее часто ЭКО применяется при непроходимости маточных труб у женщины или их отсутствии; при неясных причинах бесплодия, при снижении общего количества сперматозоидов, либо нарушениях их подвижности у мужчин.

История метода ЭКО начинается в 1944 г., когда J. Rock и M. Melkin впервые добились развития в пробирке 2-х клеточного эмбриона. Позднее, в 1978 г. английские ученые Роберт Эдвардс и Патрик Стептоу произвели ЭКО женщине, не имевшей маточных труб, в результате чего родился первый в мире ребенок, зачатый в «пробирке». В России впервые метод ЭКО и ПЭ был внедрен в 1986 г. в Научном Центре Акушерства Гинекологии и Перинатологии РАМН [1-3].

Экстракорпоральное оплодотворение и перенос эмбрионов (ПЭ), относятся к высокотехнологичным методам медицины.

Техника этих процедур детально отработана, что позволяет с успехом применять ее практически во всех специализированных клиниках лечения бесплодия. Число проводимых циклов ЭКО растет с каждым годом, как в нашей стране, так и за рубежом.

Популярность ЭКО возрастает. Так, в США за 2012 год, по данным исследования Общества Репродуктивных технологий (SART), с помощью этой процедуры были рождены более 61000 младенцев. Дети ЭКО составили 1,5% из всех детей, рожденных в США за этот год. За десятилетие число проведенных циклов ЭКО увеличилось более чем на 50% [4]. Доля детей, рожденных после вспомогательных репродуктивных технологий (BPT) в нашей стране, в 2012 году составила 0,84%. В регистре BPT Российской Ассоциации Репродукции Человека (РАРЧ) за 2012 год зафиксирована информация о 62760 циклах BPT, что примерно составляет 90% проведенных циклов на территории РФ [5].

Однако результативность пока остается невысокой. Всего лишь только у 30-40% женщин [6-8]. Зачастую требуется несколько попыток, чтобы зародыши прижились в матке и плод начал развиваться. Но и наступление беременности не гарантирует ее благополучное завершение. Большинство исследователей указывает на высокую частоту осложнений беременности, наступившей в результате ЭКО, среди которых невынашивание, преэклампсия, фетоплацентарная недостаточность.

По мнению ряда авторов, неудачи экстракорпорального оплодотворения могут быть связаны с повышенной склонностью к свертыванию крови [9-13]. Последняя обуславливается рядом причин — ятрогенной (тромбогенностью самой медицинской технологии), частым наличием у женщин, нуждающихся в ЭКО, тех или иных факторов тромбогенного риска, а также генетически обусловленной или приобретенной тромбофилией — повышенной склонностью к внутрисосудистому свертыванию крови или нарушениями в системе фибринолиза [9, 14].

Одной из причин неудач ЭКО и, вероятно, бесплодия могут быть часто выявляемые органоспецифичные и органонеспецифичные аутоантитела [15, 16], в том числе антифосфолипидные, антитела к хорионическому гонадотропину человека.

Наступление беременности при экстракорпоральном оплодотворении зависит, по меньшей мере, от двух составляющих: функциональной полноценности эмбриона на стадии бластоцисты и рецептивности эндометрия, которые по современным представлениям являются определяющими в достижении оптимальных условий имплантации [17, 18].

С точки зрения возникновения беременности, а также последующего ее развития, имплантация — наиболее важный этап программы ЭКО. В то же время этот этап и наиболее уязвимый. Имплантация представляет собой сложный процесс молекулярных и клеточных взаимодействий, регулируемых аутокринными и паракринными факторами, включающий гормональные взаимодействия, образование пиноподий, изменения состояния локального иммунитета, активности факторов системы гемостаза, аутоиммунные реакции, формирование окна имплантации. Не все механизмы, участвующие в этом процессе достаточно глубоко изучены. В то же вре-

мя сложность процесса подразумевает возможность его нарушения на различных этапах и под влиянием различных причинных факторов.

В последнее десятилетие активно изучается роль системы гемостаза в развитии акушерских осложнений. Наиболее широко в этом аспекте обсуждается проблема репродуктивных потерь. Многочисленными исследованиями доказана роль материнской тромбофилии в привычном невынашивании беременности [18-20]. Показана также связь с такими распространенными формами акушерской патологии как преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, преэклампсия, синдром задержки внутриутробного роста плода, антенатальная гибель плода [21].

Генетически детерминированная патология системы гемостаза, по данным ряда исследователей, является ведущей самостоятельной причиной ранних эмбрионических потерь, что заставляет обратить пристальное внимание на ее роль в ранних этапах процесса репродукции [10, 22].

Наступление беременности сопровождается изменением функционирования системы гемостаза в форме слабой локальной активации свертывания в маточном сосудистом русле с повышенным синтезом фибриногена и других факторов свертывания в сочетании со слабым снижением уровня естественных ингибиторов свертывания крови.

Депозиция фибрина (интра- и экраваскулярная) является частью физиологического процесса при имплантации плодного яйца и инвазии трофобласта в области плацентарного ложа. Регуляция фибринолиза определяется активностью активаторов плазминогена, уровнем синтеза и секреции ингибитора активатора плазминогена и их взаимодействием.

В процессе подготовки к имплантации под влиянием прогестерона в эндометрии происходит повышение содержания ингибитора активации плазминогена типа 1 (PAI-1), тканевого фактора и снижение уровня активаторов плазминогена тканевого (t-PA) и урокиназного типов (u-PA), металлопротеаз матрикса и вазоконстриктора — эндотелина 1. Эти физиологические механизмы регуляции гемостаза, фибринолиза, экстрацеллюлярного матрикса и сосудистого тонуса направлены на предотвращение образования геморрагии при дальнейшей инвазии трофобласта [23, 24].

Бластоциста со своей стороны, синтезирует активаторы плазминогена тканевого и урокиназного типа и протеазы, необходимые для разрушения экстрацеллюлярного матрикса в процессе имплантации. Их излишний синтез регулируется хорионическим гонадотропином. В процессе «дозированного» разрушения матрикса под действием ферментов, выделяемых бластоцистой, клетки эндометрия, которые содержат определенное количество экстраваскулярного фибрина, не фагоцитируются, а как бы «отвергаются» посредством «контактного ингибирования».

Десинхронизация локальных процессов фибринолиза и фибринообразования на этапе имплантации при нарушениях в системе гемостаза, например, в условиях гипофибринолиза (как результата полиморфизма гена PAI-1, или других причин), может быть причиной нарушения внедрения бластоцисты на достаточную глубину и определять неудачный исход ЭКО [13, 21].

Эндотелиально-гемостазиологические взаимодействия, определяющие инвазию трофобласта, имплантацию, формирование плаценты и ее даль-



нейшее функционирование объективно нарушаются при тромботической тенденции и в случае генетических дефектов свертывания (дефицита протеина С, протеина S, AT III, мутации фактора V Leiden, мутация протромбина, дефицит гепаринкофактора II, дефицит протромбина, плазминогена, фактора XII, дисфибриногенемия, синдром липких тромбоцитов и др.) [18, 25].

Стимуляция суперовуляции и последующий перенос эмбрионов в полость матки сопровождается усилением прокоагулянтных свойств сосудистого эндотелия, явлениями гиперкоагуляции и активации внутрисосудистого свертывания крови. Эти изменения возникают независимо от применяемой схемы стимуляции и даже в отсутствие осложнений (синдрома гиперстимуляции яичников). Присутствие у пациентки дополнительных факторов, предрасполагающих к повышению активности системы гемостаза (генетически обусловленных или приобретенных) увеличивают выраженность гиперкоагуляции, нарушая адекватность имплантации оплодотворенной яйцеклетки, трансформации спиральных артерий и плацентации, клиническим проявлением которой становятся неудачи ЭКО.

Нарушение адекватности имплантации оплодотворенной яйцеклетки, трансформации спиральных артерий и плацентации, вследствие тромбофилии, как известно, создает патогенетическую основу гестационных осложнений и репродуктивных потерь в форме невынашивания беременности, преэклампсии, фетоплацентарной недостаточности, задержки внутриутробного роста плода, преждевременной отслойки плаценты, антенатальной гибели плода, в том числе и программе ЭКО.

Мы изучили частоту и структуру тромбофилии у пациенток с бесплодием и неудачами ЭКО.

Были обследованы 354 пациентки с бесплодием, обратившихся в отделение вспомогательных репродуктивных технологий с целью лечения бесплодия методом ЭКО. У 228 из этих женщин программа ЭКО проводилась впервые (I группа), 126 пациенток уже имели от 1 до 9 неудачных попыток экстракорпорального оплодотворения в анамнезе (II группа). Возраст пациенток был от 23 до 45 лет.

Спектр определяемых мутаций и полиморфизмов включал мутации:

- FV Leiden (G1691A);
- протромбина G20210A;
- MTHFR (C677T);
- и полиморфизмы:
- PAI-1 («675 4G/4G», «675 4G/5G»);
- фибриногена «455 G/A»;
- тромбоцитарных рецепторов GP 1a «807 C/T» и GP IIIa «1565 T/C»;
- ангиотензин-превращающего фактора «I/D»; «D/D»;
- рецептора к ангиотензину II «1166A/C»;
- тканевого активатора плазминогена «I/D».

Полученные результаты оценивались с данными обследования 50 здоровых женщин с самопроизвольно наступившей беременностью с неосложненным течением (контрольная группа) и 50 пациенток с наступившей после ЭКО беременностью (группа сравнения). Показанием для применения ВРТ в группе сравнения служил мужской фактор бесплодия.

Критериями генетической тромбофилии были:

- наличие мутации FV Leiden, протромбина, их комбинации или комбинации с полиморфизмами генов;

- 3 или более гомозиготных формы полиморфизма генов;

- 5 или более гетерозиготных полиморфизма генов.

Наиболее распространенными формами генетических тромбофилических мутаций у обследованных пациенток оказались полиморфизм гена PAI-1 (69,2%), мутация гена MTHFR C677T (62,1%), полиморфизм «I/D» в гене тканевого активатора плазминогена (59,0%), полиморфизм гена фибриногена «455 G/A» (29,7%), полиморфизм тромбоцитарного гликопротеина GP 1a «807 G/T» (45,8%).

Реже выявлялись полиморфизм гена ангиотензин-превращающего фактора «I/D» (21,8%), полиморфизм рецептора к ангиотензину II «1166 A/C» (14,7%), полиморфизм тромбоцитарного гликопротеина GP IIIa «1565 T/C» (25,4%), мутации FV Leiden (2,8%) и протромбина G20210A (0,5%).

Мутации присутствовали чаще в гетерозиготной форме. В ряде случаев пациентки имели более 1-2 мутаций и полиморфизмов, что позволяло говорить о генетически обусловленной тромбофилии.

Была отмечена более высокая частота выявления генетических тромбофилических мутаций и полиморфизмов у женщин, имевших в анамнезе неудачные попытки ЭКО ( $p < 0,05$ ).

Особенностями генетической тромбофилии, выявленной у пациенток I, и II группы были высокая распространенность дефектов системы фибринолиза (полиморфизмы «675 4G/4G» и «675 4G/5G» гена PAI-1, полиморфизм «I/D» в гене тканевого активатора плазминогена и полиморфизм гена фибриногена «455 G/A») и частое их сочетание.

В контрольной группе и группе сравнения указанные генетические мутации и полиморфизмы выявлялись достоверно реже ( $p < 0,05$ ) (рис. 1).

Сочетания указанных мутаций имели более половины всех пациенток с бесплодием и неудачами ЭКО. У 54,4% женщин с бесплодием полиморфизм гена PAI-1 выявлялся сочетано с полиморфизмом «I/D» в гене тканевого активатора плазминогена, у 23,7% женщин — с полиморфизмом гена фибриногена, у 22,4% выявлялись все три полиморфизма одновременно.

Выявленные генетически предопределенные нарушения фибринолиза, таким образом, позволяли объяснить неудачные попытки экстракорпорального оплодотворения у обследованных нами женщин, а также потери плода в анамнезе, в том числе на преембрионической и ранней эмбрионической стадии у пациенток с вторичным бесплодием.

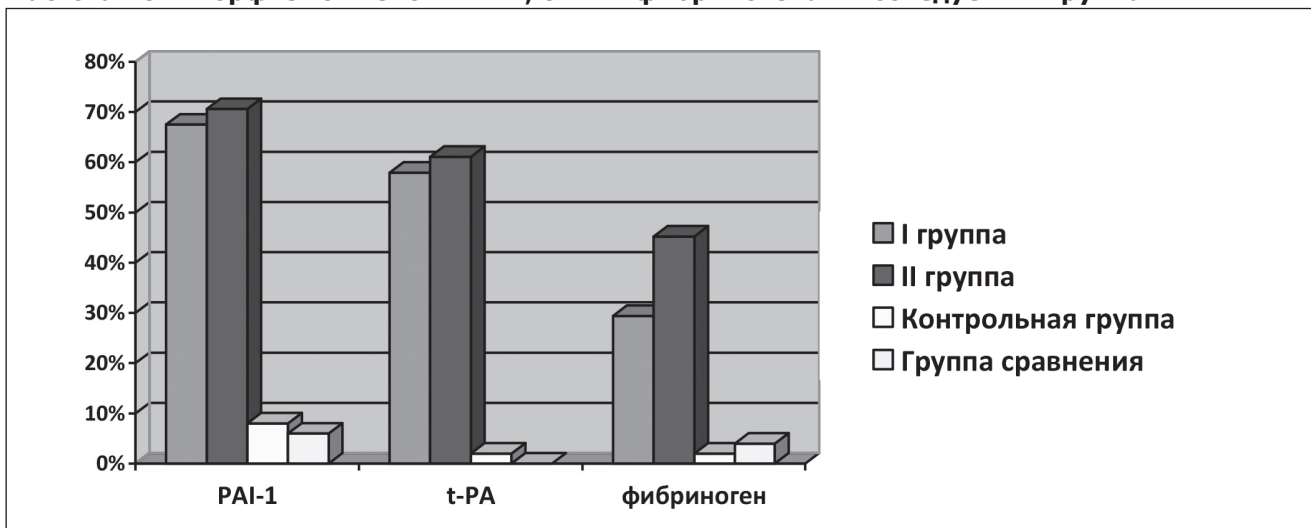
Из других часто выявляемых генетических тромбофилических мутаций, у пациенток с бесплодием и неудачами ЭКО, следует отметить мутацию гена MTHFR C677T, присутствующую у 59,6% в I группе и 66,7% женщин II группы, чаще в гетерозиготной форме.

Генетический дефект фермента (метилентетрагидрофолатредуктазы) обмена аминокислоты гомоцистеина является одной из причин гипергомоцистеинемии — состояния, ассоциированного с сосудистой и тромботической патологией.

Повышенный уровень гомоцистеина оказывает прямое токсическое действие на эндотелий сосудов. Вследствие этого усиливается тромбоцитарная адгезия, отложение липопротеидов низкой плотности в стенке артерии, активируется коагуляционный каскад, нарушается нормальный баланс окислительно-восстановительных реакций [4].

Рисунок 1.

Частота полиморфизмов генов PAI-1, t-PA и фибриногена в исследуемых группах



В последние годы гипергомоцистеинемия рассматривается как фактор, приводящий к дефектам имплантации зародыша, бесплодию и невынашиванию беременности [26], а также повышенного риска целого ряда акушерских осложнений, таких, как преэклампсия, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, антенатальная смерть плода, тромбозы и тромбозомболии. В нашем исследовании гипергомоцистеинемия была выявлена у 23,4% женщин, во всех случаях в сочетании с генетическими мутациями и полиморфизмами.

Присутствие у пациенток полиморфизмов генов тромбоцитарных гликопротеинов (GP Ia «807 G/T» и GP IIa «1565 T/C»), ангиотензин-превращающего фактора «I/D» и рецептора к ангиотензину II «1166 A/C», вероятно, также может влиять на эффективность ЭКО.

Полиморфизм «I/D» гена АПФ способствует гипофибринолизу, ведущему к нарушению имплантации эмбриона через «усиление» превращения ангиотензина I в ангиотензин II, который повышает продукцию PAI-1 эндотелиальными и гладкомышечными клетками. Этот эффект АПФ осуществляется через рецепторы АПФ 1-го типа: ангиотензин II превращается в ангиотензин IV, который действует на специфические рецепторы (AT-IV-рецепторы), результатом чего является повышение уровня PAI-1 и снижение уровня NO. Кроме того, АПФ способствует снижению продукции t-PA и NO посредством инактивации брадикинина, который является источником t-PA и NO.

Частота тромбофилических мутаций, обладающих высокой степенью тромбогенности, в частности, мутации FV Leiden, в группе пациенток с бесплодием и неудачами ЭКО была невысокой. Мутация FV Leiden обнаружена у 1,8% пациенток в I группе и у 4,8% во II группе, во всех случаях в гетерозиготной форме. Мутация протромбина G20210A была выявлена у 0,8% женщин, что статистически незначимо.

Среди множества гетерогенных причин тромбофилических состояний и тромбозов важнейшее место занимает антифосфолипидный синдром (АФС). По обобщенным данным мировой литературы, с 1997 г. АФС лидирует среди всех причин тромбозов и является главной причиной приобретенных форм тромбофилии [25].

АФС описан как синдром, ассоциированный с различными артериальными и венозными тромбозами и тромбоэмболическими осложнениями. В акушерской практике АФС выявляется у пациенток с невынашиванием беременности, повторными потерями плода и широким спектром другой акушерской патологии, в основе патогенеза которых предполагаются тромботические механизмы: ПОНРП, фетоплацентарная недостаточность, задержка внутриутробного развития плода, HELLP-синдром, преэклампсия с атипичным и тяжелым течением [14, 18].

В основе этого синдрома лежит развитие аутоиммунной реакции к широко распространенным в организме фосфолипидным детерминантам, присутствующим на мембранах большинства клеток (тромбоцитов, эндотелиоцитов, клеток нервной ткани и пр.) [25].

Тромбофилия, обусловленная АФС, является приобретенной, может существовать на протяжении длительного времени и осложнять течение других патологических состояний [25].

Патогенез практически всех клинических проявлений АФС, включая акушерские осложнения, универсален и осуществляется через нарушение микроциркуляции, гемостаза и патологию сосудистой стенки.

В последние годы описаны нетромботические эффекты антифосфолипидных антител (АФА), способствующие нарушению непосредственно имплантации:

- изменение адгезивных характеристик предимплантационного эмбриона через взаимодействие АФА с клетками эмбриона;
- повреждение трофобласта активированным комплексом;
- снижение глубины инвазии трофобласта в результате связывания АФА с эндотелием материнских сосудов и нарушением взаимодействия трофобласт — эндотелий за счет изменения экспрессии молекул адгезии трофобласта ( $\downarrow \alpha 1 + \uparrow \alpha 5$  интегринов);
- аномальное формирование трофобласта в результате непосредственного связывания с АФА;
- нарушение слияния синцития;
- подавление продукции хорионического гонадотропина [27].



Таким образом, АФА напрямую и опосредованно влияют на процесс имплантации и ранние эмбрионические стадии: усиливают протромботические механизмы посредством повышения экспрессии и синтеза PAI-1, тканевого фактора и десинхронизируя процессы фибринолиза и фибринообразования, что может вести к дефектам имплантации и снижению глубины децидуальной инвазии трофобласта. В такой ситуации протеаз, синтезируемых бластоцистой, становится относительно недостаточно, чтобы разрушить экстрацеллюлярный матрикс в эндометрии и внедриться на достаточную глубину [18].

Кроме того, АФА напрямую взаимодействуют с синцитиотрофобластом и цитотрофобластом и ингибируют межклеточное слияние клеток трофобласта, могут влиять на секрецию гормонов эмбриона и плаценты и изменять поверхностные характеристики предимплантационного эмбриона: заряд и/или конфигурацию.

А с момента установления маточно-плацентарного кровотока, факт которого можно констатировать с 21-го дня после овуляции, когда ворсины трофобласта уже достаточно васкулизованы, возможен активный контакт с циркулирующими в плазме матери АФА [15].

Проявляться нарушения, связанные с циркуляцией АФА, могут, начиная с момента зачатия, на всех сроках беременности.

В нашем исследовании циркуляция АФА была выявлена у 31,6% пациенток с бесплодием, планирующих беременность с помощью ЭКО, и 41,3% пациенток с неудачами ЭКО в анамнезе. Среди выявляемых антифосфолипидных антител высокий процент составили антитела к  $\beta$ 2-гликопротеину I (Ig G, Ig M, Ig A) и к аннексину V (Ig G и Ig M), которые были выявлены у 29,4 и 23,0% пациенток II группы соответственно. Антитела к кардиолипину IgG/M определялись только у 8,7% (20,8% АФА-положительных женщин), что ставит под сомнение информативность определение их без выявления антител к кофакторам фосфолипидов.

Изолированно АФА были выявлены только у 5,6% пациенток, в остальных случаях — комбинированно с генетическими тромбофилическими мутациями и полиморфизмами (34,8%) и гипергомоцистеинемией.

У 23,8% женщин с неудачами ЭКО циркуляция АФА выявлялась комбинированно с полиморфизмом PAI-1, у 12,7% — с полиморфизмом «-455G/A» в гене фибриногена, у 19,8% — полиморфизмом «I/D» в гене тканевого активатора плазминогена, у 17,5% — полиморфизмом «I/D» в гене ангиотензин-превращающего фермента, у 24,6% — полиморфизмом «807 G/T» тромбоцитарного рецептора Grp Ia.

Особенностью генетической и обусловленной циркуляцией АФА тромбофилии является ее скрытое течение до воздействия дополнительных «синергичных» факторов. Одним из таких факторов для пациенток программы ЭКО, вероятно, является гормональная стимуляция овуляции. Мы наблюдали более выраженную активацию коагуляционного каскада наряду с повреждением системы фибринолиза (исследование проводилось через 6 недель после начала стимуляции) у 72,8% пациенток I группы ( $p < 0.05$ ).

Для индукции суперовуляции использовались стандартные протоколы (классический длинный протокол, протокол с антагонистами). Наступление беременности диагностировали с помощью ультразвукового исследования на 21-е сутки после переноса эмбриона [9].

Результатом проведенного первого цикла ВРТ (ЭКО/ИКСИ) в этой группе стало наступление беременности у 12,3% пациенток. Наступление беременности после первого цикла стимуляции овуляции произошло у 22,6% женщин без генетических тромбофилических полиморфизмов, циркуляции АФА и гиперкоагуляции и у 8,4% женщин с тромбофилией и гиперкоагуляцией.

Проведение патогенетической терапии, основу которой составили противотромботические препараты (низкомолекулярный гепарин и аспирин) способствовала значительному улучшению показателей гемостазиограммы, после чего проводился второй цикл стимуляции овуляции программы ЭКО.

Эффективность второго цикла ВРТ (ЭКО/ИКСИ) после проведенной патогенетической терапии составил 34,2%. Беременность наступила у 31,3% пациенток с тромбофилией и гиперкоагуляцией и у 41,9% без тромбофилии.

Таким образом, после коррекции показателей системы гемостаза процент наступления беременности у пациенток с тромбофилией и гиперкоагуляцией возрос в 3,5 раза.

После третьего цикла ВРТ (ЭКО/ИКСИ) на фоне продолжения патогенетической терапии и нормализации показателей гемостазиограммы беременность наступила у 40,9% пациенток с тромбофилией и гиперкоагуляцией и 22,6% пациенток без тромбофилии. Эффективность третьего цикла составила с общим 35,9% (рис. 2).

Частота наступления беременности при применении ВРТ составила 82,5%. Беременность не наступила после трех попыток ЭКО/ИКСИ, несмотря на проведенную терапию, у 17,5% всех женщин (19,3% с тромбофилией и гиперкоагуляцией и 12,9% без нарушений гемостаза и тромбофилии).

Положительное влияние противотромботической терапии на результат ЭКО подтверждал патогенетическую роль тромбофилии в неудачах ЭКО. Это позволило провести эффективную патогенетически обоснованную с учетом выявленной генетической тромбофилии и циркуляции АФА подготовку к программе ЭКО пациенток с неудачами ЭКО в анамнезе, основу которой составили препараты низкомолекулярного гепарина, аспирин, которые назначались в фертильном цикле, в процессе стимуляции овуляции. За сутки до планируемой пункции препарат отменяли с последующим продолжением терапии через 12 ч. после подсадки эмбрионов. Доза препарата НМГ определялась в зависимости от уровней маркеров тромбофилии, агрегационной активности тромбоцитов и веса женщины.

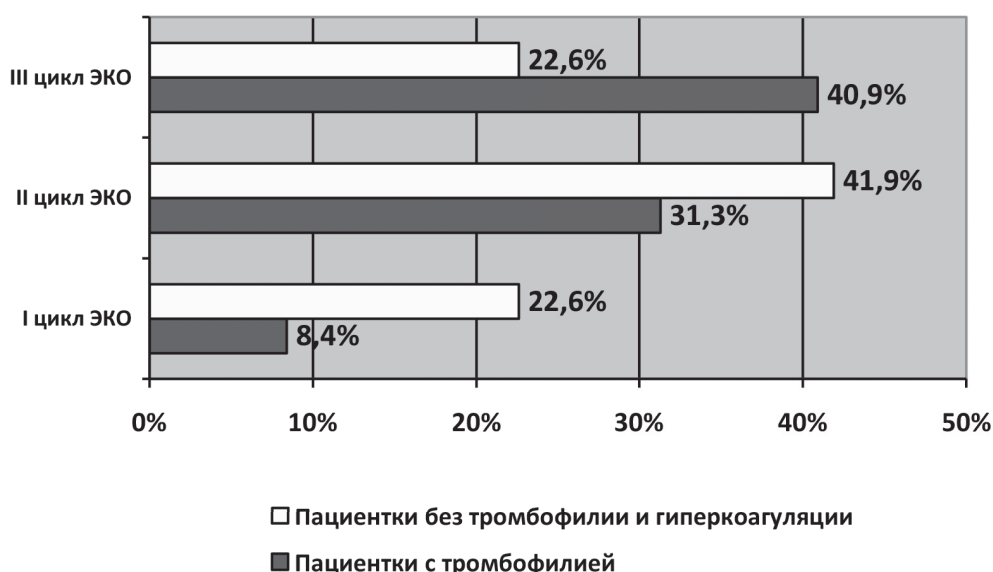
Частота наступления беременности в первом цикле ЭКО у пациенток с неудачами ЭКО в анамнезе после проведенной терапии составила 37,3% (47 женщин).

Успешное наступление беременности во II группе, несмотря на наличие генетической тромбофилии и циркуляции антифосфолипидных антител, мы объясняем вовремя начатой терапией.

Таким образом, результаты нашего исследования свидетельствуют о патогенетической роли тромбофилии, обусловленной генетическими мутациями и полиморфизмами и циркуляцией АФА в патогенезе неудач ЭКО. В то же время целенаправленная противотромботическая профилактика способствовала повышению эффективности повторных ЭКО.

С нашей точки зрения, все пациентки с неудачными попытками ЭКО, а также с отягощенным акушерским анамнезом (репродуктивные потери), отя-

**Рисунок 2.**  
**Частота наступления беременности после 3-х попыток ЭКО**



гощенным семейным тромботическим анамнезом должны подвергаться скринингу на скрытую тромбофилию (антифосфолипидные антитела и генетические формы). Выявление тромбофилии и гиперкоагуляция является показанием к применению противотромботических препаратов (низкомолекулярного гепарина и аспирина) с целью оптимизации программы ЭКО и повышения ее эффективности.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Воробьева О.А., Корсак В.С. История создания и основные принципы технологии ЭКО // Пробл. репрод. — 1997. — №1. — С. 46-50.
2. Китаев Э.М. Из истории ЭКО в Росс. Часть I // Пробл. репрод. — 2002. — №4. — С. 5-12.
3. Кулаков В.И., Леонов Б.В. (ред.). Экстракорпоральное оплодотворение и его новые направления в лечении женского и мужского бесплодия (теоретические и практические подходы): Руководство для врачей. — 2-е изд., доп. — М: МИА, 2004. — 782 с.
4. Джамолова Н.Г., Макацария А.Д. Гипергомоцистеинемия и фолатдефицитные состояния // Российский форум «Мать и дитя», 6-й: Материалы. — М., 2004. — С. 69.
5. Момот А.П., Лыдина И.В., Борисова О.Г. и др. // Пробл. репрод. — 2012. — 6 (18). — С. 47-55.
6. Вартанян Э.В., Охтырская Т.А., Яворовская К.А. и др. // Пробл. репрод. — 2010. — 2. — С. 53-57.
7. Nyboe Andersen A., Goossens V., Bhattacharya S. and The European IVF-monitoring (EIM) Consortium, for the European.
8. Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) // Hum. Reprod. — 2009. — 6 (24). — P. 1267-1287.
9. Момот А.П. // Проблемы репродукции. — 2014. — 3-4 (20-21). — С. 24-26.
10. Di Nisio M., Rutjes A.W., Ferrante N. et al. Thrombophilia and outcomes of assisted reproduction technologies: a systematic review and metaanalysis // Blood. — 2011. — 118. — 10. — P. 2670-2678.
11. Inge M.W., Ebish M.S., Chris M.G. et al. Review of the role of the plasminogen activator system and vascular endothelial growth factor in subfertility // Fertil Steril. — 2008. — 90. — 6. — P. 2340-2350.
12. Middeldorp S. Pregnancy failure and heritable thrombophilia // Semin Hematol. — 2007. — 44. — P. 93-97.
13. Ramsay M. Normal hematological changes during pregnancy and the puerperium // The Obstetric Hematology Manual / ed by

S. Pavord, B. Hunt. — New York: Cambridge University Press, 2010. — P. 3-12.

14. Sa-Ra Lee, Eun-Joo Park, Sung-Hoon Kim et al. Influence of antiphospholipid antibodies on pregnancy outcome in women undergoing in vitro fertilization and embryo transfer // Am. J. Reprod. Immunol. — 2007. — 57. — P. 34-39.

15. Джанджгава Ж.Г. Клиническое значение выявления тромбофилии у пациенток с бесплодием и неудачами ЭКО: дис. ... канд. мед. наук. — М., 2005. — 120 с.

16. Пилипенко М.А. Значение тромбофилии в формировании ранних эмбрионических потерь при проведении экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбрионов: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Омск, 2009. — 135 с.

17. Амирова А.А., Назаренко Т.А., Мишиева Н.Г. // Пробл. репрод. — 2010. — 1. — С. 68-74.

18. Тромбофилия как важнейшее звено патогенеза осложнений беременности / В.О. Бицадзе и соав. — М., 2012.

19. Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности. — Триада-X, 2002.

20. Michaela Doucleff IVF Baby Boom: Births From Fertility Procedures Hit New High [Электронный ресурс] // Режим доступа: [https://www.ivfschool.ru/news/deti\\_eko\\_v\\_ssha.html](https://www.ivfschool.ru/news/deti_eko_v_ssha.html), свободный.

21. Бицадзе В.О., Макацария А.Д., Хизроева Д.Х. и др. Тромбофилия как важнейшее звено патогенеза осложнений беременности // Практическая медицина. — 2012. — №5 (60). — С. 22-29.

22. Охтырская Т.А., Яворовская К.А., Шуршалина А.В., Назаренко Т.А. Имплантационные потери в программах ЭКО: роль наследственной и приобретенной тромбофилии (обзор литературы) // Пробл. репрод. — 2010. — 2. — С. 53-57.

23. Brenner B. Haemostatic changes in pregnancy // Thromb Res. — 2004. — №5-6 (114). — P. 409-414.

24. Choi J.W., Pai S.H. Tissue plasminogen activator levels change with plasma fibrinogen concentrations during pregnancy // Ann. Hematol. — 2002. — №11 (81). — P. 611-615.

25. Макацария А.Д., Бицадзе В.О. Тромбофилии и противотромботическая терапия в акушерской практике. — М.: Триада-X, 2003. — 904 с.

26. Bulent Berker, Cemil Kaya, Rusen Aytac, Hakan Satiroglu Homocystein concentrations in follicular fluid are associated with poor oocyte and embryo qualities in polycystic ovary syndrome patients undergoing assisted reproduction // Hum. Reprod. — 2009. — 24. — P. 2293-2302.

27. Хизроева Д.Х. Патогенез и профилактика разнообразных клинических проявлений антифосфолипидного синдрома в акушерской практике: дис. ... докт. мед. наук. — М., 2014.



УДК 618.15-006.52-089.5-031.84

### Е.Ф. КИРА, Н.С. БАДИКОВА

Институт усовершенствования врачей ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, 105203, г. Москва, ул. Нижняя Первомайская, д. 65

## Оптимизация местного обезболивания при выполнении радиоволновой коагуляции папиллом влагалища

**Кира Евгений Федорович** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой женских болезней и репродуктивного здоровья, тел. +7-916-576-54-32, e-mail: profkira33@gmail.com

**Бадикова Наталья Сергеевна** — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры женских болезней и репродуктивного здоровья, тел. +7-916-847-95-97, e-mail: natalya-badikova@yandex.ru

*В статье представлены результаты проведенного комплексного обследования 42 пациенток с папилломами влагалища. Установлены особенности локальной анестезии при выполнении радиоволновой деструкции папиллом влагалища во время самого вмешательства и в раннем послеоперационном периоде. Показана высокая эффективность и безопасность использования геля с лидокаином при выполнении деструкции папиллом радиоволновым скальпелем.*

**Ключевые слова:** лидокаин, местное обезболивание, папилломы влагалища, радиохирургическая деструкция.

### E.F. KIRA, N.S. BADIKOVA

Extension Course Institute for Medical Practitioners of the N.I. Pirogov National Medical Surgical Center, 65 Nizhnyaya Pervomaiskaya Str., Moscow, Russian Federation, 105203

## Optimization of local anesthesia when performing radio-wave coagulation of papillomas of the vagina

**Kira E.F.** — D. Med. Sc., Professor, Head of the Department of gynecological diseases and reproductive health, tel. +7-916-576-54-32, e-mail: profkira33@gmail.com

**Badikova N.S.** — Cand. Med. Sc., Assistant of the Department of gynecological diseases and reproductive health, tel. +7-916-847-95-97, e-mail: natalya-badikova@yandex.ru

*The results of the survey of complex examination of 42 patients with vagina papillomas is conducted. Features of local anesthesia when performing radio wave destruction of papillomas of a vagina during the intervention are established and in the early postoperative period. High efficiency and safety of use of gel with lidocaine when performing destruction of papillomas by a radio wave scalpel is shown.*

**Key words:** lidocaine, local anesthesia, vagina papillomas, radio surgical destruction.

Последнее десятилетие характеризуется прогрессивным развитием оперативной гинекологии в амбулаторной практике [1]. Многие гинекологические операции выполняются под местной анестезией, что стало возможным благодаря разработке и внедрению новых препаратов и их лекарственных форм в виде гелей, аэрозолей, мазей [2, 3]. Сегодня широко внедряются реконструктивно-пластические операции на влагалище, мини-слинги при недержании мочи и даже лапаро-

скопии в амбулаторно-поликлинических условиях [4]. Стационар-замещающие технологии особенно актуальны в период экономического кризиса, что и определило пути поиска повышения эффективности лечения гинекологических больных. С учетом вышесказанного **целью данного исследования** стало сравнение эффективности и безопасности двух способов местной анестезии при выполнении радиоволновой коагуляции папиллом влагалища.

### Материал и методы

Для открытого рандомизированного исследования были отобраны 42 пациентки репродуктивного возраста (18-45 лет) с верифицированным диагнозом папилломы влагалища. В зависимости от метода обезболивания все больные были распределены на 2 группы: в первую группу ( $n=21$ ) вошли больные, у которых обезболивание оперативного вмешательства осуществлялось аппликацией 12,5 г анестезирующего геля, содержащего комбинацию 2% лидокаина и 0,05% хлоргексидина дигидрохлорида, на пораженную зону слизистой оболочки влагалища с последующей экспозицией 10-12 мин. перед операцией. Вторую группу составили больные ( $n=21$ ), которым применяли инфильтрационную анестезию 2% раствором лидокаина под слизистую оболочку влагалища с экспозицией 5 мин. до операции. Обе группы были стратифицированы на начальном этапе исследования, были сопоставимы между собой по основным критериям статистического анализа. Особое внимание обращали на сопоставимость площади поражения в обеих группах. Рандомизация осуществлялась поочередным простым распределением в указанные группы.

Радиохирургическое лечение проводилось с применением высокочастотного генератора Surgitron с исходной частотой 3,8 МГц. Результаты обезболивания оценивались по следующим критериям: быстрота наступления обезболивания, отсутствие/наличие болевых ощущений во время операции, отсутствие/наличие нежелательных явлений или побочных реакций на применяемые препараты, боль в послеоперационном периоде. Статистическая обработка материала представлена традиционными параметрическими методиками (программное обеспечение Microsoft Excel XP, Statistica 6.1). При статистической обработке использованы методы: графический анализ, корреляционный анализ. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании оценивался с помощью коэффициента корреляции — критерия Стьюдента, равный 0,05.

### Результаты и обсуждение

Проведенное исследование показало, что время наступления анестезии в обеих группах было примерно одинаковым (от 3 до 8 мин. в 1-й группе и от 2 до 5 мин. — во 2-й группе; статистически значимых различий нет,  $p>0,05$ ). Также не выявлены достоверные различия в болевых ощущениях в обеих группах ( $p>0,05$ ). В 1-й группе на незначительное ощущение жжения или боли во время операции жаловались 4 (19,04%) больные, во 2-й — 3 (14,3%), которые были устранены дополнительным приме-

нением изучаемых препаратов. В то же время, в 1-й группе оказалось достоверно меньшее число нежелательных явлений от применения локальной аппликации — у 1 (4,8%) пациентки в виде локальной гиперемии и легкого зуда, прошедших через несколько минут после внутримышечного введения антигистаминного препарата. В группе сравнения у 3 (14,3%) больных констатированы нежелательные явления на введение лидокаина в виде тахикардии у 2 женщин и общего ухудшения самочувствия у одной ( $p<0,005$ ), что было купировано соответствующей симптоматической терапией и не потребовало отмены хирургического лечения.

В раннем послеоперационном периоде через 30 мин. после окончания хирургического вмешательства в 1-й группе 4 (19,04%) женщины отмечали чувство жжения или умеренной боли, во 2-й — 6 (28,6%). Кроме того, во 2-й группе все больные испытывали чувство страха укола и легкую боль при выполнении первой инъекции под слизистую оболочку влагалища, тогда как при аппликационном методе эти признаки отсутствовали ( $p=0,04$ ). Возможно, что гелевая форма анестетика обладает более продолжительным действием в связи низким коэффициентом всасывания, медленной элиминацией и отсутствием системного воздействия.

### Вывод

Локальная анестезия занимает важное место при проведении некоторых гинекологических операций в амбулаторных условиях [5, 6]. В настоящем исследовании проведено сравнение аппликационного и инъекционного методов обезболивания с применением лидокаина. Показана высокая эффективность и безопасность использования геля с лидокаином при выполнении деструкции папиллом радиоволновым скальпелем.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Кира Е.Ф., Гамирова Е.В., Беязкина И.В. Оптимизация хирургической помощи гинекологическим больным в амбулаторно-поликлинических условиях // Журнал акушерства и женских болезней. — 2006. — Т. LV, спец. вып. — С. 120-121.
2. Зузова А.П. Местные анестетики / А.П. Зузова; под. ред. Л.С. Страчунского. — Смоленск, 2002. — 50 с.
3. Калви Т.Н. Фармакология для анестезиолога / Т.Н. Калви, Н.Е. Уильямс. — М.: БИНОМ, 2007. — С. 105-120.
4. Кира Е.Ф., Гамирова Е.В. Новые грани амбулаторной хирургии // Журнал акушерства и женских болезней. — 2009. — Т. LVIII, вып. 5. — С. 5-6.
5. Kerr D.R. Local infiltration analgesia: a technique for the control of acute postoperative pain following knee and hip surgery: a case study of 325 patients / D.R. Kerr, L. Kohan // Acta Orthop. — 2008. — 79 (2). — P. 174-183.
6. Malamed S.F. Efficacy of articaine: a new amide local anesthetic / S.F. Malamed, S. Gagnon, D. Leblanc // J. Am. Dent. Assoc. — 2000. — Vol. 131, №5. — P. 635-642.



## ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ И ОБОРУДОВАНИЕ

УДК 616-056.3-07

**ДЖИН КУК КИМ, ЭО-МИН ЮН, ВОН-ДЖОНГ ДЖАНГ, ЗОН-ДЖУ ЧОЙ, СЕК-ЧАН ХОНГ, ДЖА ХУН ЧО**

Отделение отоларингологии и хирургии головы и шеи, Университет Канкук, Медицинский институт, 4-12, Хванг-дон, Гуанджин-гу, Сеул, 143-729, Корея

## Сравнительный анализ аллерготестов MAST-CLA и OPTIGEN

**Джин Кук Ким** — доктор медицины, кандидат наук**Эо-Мин Юн** — доктор медицины, кандидат наук**Вон-Джонг Джанг** — кандидат наук**Зон-Джу Чой** — кандидат наук**Сек-Чан Хонг** — доктор медицины, кандидат наук**Джа Хун Чо** — доктор медицины, кандидат наук

**Цели.** Система MAST-CLA (Hitachi Chemical Diagnostics, Inc., Mountain View, CA) — это диагностическая тест система *in vitro* аллергодиагностики для одновременного определения уровня специфических IgE антител к различным аллергенам. Недавно был разработан MAST нового поколения — тест OPTIGEN (Hitachi Chemical Diagnostics). Целью данного исследования было сравнение диагностической значимости этих двух тестов для диагностики аллергического ринита.

**Методы.** Пациентов с подозрением на аллергический ринит разделили на четыре группы, результаты их тестирования обработаны: в группе 1 пациенты протестированы MAST-CLA и кожными прик-тестами (251 пациент), в группе 2 пациентов тестировали OPTIGEN и кожными прик-тестами (319 пациентов), в группе 3 пациентов тестировали методом MAST-CLA и CAP-тестом (104 пациента), и в группе 4 тестировали OPTIGEN и CAP-тестом (270 пациентов). Определяли корреляцию между результатами в группах MAST-CLA и OPTIGEN по отношению к результатам кожных прик-тестов и CAP.

**Результаты.** Процент положительных результатов в группе MAST-CLA был выше, чем в группе прик-тестов и CAP, а результаты в группе OPTIGEN оказались сравнимыми с кожными прик-тестами и CAP. Предположительно, тест MAST-CLA может давать несколько больший процент ложно положительных результатов. Тест OPTIGEN лучше коррелирует с кожными прик-тестами и CAP.

**Выводы.** Тест OPTIGEN показал лучшие диагностические характеристики, чем тест MAST-CLA для диагностики аллергического ринита.

**Ключевые слова:** аллергический ринит, аллергодиагностика, множественный аллерготест, диагностика специфического иммуноглобулина E, MAST-CLA®, OPTIGEN®, CAP, кожный прик-тест.

**JIN KOOK KIM, YEO-MIN YOON, WON-JONG JANG, YEON-JOO CHOI, SEOK-CHAN HONG, JAE HOON CHO**

Department of Otorhinolaryngology — Head and Neck Surgery, Kankuk University, College of Medicine, 4-12, Hwayang-dong, Gwangjin-gu, Seoul, 143-729, Korea

## Comparison study between MAST-CLA and OPTIGEN

**Jin Kook Kim** — M.D., Ph.D.**Yeo-Min Yoon** — M.D., Ph.D.**Won-Jong Jang** — Ph.D.**Yeon-Joo Choi** — Ph.D.**Seok-Chan Hong** — M.D., Ph.D.**Jae Hoon Cho** — M.D., Ph.D.

**Objectives.** MAST-CLA system (Hitachi Chemical Diagnostics, Inc., Mountain View, CA) is a diagnostic test-system for *in vitro* allergy diagnostics designed for the simultaneous determination of the level of specific IgE antibodies to various allergens. A new generation of MAST has been developed recently — OPTIGEN test (Hitachi Chemical Diagnostics). This research objective was to compare the diagnostic value of these two tests for diagnosing the allergy rhinitis.

**Methods.** Patients suspected in allergy rhinitis were divided into four groups, the results of their tests were processed: in group 1 the patients were tested with MAST-CLA and skin prick-tests (251 patients), in group 2 the patients were tested with OPTIGEN and skin prick-tests (319 patients), in group 3 the patients were tested with MAST-CLA and CAP test (104 patients), and in group 4 the patients were tested with OPTIGEN and CAP test (270 patients). Correlation was found between the results in groups MAST-CLA and OPTIGEN in relation to the results by skin prick-tests and CAP.

**Results.** The percentage of positive results in the MAST-CLA group was higher than in the prick-tests and CAP group, while the results in OPTIGEN group appeared to be comparable with skin prick-tests and CAP. Supposedly, MAST-CLA test may give a somewhat larger percentage of false positive results. OPTIGEN test better correlates with skin prick-tests and CAP.

**Conclusions.** OPTIGEN test showed better diagnostic characteristics than MAST-CLA test for the allergy rhinitis diagnosing.

**Key words:** allergy rhinitis, allergy diagnostics, multiple allergy test, diagnosing the specific immunoglobulin E, MAST-CLA®, OPTIGEN®, CAP, skin prick-test.

В последнее время количество пациентов с аллергическим ринитом во всем мире значительно возросло. В Корее аллергическим ринитом страдает около 20% населения. Согласно данным представленным Корейским правительством, количество пациентов, которые обратились в клиники или больницы было 10884 на 100 000 населения в 2001 году, и увеличилось до 13508 (24.1%) в 2005 году. В связи с таким серьезным увеличением, необходимо уделять большее внимание этому заболеванию. Специфическая алергодиагностика очень важна перед началом лечения аллергического ринита. Для определения и подтверждения диагноза доступно несколько тестов, включая кожные прик-тесты и диагностические тесты *in vitro* на выявление аллергенспецифического иммуноглобулина класса E (IgE).

Кожный прик-тест в клинической практики принят как стандартный метод диагностики, потому что является высоко чувствительным и воспроизводимым. Результат этого теста коррелирует с уровнем сывороточного общего IgE, специфического IgE, и результатами провокационных тестов [1]. Однако кожные тесты имеют ограничения и не могут быть проведены у пациентов с дермографизмом, всеми видами экземы и крапивницы [3]. Также не проводится кожное тестирование у пациентов принимающих антигистаминные, антацидные и антипсихотические препараты. В дополнение возраст пациента и место постановки теста на коже также влияют на конечный результат исследования [4].

На корейском рынке представлены несколько тестов для определения специфического IgE в сыворотке крови. Среди них радиоаллергосорбентный тест, CAP и MAST-CLA (Hitachi Chemical Diagnostics, Inc., Mountain View, CA). Радиоаллергосорбентный тест был первым на рынке. Однако этот тест имеет недостатки. Радиоаллергосорбентный тест использует радиоизотопы, может определять только один аллерген за постановку и требует дорогостоящее оборудование. По этой причине этот тест редко используется. В системе CAP используется целлюлоза в твердой фазе, которая содержит специфичный аллерген. Специфический IgE в сыворотке пациента присоединяется к аллергену на твердой фазе и детектируется в ходе хемилюминесцентной реакции. Эта система достаточно точная и обеспечивает количественные результаты по содержанию специфического IgE [7, 8]. Однако из-за высокой стоимости теста, только шесть аллергенов на пациента покрывает медицинское страхование в Корее.

Система MAST-CLA это другой *in vitro* тест, который измеряет уровень аллергенспецифических IgE в сыворотке, с применением небольшой пластиковой тест-камеры с целлюлозными нитями в качестве твердой фазы [9]. Этот тест использует очень простой протокол и позволяет одновременно исследовать до 36 аллергенов. Корейская ингаляционная панель как диагностический тест для аллергического ринита используется с 1996 года [10]. С другой стороны, наблюдался недостаток этого метода, который состоит в более высокой степени положительных результатов и низкой степени корреляции с кожными прик-тестами [11, 12].

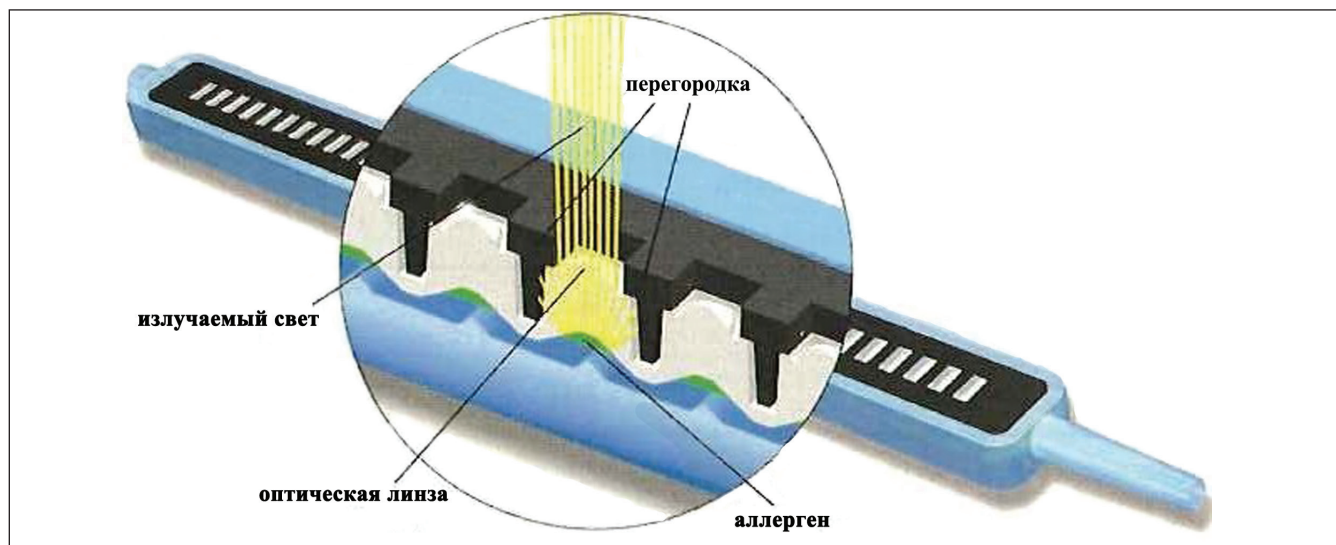
Недавно было представлено новое поколение MAST-CLA (OPTIGEN; Hitachi Chemical Diagnostics). Панель для теста OPTIGEN состоит из небольших ячеек, содержащих различные аллергены и комплекты линз к ним, собирающих и усиливающих световой сигнал (рис. 1). Наибольшим отличием панелей OPTIGEN является применение полистирена в качестве твердой фазы вместо целлюлозных нитей. Мы полагаем, что благодаря этим конструктивным особенностям, панели для теста OPTIGEN обещают более точные результаты по сравнению с MAST-CLA. **Целью данного исследования** стал сравнительный анализ диагностической эффективности для аллергического ринита нового OPTIGEN и предыдущего MAST-CLA, в сравнении с кожным прик-тестом и CAP.

#### Методы диагностики

##### Выбор пациентов и диагностических тестов

Были рассмотрены результаты анализов всех пациентов с хроническим ринитом, которые проходили два различных диагностических теста одновременно. Испытания проводились на кафедре оториноларингологии в отделении головы и шеи больницы университета Кон-Кун с июня 2005 года по декабрь 2008 года. В исследование были включены пациенты, у которых были симптомы ринита, такие как заложенность носа, насморк, чихание, зуд в носоглотке. Были исключены пациенты, которые принимали любые лекарства в течение предыдущего месяца. Диагностические тесты выбирались случайным образом, среди них были: кожный прик-тест, MAST-CLA, OPTIGEN и CAP-тесты. Наша лаборатория использовала MAST-CLA тест до октября 2006 года и перешла на испытания OPTIGEN в ноябре 2006 года. Методики проведения и реагенты для тестирования у CAP и кожных прик-тестов не менялись. Пациенты были разделены на следующие четыре группы, в ходе исследования

**Рисунок 1.**  
**Схематическое изображение теста OPTIGEN**



*Примечание: панель состоит из трех составных частей: корпуса панели, покровного стекла и перегородки. Покровное стекло состоит из отдельных ячеек с сорбированными аллергенами на внутренней стороне и оптическими линзами на внешней стороне для усиления и фокусирования светового потока. Полученная из образца крови пациента сыворотка аспирируется в тест камеру панели. Аллергенспецифические IgE в сыворотке связываются со специфичными аллергенами, сорбированными внутри корпуса панели. Далее в панель добавляются меченые антитела, затем и фотореагенты, которые генерируют световой сигнал различной интенсивности пропорционально и в зависимости от количества аллергенспецифического IgE в образце пациента. (Эта иллюстрация любезно предоставлена Hitachi Chemical Diagnostics, Inc., Mountain View, CA).*

для каждой группы одновременно использовалась пара тестов:

- 1 группа — MAST-CLA и кожный прик-тест (251 пациент);
- 2 группа — OPTIGEN и кожный прик-тест (319 пациентов);
- 3 группа — MAST-CLA и CAP-тест (104 пациента);
- 4 группа — OPTIGEN и CAP-тест (270 пациентов).

Для групп 1 и 2 корреляция между двумя результатами испытаний была рассчитана по результатам тестирования на 8 аллергенов (*Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*, собака, кошка, полынь, пыльца березы, *Alternaria*, *Aspergillus*). Для групп 3 и 4 корреляция была рассчитана по результатам тестирования на 6 аллергенов (*D. pteronyssinus*, *D. farinae*, собака, кошка, таракан и полынь; рис. 2).

#### **Кожные прик-тесты**

Кожные прик-тесты на внутренней поверхности предплечья выполнены с восемью наиболее часто встречающимися аллергенами в корейской популяции, а именно: *D. pteronyssinus*, *D. farinae*, кошка, собака, полынь, пыльца березы, *Alternaria* и *Aspergillus* (производители Bencard Co., Brentford, Англия). Размер папулы измеряли через 15 мин. после прик-теста и сравнивали с папулой гистаминового контроля. Если размер округлой папулы, либо при наличии псевдоподий, превышал диаметр папулы контроля гистамином в два раза, результат классифицировали как +4 (>200%). При размере папулы равном контролю гистамином или доходящего до двукратного размера или более 3 мм, результат классифицировали как +3 (100-200%). Если размер папулы после прик-теста достигал или превышал половину размера контроля

гистамином, его относили к классу +2; если размер папулы превышал четверть размера контроля гистамином, его относили к классу +1, и при размере менее одной четверти, относили к 0.

#### **Система MAST-CLA**

Использовалась корейская ингаляционная панель в тесте MAST-CLA (производитель Hitachi Chemical Diagnostics, Inc.). Постановка анализа была выполнена в соответствии с инструкциями производителя, результаты считывались на люминиметре CLA-1 (Hitachi Chemical Diagnostics, Inc.) и распределялись по классам 0, 1, 2, 3 и 4.

#### **Система OPTIGEN**

В тесте OPTIGEN использовалась панель с таким же составом аллергенов, как и панель MAST-CLA. Все процедуры выполнены в соответствии с инструкциями производителя, панель OPTIGEN считывалась на том же люминиметре, результаты распределялись по классам 0, 1, 2, 3, 4, 5 и 6.

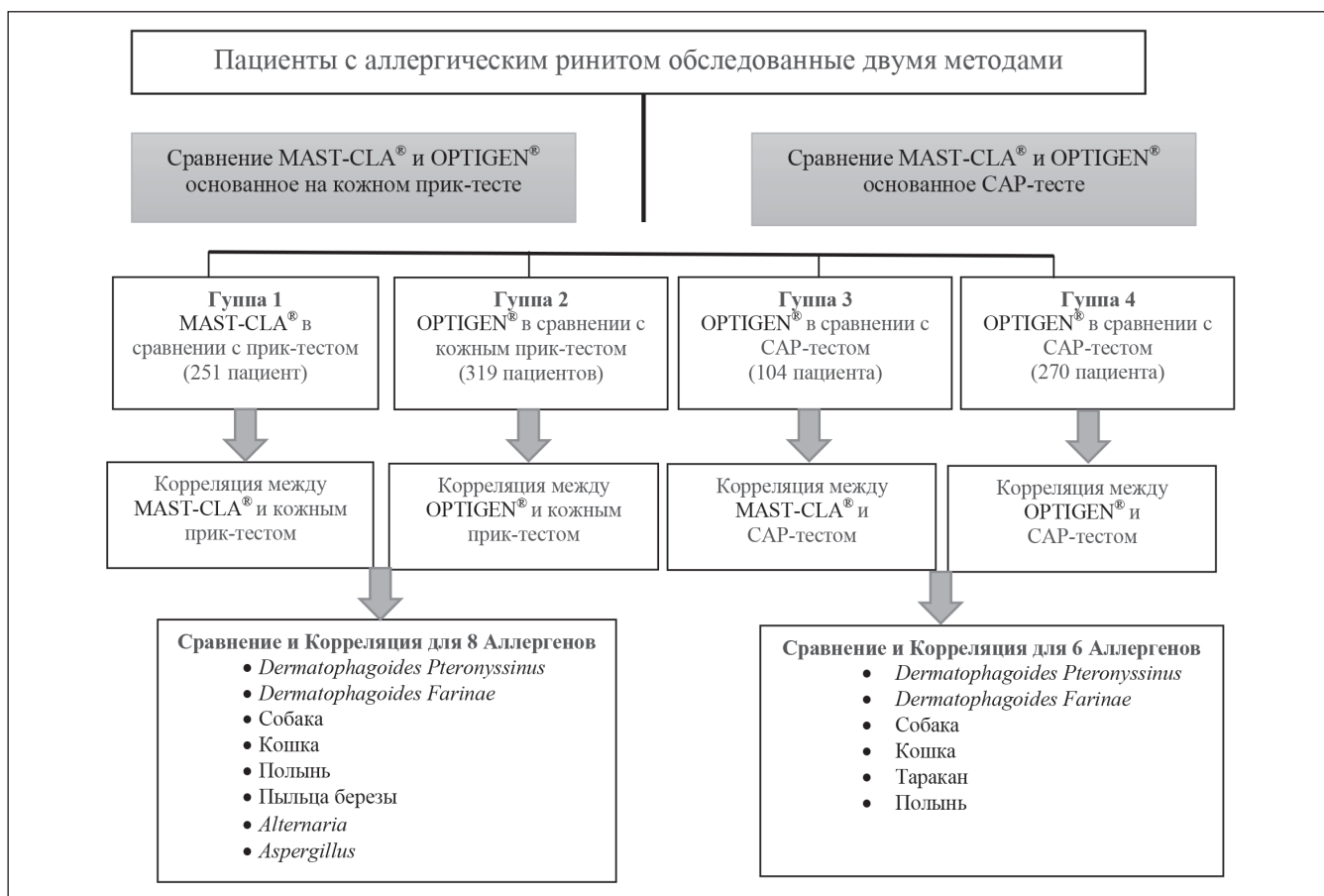
#### **CAP-тест**

Специфические IgE к *D. pteronyssinus*, *D. farinae*, собаке, кошке, таракану и полыни определялись с помощью CAP системы (ImmunoCAP; Pharmacia Diagnostics, Clayton, NC). Результаты распределялись по классам 0, 1, 2, 3, 4, 5, и 6.

#### **Статистическая обработка**

Корреляция между двумя тестами по каждой группе, а именно MAST-CLA в сравнении с кожными прик-тестами для группы 1, тест OPTIGEN в сравнении с кожными прик-тестами для группы 2, тест MAST-CLA в сравнении с тестом CAP для группы 3, и тест OPTIGEN в сравнении с CAP-тестом для группы 4, вычислялась по методу корреляции рангов Спирмана, предоставленной SPSS Версия 13.0 (SPSS, Inc., Чикаго, IL). Сравнение коэффициентов кор-

**Рисунок 2.**  
**Общий дизайн исследования**



реляции в группах 1 и 2, а также в группах 3 и 4 было вычислено сравнением коэффициентов корреляции в двух независимых группах, предоставленном dBSTAT версия 4.1 (dBSTAT, Сеул, Корея). Позитивными считались тесты с классом +1 или выше в кожных прик-тестах или классами 1 и выше для тестов MAST-CLA, OPTIGEN, и CAP.

### Результаты исследования

#### Сравнение тестов MAST-CLA и OPTIGEN с результатами кожного прик-теста

Возрастные распределения 1-й группы (MAST-CLA сравнивался с кожным прик-тестом) и 2-й группы (OPTIGEN сравнивался с кожным прик-тестом) были одинаковыми (табл. 1). Процентные положительные результаты по 8 аллергенам, полученные с помощью кожных прик-тестов, сравнивались с результатами, полученными в 1 и 2 группе. Процент положительных результатов MAST-CLA теста оказались выше, чем у OPTIGEN для всех 8 аллергенов. Корреляция между тестом OPTIGEN и кожным прик-тестом оказалась лучше, чем у MAST-CLA теста для всех 8 аллергенов ( $p < 0.05$ ). Ни MAST-CLA, ни OPTIGEN тест не показали достаточной корреляции с кожным прик-тестом для аллергена *Aspergillus*. Для аллергена *Alternaria*, корреляция между OPTIGEN и кожным прик-тестом оказалась высокой, в отличие от MAST-CLA теста (табл. 2).

#### Сравнение тестов MAST-CLA и OPTIGEN с результатами CAP-теста

Возрастные распределения в 3-й группе (MAST-CLA сравнивался с CAP-тестом) и в 4-й группе (OPTIGEN сравнивался с CAP-тестом) были одинако-

выми (табл. 3). Процент положительных результатов MAST-CLA теста оказался выше, чем у OPTIGEN для всех аллергенов. Корреляция между OPTIGEN и CAP-тестом оказалась лучше, чем у MAST-CLA теста для 5 из 6 аллергенов ( $p < 0.001$ ). Для аллергена таракан корреляция между OPTIGEN и CAP-тестом была ниже, чем у MAST-CLA теста (табл. 4).

### Оценка результатов

В середине 1960-х годов, Ишизака и др. обнаружили, что IgE был причиной аллергической гиперчувствительной реакции. После этого были разработаны несколько тестов для выявления специфических IgE [13]. В 1984 году Миллер и др. изобрели тест-систему MAST-RIA, в которой использовались изотопы для выявления специфических IgE [9]. В следующем году Браун и др. представили неизотопную версию теста с более коротким временем исследования и назвали ее MAST-CLA. Большим преимуществом теста так же было то, что одной пробы крови было достаточно, чтобы одновременно проверить до 36 аллергенов. Тест набор состоит из одноразовой панели, внутри которой находятся целлюлозные нити, на каждую из них нанесены аллергены или смеси аллергенов [14]. В ходе анализа специфические IgE пациента в сыворотке связываются со специфическими аллергенами на нитях, затем добавляются меченные ферментом антитела к IgE, которые связываются с образовавшимся комплексом IgE-аллерген. Далее в панель добавляются реагенты, которые генерируют световой сигнал различной интенсивности пропорционально и в зависимости от количества аллергенспецифического



**Таблица 1.**  
**Распределение по возрастным группам 1 и 2**

Возраст (лет)	Количество пациентов (%)	
	Группа 1, MAST-CLA в сравнении с кожными прик-тестами	Группа 2, OPTIGEN в сравнении с кожными прик-тестами
<10	10 (4,0)	17 (5,3)
10≤ <20	55 (21,9)	74 (23,2)
20≤ <30	68 (27,1)	83 (26,0)
30≤ <40	45 (17,9)	52 (16,3)
40≤ <50	38 (15,1)	44 (13,8)
50≤ <60	20 (8,0)	37 (11,6)
60≤	15 (6,0)	22 (6,9)
Всего	251 (100)	319 (100)

**Таблица 2.**  
**Сравнение между MAST-CLA и OPTIGEN в сравнении с кожным прик-тестом**

Аллергены	Группа 1, MAST-CLA и кожный прик-тест (251 пациент)			Группа 2, OPTIGEN и кожный прик-тест (319 пациентов)			Сравнение и корреляция
	(%) Положительных		Коэф- фициент корреляции	(%) Положительных		Коэффи- циент корреляции	
	MAST-CLA	прик-тест		OPTIGEN	прик-тест		
<i>Dermatophagoides farinae</i>	170 (67,7)	128 (51,0)	0,699	136 (42,6)	144 (45,1)	0,787	$p<0.05$
<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>	177 (70,5)	121 (48,2)	0,695	142 (44,5)	138 (43,3)	0,797	$p<0.01$
Собака	80 (31,9)	28 (11,2)	0,206	30 (9,4)	57 (17,9)	0,371	$p<0.05$
Кошка	84 (33,5)	38 (15,1)	0,235	26 (8,2)	53 (16,6)	0,549	$p<0.001$
Полынь	35 (13,9)	33 (13,1)	0,544	35 (11,0)	39 (12,2)	0,420	$P=0.06$
Пыльца березы	60 (23,9)	27 (10,8)	0,423	23 (7,2)	41 (12,9)	0,240	$p<0.05$
<i>Alternaria</i>	45 (17,9)	14 (5,6)	0,083	2 (0,6)	22 (6,9)	0,301	$p<0.01$
<i>Aspergillus</i>	56 (22,3)	7 (2,8)	-0,037	1 (0,3)	12 (3,8)	-0,011	$P=0.76$

IgE в образце пациента. Световой сигнал панели измеряется с помощью CLA-1<sup>TM</sup> люминометра, в результате чего получают полуколичественный результат [13]. Эта система более 20 лет использовалась для диагностики аллергического ринита и была признана высокоэффективной [15].

Однако ложноположительные результаты и низкая чувствительность наблюдается в этой диагностической системе. Новое поколение этой системы, так называемый OPTIGEN тест, был представлен на корейском рынке в 2006 году.

Основной принцип функционирования панелей для OPTIGEN теста такой же, как и в MAST-CLA, но главное различие между двумя тестами в типе твердой фазы, где присоединен аллерген. Также, в OPTIGEN применяется адаптированная полистироновая ячейка вместо нити. Технологически, внутренняя поверхность ячейки специально обрабатывается для того, чтобы как можно большее количество аллергена эффективно прикрепились для более точной детекции. В дополнение комплект линз делает детекцию светового сигнала более эффективной. Благодаря этим производственным решениям, тест OPTIGEN может определять специ-

фический IgE очень точно с более широким динамическим диапазоном результатов. Однако мы обнаружили, что OPTIGEN намного больше коррелирует с кожным прик-тестом и CAP по сравнению с MAST-CLA тестом в этом исследовании. Другими словами, OPTIGEN имеет преимущественное превосходство над MAST-CLA тестом. Это в свою очередь означает экономически эффективный скрининг и снижение неточностей диагностической системы. В общем, тест OPTIGEN очень полезный диагностический инструмент для выявления аллергического ринита. По результатам этого исследования OPTIGEN показал большую корреляцию с CAP, чем кожный прик-тест. Это можно объяснить схожестью принципов CAP и OPTIGEN тестов, состоящих в определении специфических IgE в крови, в отличие от кожного прик-теста провоцирующего высвобождение гистамина из тучных клеток покрытых специфическими IgE [16].

В этом исследовании положительным считали тесты с результатом +1 или выше для кожного прик-теста и класс 1 и выше для MAST-CLA, OPTIGEN и CAP тестов. Однако это определение не предполагало клинической положительной реакции. Широ-

**Таблица 3.**  
**Возрастные распределения групп 3 и 4**

Возраст (лет)	Количество пациентов (%)	
	Группа 1, MAST-CLA vs. CAP	Группа 2, OPTIGEN vs. CAP
<10	33 (31,7)	84 (31,1)
10 ≤ <20	24 (23,1)	50 (18,5)
20 ≤ <30	7 (6,7)	48 (17,8)
30 ≤ <40	11 (10,6)	36 (13,3)
40 ≤ <50	12 (11,5)	20 (7,4)
50 ≤ <60	9 (8,7)	16 (5,9)
60 ≤	8 (7,7)	16 (5,9)
Всего	104 (100)	270 (100)

**Таблица 4.**  
**Сравнение тестов MAST-CLA и OPTIGEN с результатами CAP**

Аллергены	Группа 1, MAST-CLA vs. CAP (104 пациента)			Группа 2, OPTIGEN vs. CAP (270 пациентов)			Срав- нение и корреля- ция
	(%) Положительных		Коэффи- циент корреляции	(%) Положительных		Коэффи- циент корреляции	
	MAST- CLA	CAP		OPTIGEN	CAP		
<i>Dermatophagoides farinae</i>	75 (72,1)	40 (38,5)	0,784	87 (32,2)	97 (35,9)	0,938	$p<0.001$
<i>Dermatophgoides pteronyssinus</i>	78 (75,0)	45 (43,3)	0,837	95 (35,2)	106 (39,3)	0,939	$p<0.001$
Собака	59 (56,7)	4 (3,8)	0,170	19 (7,0)	23 (8,5)	0,716	$p<0.001$
Кошка	61 (58,7)	7 (6,7)	0,402	15 (5,6)	13 (4,8)	0,864	$p<0.001$
Таракан	37 (35,6)	20 (19,2)	0,421	12 (4,4)	29 (10,7)	0,453	$P=0.735$
Полынь	9 (8,7)	7 (6,7)	0,063	21 (7,8)	21 (7,8)	0,757	$p<0.001$

**Таблица 5.**  
**Наиболее эффективные пограничные величины cutoff для MAST-CLA и OPTIGEN**

Аллергены	MAST-CLA (область под ROC кривой)	OPTIGEN (область под ROC кривой)
<i>Dermatophagoides farinae</i>	4 (0,791)	4 (0,856)
<i>Dermatophagoides pteronissinus</i>	4 (0,813)	4 (0,884)
Собака	4 (0,718)	4 (0,900)
Кошка	4 (0,800)	3 (0,934)
Полынь	4 (0,799)	4 (0,872)
Пыльца березы	4 (0,925)	3 (0,783)
<i>Alternaria</i>	4 (0,606)	1 (0,974)
<i>Aspergillus</i>	Не вычислено*	Не вычислено*

Примечание: \* — область ROC кривой ниже нуля; ROC = кривая операторских характеристик.

ко распространено понятие, о том, что класс +3 и класс +4 кожного прик-теста означает высоко положительную клиническую реакцию, однако нет точных пограничных величин для MAST-CLA, OPTIGEN и CAP тестов для диагностики аллергических ринитов. Таким образом, мы включили все положительные результаты каждого теста для сравнительного анализа (табл. 2 и 4). Если кожный прик-тест пред-

полагается как золотой стандарт для диагностики аллергического ринита, можно рассчитать более точные пограничные величины для MAST-CLA и OPTIGEN используя полученную кривую данных ROC. Мы использовали этот метод и обобщили результаты в таблице 5.

В этом исследовании присутствует несколько ограничений. Во-первых, мы не проводили MAST-



CLA и OPTIGEN одновременно на тех же пациентах; в следствие чего точное сравнение между этими двумя тестами было невозможно. В дополнение, ложноположительные результаты не были рассчитаны и сравнены потому, что точное пограничное значение для MAST-CLA и OPTIGEN пока не определено. В итоге, только небольшое количество аллергенов включено в сравнительный анализ данного исследования. Если будут проведены тесты с использованием большего количества аллергенов, это исследование будет более информативным.

### Заключение

Новый тест OPTIGEN показал лучшие диагностические характеристики чем MAST-CLA для диагностики аллергического ринита.

### Благодарности

Авторы благодарят Joung Chan Lee и Soo-Nyung Kim за помощь в статистической обработке данных и Нее-Уеон Kim за техническую поддержку.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Nelson HS. Diagnostic procedures in allergy. I. Allergy skin testing. *Am J Allergy* 51:411-418, 1983.
2. James JM, and Simons FE. Allergy skin testing: Comparison of conventional and new techniques. *Can Med Assoc J* 120:330-332, 1979.
3. Amato GM, Amato G, Barcellona R, et al. Diagnosis in pediatric «allergic» patients. *Minerva Pediatr* 49:521-528, 1997.
4. Pipkorn U. Pharmacological influence of antiallergic medication on in vivo allergen testing. *Allergy* 43:81-86, 1988.
5. Johansson SG, BemUch H, and Berg T. In vitro diagnosis of atopic allergy. 3. Quantitative estimation of circulating IgE antil:xx:lies by the radioallergosorbent test. *h1t Arch Allergy Appl hnnnw10l41:443--451, 1971.*
6. Sabbah A, and Langlois P. The Pharrnacia CAP system as a new measrne of specific IgE. Application in the diagrmsi; of hypersensitivity to the venom of the Vespula wasp. *Allerg Immunol (Paris)* 22:173-178, 1990.
7. Jung YG, Cho H, Park GY, et al. Comparison of the skin-prick test and Phadia ImmunoCAP as tools to diagnose house-dust mite allergy. *Am J Rhinal Allergy* 24:226-229, 2010.
8. Calabria CW, Dietrich J, and Hagan L. Comparison of serum-specific IgE (ImmunoCAP) and skin-prick test results for 53 inhalant allergen in patients with chronic rhinitis. *Allergy Asthma Proc* 30:386-396, 2009.
9. Miller SP, Marinkovich VA, Riege DH, et al. Application of the MAST Immunodiagnostic System to the determination of allergen-specific IgE. *Clin Chern* 30:1467-1472, 1984.
10. Park JS, Nam HS, Kim YB, et al. Validity of MAST-CLA for diagnosis of arthropod allergy using receiver operating characteristic (ROC) analysis. *Korean J Parasitol* 45:239-243, 2007.
11. Scolozzi R, Boccafogli A, Vicentini L, et al. Correlation of MAST chemiluminescent assay (CLA) with RAST and skin prick tests for diagnosis of inhalant allergic disease. *Ann Allergy* 62:193, 1989.
12. Agata H, Yomo A, Hanashiro Y, et al. Comparison of the MAST chemiluminescent assay system with RAST and skin tests in allergic children. *Ann Allergy* 70:153-157, 1993.
13. Ishizaka K, and Ishizaka T. Immune mechanisms of reversed type reaginic hypersensitivity. *J Immunol* 103:588-595, 1969.
14. Brown CR, Higgins KW, Frazer K, et al. Simultaneous determination of total IgE and allergen-specific IgE in serum by the MAST chemiluminescent assay system. *Clin Chern* 31:1500-1505, 1985.
15. Ho TM, DeBruynne J, Ahamad M, and Darussamin H. Evaluation of the MAST CLA allergy system for diagnosis of allergies to house dust mites and cats. *Asian Pac J Allergy Immunol* 15:123-126, 1997.

УДК 616.24-002-08

**Н.В. БАГИШЕВА<sup>1</sup>, А.В. МОРДЫК<sup>1</sup>, О.Г. ИВАНОВА<sup>1</sup>, Ж.З. ИЛЬЧЕНКО<sup>2</sup>, О.В. КОРОЛЕВА<sup>2</sup>, В.В. ЛЕБЕДЕВ<sup>3</sup>**<sup>1</sup>Омская государственная медицинская академия, 644099, г. Омск, ул. Ленина, д. 12<sup>2</sup>Городская поликлиника №2, 644009, г. Омск, ул. 10 лет октября, д. 179<sup>3</sup>Центральный НИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, 111123, г. Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а

## Применение иммуномодуляторов в комплексной терапии внебольничных пневмоний

**Багешева Наталья Викторовна** — кандидат медицинских наук, ассистент, тел. +7-904-321-08-90, e-mail: ppi100@rambler.ru**Мордык Анна Владимировна** — доктор медицинских наук, заведующая кафедрой фтизиатрии и фтизиохирургии, тел. (3812) 40-45-15, e-mail: amordik@mail.ru**Иванова Ольга Георгиевна** — кандидат медицинских наук, доцент, тел. (3812) 65-30-15**Ильченко Жанна Зиновьевна** — врач-терапевт, заместитель главного врача по лечебной работе, тел. (3812) 36-96-06**Королева Ольга Викторовна** — врач-терапевт, заведующая терапевтическим отделением №1**Лебедев Василий Вячеславович** — доктор медицинских наук**N.V. BAGISHEVA<sup>1</sup>, A.V. MORDYK<sup>1</sup>, O.G. IVANOVA<sup>1</sup>, Zh.Z. ILCHENKO<sup>2</sup>, O.V. KOROLEVA<sup>2</sup>, V.V. LEBEDEV<sup>3</sup>**<sup>1</sup>Omsk State Medical Academy, 12 Lenin Str., Omsk, Russian Federation, 644099<sup>2</sup>City polyclinic №2, 10 let Oktyabrya Str., Omsk, Russian Federation, 644009<sup>3</sup>Central Scientific Research Institute of Epidemic Science of Rospotrebnadzor, 3a Novogireevskaya Str., Moscow, Russian Federation, 111123

## Application of immunomodulators in combined therapy of community-acquired pneumonia

**Bagisheva N.V.** — Cand. Med. Sc., Assistant, tel. +7-904-321-08-90, e-mail: ppi100@rambler.ru**Mordyk A.V.** — D. Med. Sc., Head of the Department of Phthisiology and Phthisiosurgery, tel. (3812) 40-45-15, e-mail: amordik@mail.ru**Ivanova O.G.** — Cand. Med. Sc., Associate Professor, tel. (3812) 65-30-15**Ilchenko Zh.Z.** — Physician, Deputy Chief Physician on medical work, tel. (3812) 36-96-06**Koroleva O.V.** — Physician, Head of the Therapy Department №1**Lebedev V.V.** — D. Med. Sc.

Инфекции нижних дыхательных путей относятся к числу часто встречающихся заболеваний и требуют обязательной антибактериальной терапии. Внебольничная пневмония (ВП) — наиболее распространенное из острых инфекционных заболеваний. Заболеваемость пневмонией составляет 3,07-4,18% от всей бронхолегочной патологии в разных областях России. Однако истинная заболеваемость может составлять до 1,5 млн человек ежегодно с высоким уровнем летальности, особенно среди старших возрастных групп. Пневмонии — группа различных по этиологии, патогенезу, морфологической характеристике острых инфекционных (преимущественно бактериальных) заболеваний, характеризующихся очаговым поражением респираторных отделов легких с обязательным наличием внутриальвеолярной экссудации [1, 2].

В настоящее время особое место занимают пневмонии, сопровождающие затяжным течением или медленно разрешающиеся. У большинства больных ВП к исходу 3-5 дня после начала потенциально эффективной антибактериальной терапии нормализуется температура тела и регрессируют другие клинические проявления заболевания. При этом рентгенологическое выздоровление, как правило, отстает от клинического. В тех же случаях, когда на фоне улучшения клинической картины к исходу 4-й недели от начала заболевания не удается достичь полного рентгенологического разрешения очагово-инфильтративных изменений в легких, следует говорить о неразрешающейся (медленно разрешающейся) или затяжной ВП [1, 3, 4]. Факторами риска затяжного течения могут быть возраст, несвоевременность обращения, тяжелое течение,



неполноценность антибактериальной терапии или неэффективность стартовой антибактериальной терапии, наличие сопутствующих соматических заболеваний и иммунодефицитных состояний. Рентгенологические признаки пневмонии разрешаются медленнее клинических симптомов, поэтому контрольная рентгенография не может служить критерием для отмены антибиотиков, а сохраняющаяся инфильтрация — показанием к продолжению антибиотикотерапии. При длительно сохраняющейся клинической, лабораторной и рентгенологической симптоматике необходимо помнить о дифференциальной диагностике с другими заболеваниями (раком легкого и туберкулезом) [4-6].

Высокая медико-социальная и экономическая значимость иммунодефицитных состояний требует коррекции данной патологии, особенно при затяжных пневмониях. Несмотря на то, что отсутствуют доказательства целесообразности назначения биогенных стимуляторов, антигистаминных препаратов, витаминов, иммуномодуляторов при инфекциях нижних дыхательных путей, применение некоторых из них оказывает положительное влияние на течение заболевания [6-8].

Среди большого числа иммуномодулирующих препаратов особое положение занимает Имунофан — модифицированный аналог естественного пептидного гормона Т-системы иммунитета. Препарат обладает иммунорегулирующим, детоксикационным, гепатопротективным действиями и вызывает инактивацию свободнорадикальных и перекисных соединений. Фармакологическое действие основано на достижении трех основных эффектов: коррекция иммунной системы, восстановление баланса окислительно-антиокислительных реакций в организме и ингибирование множественной лекарственной устойчивости, опосредованной белками трансмембранного транспортного насоса клетки. Происходит нормализация сниженных показателей при отсутствии влияния на параметры иммунного статуса, находящиеся в пределах нормы. Препарат хорошо переносится пациентами разных возрастных групп [9-12].

**Цель исследования** — проанализировать эффективность применения иммунорегулятора Имунофан в сочетании со стандартной терапией внебольничной пневмонии.

### Материалы и методы

Исследование проводилось на базе городской поликлиники с поэтапным наблюдением пациентов участковым терапевтом, с последующим направлением к пульмонологу для лечения и амбулаторного наблюдения с окончательной оценкой эффективности по завершению периода лечения.

Критерии включения:

1. Внебольничная пневмония, подтвержденная жалобами, объективными данными, результатами лабораторных и инструментальных методов исследования;

2. Нетяжелое течение заболевания;

3. Однодолевое поражение;

4. Возможность амбулаторного лечения и посещения пациентом поликлиники;

5. Возраст 18-60 лет.

Критерии исключения:

1. Тяжелое течение;

2. Многочисленное поражение;

3. Невозможность пациентов регулярно посещать поликлинику;

4. Тяжелая сопутствующая патология (ЗНО, ХСН IIБ, ДН III, СД декомпенсация);

5. Возраст моложе 18 и старше 60 лет;

6. Беременность и лактация;

7. Непереносимость антибактериальных препаратов пенициллинового ряда.

### Дизайн исследования

Исследование имело проспективный открытый дизайн. Продолжительность наблюдения 10 дней.

Исследование включало 2 этапа:

1. Клинико-диагностический период (1-2 дня).

2. Период наблюдения (10 дней).

Во время первого периода проводилось дополнительное обследование больных с целью установления диагноза внебольничной пневмонии, определения степени тяжести заболевания. Далее в течение 10 дней пациенты принимали назначенную терапию.

В исследование предполагалось включить 70 пациентов, которых в последующем, по принципу «копия-пара» разделить на 2 группы: 1 группа — стандартная стартовая антибактериальная терапия, 2 группа — антибактериальная терапия + Имунофан.

Контрольные визиты: на 3-й день с клинической оценкой субъективного и объективного состояния, на 10-й день с клинической оценкой субъективного и объективного состояния, проведением общего анализа крови и контрольной R-графией органов грудной клетки.

Исключение из исследования предусматривалось при:

- отказе больного от участия на любом из этапов;
- развитии побочных эффектов;
- ухудшении состояния пациента, требующего госпитализации.

### Измерения

**Клиническое исследование** проводилось на контрольных визитах (3, 10-й дни) и включало:

— субъективную оценку симптомов пациентами;

— объективную оценку состояния с подсчетом частоты дыхательных движений, частоты сердечных сокращений, измерением артериального давления, термометрии;

— лабораторное обследование с проведением общего анализа крови с оценкой уровня гемоглобина, лейкоцитов, скорости оседания эритроцитов, изменений в лейкоцитарной формуле (нейтрофильный лейкоцитоз, лимфоцитоз и т.д.);

— инструментальное исследование: R-графия органов грудной клетки в прямой и боковой проекциях.

**Оценка переносимости препаратов** проводилась при каждом визите пациента к врачу.

### Статистический анализ

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета прикладных программ BIOSTAT и EXCEL. Данные представлены как  $\text{mean} \pm \text{SD}$ . Достоверность различий количественных показателей между группами определялась с помощью критерия хи-квадрат и Манна — Уитни, достоверность различий внутри одной группы определялась с помощью парного t-критерия Стьюдента. Различия считались статистически достоверными при  $p < 0,05$ .

### Результаты исследования

#### Характеристика больных

В исследование включено 74 пациента с диагнозом внебольничная пневмония, обратившихся за медицинской помощью в поликлинику к участковому терапевту. Всем пациентам проведено стан-

**Таблица 1.**  
**Характеристика пациентов**

Исследуемый критерий	I группа (36 пациентов)		II группа (38 пациентов)		$\chi^2$ , p/Критерий Манна – Уитни, p
	Абс. число	%	Абс. число	%	
Демография:					
мужчины	16	44,4	18	47,4	$\chi^2=0,003$ , p=0,957
женщины	20	55,6	20	52,6	$\chi^2=0,003$ , p=0,958
Средний возраст	47,8±2,7		48,7±3,6		z=1,065, p=0,287
История заболевания:					
- предшествующее переохлаждение	14	38,9	15	39,5	$\chi^2=0,034$ , p=0,853
- контакт с больным ОРВИ	12	33,3	12	31,6	$\chi^2=0,014$ , p=0,905
- без видимой причины	10	27,8	11	28,9	$\chi^2=0,027$ , p=0,870
Сопутствующие заболевания:					
- ХОБЛ	6	16,7	6	15,8	$\chi^2=0,050$ , p=0,822
- БА	2	5,5	4	10,5	$\chi^2=0,089$ , p=0,766
- АГ	18	50,0	16	42,1	$\chi^2=0,043$ , p=0,836
- ХСН	4	11,1	5	13,2	$\chi^2=0,013$ , p=0,909
- СД	3	8,3	3	7,9	$\chi^2=0,130$ , p=0,957
- поражение почек	3	8,3	2	5,2	$\chi^2=0,001$ , p=0,977
Объективное обследование:					
- ЧДД	17,8±3,7		17,4±2,9		z=0,691, p=0,489
- ЧСС	86,8±2,4		84,8±3,4		z=0,612, p=0,541
- t тела	37,8±2,9		37,7±3,1		z=1,104, p=0,207
- АД	143/92		141/88		z=2,396, p=0,017
Лабораторные показатели:					
- Нв	134,8±3,5		132,8±2,7		z=2,565, p=0,010
- лейкоцитоз	10,4±3,3		11,1±3,2		z=0,701, p=0,484
- СОЭ	34,6±2,7		32,4±2,4		z=1,145, p=0,252
Рентгенограмма ОГК:					
- инфильтрация, частично занимающая долю легкого	34	94,4	36	94,7	$\chi^2=0,025$ , p=0,875
- инфильтрация 1 доли легкого	2	5,6	2	5,3	$\chi^2=0,212$ , p=0,645
Стартовая терапия:					
-амоксициллин/клавуланат	32	88,9	33	86,8	$\chi^2=0,010$ , p=0,919
-цефтриаксон	4	11,1	5	13,2	$\chi^2=0,013$ , p=0,909
-имунофан	0	0	38	100,0	$\chi^2=25,05$ , p=0,000

дартное обследование, включающее общий анализ крови, общий анализ мочи, общий анализ мокроты с дополнительным определением кислотоустойчивых микобактерий (КУМ), рентгенография органов грудной клетки. После подтверждения диагноза внебольничной пневмонии, пациенты были направлены к пульмонологу, где и получали дальнейшее лечение. Возраст пациентов от 18 до 60 лет, 34 мужчины и 40 женщин, средний возраст 48,3±3,1 года, без тяжелой сопутствующей патологии. Далее, по принципу «копия-пара», пациенты были разделены на 2 группы, сопоставимые по полу, возрасту и сопутствующей патологии (табл. 1). I груп-

па получала стартовую антибактериальную терапию по поводу внебольничной пневмонии согласно стандартам лечения: амоксициллин/клавуланат в дозе 875/125 мг по 1 табл. 2 раза в день или 500/125 мг по 1 табл. 3 раза в день, части пациентов был назначен цефтриаксон 1,0 1 раз в сутки внутримышечно (по настоятельной просьбе пациентов, желающих использовать только парентеральную форму введения препаратов). II группа пациентов дополнительно к стартовой антибактериальной терапии получала Иммунофан в разовой суточной дозе: 100 мкг – 1 суппозиторий (ректально) 1 раз в день, курс лечения 10 дней.



### Клиническая эффективность

Оценка состояния проводилась в 1-й день, когда устанавливался диагноз внебольничной пневмонии, назначалась стартовая терапия, 3-й день — с оценкой динамики состояния и коррекцией терапии при необходимости, на 10-й день — контрольное обследование (общий анализ крови (ОАК) и R-графия ОГК) с последующей оценкой состояния и коррекцией терапии.

В первый день наблюдения при наличии данных, подтверждающих диагноз ВП, всем пациентам были назначены антибактериальные препараты в пероральной или парентеральной форме, пациенты II группы дополнительно с 1-го дня получали иммунорегулятор Имунофан. На 3-й день часть пациентов из I и II групп наблюдения отметили улучшение на фоне проводимой терапии, части же пациентов потребовалось назначение второго антибактериального препарата из-за отсутствия положительной динамики (табл. 2).

У пациентов II группы отмечена более выраженная положительная динамика, наблюдалось снижение температуры тела, ЧСС и ЧДД, значительно отличающееся от пациентов I группы. На основании проведенной оценки состояния, 19 пациентам I группы (52,7%) и 13 пациентам II группы (34,2%) был назначен второй антибактериальный препарат из группы макролидов (азитромицин 500 мг 1 раз в день 3 дня), учитывая недостаточную эффективность стартовой антибактериальной терапии. Пациенты II группы продолжали получать Имунофан в прежней дозировке.

На 10-й день всем пациентам проводился контрольный осмотр пульмонолога с объективной оценкой состояния, ОАК и R-графия ОГК.

Во II группе к 10-му дню у 90% пациентов наблюдалось полное рассасывание инфильтрации, чего не отмечалось в I группе. Это потребовало продолжения антибактериальной терапии; назначался альтернативный препарат из группы фторхиноло-

**Таблица 2.**  
**Динамика состояния пациентов на 3-й день**

Исследуемый критерий	I группа (36 пациентов)		II группа (38 пациентов)		$\chi^2$ , p/Критерий Манна — Уитни, p
	Абс. число	%	Абс. число	%	
Субъективная оценка состояния:					
- улучшение	17	47,2	25	65,7	$\chi^2=0,429$ , p=0,512
- без динамики	13	36,1	12	31,6	$\chi^2=0,003$ , p=0,953
- ухудшение	6	16,7	1	2,6	$\chi^2=2,191$ , p=0,139
Объективное обследование:					
- ЧДД	18,8±3,7		16,4±2,9		z=3,258, p=0,001
- ЧСС	85,8±2,4		80,8±3,4		z=3,768, p=0,000
- t тела	37,3±2,9		36,9±3,1		z=2,869, p=0,004
- АД	143/92		141/88		z=3,690, p=0,000
Назначение макролида	19	52,7	13	34,2	$\chi^2=0,645$ , p=0,422

**Таблица 3.**  
**Динамика состояния пациентов на 10-й день**

Исследуемый критерий	I группа (36 пациентов)		II группа (38 пациентов)		$\chi^2$ , p/Критерий Манна — Уитни, p
	Абс. число	%	Абс. число	%	
Объективное обследование:					
- ЧДД	15,8±3,7		16,4±2,9		z=1,338, p=0,219
- ЧСС	78,8±2,4		75,8±3,4		z=3,234, p=0,001
- t тела	36,8±2,9		36,7±3,1		z=3,690, p=0,000
- АД	135/84		131/78		z=3,690, p=0,000
Лабораторные показатели:					
- Нв	134,8±3,5		132,8±2,7		z=3,768, p=0,000
- лейкоцитоз	6,4±3,3		6,1±3,2		z=2,881, p=0,004
- СОЭ	22,6±2,7		18,4±2,4		z=3,770, p=0,000
Рентгенограмма ОГК:					
- полное рассасывание инфильтрации	28	77,8	35	92,1	$\chi^2=0,102$ , p=0,749
- частичное рассасывание инфильтрация	8	22,2	3	7,9	$\chi^2=1,364$ , p=0,243
Потребность в продолжении антибактериальной терапии:					
- левофлоксацин	8	22,2	3	7,9	$\chi^2=1,364$ , p=0,243

нов — левофлоксацин в дозе 500 мг 1 раз в день 10 дней, но таких пациентов во II группе было значительно меньше.

#### Безопасность

Во время исследования на каждом визите у пациентов II группы проводилась оценка переносимости и безопасности Имунофана. Все пациенты отмечали хорошую переносимость местную и общую переносимость препарата, побочных реакций не наблюдалось. Случаев отказа или отмены препарата в группе наблюдения не было.

Таким образом, на основании полученных данных можно говорить, что лечение внебольничной пневмонии должно быть комплексным и включать в себя этиотропные химиотерапевтические средства, направленные на элиминацию возбудителя, и иммуномодулирующие препараты, основным результатом действия которых является нормализация функциональной активности иммунной системы больного человека. Иммуномодулирующая терапия, включающая применение препарата Имунофан, обеспечивает устранение ведущих патогенетических факторов заболевания, в том числе и за счет нормализации работы иммунной системы организма.

#### Выводы

1. Добавление к стандартной антибактериальной терапии внебольничных пневмоний иммунорегулирующего препарата Имунофан:

- обеспечивает положительную клиническую динамику уже к 3-му дню от начала лечения;
- уменьшает потребность в использовании при лечении второго и третьего антибактериального препарата;
- позволяет достичь полного рассасывания инфильтрации за 10 дней;
- позволяет сократить сроки и объем антибактериальной терапии.

2. Препарат Имунофан в разовой суточной дозе 100 мкг — 1 суппозиторий (ректально) 1 раз в день прост в применении, безопасен для пациентов, не вызывает местных побочных эффектов, в связи с чем, отказа от приема или отмены препарата за время лечения не наблюдалось.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Клинические рекомендации. Внебольничная пневмония у взрослых. Рос. респираторное общество / Под ред. А.Г. Чучалина, А.И. Синопальникова. — М., 2010. — С. 79.
2. Блюменталь И.Я. Внебольничная пневмония: актуальная проблема или рутинная патология? // Вестник современной клинической медицины. — 2011. — Т. 4, №1. — С. 52-55.
3. Голубев А.М., Смелая Т.В., Мороз В.В. и др. Внебольничная и нозокомиальная пневмония: клинко-морфологические особенности // Общая реаниматология. — 2010. — Т. VI, №3. — С. 5-14.
4. Полушин Ю.С., Храпов К.Н., Майская М.Ю. и др. Вирусная пневмония гриппа А (H1N1), осложненная ОРДС // Общая реаниматология. — 2010. — Т. VI, №3. — С. 15-22.
5. Авдеев С.Н., Баймаканова Г.Е., Зубаирова П.А. и др. Нозокомиальная пневмония у больных хронической обструктивной болезнью легких // Пульмонология. — 2010. — №4. — С. 58-65.
6. Синопальников А.И. Атипичные возбудители и атипичная пневмония // Практическая пульмонология. — 2010. — №3. — С. 10-15.
7. Мырмикова Е.Г. Пневмония у лиц с факторами риска: клинко-иммунологические особенности и возможности иммунокорригирующей терапии. — М., 2005.
8. Редькин Ю.В. Мифы и истины в оценке терапевтического потенциала иммуностимулирующих средств // Омский научный вестник. — 2007. — №3 (61). — С. 368-370.
9. Мордык А.В., Иванова О.Г., Сулим Д.А. и др. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующая инфекционная патология // Лечащий врач. — 2014. — №10. — С. 14.
10. Багешева Н.В., Мордык А.В., Рассказова Н.Ю. Антибактериальная терапия инфекций нижних дыхательных путей в пульмонологическом отделении многопрофильного стационара // Дальневосточный медицинский журнал. — 2014. — №4. — С. 15-18.
11. Rohde U., Gernot G. Randomized double blind placebo-controlled study to demonstrate that antibiotics are not needed in moderate acute exacerbations of COPD // BMC Pulmonary Medicine. — 2015. — 15 (1). — P. 5.
12. Balcells E. Characterisation and prognosis of undiagnosed chronic obstructive pulmonary disease patients at their first hospitalisation // BMC Pulmonary Medicine. — 2015. — 15 (1). — P. 4.



УДК 616.24-002.5-089

**В.Т. ЧУБАРЯН<sup>1</sup>, Е.И. МИТЧЕНКО<sup>1</sup>, И.А. ПОЛОЗЮКОВ<sup>2</sup>, Д.С. ДУДНИЧЕНКО<sup>2</sup>, Ю.П. КРОТОВ<sup>2</sup>**<sup>1</sup>Ростовский государственный медицинский университет, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29<sup>2</sup>Специализированная туберкулезная больница, 344065, г. Ростов-на-Дону, ул. Орская, д. 24

## Иммунокоррегирующая и репаративная терапия как метод улучшения результатов хирургического лечения больных туберкулезом легких

**Чубарян Вартан Тарасович** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фтизиатрии и пульмонологии ФПК и ППС, тел. (863) 223-36-04, e-mail: chubar88@yandex.ru

**Митченко Елена Игоревна** — ассистент кафедры фтизиатрии и пульмонологии ФПК и ППС, тел. +7-904-500-49-41, e-mail: uregion@list.ru

**Полозюков Илларион Александрович** — заведующий хирургическим отделением, тел. +7-918-554-58-6, e-mail: i.polozukoff@yandex.ru

**Дудниченко Дмитрий Сергеевич** — торакальный хирург, тел. +7-905-455-12-43, e-mail: krokodil00@list.ru

**Кротов Юрий Петрович** — торакальный хирург, заместитель главного врача, тел. +7-904-340-22-82, e-mail: ypk@mail.ru

В статье представлены результаты сравнительного исследования по оценке эффективности применения репаранта, цитопротектора и иммунокорректора дезоксирибонуклеата натрия (Деринат) в послеоперационном периоде хирургического лечения больных туберкулезом легких. 37 пациентов основной группы в дополнение к стандартной терапии в послеоперационном периоде получали Деринат, 15 мг/мл внутримышечно по 5 мл раствора, 5 инъекций на курс. В группе сравнения наблюдались 42 пациента, которые Деринат не получали. Оценивались клинико-лабораторные показатели состояния пациентов в послеоперационный период, частота развития послеоперационных осложнений, обострений и рецидивов заболевания при проспективном наблюдении в течение 6-12 месяцев. Включение препарата Деринат, раствор для внутримышечного введения 15 мг/мл в схему терапии способствовало снижению количества осложнений в ранний и отсроченный послеоперационный период, сокращению сроков госпитализации, более быстрому восстановлению белково-синтетической функции и реактивности организма, ЛПИ, показателей гемо- и лейкограммы.

**Ключевые слова:** туберкулез легких, лечение, натрия дезоксирибонуклеат, деринат, эффективность лечения.

**V.T. CHUBARYAN<sup>1</sup>, E.I. MITCHENKO<sup>1</sup>, I.A. POLOZYUKOV<sup>2</sup>, D.S. DUDNICHENKO<sup>2</sup>, YU.P. KROTOV<sup>2</sup>**<sup>1</sup>Rostov State Medical University, 29 Nakhichevanskiy alley, Rostov-on-Don, Russian Federation, 344022<sup>2</sup>Specialized tuberculosis hospital, 24 Orskaya Str., Rostov-on-Don, Russian Federation, 344065

## Immunotherapy and reparative therapy as a method of improving the results of surgical treatment of patients with pulmonary tuberculosis

**Chubaryan V.T.** — D. Med. Sc., Professor, Head of the Department of Phthisiology and Pulmonology, tel. (863) 223-36-04, e-mail: chubar88@yandex.ru

**Mitchenko E.I.** — assistant of the Department of Phthisiology and Pulmonology, tel. +8-904-500-49-41, e-mail: uregion@list.ru

**Polozyukov I.A.** — Head of Surgical Department, tel. +7-918-554-58-61, e-mail: i.polozukoff@yandex.ru

**Dudnichenko D.S.** — thoracic surgeon, tel. +7-905-455-12-43, e-mail: krokodil00@list.ru

**Krotov Yu.P.** — thoracic surgeon, Deputy Chief Physician, tel. +7-904-340-22-82, e-mail: ypk@mail.ru

*The article presents the results of a comparative study of the clinical assessment of reparant, cytoprotector and immunocorrector of sodium deoxyribonucleate (Derinat) in the postoperative period of surgical treatment of patients with pulmonary tuberculosis. 37 patients of the main group received Derinat in addition to standard therapy in the postoperative period — 15 mg/ml intramuscular injection with 5 ml of solution, 5 injections per course. In the comparison group were observed 42 patients who did not receive Derinat. Clinical and laboratory parameters of patients in the postoperative period, the incidence of postoperative complications, relapse and recurrence of the disease in a prospective observation for 6-12 months were estimated. The inclusion of Derinat, solution for intramuscular injection of 15 mg/ml, in the treatment plan helped to reduce the number of complications in the early and deferred postoperative period, shorten the duration of hospitalization, step up the recovery of protein-synthetic function and reactivity of the organism, LII, parameters of hemo- and leukogram.*

**Key words:** *pulmonary tuberculosis, treatment, sodium deoxyribonucleate, Derinat, treatment efficacy.*

## Введение

В настоящее время во всем мире проблема туберкулеза рассматривается как одна из важнейших в медицинском и социальном плане в связи с высокими показателями заболеваемости, инвалидности и смертности населения. В значительном количестве стран мира, включая Россию, эпидемиологическая ситуация по туберкулезу расценивается как неблагоприятная. Ежегодно в мире туберкулез диагностируется примерно у 9 млн человек, а смертность от этого заболевания является одной из самых высоких среди всех инфекционных заболеваний [15].

Наибольшее беспокойство в этой связи вызывают случаи туберкулеза легких с лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза. В России в период с 2000 по 2012 гг. отмечено увеличение доли случаев туберкулеза с МЛУ в 8,6 раз до 16,8% [14]. По другим данным, у пациентов с впервые выявленным туберкулезом на случаи с МЛУ приходится 21,1%. Особенно высокий процент случаев с МЛУ, достигающий 38,7%, регистрируется у пациентов с рецидивом заболевания [9]. Несмотря на достаточное лекарственное обеспечение препаратами 1 и 2 ряда, в настоящее время эффективность терапии туберкулезом остается неудовлетворительной. В частности, прекращение бактериовыделения и закрытие полостей распада регистрируются только в 65 и 35,5% случаев соответственно [7]. Угроза прогрессирования и хронизации специфического процесса и, в итоге, неблагоприятного прогноза, делает хирургическое лечение важным и необходимым компонентом комплексной терапии больных туберкулезом легких [4, 5]. Этот метод позволяет моментально устранить основной очаг патологических изменений и снизить микробную нагрузку на организм. Современные достижения торакальной хирургии расширяют возможности оперативного лечения больных туберкулезом легких, однако используются недостаточно. С одной стороны, это связано с низким социальным статусом большого количества больных, «отрывом» их от терапии и наблюдения, отказами пациентов от хирургических методов лечения. С другой стороны, высокий процент осложнений оперативного лечения заставляет осторожно подходить к положительному решению этого вопроса у больных с хроническими, распространенными, остро прогрессирующими формами туберкулеза легких, а также сопутствующими заболеваниями (сахарный диабет, бронхиальная астма, вирусные гепатиты, язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки). По данным ряда авторов, среди больных, перенесших малые резекции легких, осложнения встречаются в 3,6-4,4% случаев, послеоперационная летальность — до 0,4%; а после пульмонэктомии — осложнения — в 30,9-41,2% случаев, а летальность — до 10,2% [4, 5]. Отдаленные результаты хирургического лечения у больных, перенесших экономные резекции легких,

бывают положительными в 87,8-92,3% случаев, а вот в группе пульмонэктомий только 10-12% больных могут считаться излеченными [1, 4, 5]. До 25% пациентов после пульмонэктомии остаются инвалидами из-за сохраняющихся бронхо-плевральных осложнений, а у 60-70% оперированных наблюдается прогрессирование туберкулезного процесса, часто сочетающееся с эмпиемой плевры и персистирующим бронхиальным свищем [1, 4, 5].

Поиск путей повышения результатов оперативного лечения идет в направлении как снижения количества послеоперационных осложнений, так и улучшения показателей отдаленных результатов, особенно в группе пациентов с большим объемом хирургического пособия. В многочисленных экспериментальных исследованиях показано, что патологический процесс при туберкулезе является комплексным и многофакторным и затрагивает практически все звенья иммунной системы, а эффективность терапии в значительной степени может определяться адекватностью процессов репарации ткани и заживления [16]. Выраженный дефицит пластического материала, связанный с катаболическими процессами в организме больного туберкулезом легких, существенно влияет на качественные и количественные показатели реактивности организма. Одним из возможных механизмов нарушения репаративных процессов является то, что при наличии хронического воспаления происходит угнетение фазы пролиферации, усиление апоптоза и создание условий для неполной репарации за счет фиброплазии и разрастания рубцовой ткани. При хирургической травме патологические процессы в организме больного еще больше усугубляются, в результате операционного стресса нарушается микроциркуляция, развиваются патологические реакции, сопровождающиеся гипоксией органов и тканей, накоплением недоокисленных и токсических продуктов обмена веществ. В этот период вероятен срыв адаптации и дальнейшее прогрессирование туберкулезного процесса даже в случае внешне благополучно проведенной операции. Активация процессов репарации и нормализация реактивности организма в раннем послеоперационном периоде видится перспективным направлением в снижении послеоперационных осложнений и, в конечном итоге, в улучшении общих результатов хирургического лечения. А усиление противоинфекционного иммунитета и полноценная иммунокоррекция являются одним из ключевых моментов для предотвращения дальнейшего прогрессирования специфического процесса или развития рецидивов заболевания у оперированных больных. Это возможно за счет интенсификации терапии в пред- и послеоперационный период с помощью использования препаратов с иммуномодулирующими, противовоспалительными и репаративными свойствами [2].



Исходя из вышеизложенного требования встает задача подбора в послеоперационном периоде хирургического лечения больных туберкулезом легких терапевтического средства, сочетающего в себе свойства иммунокорректора с выраженным репаративным эффектом.

В данном аспекте представляет интерес отечественный препарат природного происхождения Деринат, представляющий собой дезоксирибонуклеат натрия с молекулярной массой 270-500 кДа в стерильном водном растворе 0,9% натрия хлорид производства ЗАО «ФП «Техномедсервис» (Россия). Он относится сразу к двум фармакологическим группам: репаратант и иммунокорректор. Препарат стимулирует регенерацию и репаративные процессы, оказывает модулирующее действие на системный и локальный иммунитет, уменьшает выраженность воспалительных процессов. Экспериментально и клинически доказано, что Деринат обладает выраженной способностью ускорять процессы репарации тканей, проявляет иммуномодулирующие и цитопротективные свойства [8, 13, 14]. В настоящее время показана эффективность и безопасность применения Дерината при различных инфекционных и гнойно-воспалительных заболеваниях [6, 11]. Во фтизиатрии благоприятное действие Дерината продемонстрировано как в экспериментальных, так и в клинических исследованиях у пациентов с различными формами туберкулезного процесса. Так, по данным лабораторного исследования, введение препарата Деринат способствует уменьшению индекса поражения легочной ткани туберкулезным процессом, уменьшению выраженности специфического воспаления, смене экссудативного характера воспалительного процесса на продуктивный. Репаративные свойства Дерината могут способствовать также уменьшению выраженности фиброза в легочной ткани и определять более благоприятный функциональный исход комплексного лечения туберкулеза легких [3]. Репаративная активность препарата Деринат связана с его воздействием на макрофаги через TLR 9-рецепторы, что приводит к усилению ими секреции факторов, отвечающих за репарацию тканей. Наиболее вероятным механизмом влияния на регенерацию тканей макрофагами, является усиление синтеза ими фактора роста эндотелиоцитов (VEGF) и, следовательно, процесса неоангиогенеза. В некоторых работах показано высокое накопление VEGF-секретирующих макрофагов в зоне повреждения [18].

**Цель настоящего исследования** — изучить эффективность применения препарата Деринат, раствор для внутримышечного введения 15 мг/мл у пациентов после оперативного лечения по поводу туберкулеза легких по сравнению со стандартной терапией на основании клинико-лабораторных показателей, а также данных проспективного наблюдения за больными в течение 6 мес.

#### Материал и методы исследования

В исследование включено 79 пациентов, подвергшихся оперативному лечению по поводу легочного туберкулеза в 2014-2015 годах. Критериями включения были: возраст от 18 до 60 лет, наличие активного туберкулеза легких, информированное согласие пациентов на оперативное лечение. Критериями исключения были: возраст младше 18 и старше 60 лет, отказ пациентов от оперативного лечения, наличие злокачественных новообразований, участие в других клинических исследованиях.

Пациенты, включенные в это исследование методом случайной выборки, были разделены на 2 группы. Основную группу (ОГ) составили 37 больных (15 женщин и 22 мужчины) в возрасте  $38,08 \pm 11,2$  лет. Группу сравнения (ГС) составили 42 пациента (18 женщин и 24 мужчины) в возрасте  $35,85 \pm 9,8$  лет. Среди пациентов, включенных в исследование в ОГ, у 11 больных был диагностирован инфильтративный туберкулез, у 7 человек — туберкулома, у 9 — фиброзно-кавернозный туберкулез, и у 10 — кавернозный туберкулез. В ГС инфильтративный туберкулез был у 13 больных, туберкулома — у 6 человек, у 12 — фиброзно-кавернозный туберкулез, у 9 — кавернозный туберкулез. Распределение пациентов по форме туберкулезного процесса представлено в таблице 1.

В ОГ у 9 (24,3%) больных была выявлена лекарственная устойчивость (ЛУ) МБТ, в ГС у 13 (31%) пациентов была зарегистрирована ЛУ МБТ. Спектр ЛУ всех больных включал минимум 2 препарата (стрептомицин, рифампицин). В целом, по результатам бактериологического исследования мокроты, количество препаратов, к которым выявлена устойчивость, колебалось от двух до пяти. В зависимости от формы и распространенности патологического процесса пациентам проводилось соответствующее хирургическое лечение — сегментэктомия, резекция 2-3-х сегментов, комбинированная резекция 2-4-х сегментов, лобэктомия, торакопластика, пульмонэктомия. Распределение пациентов в зависимости от вида оперативного лечения представлено в таблице 2.

Все пациенты до момента оперативного лечения получали противотуберкулезное лечение соответственно стандартным режимам химиотерапии, рекомендованным Приказом «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в РФ» (Приказ МЗ РФ от 21.03.2003 №109 (ред. от 29.10.2009)). В ОГ 10 больных получали терапию по I режиму, 9 — по IIБ режиму, 9 — по III режиму, 8 — по IV режиму, 1 — по V режиму. В ГС 10 пациентов получали лечение по I режиму, 9 — по IIБ режиму, 10 — по III режиму, 12 — по IV режиму, 1 — по V режиму. Курс химиотерапии до операций составлял от 4 до 27 месяцев, в среднем — 9,8 месяцев.

В послеоперационном периоде в ОГ больным на 1-2 сутки после хирургического пособия дополнительно назначался препарат Деринат, раствор для внутримышечного введения 15 мг/мл. Способ применения препарата Деринат заключался во внутримышечном введении раствора по 5 мл (75 мг) 1 раз в сутки через 24 часа в течение 5 дней, 5 инъекций на курс.

Оценка эффективности терапии основывалась на данных динамики субъективных и объективных симптомов и результатов лабораторной диагностики. Для оценки эффективности включения препарата Деринат, раствор 15 мг/мл в стандартизированную схему терапии, оценивались следующие показатели: срок нормализации температуры тела; показатели гемограммы в 1 сутки после операции, через 7 дней, и через 1 месяц после операции; лейкоцитарный индекс интоксикации в 1 сутки, и через 7 дней после операции; биохимический анализ крови на 1-2 сутки после операции, через 7 дней, и через 1 месяц после выполнения оперативного вмешательства; продолжительность госпитализации; частота развития послеоперационных осложнений; частота обострений и рецидивов заболевания при проспективном наблюдении в течение 6 месяцев.

Таблица 1.

## Распределение больных по форме патологического процесса

Распределение больных по форме патологического процесса	Основная группа, n=37	Группа сравнения, n=42
Инфильтративный туберкулез	11 (29,7%)	13 (31%)
Туберкулома	7 (18,9%)	6 (14,3%)
Фиброзно-кавернозный туберкулез	9 (24,3%)	12 (28,6%)
Кавернозный туберкулез	10 (27,1%)	11 (26,2%)

Таблица 2.

## Распределение пациентов в зависимости от вида оперативного вмешательства

Название операции	Основная группа, n=37	Группа сравнения, n=42
Сегментэктомия	3 (8,1%)	4 (13,3%)
Резекция 1-2 сегментов	8 (21,6%)	7 (23,3%)
Комбинированная резекция	9 (24,3%)	6 (20%)
Лобэктомия	8 (21,6%)	7 (23,3%)
Торакопластика	7 (18,9%)	5 (16,7%)
Пулмонэктомия	2 (5,4%)	1 (3,3%)

## Результаты и обсуждение

Средняя продолжительность госпитализации после операции в ОГ и ГС составила соответственно  $103,95 \pm 23,4$  и  $117,6 \pm 31,5$  дней. Столь высокая продолжительность госпитализации была обусловлена, во-первых, стандартными для отделения сроками стационарного лечения после операции, во-вторых, значительной долей пациентов после массивных операций (лобэктомия, торакопластика, пулмонэктомия). Однако в группе сравнения сроки госпитализации были достоверно выше в среднем на 14 дней.

Интраоперационных осложнений не было в обеих группах. В послеоперационном периоде в ОГ также осложнений не зарегистрировано. В ГС у 1 (2,4%) пациента отмечено развитие осложнения в виде эмпиемы плевры, что потребовало дополнительных манипуляций, еще в одном случае (2,4%) отмечено замедленное расправление легкого. Данное осложнение было успешно устранено консервативно.

В ОГ отмечалась достаточно быстрая нормализация температуры тела в послеоперационном периоде, в среднем по группе — на  $2,9 \pm 3,1$  сутки. В ГС нормализация температуры тела произошла только на  $6,3 \pm 2,7$  сутки после проведения оперативного вмешательства.

При анализе показателей гемограммы в 1 сутки после оперативного лечения достоверных отличий в основной группе и группе сравнения не установлено. Уровень эритроцитов составил в ОГ —  $4,1 \pm 0,4 \times 10^{12}/л$ , а в ГС —  $3,9 \pm 0,3 \times 10^{12}/л$ ; уровень гемоглобина в ОГ —  $118,5 \pm 12,5$  г/л, в ГС —  $117,9 \pm 10,1$  г/л; уровень гематокрита в ОГ —  $33,5 \pm 1,9\%$  и в ГС —  $33,7 \pm 1,4\%$  соответственно. Снижение уровня гемоглобина ниже 119 г/л выявлено у 4 (10,8%) пациентов ОГ и 3 (7,1%) пациентов ГС. Через неделю уровень эритроцитов у пациентов в основной группе составил  $4,6 \pm 0,5 \times 10^{12}/л$ , уровень гемоглобина —  $127,6 \pm 9$  г/л, уровень гематокрита  $40,7 \pm 2,8\%$ . В ГС показатели красной крови были следующие: эритроциты —  $4,0 \pm 0,4 \times 10^{12}/л$ , уровень гемоглобина —  $116,4 \pm 8,6$  г/л, уровень гематокрита —  $33,8 \pm 1,6\%$  соответственно. Сравне-

ние данных гемограммы в основной группе и группе сравнения позволило выявить, что количество эритроцитов, уровень гемоглобина и гематокрита через неделю после оперативного лечения был достоверно выше у пациентов ОГ ( $p < 0,05$ ).

При сравнении показателей лейкограммы у пациентов исследуемых групп наблюдался умеренный нейтрофильный лейкоцитоз: в основной группе на уровне  $11,15 \pm 7,15 \times 10^9/л$ , в группе сравнения —  $10,9 \pm 6,8 \times 10^9/л$  соответственно ( $p < 0,05$ ). Однако через неделю после проведения операции в ОГ у всех пациентов зарегистрированы нормальные значения содержания лейкоцитов, лимфоцитов, нейтрофилов и моноцитов в периферической крови. В ГС у 6 (14,3%) пациентов сохранялся умеренный лейкоцитоз, лейкопения — у 3 (7,1%) пациентов.

Уровень общего белка и альбумина на вторые сутки после операции в обеих группах достоверно не различался и составил в ОГ  $61,5 \pm 9,5$  г/л и  $33,1 \pm 6,8$  г/л; а в ГС —  $63 \pm 9$  г/л и  $32,8 \pm 5,2$  г/л. Однако через неделю уровень общего белка и альбумина у пациентов ОГ составил  $73 \pm 7$  г/л и  $41,8 \pm 4,8$  г/л; а у больных ГС  $66 \pm 5$  г/л и  $35,3 \pm 5,2$  г/л соответственно ( $p < 0,05$ ).

При определении уровня трансаминаз в ОГ на 2 сутки наблюдения у 10 (27%) пациентов было выявлено незначительное увеличение активности АЛТ и/или АСТ (не превышающее в 2 раза верхний предел референтных значений). В ГС транзиторное повышение уровня трансаминаз выявлено у 12 больных (28,5%). Через неделю уровень трансаминаз оставался несколько повышенным у 1 (2,7%) больного из ОГ, и у 4 (9,5%) пациентов из ГС.

Для определения уровня процессов тканевой дегенерации и выраженности эндогенной интоксикации был рассчитан лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ), который определялся по формуле Я.Я. Кальфа-Калифа:

$$K = \frac{(4мц + 3ю + 2п + с)(пл + 1)}{(лимф + мон)(э + 1)}$$



**Таблица 3.**  
**Сравнительная характеристика основных гематологических показателей**

Показатели	Дни после операции	Основная группа, n=37	Группа сравнения, n=42
Эритроциты, $\cdot 10^{12}/л$	1	$4,1 \pm 0,4$	$3,9 \pm 0,3$
	7	$4,6 \pm 0,5$	$4,0 \pm 0,4$
	28	$4,65 \pm 0,5$	$4,3 \pm 0,35$
Гемоглобин, г/л	1	$118,5 \pm 12,5$	$117,9 \pm 10,1$
	7	$127,6 \pm 9$	$116,4 \pm 8,6$
	28	$131 \pm 11,9$	$125,6 \pm 10,3$
Гематокрит, %	1	$33,5 \pm 1,9$	$33,7 \pm 1,4$
	7	$40,7 \pm 2,8$	$33,8 \pm 1,6$
	28	$43,1 \pm 2,3$	$38,7 \pm 3,4$

Примечание:  $P \leq 0,05$

В первые сутки после операции показатель ЛИИ в группах достоверно не отличался и составил в основной группе  $4,7 \pm 0,63$  усл. единиц, а в ГС —  $4,4 \pm 0,59$  усл. единиц. Однако через неделю после оперативного лечения ЛИИ составил в ОГ  $2,89 \pm 0,41$  усл. единиц, а в ГС —  $4,42 \pm 0,33$  усл. единиц ( $p < 0,05$ ), что указывало на сохранение достаточно высоко уровня тканевой деградации в группе сравнения и снижение его в ОГ. По-видимому, это связано с выраженными репаративными свойствами исследуемого препарата Деринат.

При проспективном наблюдении за больными в течение 6 месяцев после проведенной операции ни в основной, ни в группе сравнения не было зафиксировано ни одного случая обострения заболевания. Однако для окончательного суждения об этом показателе пациенты обеих групп еще требуют дальнейшего наблюдения.

При оценке безопасности и переносимости применения препарата Деринат не было отмечено каких-либо побочных эффектов. Ни в одном случае терапия препаратом Деринат не была прекращена в связи с плохой переносимостью пациентами.

### Выводы

Роль хирургического лечения при туберкулезе легких в настоящее время возрастает. Расширение показаний к оперативному пособию у больных с распространенными, хроническими и остро-прогрессирующими процессами в легких должно идти по пути снижения процента послеоперационных осложнений и увеличения благоприятных исходов в отдаленном периоде.

1. В ходе исследования было показано, что Деринат, раствор для внутримышечного введения 15 мг/мл является безопасным препаратом, применение которого в послеоперационном периоде у больных, подвергшихся хирургическому лечению по поводу туберкулеза легких, способствует профилактике послеоперационных осложнений и улучшает исход заболевания.

2. Применение препарата Деринат, раствор 15 мг/мл на 1-2 сутки после оперативного лечения позволяет быстрее восстановить показатели белкового обмена, преодолеть послеоперационную анемию, восстановить реактивность организма.

3. Полученные результаты демонстрируют высокую клиническую эффективность и безопасность применения дезоксирибонуклеата натрия (Деринат) в комплексном лечении больных туберкулезом легких и позволяют рекомендовать его к широкому использованию во фтизиатрической практике.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Гарифуллин З.Р., Аминев Х.К. Отдаленные результаты хирургического лечения больных лекарственно-устойчивым туберкулезом легких // Казанский медицинский журнал. — 2009. — №5. — С. 695-699.
2. Лазаренко Л.Л. Антиоксиданты и иммуностимуляторы в терапии больных туберкулезом легких // Врач. — 2005. — №9. — С. 66-67.
3. Мордык А.В., Иванова О.Г., Нагибина Л.А. и соавт. Применение иммуностимулятора в комплексном лечении деструктивного инфильтративного туберкулеза // Туберкулез и болезни легких. — 2015. — №10. — С. 69-75.
4. Мотус И.Я., Скорняков С.Н., Голубев Д.Н. и др. Хирургическое лечение туберкулеза легких: проблемы, результаты, перспективы // Вестник Уральской академической науки. — 2009. — №3 (26). — С. 103-106.
5. Отс О.Н., Агацев Т.В., Перельман М.И. Хирургическое лечение туберкулеза легких при устойчивости микобактерий к химиопрепаратам // Сеченовский вестник. — 2012. — №2 (8). — С. 15-23.
6. Пикуза О.И., Галимова Л.Ф., Самороднова Е.А., Агафонова Е.В. Особенности местного иммунитета при острых бронхитах и пневмониях у детей и методы их коррекции // Практическая медицина. — 2010. — №6 (45). — С. 133-136.
7. Ресурсы и деятельность противотуберкулезных учреждений. Основные экономические показатели за 2008-2010 годы (Статистические материалы). — М., 2011. — 156 с.
8. Серебряная Н.Б., Корнева Е.А. (ред.). Отечественные препараты из природной ДНК Деринат, Ферровир. Научная информация для специалистов и практических врачей. — Тверь: ООО «Издательство Трида», 2009. — 48 с.
9. Стерликов С.А. Отраслевые показатели противотуберкулезной работы в 2011-2012 гг. — М., 2013. — 48 с.
10. Стрелис А.К., Стрелис А.А., Анастасов О.В. с соавт. Эффективность хирургического лечения туберкулеза легких с множественной лекарственной устойчивостью в условиях программы Dots-plus // Бюллетень сибирской медицины. — 2009. — №1. — С. 85-91.
11. Тищенко М.С., Игнатьев В.Н., Грузинцева С.Ф., Мамыкина В.М. Применение препаратов на основе природной ДНК — Дерината и Ферровира в лечении инфекционной патологии // Мир фармации и медицины. — 2006. — №41 (108). — С. 20-21.
12. Федянина Л.Н., Беседнова Н.Н., Эпштейн Л.М. и соавт. Лекарственные препараты и БАД к пище на основе нуклеиновых кислот различного происхождения // Тихоокеанский медицинский журнал. — 2007. — №4. — С. 9-12.
13. Филатов О.Ю., Кашаева О.В., Бугримов Д.Ю. и др. Морфофизиологические принципы иммунологического действия ДНК эукариот // Российский иммунологический журнал. — 2013. — Т. 7 (16), №4.



14. Шилова М.В. Взгляд на эпидемическую ситуацию с туберкулезом в Российской Федерации (в современных социально-экономических условиях) // Russian electronic journal of radiology. — 2014. — №1. — С. 34-41.

15. Glaziou P, Falzon D., Floyd K., Raviglione M. Global epidemiology of tuberculosis // Semin Respir. Crit. Care Med. — 2013. — Vol. 34 (1). — P. 3-16.

16. Шилова М.В. Взгляд на эпидемическую ситуацию с туберкулезом в Российской Федерации (в современных социально-экономических условиях) // Russian electronic journal of radiology. — 2014. — №1. — С. 34-41.

17. Philips J.A., Ernst J.D. Tuberculosis Pathogenesis and Immunity // Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease. — 2012. — Vol. 7. — P. 353-84.

18. Sato T., Yamamoto M., Shimosato T., Klinman D.M. Accelerated wound healing mediated by activation of Toll-like receptor 9 // Wound Repair Regen. — 2010. — Nov-Dec. — 18 (6). — P. 586-93.

19. Sulis G., Roggi A., Matteelli A., Raviglione M.C. Tuberculosis: epidemiology and control // Mediterr J. Hematol. Infect. Dis. — 2014. — Vol. 6 (1). — P. 2014070.



УДК 615.035.1:612.017.1

**Е.А. ЛАТЫШЕВА, Т.В. ЛАТЫШЕВА, И.А. МАРТЫНОВА**

ГНЦ ФГБУ Институт иммунологии ФМБА России, 115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24

## Оценка эффективности и безопасности препарата иммуноглобулина для внутривенного введения И.Г. Вена у пациентов с преимущественным нарушением синтеза антител

**Латышева Елена Александровна** — кандидат медицинских наук, доцент, научный сотрудник, тел. (499) 612-77-73

**Латышева Татьяна Васильевна** — доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделениями иммунопатологии взрослых и реанимации и интенсивной терапии, тел. (499) 617-80-85, e-mail: tv.latysheva@nrcii.ru

**Мартынова Ирина Александровна** — врач-ординатор

Заместительная иммунотерапия иммуноглобулинами для внутривенного введения (ВВИГ) уже более 60 лет успешно применяется для терапии первичных иммунодефицитов (ПИД). За это время был сделан огромный шаг вперед в технологии очистки и производства препаратов. Кроме того эффективность терапии ВВИГ была доказана и для ряда других заболеваний, список которых неуклонно расширяется. В связи с этим на фармацевтическом рынке появляются новые ВВИГ, отличающиеся по составу, технологии производства и, как следствие, по безопасности, скорости введения, эффективности. Новым препаратом, недавно представленным ВВИГ на российском рынке, является препарат И.Г. Вена, уже доказавший свою безопасность и эффективность за рубежом. В данной статье представлены данные о собственном опыте использования препарата И.Г. Вена на базе отделения иммунопатологии взрослых клиники Института иммунологии.

**Ключевые слова:** первичный иммунодефицит, заместительная иммунотерапия, иммуноглобулины для внутривенного введения.

**E.A. LATYSHEVA, T.V. LATYSHEVA, I.A. MARTYNOVA**

NRC Institute of Immunology FMBA of Russia, 24 Kashirskoye shosse, Moscow, Russian Federation, 115478

## Evaluation of efficacy and safety of intravenous immunoglobulin IG Vena in patients with predominant antibody synthesis deficiencies

**Latysheva E.A.** — Cand. Med. Sc., Associate Professor, researcher, tel. (499) 612-77-73

**Latysheva T.V.** — D. Med. Sc., Professor, Head of the Department of Immunopathology of Adults and the Department of Reanimation and Intense Therapy, tel. (499) 617-80-85, e-mail: tv.latysheva@nrcii.ru

**Martynova I.A.** — resident

Replacement immunotherapy with intravenous immunoglobulin (IVIG) has been used successfully for the treatment of primary immunodeficiency (PID) for over 60 years. During this time, a huge step forward was made in purification and manufacturing methods. In addition, IVIG therapy has been approved for a huge number of other diseases and this number is steadily expanding causing an appearance of new IVIG on the pharmaceutical market. These drugs vary in composition, manufacturing technology and, as a consequence, in safety, administration rate, and efficacy. The new IVIG was recently introduced on the Russian market — IG Vena. It has already proved its safety and efficacy abroad. The article presents the experience of using IG Vena in adults with PID at the Immunopathology Department of the Institute of Immunology FMBA Russia.

**Key words:** primary immunodeficiency, replacement immunotherapy, intravenous immunoglobulins.

### Введение

ПИД — это врожденные нарушения иммунной системы, связанные с генетическим дефектом одного или нескольких механизмов иммунной защиты [1, 2]. Несмотря на то, что эта группа заболеваний характеризуется как редкая, истинная ее распространенность на сегодняшний день остается неясной. По оценке зарубежных исследований до 6 миллионов человек во всем мире могут быть больны ПИД [3]. По данным клиники Института иммунологии за последние 10 лет количество курируемых пациентов с ПИД выросло в 10 раз (подобные наблюдения отмечаются и во всем мире). Такая тенденция привела к росту потребности в ВВИГ, заместительная терапия которыми является основным методом лечения для многих форм ПИД, в первую очередь, с нарушением гуморального звена иммунитета (общая вариабельная иммунная недостаточность, агаммаглобулинемия, гипер-IgM синдром, дефицит субклассов IgG), а также некоторых форм комбинированных иммунодефицитов (тяжелая комбинированная иммунная недостаточность, синдром Вискотта — Олдрича, синдром Ниймиген, гипер IgE и т.д.) [1, 4]. ВВИГ — это препарат крови, который получают из плазмы более, чем 1000 доноров, состоящий из иммуноглобулина G (IgG) >95% [4, 5]. Главной задачей заместительной иммунотерапии ВВИГ является достижение контроля над инфекционными процессами. В качестве «суррогатного» маркера используется претрансфузионный уровень IgG, целевым значением которого является показатель не менее 800 мг/дл. Для заместительной терапии ВВИГ используются в дозе 0,4–0,6 г/кг массы тела с интервалом 3–4 недели. При отсутствии удовлетворительного эффекта возможно либо увеличить дозу вводимого препарата, либо изменить кратность введения [6, 7]. По данным клинических исследований последних лет отмечено, что положительный эффект от заместительной иммунотерапии не ограничивается банальным переливанием донорских IgG пациенту, предполагается, что иммуноглобулины оказывают также иммуномодулирующий эффект, вступая во взаимодействие с иммунной системой, вовлекая все ее компоненты [8–10]. Так, например, заместительная иммунотерапия ВВИГ оказывает стимулирующее воздействие на синтез изначально сниженных у пациентов с общей вариабельной иммунной недостаточностью (ОВИН) реактивных форм кислорода полиморфно-ядерными лейкоцитами и моноцитами [9]. У пациентов с ОВИН и X-сцепленной агаммаглобулинемией нарушенная дифференцировка дендритных клеток из моноцитов может быть восстановлена при регулярной заместительной иммунотерапии ВВИГ [9, 10]. Кроме того ВВИГ, в ряде случаев, могут нормализовать изначально сниженный уровень CD4+ клеток у пациентов с ОВИН [9]. Предполагается также, что иммуноглобулины могут частично восстанавливать пролиферацию В-клеток и синтез иммуноглобулинов [10]. Однако точный механизм этих взаимодействий на сегодняшний день остается до конца неясными, в большинстве случаев получаемые данные основываются на экспериментах *in vitro* и нередко противоречат друг другу [9].

Первый шаг в развитии индустрии по производству иммуноглобулинов для заместительной терапии был сделан в 50-х годах XX столетия Е. J. Kohn, который изобрел метод спиртового фракционирования плазмы крови человека, что дало возможность для выделения гамма-фракции иммуноглобулинов.

В 1952 году О. Bruton не только впервые диагностировал X-сцепленную агаммаглобулинемию, но и провел первый в истории курс заместительной иммунотерапии. Первыми препаратами иммуноглобулинов, применяемыми для заместительной иммунотерапии были иммуноглобулины для внутримышечного введения (ИГВМ). До 80-х годов XX века ИГВМ имели широкое применение и оставались единственным доступным препаратом для заместительной иммунотерапии у пациентов с ПИД, несмотря на высокий уровень инактивации в месте введения, низкий уровень попадания в кровоток, а также невозможность введения больших объемов, позволяющих достичь целевых доз. Попытки их введения внутривенно приводили к развитию выраженных побочных эффектов (озноб, лихорадка, ДВС синдром). Следующей ступенью развития заместительной терапии стало применение нативной плазмы. Однако данный метод также имел ряд недостатков: ограниченный репертуар АТ, обусловленный получением препарата из плазмы одного донора, высокий риск трансмиссии вирусных инфекций [4, 11–13].

Новым витком в медицине стало появление в 70–80-х годах XX века технологий, позволяющих производить иммуноглобулины для внутривенного введения (ВВИГ), эффективные для заместительной иммунотерапии, в промышленных масштабах. С этого времени методики производства иммуноглобулинов неуклонно развивались в поисках наиболее безопасных стабилизаторов, увеличения вирусобезопасности, уменьшения риска побочных эффектов, улучшения насыщаемости, сокращения времени пребывания пациента в стационаре [11–13]. Кроме того иммуноглобулины зарекомендовали себя как препараты первой линии в лечении и других нозологий в гематологии, онкологии, неврологии, ревматологии [14].

Особую роль иммуноглобулинов для заместительной иммунотерапии подчеркивает то, что уже в 1957 году Британское министерство здравоохранения, признав неоспоримую эффективность заместительной иммунотерапии иммуноглобулинами у пациентов с ПИД, сформулировало первые акты об их использовании для ведения этой нозологии, среди них было и положение о нецелесообразности проведения исследований с плацебо-контролем. А в 2007 году ВВИГ были внесены Всемирной организацией здравоохранения список жизненно необходимых препаратов для детей и взрослых. ВОЗ также были сформулированы основные критерии безопасности для ВВИГ [4, 15, 16].

ВВИГ не являются дженериками, так как они отличаются технологией производства, популяцией доноров и формой выпуска. Технология производства приводит к различиям препаратов по концентрации и целостности молекулы IgG, концентрации IgA, уровню pH, стабилизаторам, наличию димеров и другим характеристикам, которые могут обуславливать возникновение нежелательных явлений во время применения ВВИГ (от незначительных — лихорадка, озноб, головная боль, тошнота, боль в суставах, головокружение, до серьезных — анафилактические реакции, гемолиз, тромбоэмболические осложнения и др.) [11, 15]. В ряде случаев наличие коморбидных состояний у пациентов с ПИД делает необходимым более персонализированный подход при назначении ВВИГ. У пациентов с повышенным риском развития почечной недостаточности (сахарный диабет, употребление нефротоксичных



препаратов, заболевания почек, парапротеинемия, сепсис) не рекомендовано использование ВВИГ, имеющих повышенную осмолярность, а также содержащих сахара (в частности, сахарозу), следует отдавать предпочтение препаратам с наименьшим содержанием натрия. Необходимо помнить и о редких метаболических нарушениях [4, 17, 18]. Так, ВВИГ, содержащие сорбитол, не могут быть назначены пациентам с наследственной непереносимостью фруктозы из-за высокого риска развития тяжелой печеночной недостаточности. ВВИГ, для приготовления которых были использованы L-пролин и L-изолейцин, не должны применяться у пациентов с гиперпролиемией и лейцинозом. Предпочтительно использование ВВИГ с нейтральным значением pH [4]. Немаловажным свойством препаратов ВВИГ является концентрация IgA, так как наличие у некоторых пациентов антител к IgA может привести к развитию анафилактических реакций [15, 18].

В связи с появлением с 2014 года на российском рынке нового препарата ВВИГ И.Г. Вена на базе отделения иммунопатологии взрослых клиники Института иммунологии было проведено его исследование.

### Материалы и методы

**Целью исследования** было оценка эффективности и безопасности препарата И.Г. Вена в рутинной клинической практике. В исследование было включено 19 пациентов с ПИД: 17 — с ОВИН, 1 — с гипер-IgM-синдромом и 1 — с X-сцепленной агаммаглобулинемией, из них 8 мужского пола, 11 — женского. Средний возраст пациентов составил 43 года (от 23 до 80 лет). 15 человек до включения в исследование не получали заместительную терапию или получали терапию ВВИГ нерегулярно, в неадекватной дозе; 4 пациента — получали регулярную терапию ВВИГ (отличного от исследуемого препарата) в адекватной дозе. Исследование завершили 18 из 19 пациентов (1 пациент досрочно завершил исследование по личным причинам, не связанным с развитием нежелательных явлений на фоне проведения заместительной терапии ВВИГ препаратом И.Г. Вена). Более подробные данные о пациентах представлены в таблице 1. 18 пациентов, закончивших исследование, получили 6 введений препарата И.Г. Вена с интервалом введения в 28 дней (+/-3 дня) в 2-3 дня. Подбор дозы проис-

**Таблица 1.**

**Общие данные о пациентах, включенных в исследование и о дозах вводимого препарата.**

№	ФИО	Возраст (лет)	Пол	Диагноз	Вес	Доза ВВИГ (г)	Доза ВВИГ г/кг м.т.	Заместительная иммунотерапии
1	В.И.А.	37	ж	ОВИН	72	30	0,42	Нерегулярно, не в адекватной дозе
2	Б.Н.В.	49	ж	ОВИН	76	30	0,39	Ранее не проводилась
3	Б.Н.И.	60	ж	ОВИН	76	30	0,39	Ранее не проводилась
4	К.Д.К.	28	ж	гипер-IgM синдром	74	30	0,4	Регулярно в адекватной дозе
5	С.Р.К.	61	ж	ОВИН	76	30	0,39	Ранее не проводилась
6	П.Н.М.	31	ж	ОВИН	52	25	0,48	Ранее не проводилась
7	К.Д.А.	34	м	ОВИН	63	25	0,4	Регулярно в адекватной дозе
8	П.В.В.	25	м	синдром Вискотта-Олдрича	62	25	0,4	Нерегулярно, не в адекватной дозе
9	В.И.М.	26	м	X-сцепленная агаммаглобулинемия	65	25	0,38	Регулярно в адекватной дозе
10	Р.В.В.	43	ж	ОВИН	52	25	0,48	Ранее не проводилась
11	П.А.П.	38	м	ОВИН	76	30	0,39	Ранее не проводилась
12	К.М.М.	34	ж	ОВИН	76	30	0,39	Ранее не проводилась
13	Б.В.М.	80	ж	ОВИН	60	25	0,42	Ранее не проводилась
14	Х.З.А.	69	ж	ОВИН	74	30	0,4	Ранее не проводилась
15	С.Д.В.	43	м	ОВИН	62	25	0,4	Ранее не проводилась
16	К.Н.А.	41	м	ОВИН	102	40	0,39	Ранее не проводилась
17	Л.А.В.	23	м	ОВИН	75	30	0,4	Регулярно в адекватной дозе
18	М.Т.Е.	58	ж	ОВИН	76	30	0,39	Ранее не проводилась
19	И.В.В.	37	м	ОВИН	64	25	0,39	Нерегулярно, не в адекватной дозе

ходил из расчета 0,4 г/кг массы тела. В таблице 1 представлены данные о дозах вводимого препарата для каждого пациента.

Результаты

Во время каждого визита проводилась оценка эффективности и безопасности проводимой терапии (учет нежелательных явлений (НЯ), наличия клинически значимых инфекций, лабораторные тесты: общий анализ крови (до и после введения), общий анализ мочи (до и после введения), биохимический анализ крови, а так же уровень насыщения — претрансфузионный и посттрансфузионный уровень IgG).

В оценку безопасности включены все пациенты, получившие хотя бы одно введение препарата И.Г. Вена, в оценку эффективности — 18, без учета пациента, выбывшего из исследования после первого визита.

За время наблюдения И.Г. Вена показал высокий профиль безопасности. При динамическом исследовании клинического анализа крови, общего анализа мочи, биохимического анализа крови су-

щественных отклонений выявлено не было. Одним из положительных качеств И.Г. Вена было и то, что при введении всей дозы препарата (до 30 г) в один день (у 16 пациентов), не было отмечено ухудшение переносимости препарата, что позволяло нам значительно сократить срок пребывания больных в стационаре. У 3 из 19 пациентов (пациенты 004, 006, 012) в процессе исследования были зафиксированы НЯ (пастозность лица, крапивница, головокружение). Все НЯ были отнесены к легким и не привели к исключению пациентов из исследования. Оценка эффективности препарата И.Г. Вена проводилась у всех пациентов, включенных в исследование, получивших как минимум 3 введения препарата, то есть у 18 из 19 пациентов. Пациенты были разделены на 2 группы: пациенты, получавшие регулярную заместительную терапию до включения в исследование, и пациенты, впервые получающие терапию ВВИГ или получавшие ее нерегулярно (табл. 2).

В обеих группах препарат И.Г. Вена продемонстрировал хорошую насыщающую способность, что

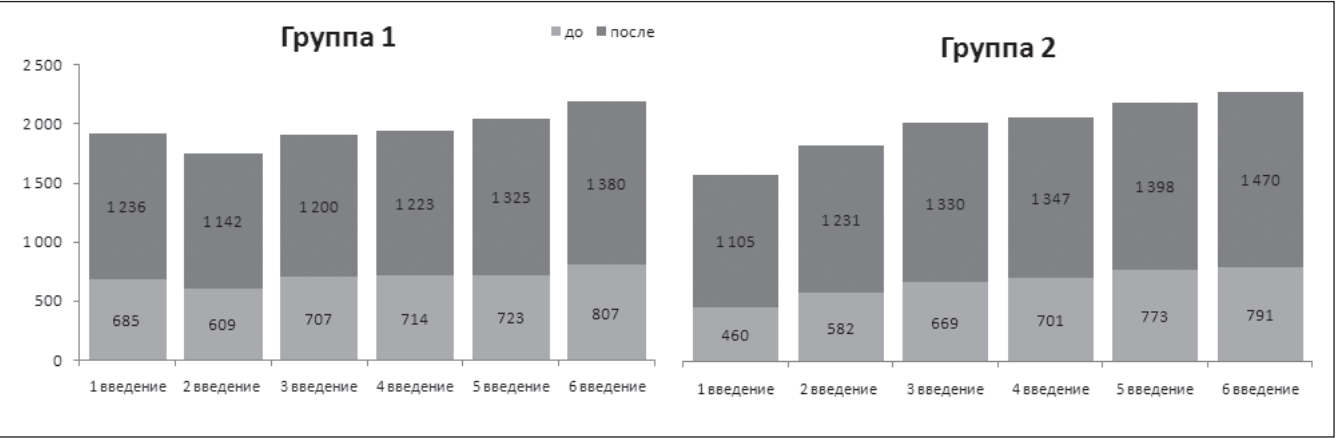
Таблица 2. Группы пациентов по оценки эффективности ВВИГ И.Г. Вена

	Заместительная иммунотерапия ВВИГ	Пациенты, вошедшие в группу	Всего пациентов в группе
1 группа	Проводилась до исследования регулярно и в адекватной дозе	004, 007, 009, 017	4
2 группа	Ранее не проводилась или проводилась не регулярно и/или в неадекватной дозе	001, 003, 005, 006, 008, 010, 011, 012, 013, 014, 015, 016, 018, 019	14

Таблица 3. Сравнение двух групп по минимальным, максимальным и средним показателям до начала терапии и после окончания всего курса терапии

	1 группа		2 группа	
	До начала терапии	После окончания терапии	До начала терапии	После окончания терапии
Минимальное значение IgG (мг/дл)	369	1210	98	673
Максимальное значение IgG (мг/дл)	971	1570	966	1810
Среднее значение IgG (мг/дл)	685	1380	460	1470

Рисунок 1. Динамика среднего показателя претрансфузионного и посттрансфузионного уровня IgG в 2-х группах



выражается в достижении целевого значения IgG после введения препарата, и эффективное поддержание его до следующего введения (рис. 1).

Сравнение двух групп показало, что среднее значение IgG до начала терапии в группе 2 меньше чем в группе 1 более чем на 200 мг/дл, однако в группе 2 в среднем была отмечена лучшая насыщаемость, чем в 1 группе (табл. 3).

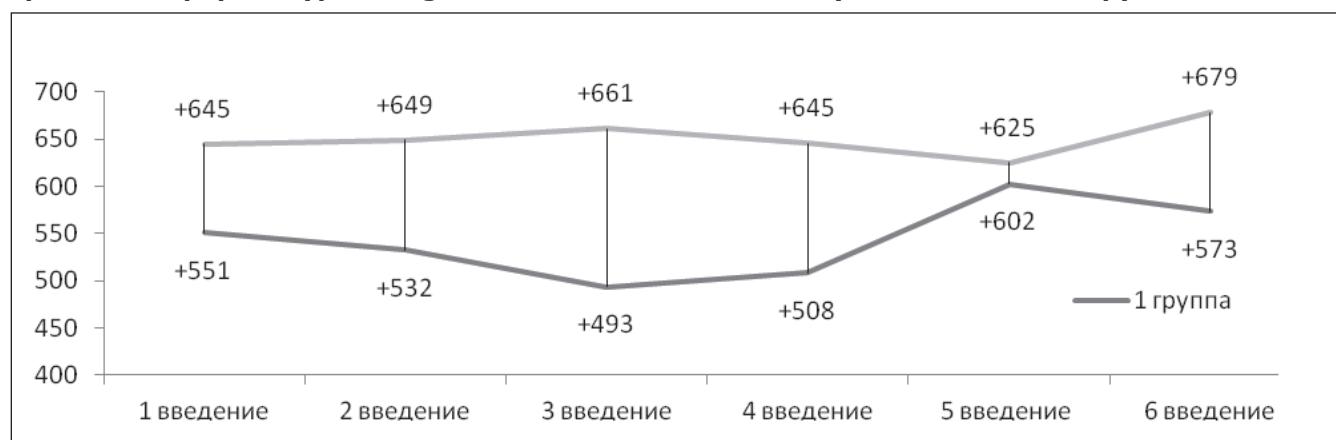
Более высокие показатели насыщаемости во 2 группе прослеживались и в течение всего периода исследования: анализ показателей уровня IgG

в двух группах показала, что прирост IgG после введения во второй группе достоверно выше, чем в первой в среднем на 100 мг/дл ( $p < 0,01$ ) (рис. 2). Кроме того, во второй группе наблюдалась тенденция к увеличению уровня претрансфузионного и посттрансфузионного уровня IgG от 1-го к 6-му переливанию. Выявленные изменения характеризуют хорошую насыщающую способность препарата И.Г. Вена.

Оценка эффективности заместительной терапии препарата И.Г. Вена была также проведена путем

**Рисунок 2.**

**Сравнение прироста уровня IgG после введения И.Г. Вена у пациентов в 2-х группах**



**Таблица 4.**

**Сравнение количества клинически значимых эпизодов инфекционных заболеваний за 6 месяцев до начала исследования и за период исследования**

№	ФИО	Количество эпизодов клинически значимых инфекций за 6 месяцев до исследования	Количество эпизодов клинически значимых инфекций за период исследования	Группа пациентов
004	К.Д.К.	4	0	1
007	К.Д.А.	2	0	
009	В.И.М.	2	0	
017	Л.А.В.	1	0	
001	В.И.А.	3	1	2
003	Б.Н.И.	5	2	
005	С.Р.К.	2	1	
006	П.Н.М.	3	1	
008	П.В.В.	3	0	
010	Р.В.В.	2	0	
011	П.А.П.	5	0	
012	К.М.М.	3	2	
013	Б.В.М.	2	0	
014	Х.З.А.	3	1	
015	С.Д.В.	3	1	
016	К.Н.А.	4	2	
018	М.Т.Е.	2	0	
019	И.В.В.	1	1	

сравнения количества клинически значимых эпизодов инфекционных заболеваний за 6 месяцев до начала исследования и за период исследования. Данные сравнения представлены в таблице 4. Анализ данных показал, что частота клинически значимых эпизодов инфекции у пациентов, включенных в исследование, за время лечения достоверно снизилась ( $p < 0,01$  — всех пациентов), достоверных отличий между двумя группами не получено.

У пациентов, которые ранее получали в качестве заместительной терапии другие препараты ВВИГ, не наблюдалось ухудшение со стороны клинических и лабораторных показателей. Смена препарата не привела к активизации инфекционных процессов, снижения уровня IgG, а также к проявлению побочных эффектов (головная боль, лихорадка, головокружение, боль в пояснице и т.п.), которые часто наблюдаются при переходе с одного препарата на другой.

Кроме того в процессе исследования на фоне регулярной заместительной иммунотерапии препаратом И.Г. Вена у одной из пациенток удалось добиться стойкой ремиссии хронической рецидивирующей крапивницы с полной отменой антигистаминных препаратов и системных глюкокортикостероидов, которые пациентка получала до начала клинического исследования по поводу данного заболевания.

### Заключение

Новый препарат ВВИГ И.Г. Вена, недавно появившейся на российском рынке, соответствует критериям безопасности для иммуноглобулинов, установленным ВОЗ. В качестве стабилизатора для его изготовления используется мальтоза. Препарат характеризуется физиологической осмолярностью, низким уровнем IgA ( $< 0,05$  мг/дл). Высокая вирусобезопасность достигается многоэтапным процессом обработки и проверки каждой пробы донорской плазмы по отдельности и всей плазмы [19]. За рубежом уже накоплен достаточно большой положительный опыт использования препарата в клинической практике. В проведенном исследовании на базе клиники Института иммунологии препарат статистически достоверно доказал свою эффективность и безопасность как лабораторно, так и клинически.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Ильина Н.И., Латышева Т.В., Сетдикова Н.Х. и др. Ведение больных с первичным иммунодефицитом в акушерстве: Методические рекомендации для врачей / Под ред. Р.М. Хаитов и Г.Т. Сухих. — М.: Фармус принт медиа, 2012.

2. Хаитов Р.М., Ильина Н.И. Аллергология и иммунология: на-

циональное руководство, краткое издание. — М.: Гэотар-медия, 2013. — С. 152-155.

3. Bousfiha A.A., Jeddane L., Ailal F. et al. Primary immunodeficiency diseases worldwide: more common than generally thought // *J. Clin. Immunol.* — 2013. — Jan. — 33 (1). — P. 1-7.

4. Dellepiane R.M., Pavesi Paola, Beilis Lorena et al. Tolerability of intravenous immunoglobulins: focus on adverse reactions // *Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica.* — 2010. — Vol. XXIV, №6. — P. 1-11.

5. Anderson D., Ali K., Blanchette V. et al. Guidelines on the Use of Intravenous Immune Globulin for Hematologic Conditions // *Transfusion Medicine Reviews.* — 2007. — Vol. 21, №2. — Suppl 1 (April). — P. S9-S56.

6. AAAAI Position Paper: Use of IGIV — January 2005 <http://www.aaaai.org/Aaaai/media/MediaLibrary/PDF%20Documents/Practice%20and%20Parameters/IGIV-2005.pdf>.

7. Латышева Е.А., Мясникова Т.Н., Латышева Т.В. и др. Клиническая иммунология и аллергология: Федеральные клинические рекомендации / Под ред. Р.М. Хаитова и Н.И. Ильиной. — М.: Фармус Принт Медиа, 2015.

8. Латышева Е.А., Сетдикова Н.Х., Латышева Т.В. Некоторые аспекты ведения больных первичными иммунодефицитами с нарушением синтеза иммуноглобулинов. Собственные данные об использовании 10% препарата иммуноглобулинов G гамунакс // *Российский аллергологический журнал.* — 2012. — №3. — С. 49-57.

9. Paquin-Proulx D. and Sandberg J.K. Persistent Immune Activation in CVID and the Role of IVIg in Its Suppression // *Front Immunol.* — 2014. — 5. — P. 637. Published online 2014 Dec 16.

10. Kaveri S.V., Maddur M.S., Hegde P. et al. Intravenous immunoglobulins in immunodeficiencies: more than mere replacement therapy // *Clin. Exp. Immunol.* — 2011. — June. — 164 (Suppl 2). — P. 2-5.

11. Кондратенко И.В., Заплатников А.Л., Бологов А.А. Внутривенные иммуноглобулины: что и когда? // *Детская больница.* — 2010. — №4.

12. Латышева Е.А., Латышева Т.В. Применение внутривенных иммуноглобулинов в клинической практике // *Педиатрическая фармакология.* — 2013. — Т. 10, №1. — С. 26-30.

13. Киргизов К.И., Шаманская Т.В., Пристанкова Е.А. и др. Применение внутривенных иммуноглобулинов в детской гематологии-онкологии и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток: свойства и показания — опыт федеральных центров // *Российский журнал детской гематологии и онкологии (РЖДГиО).* — 2014. — 3. — С. 44-50.

14. Clinical Guidelines for immunoglobulin use second edition. <http://www.ivig.nhs.uk/documents/Clinical%20Guidelines%20SECOND%20EDITION.pdf>

15. Киргизов К.И., Скоробогатова Е.В. Внутривенные иммуноглобулины: применение физиологических растворов способно улучшить результаты терапии // *Российский журнал детской гематологии и онкологии (РЖДГиО).* — 2015. — 2 (2). — С. 77-83.

16. WHO Model list of Essential Medicines, March 2007. <http://who.int/medicines/publications/EML15.pdf>

17. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Renal insufficiency and failure associated with immune globulin intravenous therapy — United States, 1985-1998 // *Morb Mortal Weekly Rep.* — 1999. — 48 (24). — 518. — 518i.

18. Латышева Т.В. Внутривенные иммуноглобулины (ВВИГ, IVIG) в клинической практике: Пособие для врачей. — М.: Экон-Информ, 2009.

19. I.G.VEN: summary of product characteristics, 2013.

20. Soresina A. et al. Terapia con immunoglobuline per via endovenosa: studio prospettico multicentrico di sorveglianza degli effetti collaterali // *Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica.* — 2007. — 5. — P. 37-45.



УДК 616-056.3

А.М. МАРЧЕНКО

# Перчатки из натурального латекса

Марченко А.М. — клинический консультант компании Анселл по России и СНГ

А.М. MARCHENKO

## Gloves of natural latex

Marchenko A.M. – clinical consultant of Ansell company in Russia and CIS countries

**Нежелательные реакции, связанные с использованием медицинских перчаток из натурального латекса.** В последние 2 десятилетия во всех странах мира регистрируется высокая распространенность латексной аллергии. В Европе впервые заболевание было описано в 1979 г., хотя отдельные его случаи регистрировались и раньше. Однако проблема индивидуальной непереносимости изделий из латекса обострилась после 1987 г., когда Международный центр по контролю и профилактике заболеваемости выпустил инструкции об обязательном использовании хирургических перчаток для предупреждения распространения среди медицинского персонала вируса иммунодефицита человека (ВИЧ). По данным Американского колледжа аллергии, астмы и иммунологии, латекс содержит более 4000 медицинских изделий и более 40 000 товаров широкого потребления, в том числе бандажи, спортивное снаряжение, одежда из лайкры, средства для контрацепции, бытовые резиновые перчатки, латексные детские игрушки, соски, воздушные шары, обратная сторона ковров и пр.

Латекс — это природный каучук, который получают из млечного сока каучукового дерева (*Hevea Brasiliensis*). Он широко используется в производстве резиновых изделий бытового, медицинского и технического назначения. В состав латекса входят до 250 высокомолекулярных белков, значительная часть которых (не менее 20) способна индуцировать IgE-опосредованные реакции. Международный союз иммунологических обществ утвердил номенклатуру латексных аллергенов, или гевеинов от Hev b1 до Hev b13. Но из этих 13 опасных белков наиболее опасных — всего 4 (Hev b 1, 3, 5 and 6.02), именно присутствие этих белков в латексных продуктах может привести к анафилактическому шоку. Таким образом, можно сделать следующий вывод: многие производители латексной продукции для того, чтобы определить количество аллергенов, используют метод «Lowry тест» (ASTMD5712), этот метод определяет только общее количество белков, данная информация мало информативна, так как перчатка может содержать много белков, но при этом не содержать опасные аллергены — 4 (Hev b 1, 3, 5 and 6.02). Или перчатка, пройдя метод «Lowry тест» (ASTMD5712), может позиционироваться как «чистая», так как содержание общего белка может быть минимальным, но в этом минимальном содержании могут присутствовать «опасные» или «мажорные» аллергены 4 (Hev b 1, 3, 5 and 6.02). Исходя из этого, можно сделать такой вывод: перед

тем как закупать латексную продукцию, перчатки, необходимо запросить у производителя результаты Fitkit тестирования, так как только этот тест обладает высокочувствительностью (0,15 мкг/г) и высокой специфичностью и определяет только «опасные» или «мажорные» аллергены (Hev b 1, 3, 5 and 6.02). Если производитель имеет заключение Fitkit теста, и оно указывает на то, что «опасных» аллергенов (Hev b 1, 3, 5 and 6.02) не обнаружено, значит смело можно работать в латексных перчатках и не бояться, что они вызовут смертельную аллергическую реакцию.

Аллергические реакции на латекс протекают по немедленному, замедленному или смешанному типам. В связи с этим клинические проявления латексной аллергии могут развиваться в срок от нескольких секунд до 24-48 ч. после контакта с латексом и характеризуются разной симптоматикой. Наиболее частые из местных реакций: 1) локальная или генерализованная крапивница; 2) ангионевротический отек; 3) ирритативный дерматит; 4) атопический дерматит; 5) аллергический контактный дерматит; 6) эритема. Системные реакции при латексной аллергии могут протекать в виде: 1) аллергического ринита или конъюнктивита; 2) бронхиальной астмы; 3) анафилактического шока.

### Аллергическая реакция немедленного типа. Механизм

#### Фаза 1. Индукция

Вследствие первого контакта между телом и аллергеном (пыль, клещи, кошачий пух, латексные протеины) антигенчувствительные клетки (дендритические клетки, макрофаги) стимулируют В- и Т-лимфоциты. Эти клетки взаимодействуют друг с другом посредством мембранных протеинов и продуцируют вещества-медиаторы (в частности, ИЛ1, ИЛ2 и др.). Плазматические клетки в результате каскада реакций образуют IgE, специфичные к определенным аллергенам. Это фаза запуска, известная как индукция аллергии, заключающаяся в связывании IgE с базофилами и тучными клетками.

Аллергическая реакция возникает при повторном контакте с аллергеном. Антиген связывается напрямую с базофилами и тучными клетками IgE, которые высвобождают химические медиаторы (дегрануляция). Один из самых известных медиаторов — гистамин, вызывающий приступы астмы (бронхokonстрикцию) и воспаление (изменение проницаемости капилляров). Медиаторы ответственны за клинические проявления и симптомы аллергии.

Для предотвращения слипания латексных перчаток используют специальную пудру (модифицированный кукурузный крахмал). Сама по себе эта пудра не является аллергеном, однако микрочастицы кукурузного крахмала могут служить «проводником» латексных протеинов, что приводит к нежелательным последствиям. Пудра, «пропитанная» протеинами, взвешена в окружающем воздухе. Ранее в качестве пудры использовался тальк. От него давно отказались, так как он имеет ряд существенных недостатков, однако, будучи более «тяжелыми», частички талька быстрее оседали на поверхностях. Кукурузный крахмал легче, он долго находится в воздухе во взвешенном состоянии. Еще в 1994 г. было проведено исследование (Swanson M.C., Bubak M.E., Hunt L.W. et al. Quantification of occupational latex aeroallergens in a medical center // J. Allergy Clin. Immunol. — 1994; 94(3): 445–451), которое показало: концентрация латексных протеинов в воздухе помещений больницы может колебаться от 13 до 208 нг/м<sup>3</sup>, снижается до 0,3–1,8 нг/мм<sup>3</sup>, если работать в неопудренных перчатках. В операционной, где проводят 6 операций в день и используется в среднем 5 пар опудренных перчаток на операцию, общая масса циркулирующей в воздухе пудры достигает 2 кг в год.

По отчетам Food and Drug Administration (FDA), существует 1600 причин аллергических реакций. Тип аллергии зависит от аллергена и пути его проникновения в организм.

**Прямой контакт** с латексной перчаткой может вызвать локальную реакцию. Латексные аллергены, «пропотевая» из структуры латекса, проникают через кожные фолликулы, а затем через кровоток распространяются по всему телу. Таким образом возникает генерализованная реакция, угрожающая серьезными последствиями вплоть до анафилактического шока и летального исхода.

Вдыхание латексных протеинов. Возможны различные аллергические реакции — риноконъюнктивит, астма, анафилактический шок. При вдыхании пудры латексные протеины попадают в дыхательные пути. Обычно это происходит при неаккуратном надевании опудренных перчаток или похлопывании рука об руку.

Астма и анафилактический шок — самые опасные осложнения, возникающие при применении латексных перчаток лицами с латексной аллергией. У медицинского персонала контакт с латексом может быть ежедневным, прекращаясь только на время отдыха. При возобновлении контакта неприятные реакции повторяются. Если сенсибилизация обусловлена постоянным контактом с латексом, аллергическая реакция, проявляющаяся поначалу только кожными симптомами, со временем может приобрести и респираторный компонент. Анафилактический шок, являющийся угрозой для жизни, проявляется обычно через 15–20 мин. после воздействия аллергена. Он проявляется фатальным падением кровяного давления, результатом чего становятся остановка дыхания и кровообращения.

#### **Аллергическая реакция замедленного типа. Механизм**

Это — иммунная реакция, связанная с клеточным иммунитетом. В ее развитии задействованы Т-лимфоциты без участия гуморального иммунитета. Аллергия развивается при проникновении через кожу соединений натуральных и синтетических веществ с низкой молекулярной массой — гаптенов. Гаптены становятся иммуноактивными, создавая ковалентные и нековалентные связи с молекулами белка клеток эпидермиса (молекула-проводник) и с клетками, способными к ферментному лизису (клет-

ки Лангерганса). Сочетание аллергии немедленного и замедленного типов встречается редко. Основными причинами аллергического контактного дерматита (реакция замедленного типа), связанного с использованием защитных перчаток, являются акселераторы, применяющиеся при вулканизации перчаток (в основном — тиурам, тетраметилтиурам моносульфид, карбонат), антиоксиданты, придающие им долговечность.

Такой контактный дерматит проявляется дисгидрозом, истинной экземой, кератической экземой, ороговевшей экземой. Он проходит эритематозную, везикулярную, мокнущую, корковую стадии. Кожа может утолщаться и покрываться крайне болезненными трещинами. Вариации от острых форм после иницирующего контакта с аллергеном до хронических зависят от персистенции контакта с аллергеном. Поражение часто распространяется с ладоней на предплечья.

Иногда сложно распознать форму латексной аллергии, и тогда применяют аллергические (аппликационные) пробы.

**Неаллергические реакции** чаще проявляются контактным дерматитом, который следует отличать от аллергического. Выраженность повреждения кожи зависит от длительности контакта, раздражающей активности воздействующего агента, частоты контакта. Контактный дерматит, являясь причиной нарушения барьерной функции, присущей здоровой коже, увеличивает риск развития аллергических реакций и делает более возможной аллергию, облегчая проникновение аллергенов в организм.

#### **Пути решения проблемы**

Латексные перчатки по-прежнему являются главным средством защиты рук ввиду их отменных физических свойств, комфортности и низкой цены. Однако, выбирая перчатки из латекса, следует обращать внимание на производителя, маркировку, сертификаты качества и отдавать предпочтение качественным перчаткам. Профилактика неблагоприятных реакций уход за кожей. Любой медицинский работник, использующий перчатки, особенно, если у него тонкая и чувствительная кожа рук, должен регулярно заботиться о ней. При мытье рук необходимо использовать теплую (не горячую) воду и мыла с нейтральным pH (щелочные мыла являются сильными раздражителями для кожи). Категорически не рекомендуется тереть кожу щетками — это приводит к образованию микротравм. Для высушивания рук после мытья следует предпочитать одноразовые салфетки, а не воздушную сушку горячим воздухом. После мытья на кожу рекомендуется наносить увлажняющие кремы, не содержащие ланолина и с небольшим содержанием жиров. Выбор протестированных перчаток с низким содержанием протеинов, не вызывающих первичного раздражающего и сенсибилизирующего действия на кожу. Считается, что низкий уровень протеиновых аллергенов в латексных перчатках уменьшает потенциал сенсибилизации. Содержание протеинов в разных странах измеряется с использованием различных методик.

В США по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) уровень протеинов должен измеряться с помощью модифицированной методики Лоури измерения общего содержания протеинов (ASTM D 5712) и стандартный метод испытания четырех основных аллергических белков (Hew 1, 3, 5 и 6.02) природного каучука и изделий из натурального латекса (ASTM D7427-14). В России стандарты по определению протеинов в материале перчаток не определены.



## ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ МАТЕРИАЛОВ В ЖУРНАЛ «ПРАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА»

Журнал «Практическая медицина» включен в перечень ВАК (25.05.2012)

- электронная версия на сайте научной библиотеки ([www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru));
- архивная версия журнала – [www.pmarchive.ru](http://www.pmarchive.ru);
- сайт редакции – [www.mfv.ru](http://www.mfv.ru)

**Перед отправкой статьи в редакцию просим Вас внимательно ознакомиться с условиями опубликованного на данной странице Лицензионного договора.**

**Обращаем Ваше внимание, что направление статьи в редакцию означает согласие с его условиями**

1. Рукописи статей представляются в электронном виде на e-mail главного редактора д.м.н., профессора Мальцева Станислава Викторовича — [maltc@mail.ru](mailto:maltc@mail.ru).

2. Журнал ориентирован на представителей медицинской науки и практикующих врачей различных специальностей, поэтому приветствуются статьи в виде лекций для специалистов на актуальные темы и обзоры литературы, отражающие современное состояние проблем диагностики, профилактики и лечения отдельных заболеваний и синдромов.

### **Объем статей:**

- для оригинальной работы — не более 10 страниц;
- для лекции или обзора литературы — не более 15 страниц;
- для описания клинического наблюдения — не более 5 страниц.

**! НЕ ДОПУСКАЕТСЯ НАПРАВЛЕНИЕ В РЕДАКЦИЮ РАБОТ, КОТОРЫЕ ОПУБЛИКОВАНЫ В ДРУГИХ ИЗДАНИЯХ ИЛИ ОТПРАВЛЕНЫ ДЛЯ ПУБЛИКАЦИИ В ДРУГИЕ ЖУРНАЛЫ**

3. Вместе со статьей отдельными файлами направляются отсканированное направлятельное письмо учреждения, заверенное ответственным лицом (проректор, зав. кафедрой, научный руководитель работы), и отсканированный Лицензионный договор на имя главного редактора профессора Мальцева Станислава Викторовича.

**4. При оформлении материала (лекции, обзора, оригинальной статьи) необходимо соблюдать следующий порядок изложения текста:**

- Ф.И.О. всех авторов, указать ответственного автора для переписки;
- учреждение(я), в котором(ых) работают авторы, его почтовый адрес с индексом. При наличии нескольких авторов и учреждений необходимо указать нумерацией принадлежность автора к конкретному учреждению;
- дополнительная информация обо всех авторах статьи: ученая степень, основная должность, телефон (рабочий, мобильный), e-mail;
- название статьи (не допускаются сокращения);
- текст статьи (для лекций, обзоров);
- введение (актуальность статьи с обоснованием постановки цели и задачи исследования); материал и методы; результаты; обсуждение; заключение (для оригинальных статей);
- список литературы.

5. К каждой статье необходимо написать два резюме на русском и английском языках объемом от 100 до 250 слов. Обращаем внимание авторов на необходимость составления качественных резюме для каждой статьи. Резюме, не повторяя статьи, дает возможность ознакомиться с ее содержанием без обращения к полному тексту, т.е. краткое содержание статьи с ее основными целями исследования, пояснениями, как было проведено исследование, и результатами. Английский вариант резюме не должен быть дословным переводом русскоязычного резюме.

В конце резюме с красной строки нужно указать 3–5 ключевых слов или выражений, которые отражают основное содержание статьи.

6. Текст печатается в текстовом редакторе Word, шрифт Times New Roman, размер шрифта (кегель) — 12 пунктов, междустрочный интервал — 1,5. Нумерация страниц — внизу, с правой стороны. Текст статьи не должен дублировать данные таблиц.

7. Рисунки должны быть четкими, фотографии — контрастными. Электронные версии рисунков, фотографий, рентгенограмм представляются в черно-белом варианте, в формате .jpeg с разрешением не менее 300 ppi и шириной объекта не менее 100 мм. Таблицы, графики и диаграммы строятся в редакторе Word, на осях должны быть указаны единицы измерения. Иллюстративный материал с подписями располагается в файле после текста статьи и списка литературы и, за исключением таблиц, обозначается словом «рисунок». Число таблиц не должно превышать пяти, таблицы должны содержать не более 5–6 столбцов.

8. Все цифровые данные должны иметь соответствующие единицы измерения в системе СИ, для лабораторных показателей в скобках указываются нормативные значения.

При использовании в статье малоупотребительных и узкоспециальных терминов, необходим терминологический словарь. Сокращения слов и названий, кроме общепринятых сокращений мер, физических и математических величин и терминов, допускается только с первоначальным указанием полного названия и написания соответствующей аббревиатуры сразу за ним в круглых скобках. Употребление в статье необщепринятых сокращений не допускается.

При описании лекарственных препаратов должно быть указано международное непатентованное наименование (МНН). Торговое название, фирма–изготовитель и страна производства описываемых лекарственных препаратов, биологически активных добавок и изделий медицинского назначения могут быть указаны в случае участия компании–производителя в разделе «Лекарственные препараты и оборудование». В этом случае публикация сопровождается формулировкой «реклама» или «на правах рекламы». Все названия и дозировки должны быть тщательно выверены.

9. Список использованной в статье литературы прилагается в порядке цитирования источников, а не по алфавиту. Порядковый номер ссылки должен соответствовать порядку его цитирования в статье. В тексте указывается только порядковый номер цитируемого источника в квадратных скобках в строгом соответствии со списком использованной литературы (не более 30–35 источников).

В списке литературы указываются:

- при цитировании книги: фамилии и инициалы авторов, полное название книги, место, издательство и год издания, количество страниц в книге или ссылка на конкретные страницы;
- при цитировании статьи в журнале: фамилии и инициалы авторов (если авторов более четырех, то указывают три, добавляя «и др.» или «et al.»), полное название статьи, полное или сокращенное название журнала, год издания, том, номер, цитируемые страницы;
- в статье допускаются ссылки на авторефераты диссертационных работ, но не сами диссертации, так как они являются рукописями.

Список литературы должен быть оформлен в соответствии с **ГОСТ Р 7.0.5-2008 «Библиографическая ссылка. Общие требования и правила составления»**. С текстом можно ознакомиться на нашем сайте, а также посмотреть правильное оформление списка литературы на примере (см. ниже). Авторы статей несут ответственность за неправильно оформленные или неполные данные по ссылкам, представленным в списке литературы.

10. Все присланные работы подвергаются рецензированию. Редакция оставляет за собой право сокращения публикуемых материалов и адаптации их к рубрикам журнала. Статьи, не оформленные в соответствии с данными правилами, к рассмотрению не принимаются и авторам не возвращаются.

**За публикации статей с аспирантов плата не взимается. Для этого аспирант к присылаемой статье должен приложить документ, подтверждающий его статус, заверенный печатью и подписью руководства учреждения. В случае публикации статьи аспиранта он указывается первым автором.**

#### **Редакция не практикует взимание платы за ускорение публикации.**

Если по результатам рецензирования статья принимается к публикации, редакция предлагает автору(ам) оплатить расходы, связанные с проведением предпечатной подготовки статьи (корректура, версткой, согласованием, почтовыми расходами на общение с авторами и рецензентами, пересылкой экземпляра журнала со статьей автора). Стоимость расходов определяется из расчета 500 рублей за каждую машинописную страницу текста, оформленную согласно настоящим Правилам. Автору(ам) направляют счет на оплату на e-mail указанный в статье. Сумму оплаты можно перечислить на наш счет в любом отделении Сбербанка России, Наши реквизиты:

**Наименование получателя платежа:** ООО «Практика»

ИНН 1660067701

КПП 166001001

**Номер счета получателя платежа:** 40702810962210101135 в Отделении № 8610 СБЕРБАНКА РОССИИ

г. Казань, Приволжское отделение № 6670 г. Казань

БИК 049205603

К/с 30101810600000000603

**Наименование платежа:** издательские услуги

**Плательщик:** ФИО ответственного автора статьи, за которую производится оплата

После проведения оплаты просим предоставить квитанцию об оплате издательских услуг по факсу (843) 267–60–96 или по электронной почте **dir@mftv.ru** с обязательным указанием ОТВЕТСТВЕННОГО автора и НАЗВАНИЯ статьи.



## Пример оформления статьи

**И.И. ИВАНОВА<sup>1</sup>, А.А. ПЕТРОВ<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Казанский государственный медицинский университет, 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49

<sup>2</sup>Нижегородская государственная медицинская академия,  
603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1

### Острые и хронические нарушения мозгового кровообращения

**Иванова Ирина Ивановна** — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры неврологии и нейрохирургии, тел. (843) 222–22–22, e-mail: ivanova@yandex.ru

**Петров Андрей Анатольевич** — доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии и нейрохирургии, тел. (831) 333–33–33, e-mail: apetrov@mail.ru

*В статье представлены результаты обследования 418 пациентов, страдающих острой и хронической ишемией головного мозга. Дана характеристика клинических, функциональных и нейровизуализационных особенностей этих больных. Рассмотрены вопросы лечения пациентов с «сосудистой» эпилепсией. Получены новые данные*

**Ключевые слова:** эпилепсия, острые и хронические нарушения мозгового кровообращения, лечение.

**I.I. IVANOVA<sup>1</sup>, A.A. PETROV<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Kazan State Medical University, 49 Butlerova St., Kazan, Russian Federation, 420012

<sup>2</sup>Nizhny Novgorod State Medical Academy, 10/1 Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, Russian Federation, 603005

### Epilepsy in acute and chronic cerebral circulatory disorders

**Ivanova I.I.** — PhD, Assistant of the Department of Neurology and Neurosurgery, tel. (843) 222–22–22, e-mail: ivanova@yandex.ru

**Petrov A.A.** — D. Med. Sc., Professor of the Department of Neurology and Neurosurgery, tel. (831) 333–33–33, e-mail: apetrov@mail.ru

*The results of the survey of 418 patients suffering from acute and chronic cerebral ischemia are presented in the article. The characteristic of clinical, functional and neuroimaging peculiarities of these patients are given. The issues of treatment of patients with «vascular» epilepsy are considered. The new data obtained.....*

**Key words:** epilepsy, acute and chronic disorders of cerebral circulation, treatment.

#### Основной текст статьи.....

##### ЛИТЕРАТУРА

1. Власов П.Н., Шахабасова З.С., Филатова Н.В. Эпилепсия, впервые возникшая у пожилого пациента: диагностика, дифференциальная диагностика, терапия // Фарматека. — 2010. — №7. — С. 40-47.
2. Cloyd J., Hauser W., Towne A. Epidemiological and medical aspects of epilepsy in the elderly // Epilepsy Res. — 2006. — Vol. 68. — P. 39-48.
3. Гехт А.Б. Современные стандарты ведения больных эпилепсией и основные принципы лечения // Consilium medicum. — 2000. — Т. 2, № 2. — С. 2-11.
4. Карлов В.А. Эпилепсия. — М.: Медицина, 1992. — 336 с.
5. Hauser W.A. Epidemiology of Epilepsy // Acta Neurologica Scandinavica. — 1995. — Vol. 162. — P. 17-21.
6. Гехт А.Б. Эпилепсия у пожилых // Журнал неврологии и психиатрии. — 2005. — Vol. 11. — С. 66-67.

##### REFERENCES

1. Vlasov P.N., Shahabasova Z.S., Filatova N.V. Epilepsy, first emerged in the elderly patient: diagnosis, differential diagnosis, therapy. Farmateka, 2010, Vol. 7, pp. 40-47. (in Russ.).
2. Cloyd J., Hauser W., Towne A. Epidemiological and medical aspects of epilepsy in the elderly. Epilepsy Res, 2006; Vol. 68, pp. 39-48.
3. Geht A.B. Modern standards of epilepsy patients and basic principles of treatment. Consilium medicum, 2000, vol. 2, no. 2, pp. 2-11. (in Russ.).
4. Karlov V.A. Epilepsiya [Epilepsy]. Moscow, Medicina Publ., 1992. 336 p.
5. Hauser W.A. Epidemiology of Epilepsy. Acta Neurologica Scandinavica, 1995; 162: 17-21.
6. Geht A.B. Epilepsy in the elderly. Zhurnal nevrologii i psichiatrii, 2005, Vol. 11, pp. 66-67. (in Russ.).

**Мы будем рады сотрудничать с Вами!**  
**С уважением, редакция журнала «Практическая медицина»**

9-я специализированная выставка

# МИР ДЕТСТВА

## Казань

1-3  
ИЮНЯ,  
2016

Организатор выставки:  
ОАО «Казанская ярмарка»

При поддержке:

Аппарата Президента Республики Татарстан  
Министерства образования и науки Республики Татарстан  
Министерства здравоохранения Республики Татарстан  
Министерства труда, занятости и социальной защиты РТ  
Министерства по делам молодежи, спорту и туризму РТ  
Мэрии города Казани

0+

ВЫСТАВОЧНЫЙ ЦЕНТР  
ISO - 9001



КАЗАНСКАЯ  
ЯРМАРКА

Россия, 420059, Казань, Оренбургский тракт, 8  
Тел./факс: (843) 570-51-27, 570-51-11  
d1@expokazan.ru,  
www.mdexpo.ru