ВЕСТНИК

АССОЦИАЦИИ ПУЛЬМОНОЛОГОВ ЦЕНТРАЛЬНОЙ АЗИИ

ВЫПУСК 18 (№1-4)
2020 год

Ежегодный научно-практический журнал
издается с 1996 г.

Журнал зарегистрирован в Государственном комитете печати Республики Узбекистан 20 мая 1996 г. (регистрационное свидетельство №48), перерегистрирован 5 декабря 2003 г. (удостоверение №135)
ISSN 2181-4988

Редакционная коллегия
Главный редактор
А.М. Убайдуллаев
И.В. Ливерко
(зам. главного редактора)
Э.А. Абдуганиева
(ответственный секретарь)
Д.З. Мухтаров
Ф.К. Ташпулатова
Н.В. Гафнер

Редакционный совет
*Н.Н. Парпиева (*Ташкент)
Г.А. Вахидова (Ташкент)
М.Т. Рустамова (Ташкент)
*Н.Н. Убайдуллаева (*Ташкент)
Н.Н. Бримкулов (Бишкек)
Р.А. Бакенова (Астана)
О.И. Бобоходжаев (Душанбе)

Журнал включен в перечень рецензируемых научных изданий,
рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан
для публикации основных научных результатов диссертаций
по медицинским наукам доктора философии и доктора медицинских наук

ВЕСТНИК
АССОЦИАЦИИ ПУЛЬМОНОЛОГОВ
ЦЕНТРАЛЬНОЙ АЗИИ
выпуск 18 (№1-4) 2020

Редакторы:
И.В. Ливерко, Ф.К. Ташпулатова, Э.А. Абдуганиева
Компьютерная верстка *Р.Р. Усманова*
Корректоры *Н.В. Гафнер*

Журнал зарегистрирован в Государственном комитете печати
Республики Узбекистан 5 декабря 2003 г.
(удостоверение №135)

Все права защищены.
Перепечатка материала возможно только с разрешения редакции.
Мнение редакционной коллегии может не совпадать с мнением автора.
Ответственность за точность и содержание рекламных материалов несут рекламодатели.

Сдано в набор	Подписано в печать		
07.10.2020	05.12.2020	Формат 60x84$^{1/8}$	Цена свободная
Печать ризографическая	Тираж 200 экз., заказ 35		

Отпечатано в типографии

СОДЕРЖАНИЕ	**3**	**CONTENTS**
РЕДАКЦИОННАЯ КОЛОНКА	**6**	**EDITORIAL COLUMN**
ПУЛЬМОНОЛОГИЯ		**PULMONOLOGY**
Х.С. Ражабов, И.В. Ливерко, Ф. Ходжаназарова Особенности фенотипов хронической обструктивной болезни легких у больных синдромом обструктивного апноэ-гипопноэ сна	**7**	***Kh.S. Razhabov, I.V. Liverko, F. Khodzhanazarova*** Features of the phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease in patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome
Н.Н. Убайдуллаева Особенности цитокинового баланса у больных хронической обструктивной болезнью легких	**14**	***N.N. Ubaydullaeva*** Features of cytokine balance in patients with chronic obstructive pulmonary disease
Г.Т. Ташметова, И.В. Ливерко Иммунобиологические маркеры местного иммунитета при фенотипических проявлениях хронической обструктивной болезни легких	**17**	***G.T. Tashmetova, I. V. Liverco*** Immunobiological markers of local immunity in phenotypic manifestations of chronic obstructive pulmonary disease
Ю.Д. Каюмова, Ю.Х. Таджиходжаева Экспериментальная модель хронической обструктивной болезни легких с табакокурением в изучении мембрано-деструктивных процессов	**22**	***Yu.D. Kayumova, Yu. H. Tadjihodjaeva*** Experimental model of chronic obstructive pulmonary disease with tobacco smoking in the study of membrane-destructive processes
К.П. Муминов Состояние правых отделов сердца у больных хронической обструктивной болезнью легких различных стадий	**27**	***K.P. Muminov*** The condition of right parts of heart in patients with different stages of COPD
Э.А. Абдуганиева, И.В. Ливерко Гены гипергомоцистеинемии у больных хронической обструктивной болезнью легких	**31**	***E.A. Abduganieva, I.V. Liverko*** Genes of hyperhomocysteinemia in patients with chronic obstructive pulmonary disease
Г.М. Касимова, Г.А. Садыкова, А.Х. Абдуллаев, Т.Д. Мирталипова, Р.М. Шарипова Роль липолитической системы лимфоцитов в развитии воспалительного процесса при хронической обструктивной болезни легких	**36**	***G.M. Kasimova, G.A. Sadikova, A.Kh. Abdullaev, T.D. Mirtalipova, R.M. Sharipova*** Role of lipolitical system limphocytes for the development of the inflammation at chronic obstructive pulmonary disease

Ш.М. Ахмедов, И.М. Ахатов, Н.В. Гафнер, В.А. Абдуллаева, И.В. Ливерко,
Оценка недостаточности питания у пациентов хронической обструктивной болезнью легких и возможности нутриционной поддержки **43**

Sh.M. Ahmedov, I.M. Ahatov, N.V. Gafner, V.A. Abdullaeva, I.V. Liverko,
Estimation of malnutrition in patients with chronic obstructive pulmonary disease and options of nutritional support **43**

ФТИЗИАТРИЯ

PHTHISIOLOGY

Н.Н. Парпиева, Ф.К. Ташпулатова, Г.Ш. Шарапова, Галиулин Т.
Выявление туберкулеза у детей из группы риска в Республике Узбекистан с использованием диагностикума «Диаскинтест» **51**

N.N. Parpieva, F.K. Tashpulatova, G.Sh. Sharapova, T.I. Galiulin
Detection of children tuberculosis from risk group in the Republic of Uzbekistan using "Diaskintest" preparation **51**

В.Н. Мухтеремова, Г.Ш. Шарапова
Результаты лечения туберкулеза у ВИЧ-инфицированных детей в сочетании с АРВТ **57**

V.N. Mukhteremova, G.Sh. Sharapova
Result of the treatment of the TB beside HIV polluted children in combination with ARVT **57**

Ф.К. Ташпулатова, Д.З. Мухтаров, Н.В. Тарасова
Эффективность фитотерапии в комплексном лечении лекарственно-устойчивого туберкулеза **61**

F.K. Tashpulatova, D.Z. Mukhtarov, N.V. Tarasova
Effectiveness of phytotherapy in complex treatment of drug-resistant tuberculosis **61**

Ш.Ю. Сабиров, Д.З. Мухтаров, С.К. Алиджанов, Ш.Э. Маюсупов, Б.И. Насриддинов, Э.Ф. Эрмаков, С.Р. Камолов
Современные подходы к хирургическому лечению лекарственно-устойчивого туберкулеза легких **66**

Sh.Yu. Sabirov, D.Z. Mukhtarov, S.K. Alidjanov, Sh.E. Mayusupov, B.I. Nasritdinov, E.F. Ermakov, S.R. Kamalov.
Modern approaches to surgical treatment of drug resistance pulmonary tuberculosis **66**

ОБЗОРЫ

REVEIWS

З.А. Сайфутдинов, Н.Н. Парпиева, Л.Н. Тураев
Молекулярные детерминанты лекарственной устойчивости к Изониазиду *Mycobacterium tuberculosis* **71**

Z.A. Sayfuddinov, N.N. Parpieva, L.N. Turaev
Molecular determinants of drug resistance to Mycobacterium tuberculosis Isoniazide **71**

Ю.Э. Фаттахова, И.В. Ливерко
Маркёры и предикторы прогрессирования хронической обструктивной болезни лёгких **80**

Yu.E. Fattakhova, I.V. Liverko
Markers and predictors of progression of chronic obstructive pulmonary disease **80**

ЛЕКЦИИ

А.М. Убайдуллаев
О респираторной патологии в трудах Абу Али Ибн Сино **94**

И.В. Ливерко, А.Р. Фахртдинова, А.А. Иргашов, Н.В. Гафнер, Х.С. Ражабов, С.О. Осипова
Микотическое поражение легких **97**

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

А.Р. Фахртдинова, А.Р. Умаров
Лучевая рентгеносемиотика проявлений патологии легких и дифференциально-диагностические особенности туберкулеза легких **119**

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ СТАТЕЙ **141**

LECTURES

A.M. Ubaydullaev
Issues of Respiratory Pathology in the Works of Abu Ali Ibn Sino **94**

I.V. Liverko, A.R. Fakhrtdinova, A.A. Irgashov, N.V. Gafner, Kh.S. Razhabov, S.O. Osipova
Mycotic lesion of lungs **97**

IN THE HELP TO THE PRACTICAL DOCTOR

A.R. Fakhrtdinova, A.R. Umarov
Radiation X-ray semiotics of manifestations of pulmonary pathology and differential diagnostic features of pulmonary tuberculosis **119**

INFORMATION FOR AUTHORS OF ARTICLES **141**

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛОНКА

Глубокоуважаемые коллеги!



Медицина, определяясь как научная и практическая деятельность человека, продолжает интенсивно развиваться, затрагивая тонкие механизмы развития патологии человека. Она представляет собой не соединение готовых, раз навсегда данных истин, а - результат длительного и сложного процесса развития. На протяжении многих веков данная «цепочка» из вопросов и ответов растет, и будет расти, расширяясь и разрастаясь по всем известным направлениям, определяя понятие «познание».

Проблемы охраны и укрепления здоровья населения Узбекистана, совершенствования медицинской помощи, рассматриваются в общем контексте государственной политики и национальной безопасности, и все усилия медицины сосредоточены на разработках научных практически значимых направлений:

– развитие доказательной превентологии как междисциплинарного прикладного научного вектора, аккумулирующего знания о факторах риска социально-значимых заболеваний и имеющего своей целью разработку научно обоснованных подходов к их первичной профилактике;

– создание научно обоснованных стандартов, клинических рекомендаций и протоколов ведения больных с сочетанной патологией;

– совершенствование технологий малоинвазивных и органосохраняющих хирургических вмешательств;

– корректировка перечня показаний к оказанию отдельных видов высокотехнологичной медицинской помощи в экстренном, отсроченном и плановом порядке, научное обоснование пересмотра принципов построения «листов ожидания» с учетом развивающихся и вновь внедряемых методик консервативного и оперативного лечения;

– совершенствование методик преподавания медицинской науки с учетом внедрения в учебный процесс и клиническую деятельность высокотехнологичных методик и информационных технологий.

С абсолютной очевидностью можно констатировать, что роль и значение науки будет с каждым годом только расти. При этом с точки зрения научной ценности – и это другая сторона медали – на первый план будет выходить не количество производимых новых знаний, а отдача от научных исследований – от их признания профессиональным научным сообществом до их практической значимости.

Мы надеемся, что статьи, публикуемые в журнале, помогут в совершенствовании знаний, навыков и умений, что является важнейшим критерием профессиональной компетентности специалиста.

Главный редактор
А.М. Убайдуллаев

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

УДК:616.24-007.271-036.12:616.24-008.444:575

Ражабов Х.С., Ливерко И.В., Ходжаназарова Ф.

ОСОБЕННОСТИ ФЕНОТИПОВ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ У БОЛЬНЫХ СИНДРОМОМ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ-ГИПОПНОЭ СНА

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр фтизиатрии и пульмонологии МЗ РУз., Ташкент, Узбекистан

Резюме. *Проведенное исследование отразило, что СОАГС является одним из важных механизмов, утяжеляющих течение ХОБЛ и определяющий преимущественный фенотип - частых обострений и тяжелых обструктивных нарушений, что требует разработки обязательных мер профилактики и лечения больных ХОБЛ с СОАГС.*

Ключевые слова: *хроническая обструктивная болезнь легких, синдром обструктивного апноэ-гипопноэ сна, фенотипы ХОБЛ*

Хулоса. *Ўтказилган тадқиқотлар шуни кўрсатдики сурункали обструктив ўпка касаллиги оғирлашиб кечишининг асосий механизмларидан бири бу уйқунинг обструктив апно-гипопноэ синдроми бўлиб, у сурункали обструктив ўпка касаллигининг оғир обструктив бузилишлари ва тез-тез хуруж билан кечувчи асосий фенотипини шакллантиради, бу эса уйқунинг обструктив апноэ-гипопноэ синдроми ва сурункали обсруктив ўпка касаллиги мавжуд беморларни даволаш ва профилактикаси чораларини ишлаб чиқишини талаб қилади.*

Калит сўзлар: *сурункали обструктив ўпка касаллиги, уйқунинг обструктив апноэ-гипопноэ синдроми, ЎСОК фенотиплари*

Summary. *The conducted study showed that OSAHS is one of the important mechanisms that aggravate the course of COPD and determines the predominant phenotype - frequent exacerbations and severe obstructive disorders, which requires the development of mandatory measures for the prevention and treatment of COPD patients with OSAHS.*

Keywords: *Chronic obstructive pulmonary disease (COPD), obstructive sleep apnea–hypopnea syndrome (OSAHS), COPD phenotypes*

Нарушение дыхания во сне является наиболее часто диагностируемой патологией сна и больные с СОАС составляют более 70% от числа пациентов, обследуемых в центрах сна (Punjabi N.M., Welch D. et al.,2000). Согласно результатам Wisconsin Sleep Cohort Study за период времени с 2007-2010 гг. распространенность СОАС в США составляет 10-17% среди мужчин и 3-9% среди женщин в зависимости от возраста (Peppard P.E., Young T., Barnet J.H., et al., 2013). В общей популяции населения Швейцарии СОАС средней и тяжелой степени выявлен у 49,7% мужчин и 23,4% женщин (Heinzer R., Vat S., et al., 2015). На сегодня эти цифры считаются крайне заниженными, учитывая драматический рост ожирения за последние десятилетия (Peppard P.E., Young T., 2006). Частота СОАС значительно выше в специфических группах больных, которые составляют основной контингент терапевтических клиник: СОАС наблюдается у 71-83% больных с рефрактерной артериальной гипертензией (Martinez-Garcia M.A., Gomez-Aldaravi R., Gil-Martinez T., et al., 2006; Pedrosa R.P., Drager L.F., et al., 2011) у 36% больных с застойной сердечной недостаточностью

(Oldenburg O., Lamp B., et al., 2007), у 72% больных, перенесших инсульт (Johnson K.G., Johnson D.C., 2010), у 65-86% больных с сахарным диабетом [Tahrani A.A., Ali A., et al., 2012; Foster G.D., Sanders M.H., et al., 2009), у 70% мужчин и 56% женщин в возрасте старше 65 лет (Ancoli-Israel S., Kripke D., et al., 1991), у 40% лиц с избыточным весом (Punjabi N.M., Sorkin J.D., et al., 2002), 50% с ожирением (Resta O., Foschino-Barbara P., et al., 2001), и 98% с патологическим ожирением (Valencia-Flores M., Orea A., et al., 2000).

Наряду с широкой распространенностью нелеченый СОАС приводит к серьезным осложнениям. Результаты исследований, проведенных в различных странах мира, а также мета-анализы и системные ревю свидетельствуют, что СОАС является независимым фактором риска для развития артериальной гипертензии (Duran-Cantolla J., Aizpuru F., et al., 2009), легочной гипертензии (Arias M.A., Carcia-Rio F., et al., 2006), сердечной недостаточности и болезни коронарных артерий (Shahar E., Whitney CW., et al., 2001), аритмий (Mehra R., Benjamin E.J., et al., 2006), инсульта (Artz M., Young T., et al., 2005), инсулинорезистентности и сахарного диабета 2 типа (Punjabi M.N., Shahar E., et al., 2004; Tasali E., Mokhlesi B., 2008), метаболического синдрома (Coughlin S.R., Madsley L,, et al., 2004), депрессии (Harris M., Glozier N., et al., 2009), когнитивной дисфункции (Fulda S., Schultz H., et al., 2001), эректильной дисфункции (Goncalves M.A., Guilleminault C., et al., 2005), дорожно-транспорных происшествий (Tregear S., Reston J., et al., 2009). Распространенность этого синдрома среди лиц с ХОБЛ оценивают в 2 %, а среди пациентов с СОАГС – в 10 % (Шуматов В.Б., Невзорова В.А., 2012). Так называемый синдром перекреста (overlap syndrome) - сочетания ХОБЛ и СОАГС, по сути, представляет собой состояние взаимного отягощения, значительно утяжеляет течение основного страдания, усиливает гипоксемию, способствует развитию вторичного эритроцитоза, легочной гипертензии и формированию хронического легочного сердца с правожелудочковой недостаточностью (Шуматов В.Б., Невзорова В.А., 2012). Более подвержены развитию синдрома перекреста пациенты с гиперкапнической формой ХОБЛ (≪розовые пыхтящие≫) (Рожнова Е.А., Киняйкин М.Ф., с соавт., 2013).

Синдром обструктивного апноэ/гипопноэ сна (СОАГС) как мультидисциплинарная проблема клинической медицины остается без должного внимания в клинической практики семейных врачей, пульмонологов и кардиологов, формируя «армию больных» осложненного течения основного заболевания. (Калинкин А.Л., 2005).

Нелеченый СОАС значительным образом снижает качество жизни и не позволяет наслаждаться жизнью (Moyer C.A., Sonnad S.S., et al., 2001). Проспективные исследования также показали, что нелеченый СОАГС ассоциируется с высоким уровнем смертности по разным причинам, особенно по причине болезни коронарных артерий (Lavie P., Lavie L., et al., 2005), с высоким риском внезапной сердечной смерти во время сна и бодрствования (Gami A.S., Olson E.J., et al., 2013) и это определяет высокую медико-социальную значимость СОАГС.

Цель исследования: изучить фенотипические проявления ХОБЛ сопряженного с синдромом обструктивного апноэ/гипопноэ сна.

Материал и методы исследования. В исследование были включены 62 пациента с ХОБЛ в соответствии с рекомендациями GOLD (2016), у которых методом

полисомнографии (аппарат «SLEEP SCREEN» («VIASIS», Германия) диагностирован СОАГС. Степень тяжести СОАГС интерпретировали в соответствии с индексом апноэ-гипопноэ (ИАГ).

Средний возраст пациентов составил 54,5±3,9 года, длительность болезни (по данным анамнеза) составляла 18,9±3,5 лет.

Все больным проведены обязательные клинико-лабораторные исследования, антропометрические измерения с определением массы тела, роста и расчётом индекса массы тела (ИМТ), инструментальные исследования параметров функции внешнего дыхания и оценкой кривой «поток-объем» на портативном аппарате «MicroLab», а также оценочные тесты по валидизированным опросникам: шкал одышки MRC (Medical Research Council) и тест CAT (COPD Assessment Test – тест оценки ХОБЛ).

Группу контроля составили 34 больных ХОБЛ сопоставимых по возрасту, длительности заболевания и функциональным критериям заболевания (GOLD, 2017).

Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием непараметрических и параметрических критериев. Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2016. Статистический анализ проводился с использованием программы STATISTICA 13.3 (разработчик - StatSoft.Inc). Все значения в таблицах представлены в виде средней арифметической величины вариационного ряда±ошибка средней величины (M±m). В качестве статистической гипотезы использовались значения с уровнем $p<0,05$ и $p<0,01$ (с доверительной вероятностью 95,5% и 99%).

Результаты исследования и обсуждение. Оценка клинико-функциональных данных, включающие основные параметры $ОФВ_1$, результат MRC и теста CAT, показатели числа госпитализаций и обострений, не требующие госпитализации, предопределяющие особенности фенотипа заболевания ХОБЛ и определяющие степень ее влияния на повседневную жизнь и здоровье пациента СОАГС представлены в таблице 1.

Таблица 1

Характеристика клинико-функционального статуса больных ХОБЛ

Параметры	Когортные группы		P
	ХОБЛ,n=34	ХОБЛ+СОАГС, n=62	
$ОФВ_1$, % от должного	57,6±3,6	35,6±3,1	<0,05
MRC,балл	1,9±0,3	3,6±0,5	<0,05
Обострения заболевания в течение года, n	1,6±0,4	2,8±0,2	<0,05
Госпитализация в течение года, n	1,2±0,2	2,3±0,4	<0,05
Тест CAT, балл	12,8±2,8	28,5±2,5	<0,05

Из представленной таблицы 1 видно, что у пациентов ХОБЛ при наличии СОАГС отмечается осложненное течение заболевания с утяжелением степени выраженности

интенсивности одышки, углублением функциональных обструктивных нарушений, снижением толерантности к физической нагрузке, достоверно большим числом обострений и госпитализаций, что не может не отражаться на качестве жизни пациента.

Из результатов исследования отмечено, что в структуре СОАГС в 41,9% (26 больных ХОБЛ) интерпретирован СОАГС легкой степени, с индексом апноэ-гипопноэ (ИАГ) 11,3±1,4, в том числе у 6 пациентов со средне-тяжелой стадией заболевания ХОБЛ при значениях показателей – объем форсированного выдоха за 1 секунду ($ОФВ_1$) 65,2±11,3%, ФЖЕЛ 85,2±13,3% и тест Тиффно 66,4±2,7; у 15 пациентов ХОБЛ с тяжелой стадией заболевания при показателях - $ОФВ_1$ 40,3±5,3%, ФЖЕЛ 65,2±10,2% и тест Тиффно 61,4±4,7; у 5 больных с крайне-тяжелой стадией заболевания при - $ОФВ_1$ 26,3±3,3%, ФЖЕЛ 45,2±8,2% и тест Тиффно 52,4±3,7%. СОАГС умеренной степени, с индексом ИАГ 25,1±1,1, зафиксирован у 17 больных ХОБЛ (27,4%), в том числе у 5 пациентов со средне-тяжелой стадией заболевания при значениях показателей - $ОФВ_1$ 61,2±9,1%, ФЖЕЛ 80,2±11,1% и тест Тиффно 63,4±1,7; у 7 пациентов ХОБЛ с тяжелой стадией заболевания при показателях - $ОФВ_1$ 41,3±4,3%, ФЖЕЛ 62,2±8,2% и тест Тиффно 63,4±1,7; у 5 больных с крайне-тяжелой стадией заболевания при - $ОФВ_1$ 27,3±1,3%, ФЖЕЛ 44,2±6,2% и тест Тиффно 56,4±2,9%. Тяжелая степень СОАГС, с индексом ИАГ 38,1±2,1, диагностирована у 19 больных ХОБЛ (30,6%), в том числе у 3 пациентов со средне-тяжелой стадией заболевания ХОБЛ при значениях показателей - $ОФВ_1$ 64,2±2,1%, ФЖЕЛ 80,2±7,1% и тест Тиффно 61,5±2,7; у 10 пациентов ХОБЛ с тяжелой стадией заболевания при показателях - $ОФВ_1$ 43,3±1,3%, ФЖЕЛ 64,2±3,2% и тест Тиффно 62,4±4,7; у 6 больных с крайне-тяжелой стадией заболевания при - $ОФВ_1$ 25,3±1,3%, ФЖЕЛ 42,2±5,2% и тест Тиффно 53,4±2,1%.

Нами сопоставлены основные индикаторы фенотипических проявлений ХОБЛ у пациентов с СОАГС в зависимости от его тяжести (табл. 2).

Таблица 2

Частота фенотипических индикаторов ХОБЛ у больных с СОАГС

Индикаторы фенотипов		ХОБЛ+СОАГС, N=62	Степень тяжести СОАГС при ХОБЛ		
			Легкая, n=26	Умеренная, n=17	Тяжелая, n=19
MRC	0-1	16(25,8±5,5)	11(42,3±9,9)	5(29,4±11,4)	0
	≥2	46(74,2±5,5)*	15(57,7±9,9)	12(70,6±11,4)	19(100,0)**
CAT	<10	15(24,2±5,4)	11(42,3±9,9)	3(17,6±9,5)	1(5,3±5,3)
	≥10	47(75,8±5,4)*	15(57,7±9,9)	14(82,3±9,5)	18(94,7±5,3)**
Частота обострений	0-1	3(4,8±2,7)	2(7,7±5,3)	1(5,9±5,9)	0
	≥2	59(95,2±2,7)*	24(92,3±5,3)	16(94,1±5,9)	19(100,0)**
Частота госпитализаций	0	4(6,4±3,1)	3(11,5±6,4)	1(5,9±5,9)	0
	≥1	58(93,5±3,1)*	24(92,3±5,3)	16(94,1±5,9)	19(100,0)**
$ОФВ_1$	>50	4(6,4±3,1)	3(11,5±6,4)	1(5,9±5,9)	0
	≤50	58(93,5±3,1)*	24(92,3±5,3)	16(94,1±5,9)	19(100,0)**

Примечание: *достоверность p<0,01 между когортными группами фенотипического различия признака; ** достоверность различий между когортными группами по тяжести СОАГС

Из представленной таблицы 2 видно, что для пациентов ХОБЛ сопряженных с СОАГС характерны фенотипические индикаторы ХОБЛ, определяющие высокие риски сильного влияния заболевания на здоровье пациента (75,8%), частых обострений (95,2%) и обострений, требующих госпитализации (93,5%), выраженных клинических

составляющих заболевания (74,2%) и значимых обструктивных нарушений (93,5%). Отмечено, что с утяжелением степени СОАГС нарастают частоты фенотипических индикаторов сильного влияния заболевания на здоровье пациента (с 57,7 до 94,7%, p<0, 01), частоты обострений и госпитализаций (с 92,3% до 100%, p<0,01), значимых клинических составляющих заболевания (с 57,7% до 100%, p<0,01) и обструктивных нарушений (92,3% до 100%, p<0,01).

Оценка данных показала, что фенотип А, характеризующейся низким риском, без выраженных симптомов с редкими обострениями и незначительным влиянием на здоровье пациента, отмечен у 1из 62 пациентов ХОБЛ сопряженных с СОАГС. Фенотип В-с выраженными симптомами с редкими обострениями и значимым влиянием на здоровье пациента отмечен у 3 из 62 пациентов (4,8%). Фенотип С – без выраженных симптомов и незначительным влиянием на пациента, но частыми обострениями, которые зачастую сопровождаются госпитализацией, встречен у 15 из 62 пациентов ХОБЛ с СОАГС (24,2%). Фенотип D, характеризующейся высоким риском, с выраженными симптомами и частыми обострениями, и значимым влиянием на здоровье пациента отмечен у 43 из 62 пациентов (69,3%).

Характеристика фенотипов ХОБЛ в зависимости от степени тяжести СОАГС отражена в таблице 3, из которой констатировано, что степень СОАГС определяет высокий риск по фенотипу С и D- частыми обострениями, требующие госпитализаций и значительными нарушениями вентиляционных параметров по обструктивному типу.

Таблица 3.

Частота и характеристика фенотипов ХОБЛ в зависимости от тяжести степени СОАГС

Степень СОАГС	n	Фенотип			
		A	B	C	D
легкая	26	1(3,8±3,8)	1(3,8±3,8)	5(19,2±8,8)	19(73,1±8,9)
умеренная	17	-	2(11,8±8,1)	5(29,4±11,4)	10(58,8±12,3)
тяжелая	19	-	-	5(26,3±10,4)	14(82,4±8,8)
	62	1(1,6±1,6)	3(4,8±2,7)	15(24,2±5,4)	43(69,3±5,8)

Заключение. Проведенное исследование отразило особенности течения ХОБЛ сопряженное с СОАГС, где характерными стали фенотипические индикаторы ХОБЛ, определяющие высокие риски сильного влияния заболевания на здоровье пациента (75,8%), частых обострений (95,2%) и обострений, требующих госпитализации (93,5%), выраженных клинических составляющих заболевания (74,2%) и значимых обструктивных нарушений (93,5%). Констатировано, что степень СОАГС определяет высокий риск по фенотипу С и D и характеризуется частыми обострениями, требующие госпитализаций и значительными нарушениями вентиляционных параметров по обструктивному типу.

Исходя из вышеизложенного, можно заключить, что СОАГС является одним из важных механизмов, утяжеляющих течение ХОБЛ и определяющий преимущественный фенотип - частых обострений и тяжелых обструктивных нарушений, что требует разработки обязательных мер профилактической вакцинации, иммунной реабилитации и коррекции респираторной поддержки с помощью CPAP-терапии, направленной на повышения качества жизни больных ХОБЛ с СОАГС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Калинкин А.Л. Остановка синусового узла в результате апноэ сна как вероятная причина внезапной смерти во время сна // Функциональная диагностика. 2005. -№ 2.- с. 73–77.
2. Рожнова Е.А., Киняйкин М.Ф., Шаповал М.А., Суханова Г.И., Данилец А.В., Наумова И.В., Хаирзаманова Т.А. Синдром ночного апноэ у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких//Тихоокеанский медицинский журнал, 2013.- № 3. с. 22-24.
3. Шуматов В.Б., Невзорова В.А. Клиническая патофизиология системных проявлений хронической обструктивной болезни легких. Владивосток: Медицина ДВ, 2012.-232 с.
4. Ancoli-Israel S., Kripke D., Klauber M., et al. Sleep-disordered breathing in community dwelling elderly//Sleep 1991; 14: 486-495.
5. Arias M.A., Carcia-Rio F., Alonso-Fernandez A., et al. Pulmonary hypertension an obstructive sleep apnoea: effects of continuous positive airway pressure. A randomized, controlled cross-over study// Eur Heart J 2006; 27: 1106-1113.
6. Artz M., Young T., Finn L., et al. Association of sleep-disordered breathing and the occurrence of stroke//Am J Respir Crit Care Med 2005; 172: 1447-1451.
7. Coughlin S.R., Madsley L., Mugarza J.A., et al. Obstructive sleep apnea is independently associated with an increased prevalence of metabolic syndrome// Eur Heart J 2004; 25: 735-741.
8. Duran-Cantolla J., Aizpuru F., Martinez-Null C., Barbe Illa F. Obstructive sleep apnea/hypopnea and systemic hypertension. Clinical review//Sleep Med Rev 2009; 13: 323-331.
9. Foster G.D., Sanders M.H., Millman R., et al. Obstructive sleep apnea among obese patients with type 2 diabetes// Diabetes Care 2009; 32: 1017-1019.
10. Fulda S., Schultz H. Cognitive dysfunction in sleep disorders. Clinical review// Sleep Med Rev 2001; 5(6): 423-445.
11. Gami A.S., Olson E.J., Shen W.K. et al. Obstructive sleep apnea and the risk of sudden cardiac death: a longitudinal study of 10 701 adults//J Am Coll Cardiol 2013; doi: 10.1016/j.jacc2013.04.080.
12. Goncalves M.A., Guilleminault C., Ramos E., et al. Erectile dysfunction, obstructive sleep apnea syndrome and nasal CPAP treatment// Sleep Med 2005; 6: 333-339.
13. Harris M., Glozier N., Ratnavadivel R., Grunstein R.R. Obstructive sleep apnea and depression// Sleep Med Rev 2009; 13: 437-444.
14. Heinzer R., Vat S., Marques-Vidal P., et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the HypnoLaus study. Lancet 2015; 3(4): 310-318.
15. Johnson K.G., Johnson D.C. Frequency of sleep apnea in stroke and TIA patients: a meta-analysis// J Clin Sleep Med 2010; 6(2): 131-137.
16. Lavie P, Lavie L, Herer P. All-cause mortality in males with sleep apnoea syndrome: decline mortality rates with age// Eur Respir J 2005; 25: 514-520.
17. Martinez-Garcia M.A., Gomez-Aldaravi R., Gil-Martinez T., et al. Sleep-disordered breathing in patients with difficult-to-control hypertension// Arch Bronconeumol 2006; 42(1): 14–20.

18. Mehra R., Benjamin E.J., Shahar E., et al. Association of nocturnal arrhythmias with sleep-disordered breathing. The Sleep Heart Health Study// Am J Respir Crit Care Med 2006; 173: 910-916.
19. Moyer C.A., Sonnad S.S., Garetz S.L., et al. Quality of life in obstructive sleep apnea: a systemic review of the literature// Sleep Med 2001; 2: 477-491.
20. Oldenburg O., Lamp B., Faber L., et al. Sleep-disordered breathing in patients with symptomatic heart failure: a contemporary study of prevalence in and characteristics of 700 patients// Eur J Heart Fail 2007; 9: 251-257.
21. Pedrosa R.P., Drager L.F., Gonzaga C.C., et al. Obstructive sleep apnea. The most common secondary cause of hypertension associated with resistant hypertension// Hypertension 2011; 58: 811-817.
22. Peppard P.E., Young T., Barnet J.H., et al. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults// Am J Epidemiol 2013; 177(9): 1006-1014.
23. Peppard P.E., Young T. Estimating the impact of the US obesity epidemic on trends in prevalence of sleep disordered breathing// Sleep 2006; 29 (Abstract Supplement): A2001.
24. Punjabi M.N., Shahar E., Redline S., et al. Sleep-disordered breathing, glucose intolerance, and insulin resistance. The Sleep Heart Health Study. Am J Epidemiol 2004; 160: 521-530
25. Punjabi N.M., Welch D., Strohl K. Sleep disorders in regional sleep centers: a national cooperative study. Coleman II Study Investigators. Sleep 2000; 23: 471-480.
26. Punjabi N.M., Sorkin J.D., Katzel L.I., et al. Sleep-disordered breathing and insulin resistance in middle-aged and overweight men// Am J Respir Crit Care Med 2002; 165: 677-682.
27. Resta O., Foschino-Barbara P., Legari G., et al. Sleep-related breathing disorders, loud snoring and excessive daytime sleepiness in obese subjects// Int J Obes Relat Metab Disord 2001; 25(5): 669-675.
28. Shahar E., Whitney C.W., Redline S., et al. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease. Cross-sectional results from the Sleep Heart Health Study// Am J Respir Crit Care Med 2001; 161: 19-25.
29. Tahrani A.A., Ali A., Raymond N.T., et al. Obstructive sleep apnea and diabetic neuropathy: a novel association in patients with type 2 diabetes// Am J Respir Crit Care Med 2012; 186: 434-441.
30. Tasali E., Mokhlesi B., Cauter E.V. Obstructive sleep apnea and type 2 diabetes// Chest 2008; 133: 496-506.
31. Tregear S., Reston J., Schoelles K., Phillips B. Obstructive sleep apnea and risk of motor vehicle crash: systemic review and meta-analysis// J Clin Sleep Med 2009; 5(6): 573-581.
32. Valencia-Flores M., Orea A., Castano V.A., et al. Prevalence of sleep apnea and electrocardiographic disturbances in morbidly obese patients// Obes Res 2000; 8(3): 262-269.

Поступила 03.01.2020

УДК: 616.24-007-036.12.07

Н.Н. Убайдуллаева

ОСОБЕННОСТИ ЦИТОКИНОВОГО БАЛАНСА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников, Ташкент, Узбекистан

Резюме. *С целью анализа особенностей цитокинового баланса в сыворотке крови у больных ХОБЛ при обострении было обследовано 20 больных мужчин ХОБЛ в стадии обострения в возрасте от 40 до 74 лет (средний возраст 56,7±2,31). Стаж заболевания составлял от 3 до 32 лет. Среди активных курильщиков 16 больных с индексом курения не менее 10 пачек/лет. Содержание цитокинов (интерлейкинов - 1β, 10, ФНО-α) определялось в лаборатории иммуноцитокинов института иммунологии АН РУз. При расчете соотношения провоспалительных и противовоспалительных цитокинов было установлено, что величина соотношения (ФНО-α, ИЛ-1β/ИЛ-10) у больных ХОБЛ в периферической крови значимо превышает в 1,43 раза (p<0,05). Положительная динамика смещения баланса цитокинов в сторону провоспалительных характерна и для перехода заболевания от начальных к поздним стадиям.*

Ключевые слова: *ХОБЛ, цитокины, индекс курения.*

Хулоса. *СЎОҚ бўлган беморларнинг қон зардобидаги цитокинлар балансини хусусиятларини тахлил қилиш мақсадида хуруж пайтида 40 дан 70 ёшгача бўлган 20 та эркак киши текширилди (ўртача ёш 56,7± 2,31). Касаллик стажи 3 йилдан 32 йилгача. Актив чекувчилар орасида 16 кишининг чекиш индекси 10 п/й.дан паст эмас эди. Цитокинлар миқдори (интерлейкинов - 1β, 10, ФНО-α) ЎзР ФА иммунология институтининг иммуноцитокинлар лабораториясида аниқланди. Яллиғланишга қарши ва яллиғланишга олиб келувчи цитокинлар мутаносиблигини хисоблаганда, [ФНО-α, ИЛ-1β]/[ИЛ-10] мутаносиблиги миқдори СЎОҚ бўлган беморларнинг периферик қонида 1,43 марта (p<0,05) кўплиги аниқланди. Цитокинлар балансини яллиғланишга олиб келувчилар томонига силжиши (мусбат динамика) касалликни бошланғич босқичларидан оғир босқичларига ўтишига хослиги топилди.*

Калит сўзлар: *СЎОҚ, цитокинлар, чекиш индекси.*

Summary. *In order to analyze the features of the cytokine balance in the blood serum of patients with exacerbation of COPD we examined 20 male patients with COPD in the acute stage at the age of 40 to 74 years (mean age 56,7 ± 2,31). Duration of the disease ranged from 3 to 32 years. Among active smokers, a smoking index was not less than 10 packs / year in 16 patients. The cytokines (interleukin - 1β, 10, TNF-α) were determined in the laboratory of the Institute of Immunology of Uzbek Academy of Sciences. The calculating the ratio of proinflammatory and anti-inflammatory cytokines found that the quantity ratio [TNF-α, IL-1β] / [IL-10] in COPD patients in peripheral blood significantly exceed 1,43 times (p <0.05). Positive dynamics of shifting the balance towards proinflammatory cytokines meant the transition of the disease from the initial to the later stages.*

Keywords: *COPD, cytokines, smoking index.*

Хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ) следует рассматривать как чрезвычайно серьезную социальную и медицинскую проблему, которая остается неразрешенной. Вдыхание сигаретного дыма и других токсичных веществ, вызывает воспаление дыхательных путей, естественный процесс, который модифицируется у людей, заболевших ХОБЛ. Это хроническое воспаление может вызывать деструкцию паренхимы (ведущую к развитию эмфиземы) и нарушает нормальные

восстановительные и защитные механизмы (что вызывает фиброз мелких бронхов). Данные патологические изменения ведут к задержке воздуха в легких и прогрессирующему ограничению скорости воздушного потока, что проявляется одышкой и другими симптомами, характерными для ХОБЛ. Установлено, что у пациентов с ХОБЛ повышаются концентрации многих
воспалительных медиаторов, которые привлекают воспалительные клетки из кровотока (факторы хемотаксиса), усиливают воспалительный процесс и вызывают структурные изменения. В настоящее время не вызывает сомнения, что реализация активации неспецифических и специфических иммунных реакций при ХОБЛ связывается с влиянием на различные гомеостатические системы организма целого ряда универсальных медиаторов, среди которых особое место занимает цитокиновая сеть, контролирующая процессы реализации иммунной и воспалительной реактивности (Barnes P.J., Shapiro S.D., Pauwels R.A., 2003). Основными продуцентами цитокинов являются Т-клетки и активированные макрофаги, а также другие виды лейкоцитов, эндотелиоциты посткапиллярных венул, тромбоциты и различные типы стромальных клеток (Симбирцев А.С., 2002). Цитокины приоритетно действуют в очаге воспаления и на территории реагирующих лимфоидных органов, выполняя в итоге ряд защитных функций (Кетлинский С.А., Калинина Н.М.,1995; Козлов В.А., 1999). Поэтому возникает необходимость анализа количественного и качественного состава цитокинов при патологии, отражающего локальный и системный характер воспаления (Хаитов В.А., Гусев Е.Ю.,2001).

С учетом вышеизложенного цель исследования: изучить характер особенностей цитокинового баланса в сыворотке крови у больных ХОБЛ при обострении.

Материалы и методы исследования. Было обследовано 20 больных мужчин ХОБЛ в стадии обострения в возрасте от 40 до 74 лет (средний возраст 56,7±2,31). Стаж заболевания составлял от 3 до 32 лет. Среди активных курильщиков 16 больных с индексом курения не менее 10 пачек/лет. В качестве контроля были обследованы 10 практически здоровых лица без ХОБЛ и факторов риска, сходного возраста и пола. Содержание цитокинов (интерлейкинов - 1β, 10, ФНО-α) определяли в лаборатории иммуноцитокинов института иммунологии АН РУз. Полученные величины выражались в пг/мл.

Результаты исследования и обсуждение. Исследования уровня цитокинов в периферической крови у больных ХОБЛ показали их достоверное по сравнению с группой контроля. Так, уровни ИЛ-10, ИЛ-1β и ФНО-α превышали величины контроля соответственно в 1,76, 4,37 и 1,56 раз.

Таблица 1

Уровень цитокинов в сыворотке крови больных ХОБЛ

Показатели (пг/мл)	Контроль	Больные ХОБЛ
ФНО-α	57,3±4,92	89,5±6,78*
ИЛ-10	28,1±6,75	49,6±5,92*
ИЛ-1β	12,1±2,02	52,9±4,42*

При проведении сравнительного анализа уровня цитокинов в зависимости от стадии заболевания было констатировано повышение уровней ИЛ-1β, ИЛ-10, ФНО-α.

Таблица 2

Уровень цитокинов в сыворотке крови больных ХОБЛ с различной стадией заболевания

Показатели (пг/мл)	Больные ХОБЛ		
	I стадия	II стадия	III-IV стадия
ФНО-α	55,1±5,04*	83,1±6,17*	139,2±5,81*
ИЛ-10	69,1±7,09	44,2±4,02*	35,6±3,95*
ИЛ-1β	20,4±2,07	67,2±4,14*	72,1±5,25*

Отмечено, что диагностически значимый подъем уровня цитокинов у большинства больных отмечался со II стадии заболевания и имел клинически зависимый характер в зависимости от тяжести ХОБЛ. Уровень ИЛ-10 на начальных стадиях заболевания отмечался наиболее высоким в отличие от уровней ИЛ-1β, ФНО-α. С утяжелением клинической стадии заболевания отмечено достоверное повышение уровней ИЛ-1β, ФНО-α и снижение ИЛ-10. Так, если уровень ИЛ-10 снижался в 1,94 раза, то ИЛ-1β и ФНО-α повышался соответственно в 3,53 и 2,53 раза ($p<0,05$).

Следует отметить, что большой интерес для понимания патогенеза ХОБЛ и особенностей иммунной регуляции представляет рассмотрение баланса интерлейкинов, основываясь на их провоспалительных и противовоспалительных свойствах. При расчете соотношения провоспалительных и противовоспалительных цитокинов было установлено, что величина соотношения [ФНО-α, ИЛ-1β]/[ИЛ-10] у больных ХОБЛ в периферической крови значимо превышает в 1,43 раза ($p<0,05$). Динамика смещения баланса в сторону провоспалительных цитокинов характерна и для перехода заболевания от начальных к поздним стадиям.

Выводы.

1. Уровень цитокинов у больных ХОБЛ имеют достоверное повышение и четкую корреляционную зависимость от тяжести клинической стадии заболевания.

2. Смещение баланса интерлейкинов в сторону провоспалительных цитокинов характерно и для перехода заболевания от начальных к поздним стадиям.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кетлинский С.А., Калинина Н.М. Цитокины мононуклеарных фагоцитов и регуляции реакции воспаления и иммунитета//Иммунология.-1995.-№3.-с.30-44.
2. Козлов В.А.Научные аспекты современной цитокинотерапии при бактериальной инфекции: реальность и перспективы//Рос.Мед.Вести.-1999.-№1.-с.52-54.
3. Симбирцев А.С. Цитокины- новая система регуляции защитных реакций организма//Цитокины и воспаление.-2002.-Т.1, №1.-с.9-17.
4. Хаитов В.А., Гусев Е.Ю. иммунология локального и системного воспаления//Аллергология и иммунология.-2001.-№5.-с.6-7.
5. Barnes P.J., Shapiro S.D., Pauwels R.A. Chronic obstructive pulmonary disease: molecular and cellular mechanisms // Eur Respir J. – 2003 – V.22. – p.672-688.

Поступила 03.03.2020

Г.Т. Ташметова[1], И.В. Ливерко[2]

ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ МЕСТНОГО ИММУНИТЕТА ПРИ ФЕНОТИПИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЯХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников, Ташкент, Узбекистан

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр фтизиатрии и пульмонологии МЗ РУз., Ташкент. Узбекистан

Резюме. *Выявлены глубокие нарушения адаптационного ответа местной системы иммунитета sIgA у 7,9% больных ХОБЛ с тяжелым клинико-функциональным классом заболевания, частотой обострений более 2 раз в год (15,4%) и эмфизематозным фенотипом (10,8%), которые формируются на основе выявленных нарушений мукоциллиарного клиренса, что определяет прогноз затяжного течения бактериального обострения.*

Ключевые слова: *местный иммунитет, иммунобиологические маркеры, фенотипы ХОБЛ*

Хулоса. *7,9% ЎСОК бўлган беморларда sIgA нинг чуқур бузилишлари махаллий иммун тизимнинг адаптацион жавоби сифатида, касалликнингнинг оғир клиник-функционал синфларида, 1 йилда 2 мартадан кўп бўлган хуружларида (15,4%) ва эмфизематоз фенотипда (10,8%) аниқланиб, бактериал хуружларнинг чўзилувчан кечишига сабаб бўлувчи мукоцилиар клиренс бузилишлари асосида шаклланади.*

Калит сўзлар: *махаллий иммунитет, иммунобиологик маркерлар, ЎСОК фенотиплари*

Summary *Profound disturbances in the adaptive response of the local immune system sIgA were revealed in 7.9% of patients with COPD with severe clinical and functional class of the disease, the frequency of exacerbations more than 2 times a year (15.4%) and emphysematous phenotype (10.8%), which are formed on the basis of the identified violations of mucociliary clearance, which determines the prognosis of a protracted course of bacterial exacerbation.*

Keywords: *local immunity, immunobiological markers, COPD phenotypes*

Хроническое медленно прогрессирующее воспаление, лежащие в основе ХОБЛ, в определенной степени определяется и поддерживается нарушениями местного иммунного ответа, которые способствуют персистированию бактериально-вирусных инфекций и сопровождаются селективным дефицитом иммуноглобулина А (IgA). IgA обеспечивают местную иммунную защиту (Москалец О.В. с соавт., 2017).

Секреторные антитела обладают мощным противоадсорбционным действием: препятствуют адгезии бактерий к эпителиальной выстилке, останавливают прилипание микроорганизмов, без которого повреждение клетки становится невозможным. Также IgA обеспечивают защиту слизистых оболочек от микроорганизмов вместе с неспецифическими факторами иммунитета. К возникновению повторных инфекций приводит врождённый или приобретенный дефицит IgA. С помощью IgA оценивается течение заболевания, приводящая к активации иммунитета. О недостаточности местного и общего иммунитета свидетельствует снижение содержания IgA. Концентрация IgA может увеличиваться при острых и хронических заболеваниях (Barnes P. с соавт., 2006).

Изучение показателей местного секреторного иммунитета даёт возможность проводить как первичную, так и вторичную профилактику этого заболевания, и самое

главное улучшает раннюю диагностику заболевания с помощью простых и безопасных методов.

Молекулы иммуноглобулина А обладают сродством к клеткам реснитчатого эпителия дыхательных путей и прочно фиксируется на их поверхности. Это повышает устойчивость эпителиальных клеток к вирусам.

Легкие человека, несмотря на постоянный контакт с различными микроорганизмами, пылью и токсическими химическими веществами, обладают высокой резистентностью к внешнесредовым воздействиям. Такое состояние здоровых легких связано с эффективным мукоцилиарным клиренсом (МЦК) (Braiman A.c соавт., 2008). МЦК – это физиологический механизм выведения слизи из трахеобронхиального дерева, который обеспечивает санацию дыхательных путей. Через МЦК осуществляется местная защита органов дыхания вследствии обеспечения необходимого потенциала барьерной, иммунной и очистительной функций респираторного тракта. В агрессивных снижается активность ресничек, меняются реологические свойства бронхиальной слизи, что приводит к мукостазу и развитию микробной колонизации (Лаберко Е.Л. с соавт. 2015).

Целью настоящей работы явилось оценка характера и степени выраженности нарушений иммунобиологических маркеров, представляющих «первую» линию защиты при респираторной патологии – состояние мукоцилларного клиренса и уровень секреторного IgA (sIgA) у больных ХОБЛ с различными фенотипическими состояниями.

Материалы и методы исследования. Исследование мукоциллиарной недостаточности проведено у 172 больных ХОБЛ тяжелой и крайне-тяжелой степеней тяжести заболевания, находившихся на лечении в отделении пульмонологии 1 – ГКБ (возраст от 40 до 70 лет). Мукоцилиарная недостаточность диагностировалась по результату сахаринового теста по методике Amelli, основанной на фиксации времени появления сладковатого вкуса в полости рта. Состояние двигательной деятельности реснитчатого эпителия оценивают по следующей градации: норма — 15 минут; нарушения: I степень - 16-30 минут; II степень-31-45 минут; III степень - 46-50 минут. У здоровых лиц время теста составляло 13,7±1,6 минут.

Уровень секреторного иммуноглобулина А определяли у 114 больных. Анализ проведен в лаборатории «Дефактум» с помощью метода иммуноферментного анализа с использованием тест систем ЗАО «Вектор Бест» (Новосибирск, Россия). За норму взята концентрация 1,1-2,9 г/л.

Статистический анализ проводился с использованием программы STATISTICA 13.3 (разработчик - StatSoft.Inc). Все значения в таблицах представлены в виде средней арифметической величины вариационного ряда±ошибка средней величины (M±m). В качестве статистической гипотезы использовались значения с уровнем $p<0,05$ и $p<0,01$ (с доверительной вероятностью 95,5% и 99%). Для сравнения средних значений между группами применяли парный критерий t Стьюдента.

Результаты исследования. Отмечено, что в 19,2% случаях у больных ХОБЛ (у 33 из 172 больных) констатировано время элиминации вкусовых в пределах 12,1±0,5 минут, соответствующее нормальным временным параметрам мукоциллиарного клиренса здоровых лиц (13,7±1,7 мин), и в 80,8% случаях (у 139 из 172 больных) - нарушения той или иной степени, определяемые увеличением времени элиминации

вкусовых частиц, в среднем, до 32,5±1,4 минут (95%ДИ 29,8÷ 35,2). По структуре мукоциллиарной недостаточности отмечено, что 64,4% больных ХОБЛ (89 из 139 больных) имели I степень нарушений мукоциллиарного клиренса с удлинением времени элиминации агента до 22,5±0,5мин (95% ДИ 21,5÷23,5), 13,8% больных (19 из 139 лиц) –II степень - с удлинением времени до 38,7±0,9мин (95% ДИ 36,9÷40,5) и III степень нарушений с удлинением времени до 59,6±0,4 мин (95% ДИ 58,8÷60,4).

Результаты показателей МЦК в различных группах с учетом анализируемых когортных признаков: возраст пациента, стаж болезни, фактор курения и профессиональная вредность, интенсивность и длительность их воздействия, клиническая тяжесть заболевания и его фенотипические проявления представлены в таблице 1.

Таблица 1

Время элиминации вкусовых частичек у пациентов хронической обструктивной болезнью легких

Признак		N	Время элиминации, мин	95%ДИ
Возраст, лет	до 40	26	20,3±2,3	15,8÷24,8
	старше 40	146	31,1±1,4	28,4÷33,8
			p<0,001	
Фактор курения	Есть	73	33,9±2,1	29,8÷38,1
	Нет	99	24,6±1,4	21,8÷27,3
			p<0,01	
Индекс курения, пачка-лет	до 10	14	30,0±5,0	20,2÷39,8
	11-20	21	33,4±3,9	25,8÷41,0
	20-30	13	31,6±5,1	21,6÷41,6
	30-40	20	32,2±3,6	25,1÷39,3
	более 40	5	50,0±11,2	28,1÷71,9
			p<0,05	
Длительность заболевания, лет	До 5	35	23,3±2,3	18,8÷27,8
	6-10	65	28,4±2,2	24,1÷32,7
	11-15	33	29,7±2,8	24,2÷35,2
	Более 15 лет	36	32,1±2,8	26,6÷37,6
			p<0,01	
$ОФВ_1$, % от должного	Больше 50%	76	25,8±1,8	22,1÷29,4
	Менее 50%	96	30,4±1,7	27,1÷33,7
			p<0,05	
Фенотип ХОБЛ	бронхитический	60	37,1±2,2	32,8÷41,4
	эмфизематозный	55	47,1±2,5	42,2÷52,0
	бронхитическо-эмфизематозный	57	46,5±1,5	43,6÷49,4
			$p_{б-э}$<0,01 $p_{б-с}$<0,01	
Число обострений ХОБЛ в год	1 раз	12	28,5±6,3	16,2÷40,8
	2 раза	100	28,3±1,7	25,0÷31,6
	более 2 раз	60	29,5±1,8	26,0÷33,0
			P>0,05	

По результатам исследования было установлено, что у больных ХОБЛ увеличение времени элиминации вкусовых частичек, являющееся свидетельством

нарушения функции реснитчатого аппарата слизистой и маркером мукоциллиарной недостаточности, определено множеством факторов, играющих определенное значение в формировании мукоциллиарной недостаточности. Так время элиминации возрастает на 53,2% в возрастной группе больных ХОБЛ старше 40 лет по сравнению группы больных до 40 лет (p<0,001), среди курящих больных ХОБЛ – на 37,8% по сравнению с некурящими (p<0,001), у больных ХОБЛ с интенсивностью индекса курения более 40 пачка-лет- на 66,7% (p<0,05), длительностью заболевания более 15 лет – на 37,8% (p<0,001), тяжелой стадией заболевания – на 17,8% (p<0,05) и эмфизематозном и бронхитическо-эмфизематозном фенотипах -на 26,9 % (p<0,001). Установлено наличие прямой корреляционной связи слабой силы между временем элиминации и возрастом (r=0,25),. - стажем курения (r=0,21), - интенсивность курения (r=0,17) и стажем заболевания ХОБЛ (r=0,20).

Изучение уровня секреторного иммуноглобулина А (sIgA), как маркера местной иммунной защиты, среди 114 больных ХОБЛ показало наличие дисбаланса в иммунном ответе. Отмечено, что в 6,1% случаях у больных ХОБЛ (у 7 из 114 больных) выявлено снижение уровня sIgA в пределах 0,4±0,14 г/л (95% ДИ 0,13÷0,67) и это в 3,9 раза ниже уровня контроля (1,56±0,22 г/л), в 68,4% случаях (у 78 из 114 больных) – повышение уровня sIgA, в среднем, до 4,1±0,11 г/л (95% ДИ 3,89÷ 4,31), что в 2,6 раза выше уровня контроля здоровых лиц, определяя уровень защиты слизистых.

Оценка уровня sIgA в зависимости от клинико-фенотипических проявлений заболевания представлена в таблице2. Из анализируемых данных видно, что для sIgA, в целом, характерно повышение в зависимости от различных клинических проявлений, где индекс повышения (ИП) по отношению к здоровым у больных ХОБЛ III-IV составляет 2,2; бронхитическо-эмфизематозном фенотипе – 2,4; числом обострений до 1раза – 2,5, а при числе обострений более 2-х раз – 1,8.

Таблица 2

Содержание sIgA у пациентов хронической обструктивной болезнью легких

Признак		N	sIgA, M±m	95%ДИ
Стадия ХОБЛ	I-II	51	3,26±0,09	3,08÷3,44
	III-IV	63	3,47±0,16	3,16÷3,78
			P>0,05	
Фенотип ХОБЛ	Бронхитический	40	3,41±0,20	3,02÷3,80
	Эмфизематозный	37	3,31±0,25	2,82÷3,80
	бронхитическо-эмфизематозный	37	3,71±0,18	3,36÷4,04
			$p_{б-э}$>0,05 $p_{б-с}$>0,05	
Число обострений ХОБЛ в год	1 раз	8	3,84±0,35	3,15÷4,19
	2 раза	67	3,57±0,15	3,28÷3,86
	более 2 раз	39	2,82±0,19	2,45÷3,19
			P<0,05	

Данные тренды изменений и определяют дисбаланс местного звена иммунитета в иммунной системе. Рассматривая повышение sIgA, как реакцию адаптации иммунного ответа местной защиты слизистой респираторного тракта, мы оценили уровень sIgA по

диапазонам ответа - снижение, норма и повышение - у больных ХОБЛ с различными клинико-фенотипическими проявлениями заболевания (табл.3). Проведенные исследования показали, что процессы адаптационного ответа местной системы иммунитета значительно нарушены у больных ХОБЛ тяжелым клинико-функциональным статусом, у которых удельный вес дефицитного состояния по sIgA отмечается у 7,9% лиц, при наличии обострений ХОБЛ более 2-х раз в год – у 15,4% и при эмфизематозном фенотипе – у 10,8% лиц. Нормальный уровень секреции sIgA при обострении респираторной инфекции у больных ХОБЛ не способен в должной мере обеспечить должного уровня защиты. Это может быть фактором, поддерживающим затяжное течение бактериального обострения, углубление степени системных иммунных нарушений и развития аутоиммунных процессов.

Таблица 3

Диапазоны уровня sIgA у пациентов хронической обструктивной болезнью легких

		n	Диапазоны уровня sIgA,%		
			Понижение	Норма	Повышение
Стадия ХОБЛ	I-II	51	-	12(23,5±5,9)	39(76,5±5,5)
	III-IV	63	5(7,9±3,4)	18(28,6±5,7)	40(63,5±6,1)
			p<0,01	P>0,05	p<0,01
Фенотип ХОБЛ	бронхитический	40	3(7,5±4,2)	10(25,0±6,8)	27(67,5±7,4)
	эмфизематозный	37	4(10,8±5,1)	10(27,0±7,3)	23(62,2±8,0)
	бронхитическо-эмфизематозный	37	-	9(24,3±7,0)	28(75,7±7,0)
			p<0,01	P>0,05	P>0,05
Число обострений ХОБЛ в год	1 раз	8	-	1(12,5±12,5)	7(87,5±12,5)
	2 раза	67	1(1,5±1,5)	17(25,4±5,3)	49(73,1±5,4)
	более 2 раз	39	6(15,4±5,8)	10(25,6±7,0)	22(56,4±7,9)
			p<0,01	p<0,05	

По результатам исследования у каждого 3-4 пациента ХОБЛ имеется данный вариант иммунных нарушений, что диктует необходимость иммунной коррекции системы местного иммунитета.

Установлено наличие обратной корреляционной связи слабой силы между временем элиминации вкусовых частиц и уровнем sIgA (r=-0,24).

Результатами исследования подчеркнуто, что установленные нарушения системы местного иммунитета формируются на основе морфо-функциональных нарушений циллиарного клиренса, определяя характер ответа ввиде синтеза sIgA - от повышения, как ответная реакция адаптации, до полного угнетения его синтеза, что безусловно снижает эффекты местной защиты и ухудшает течение заболевания, определяя риски затяжного течения бактериального обострения, углубление степени системных иммунных нарушений и развития аутоиммунных процессов.

Секреторный иммуноглобулин А (sIgA) отвечает за местную защиту, а его регуляторная роль в сочетании с местным синтезом, транспортом и секрецией отличают иммунитет слизистых оболочек от системного иммунитета у больных ХОБЛ, который реализуясь через систему цитокинового ответа, контролирует процессы реализации иммунной и воспалительной реактивности.

Выводы.

1. На фоне мукоциллиарной недостаточности формируется нарушение местного иммунитета виде абсолютной/либо относительной секреторной недостаточности sIgA у 37,8% больных ХОБЛ, коррелирующие с тяжестью заболевания, и реализуясь через систему цитокинового ответа, вызывает дисбаланс в процессах реализации иммунной и воспалительной реактивности, опосредуя формирование иммунных фенотипов заболевания ХОБЛ

2. Установлено наличие обратной корреляционной связи слабой силы между временем элиминации вкусовых частиц и уровнем sIgA (r=-0,24), что определяют затяжное течение бактериального обострения и риски рецидивов при ХОБЛ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бабанов С.А. Клинико-иммунологические особенности, факторы риска и прогнозирование течения хронической обструктивной болезни легких в крупном промышленном центре Среднего Поволжья// Медицинские Диссертации. -2008. – 269с.
2. Лаберко Е.Л., Талалаев А.Г., Богомильский М.Р. Методика объективного изучения состояния мукоцилиарного клиренса у детей//Вестник оториноларингологологии. 2015. –№80(2). – С.40-44.
3. Москалец О.В. Иммуноглобулин и его селективный дефицит// Казанский медицинский журнал. – 2017. -№5. –С.809-812.
4. Чикина С.Ю., Белевский А.С. Мукоцилиарный клиренс в норме и при патологии //Атмосфера. Пульмонология и аллергология. 2012. – №1. – С. 2-5.
5. Barnes P., Chowdhury B., Kharitonov S. Et al. Pulmonary biomarkers in chronic obstructive pulmonary disease //Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2006; 174: 6–14.
6. Donaldson G.C. et al. //Thorax. 2002. V. 57. № 10. P. 847.

Поступила 03.01.2020

УДК: 616-092.9: 616.24

Ю.Д. Каюмова, Ю.Х. Таджиходжаева

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МОДЕЛЬ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ С ТАБАКОКУРЕНИЕМ В ИЗУЧЕНИИ МЕМБРАНОДЕСТРУКТИВНЫХ ПРОЦЕССОВ

Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников, Ташкент, Узбекистан; ОАО «Республиканский Специализированный научно-практический центр терапии и медицинской реабилитации», г. Ташкент, Узбекистан

Резюме. *Экспериментальное моделирование позволяет воссоздать тонкие механизмы развития хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) в живом организме. Существуют объективные причины, почему не приходится ожидать полного воспроизведения всех основных черт ХОБЛ у лабораторных животных. Учитывая главенствующую этиологическую роль табачного дыма в развитии данной патологии, моделирование с табакокурением является на сегодняшний день наиболее оптимальным путем. Создание такой модели ХОБЛ у крыс под воздействием вдыхания табачного дыма сопровождается отчетливыми количественными изменениями основных фракций фосфолипидов мембран эритроцитов и лимфоцитов как отражение активизации перекисного окисления.*

Ключевые слова: *хроническая обструктивная болезнь легких, экспериментальное моделирование, табакокурение, биомембраны, окислительный стресс.*

Хулоса. *Экспериментал моделлаштириш тирик организмда сурункали обструктив ўпка касаллиги (СОЎК) ривожланишининг нозик механизмларини тиклашга ёрдам беради. Лаборатория хайвонларининг СОЎКнинг асосий белгиларининг мутлоқ тикланишини пойламасликни объектив сабаблари мавжуд. Ушбу патология ривожланишида тамаки тутунининг этиологик ролини хисобга олганда, тамаки чекиш билан моделлаштириш хозирги кунда энг оптимал йўлидир. Каламушларда тамаки хидлатиш орқали СОЎКнинг бундай моделини яратиш перекиснинг оксидланишини фаоллаштириш акси сифатида лимфоцидлар ва эритроцитларнинг мембраналари, фосфолипидларнинг асосий фракцияларини аниқ сонли ўзгаришлари билан кузатилади.*

Калит сўзлар: *сурункали обструктив ўпка касаллиги, экспериментал моделлаштириш, тамаки чекиш, биомембраналар, оксидланиш стресси.*

Summary. *Experimental modeling recreates the subtle mechanisms of the development of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in a living organism. There are objective reasons why one cannot expect a complete reproduction of the main features of COPD in laboratory animals. Given the predominant etiologic role of tobacco smoke in the development of this pathology, modeling smoking is the most optimal way. To create a model of COPD in rats exposed to inhalation of tobacco smoke is accompanied by distinct changes in the basic quantitative fractions of phospholipids of erythrocyte membranes and lymphocytes as a reflection of activation of peroxidation.*

Keywords: *chronic obstructive pulmonary disease, experimental modeling, smoking, biomembrane, oxidative stress.*

В настоящее время ХОБЛ остается широко распространенным заболеванием, которое в большинстве случаев отличает неуклонное прогрессирование и, как следствие, высокая смертность. И это несмотря на то, что накоплено множество данных о клинике и патогенезе, разработаны и внедрены в практику здравоохранения различные лекарства и методики терапии данного заболевания. Таким образом, существует необходимость в продолжение всестороннего изучения ХОБЛ. В связи с высокой заболеваемостью ХОБЛ ученые имеют возможность обследовать достаточное число пациентов, отследить динамику изучаемых процессов, оценить на добровольцах эффективность лечебных мер и т.п. Но наличие сопутствующих заболеваний, неоднородность бытовых факторов и приверженность пациентов лечению, а также этическая сторона вопроса участия людей в исследованиях ограничивают изучение многих важных аспектов заболевания. Решить эту проблему помогает экспериментальное моделирование ХОБЛ, позволяющее воссоздать тонкие механизмы развития данной патологии в живом организме.

Тем не менее, существуют разногласия по поводу правомочности и эффективности методик создания моделей ХОБЛ у лабораторных животных. У человека развитие ХОБЛ сопровождается как анатомическими (эмфизема, ремоделирование мелких бронхов, легочная гипертензия и хронический бронхит), так и функциональными нарушениями, более того, эти изменения формируются десятилетиями (Wright J.L. с соавт., 2008). А учитывая естественные морфологические и функциональные различия дыхательных систем людей и животных, не приходится ожидать полного воспроизведения всех основных черт ХОБЛ в лаборатории.

На сегодняшний день исследователи располагают тремя основными подходами моделирования ХОБЛ: ингаляция табачного дыма или химических агентов (угольной пыли, диоксида серы, диоксида азота и др.), введение в дыхательные пути ферментов

(эластаз), разрушающих легочную паренхиму и формирующих эмфизему и третий путь связан с использованием генно-модифицирующих методов, ведущих к созданию фенотипа мышей, при котором патологические изменения, характерные для ХОБЛ, развиваются в течение жизни как бы сами по себе (Бродская Т.А. с соавт. 2009; Groneberg D.A., Chung K.F., 2004).

Модель с табакокурением у мышей, крыс или морских свинок, учитывая главенствующую этиологическую роль табачного дыма, кажется наиболее оптимальной с точки зрения приближенности ожидаемых морфологических и функциональных нарушений к таковым у курильщиков с ХОБЛ (Churg A. с соавт., 2008). Следует отметить, что в Узбекистане основным видом аэрополлютантов, приводящих к формированию обструктивного бронхита, является фотохимический смог, включающий двуокись азота, озон и продукты распада пестицидов (Убайдуллаева К.М., 2010). Однако создание соответствующей модели ХОБЛ, основанной на воздействии ядохимикатов, остается пока делом будущего.

Значительную роль в патогенезе ХОБЛ играет окислительный стресс (ОС) (Соодаева С.К., 2006), в результате которого начинает вырабатываться патогенная концентрация активных кислородных метаболитов (Меньшикова Е.Б. с соавт., 2008). Главной мишенью свободных радикалов в клетке являются биомембраны. Особенностью перекисного окисления липидов в мембранах следует считать его цепную реакцию с разрушением ненасыщенных жирных кислот, входящих в состав фосфолипидов (ФЛ) мембран (Капелько В.И., 2003), приводящих к повреждению их структурной и функциональной целостности, что в итоге приводит к повышению проницаемости мембраны и лизису клетки (Рапопорт С.И., Хуцишвили М.Б., 2002). Общность строения плазматических мембран различных органов и тканей позволяет думать, что процессы, происходящие в эритроцитарной и лимфоцитарной мембранах, отражают изменения в мембранах других органов и тканей (Лопухин Ю.М. с соавт., 1983). Так, изменение пластичности мембран клеток крови отражает общее повреждение биомембран организма (Тунян Ю.С., Мартиросян Г.Р., 1987).

Цель исследования заключается в создании экспериментальной модели ХОБЛ под влиянием табакокурения у крыс и в изучении состояния фосфолипидного спектра мембран эритроцитов и лимфоцитов крови.

Материалы и методы исследования. Для исследования были использованы 60 белых беспородных крыс массой 120-200 г, у которых вызвана модель ХОБЛ путем хронического воздействия табачного дыма в специальной камере в течение 2 месяцев по методу К.Р. Тухтаева и Р.А. Шукурова (2005).

В качестве контроля использовали 35 здоровых особей.

Кровь для исследования получали традиционным методом – декапитацией животных и в качестве стабилизатора использовали 3,8%-ный раствор цитрата натрия в соотношении 1:9.

Исследована фосфолипидная структура эритроцитарных и лимфоцитарных мембран: общая фракция (ОФЛ), фосфатидилхолин (ФХ), фосфатидилэтаноламин (ФЭ), лизофосфатидилхолин (ЛФХ), лизофосфатидилэтаноламин (ЛФЭ), свободные жирные кислоты (СЖК) методом тонкослойной горизонтальной хроматографии. Количественные определения проводили денситометрическим и фотометрическим методами.

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с использованием приложения Microsoft Excel 2003 методами параметрической статистики.

В связи с нормальным распределением данных в выборках статистическую значимость различий средних определяли по критерию Стьюдента. Используемые статистические параметры: выборочное среднее ± выборочное стандартное отклонение. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимался равным 0,05.

Результаты исследования и обсуждение. Полученные результаты исследования в абсолютных числах представлены в таблице 1.

Таблица 1

Изменение фосфолипидного спектра мембран эритроцитов и лимфоцитов крови крыс с экспериментальной моделью ХОБЛ

Показатели	Эритроциты		Лимфоциты	
	Здоровые особи (контроль)	Крысы с экспериментальной ХОБЛ	Здоровые особи (контроль)	Крысы с экспериментальной ХОБЛ
ОФЛ, мкг/мг белка	252,03±5,92	194,15±6,46[1]	158,4±1,3	130,3±1,28[1]
ФХ, мкг/мг белка	101,36±3,59	66,55±2,71[2]	40,1±1,04	27,37±0,59[2]
ФЭ, мкг/мг белка	36,10±2,07	19,23±1,99[2]	32,3±0,5	18,3±0,54[2]
ЛФХ, мкг/мг белка	12,72±3,10	25,03±4,33[2]	3,41±0,06	6,9±0,13[2]
ЛФЭ, мкг/мг белка	7,40±1,71	15,07±1,13[2]	5,0±0,14	9,2±0,21[1]
СЖК, мкг/мг белка	13,26±1,83	26,15±1,40[2]	19,3±0,16	28,4±0,55[2]

Примечание: статистическая значимость различий с контролем: [1]$p<0,05$; [2]$p<0,01$.

Активация СРО с уменьшением активности антиоксидантных ферментов вызывает появление лизофосфолипидов, т.е. фосфолипидов, имеющих только один жирнокислотный остаток (Яковлев В.М. с соавт., 1993).

Действительно, в группе экспериментальной ХОБЛ имеется снижение уровня содержания основных фосфолипидов (ФХ и ФЭ) и общей фракции с увеличением удельного веса лизоформ и СЖК по сравнению с группой здоровых животных. В эритроцитах ФХ ниже на 34,3%, ФЭ – на 46,7%, ОФЛ – на 23%, а уровни ЛФХ выше на 96,8%, ЛФЭ – на 103,6% и СЖК – на 97,2%.

На 60-е сутки моделирования ХОБЛ количественный состав фосфолипидов мембран лимфоцитов также претерпел изменения. Так, если ФХ и ФЭ по сравнению с контролем были снижены на 31,7 и 43,3% соответственно, то содержание ЛФХ и ЛФЭ было повышено почти в 2 раза. Содержание СЖК по сравнению с контролем оказалось выше на 47,2%. ОФЛ лимфоцитов крови у крыс с ХОБЛ - ниже контроля на 17%.

Высокий уровень лизофосфолипидов в мембране нарушает ее структурную целостность и функциональные возможности, чем подтверждается признание ведущей

роли мембранодеструктивных процессов в развитии и исходах воспалительных реакций в организме (Степовая Е.А. с соавт., 2004).

Выводы.

1. Воспроизведение модели ХОБЛ у крыс под воздействием табачного дыма сопровождалось отчетливыми количественными изменениями основных фракций фосфолипидов мембран эритроцитов и лимфоцитов, что свидетельствует о системных нарушениях в обменных процессах организма животных.

2. Полученная экспериментальная модель ХОБЛ под воздействием табачного дыма подходит для клинических испытаний по отбору физических, лекарственных и других факторов с антиокислительным действием, обладающих стабилизирующим действием на клеточные мембраны.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бродская Т.А. с соавт. Экспериментальное моделирование хронической обструктивной болезни легких с табакокурением и проявления сосудистой дисфункции // Бюллетень СО РАМН.- 2009.- № 1 (135).- с. 60-65.
2. Капелько В.И. Активные формы кислорода, антиоксиданты и профилактика заболеваний сердца // РМЖ.-2003.-№ 21.-с. 1185 –1188.
3. Лопухин Ю.М., Арчаков А.И., Владимиров Ю.А., Коган Э.М. Холестериноз. М., Мед.-1983.-151с.
4. Меньшикова Е.Б., Зенков Н.К., Ланкин В.З. Окислительный стресс. Патологические состояния и заболевания: руководство.- Новосибирск, 2008.-284 с.
5. Рапопорт С.И., Хуцишвили М.Б. Свободнорадикальные процессы и их роль в патогенезе некоторых заболеваний органов пищеварения (часть 1)//Клиническая медицина.- 2002.-N 10.-с.10-16.
6. Соодаева С.К. Окислительный стресс и антиоксидантная терапия при заболеваниях органов дыхания // Пульмонология.-2006.-№5.-с.122-126.
7. Степовая Е.А., Новицкий В.В., Рязанцева Н.В., Гольдберг В.Е., Колосова М.В., Ткаченко С.Б.. Хронический бронхит: участие эритроцитов в патологическом процессе // Клиническая медицина.-2004.-№1.-с. 53-56.
8. Тунян Ю.С., Мартиросян Г.Р. Функциональное состояние эритроцитов у больных с цереброваскулярными заболеваниями //Сб. «Проблемы неврологии, психиатрии и нарко-логии», Тбилиси.-1987.- с.155-157.
9. Тухтаев К.Р., Шукуров Р.А. Особенности морфологических изменений легких и печени в динамике хронического табакокурения// Патология.-2005.- № 2.-с. 15-18.
10. Убайдуллаева К.М. Клинико-патогенетические аспекты формирования хронической обструктивной болезни легких в Узбекистане и оптимизация ее комплексной терапии. Автореф. дисс. … д.м.н. Ташкент, 2010; 42 с.
11. Яковлев В.М., Михайлов И.В., Вишневский А.А., Терновой В.А. Физиология человека. – 1993. – Т. 19, № 6. – с. 66-73.
12. Churg A., Cosio M., Wright J.L. // Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.- 2008.-vol. 294(4).- p.612-631.
13. Groneberg D.A., Chung K.F. Models of chronic obstructive pulmonary disease// Respiratory Research.- 2004.- 5.- s.18.
14. Wright J.L., Cosio M., Churg A. Animal models of chronic obstructive pulmonary disease //Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.- 2008.-vol. 295(1).- p.1–15.

Поступила 10.04.2020

УДК:616.24-036.12:616.12-085

К.П. Муминов

СОСТОЯНИЕ ПРАВЫХ ОТДЕЛОВ СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ РАЗЛИЧНЫХ СТАДИЙ

ОАО «Республиканский Специализированный научно-практический центр терапии и медицинской реабилитации», г. Ташкент, Узбекистан

Резюме. *Исследование показало, что при прогрессировании ХОБЛ наблюдается стадийность ремоделирования правых отделов сердца: дилатации полости правого желудочка (ПЖ) на ранних этапах, с более поздним развитием гипертрофии его миокарда и диастолической дисфункции. Прогностически неблагоприятными эхометрическими параметрами можно считать утолщение стенки ПЖ более 5,0 мм, увеличение давления в легочной артерии более 20 мм рт.ст., размер ПЖ более 70 мм и его диастолическую дисфункцию.*

Ключевые слова: *хроническая обструктивная болезнь легких, эхокардиография, правые отделы сердца.*

Хулоса*.Ўтказилган тадқиқотлар кўрсаткани бўйича ўпканинг сурункали обструктив касаллиги (ЎСОК) кучайганда юракнинг ўнг қисимларидабосқичма-босқич ўзгаришлар кузатилади. Бошланғич даврларда ўнг қоринча бўшлиғини кенгайши кузатилса, кейинчалик эса унинг гипертрофияси ва диастолик дисфункцияси ривожланади. Ўнг қоринча деворларини 5ммдан ортиқ қалинлашиши, ўпка артериясида босимни 20 мм симоб устунлигидан ортиши, ўнг қоринча ўлчамини 70 ммдан ортиши ва унинг диастолик дисфункциясини салбий прогностик эхометрик кўрсанкичлар деб тахлил қилса бўлади.*

Калит сўзлар*:ўпканинг сурункали обструктив касаллиги, эхокардиография,юракнинг ўнг бўлимларини.*

Summary. *Research has shown that the during progression of COPD is observed stages of remodeling of the right departments of heart: dilatation of the cavity of the right ventricle (RV) in the early stages, and later development the hypertrophy its myocard and its diastolic dysfunction. The adverse prognostic echo parameters can be considered the thickeningof wall of RV more than 5.0 mm, the increase pressure in pulmonary artery greater than 20 mm Hg, the size of RV more than 70 mm and its diastolic dysfunction.*

Key words: *chronic obstructive pulmonary disease, echocardiography, rightparts of heart.*

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является актуальной проблемой современного общества. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в течение ближайшего десятилетия предполагается значительное увеличение частоты ХОБЛ и летальности от этого заболевания (Глобальная стратегия диагностики лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2011г.); www.goldcopd.org). ХОБЛ является заболеванием, которое на определенных стадиях оказывает системные эффекты. Важными экстрапульмональными эффектами являются сердечно-сосудистые осложнения (Авдеев С.Н. , 2008; Киняйкин М.Ф., с соавт., 2008; Buist A.S., McBurnie M.A., Vollem W.M. et al., 2007). По данным крупных популяционных исследований, риск смерти от сердечно-сосудистой патологии у больных ХОБЛ повышен в 2-3 раза (Чучалин А.Г., 2010; Черняев А.Л. с соавт., 2010; Sin D.D., Man S.F.P., 2009). Известно, что гипоксия при ХОБЛ способствует неадекватной перфузии органов и тканей

организма. Активация многочисленных кардиальных и экстракардиальных (нейрогуморальных) компенсаторных механизмов для удовлетворения повышенных метаболических потребностей при ХОБЛ, носит вначале адаптивный характер и направлена на усиление кровоснабжения органов и тканей. Однако, в последующем практически все компенсаторные механизмы трансформируются в патогенетические факторы, способствующие еще большему нарушению систолической и диастолической функции сердца и формированию значительных изменений гемодинамики (Некрасов А.А. с соавт., 2011; Haider T., Casucci G., Linser T. et al., 2009; Caso P., Galderisi M., Cicala S. et al., 2010).

В то же время вопрос о влиянии сердечно-сосудистых нарушений на прогноз и отдаленные исходы при ХОБЛ требует уточнения. Традиционно прогностически неблагоприятным симптомом считается вторичная лёгочная гипертензия и вовлечение в патологический процесс правых отделов сердца, т.е. развитие лёгочного сердца и его декомпенсация. Но какие параметры допплерэхокардиографии правых отделов сердца у больных с ХОБЛ являются наиболее актуальными для описания эволюции заболевания остаются неопределенными.

В связи с вышеуказанным, ***целью исследования*** явилась оценка эхометрических параметров правых отделов сердца на разных стадиях ХОБЛ.

Материал и методы исследования. Под наблюдением 150 больных ХОБЛ 1, 2 и 3 степенью степени тяжести, средний возраст пациентов составил 47±1,5 лет. Диагноз «Хроническая обструктивная болезнь легких» устанавливался на основании критериев, изложенных в программе «Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ» GOLD (2003). В зависимости от тяжести функционального класса больные были разделены на 3 группы: 1 группу составили 54 человека с легкой степенью тяжести ХОБЛ, 2 группу - 59 больных со среднетяжелым течением ХОБЛ и 3 группу - 37 больных с тяжелым течением ХОБЛ. Контрольную группу составили 20 здоровых лиц соответствующего возраста, не имевшие в процессе работы контакта с профессиональными вредностями, без признаков поражения органов дыхания.

Эхокардиографическое исследование включало оценку эхометрических и гемодинамических параметров правых отделов сердца (Graid M., 1991) с измерениями в парастернальной позиции в B- и M-режиме и определением следующих параметров правого предсердия (ПП) и правого желудочка (ПЖ): толщина стенки правого желудочка (ТСПЖ), линейный размер ПЖ и ПП, толщина межжелудочковой перегородки (МЖП), конечные систолический и диастолический размеры ПЖ. По формуле L.E. Teiccholz рассчитывали параметры конечный диастолический объем (КДО), конечный систолический объем (КСО) правого желудочка (Фейгенбаум Х., 1999). Фракцию выброса ПЖ рассчитывали по величине максимальной линейной систолической скорости латерального отдела фиброзного кольца трикуспидального клапана Sm в режиме импульсно-волнового допплера (ИД). Показатели Sm меньше 11,5 см/сек соответствует фракции выброса ПЖ менее 45% и свидетельствует о систолической дисфункции ПЖ (Алехин М.Н., 2005). Диастолическую функцию ПЖ (ДФПЖ) оценивали с использованием импульсно-волнового допплера (ИД): измеряли пик Е (см/с) и пик А (см/с) над створками трехстворчатого клапана, время замедления пика Е (DT пика Е, мс), рассчитывали отношение Е/А. Среднее давление в легочной артерии (СДЛА ср., мм рт. ст.) рассчитывали по длительности интервалов систолического потока в легочной артерии по формуле Kitabatake

(1988).Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью методов вариационной статистики с использованием прикладных программ STATICTICA 6,0. Статистическую значимость различия средних определяли посредством критерия Стьюдента при уровне значимости $p<0,05$. Корреляционную связь (r) между независимыми выборками выявляли с использованием метода Спирмена. О силе взаимосвязи между признаками судили по величине корреляции: если r превышал 0,7, то такую связь расценивали как выраженную, при r ниже 0,3 связь считали слабой.

Результаты и их обсуждение. Результаты исследования показали, что параметры, характеризующие правые отделы сердце, были максимально изменены в третьей группе больных с тяжелым течением ХОБЛ (табл.1).

Таблица 1

Основные параметры и гемодинамические показатели правых отделов сердца больных ХОБЛ

Параметр	**ХОБЛ I ст. (n=54)**	**ХОБЛ II ст. (n=59)**	**ХОБЛ III ст. (n=37)**	**Контроль (n=37)**
СДЛА, мм рт.ст.	16, 30±0,87	25,0±1,22*	32,4±1,31*	14,4±0,70
ПП, мм	34,2±5,0	36,4±3,4	39,7±7,0*	32,4±3,5
LПЖ, мм	66,0±3,3	69,4±5,2*	74,3±6,0*	65,2±4,2
SПЖ, мм	30,1±3,4	30,4±3,8	34,8±3,4*	29,9±2,2
ТСПЖ, мм	5,0±0,63	5,2±0,71	6,0±0,72*	4,8±0,56
МЖП	0,92±2,0	1,11±2,3*	1,28±3,1*	0,9±1,7
КСО ПЖ	82,7±3,0	53,1±2,32*	44,6±2,61*	84,2±3,9
КДО ПЖ	119,5±3,56	125,3±3,44*	132,4±3,06*	118,8±3,63
Smсм/сек	15,0±2,2	14,0±2,1	13,8±2,5	15,2±1,1
Е пж, см/с	50,2±3,5	47,5 ± 9,1	55,6 ± 8,8*	49,1 ± 4,1
Апж, см/с	40,7±3,2	42,1± 7,4*	34,9 ± 5,9*	38,0 ± 4,06
Отношение Е\А, ед.	1,23±0,104	1,11± 0,160*	1,59± 0,173*	1,29 ± 0,075

*Примечание: * – $p < 0,05$ по отношению к контролю.*

Размеры ПП и длинная ось ПЖ были увеличены на 14% и 11% в третьей группе больных по сравнению с 1 группой ($p< 0,05$). Перпендикулярная ось ПЖ практически не изменена у больных с легкой и средней степенью тяжести ХОБЛ и увеличена почти на 11% у больных с тяжелым течением. Более значимые изменения касаются показателей, характеризующих гипертрофию ПЖ. Так, толщина свободной стенки ПЖ и МЖП увеличиваются на 8% и 18% по сравнению от должных величин во второй группе и - на 20% и 29% в третьей группе больных, соответственно. Такое выраженное утолщение МЖП в третьей группе больных, возможно, связано с большей частотой

встречаемости АГ у этих больных ХОБЛ. Аналогичные однонаправленные изменения наблюдаются и в отношении показателей объемов ПЖ. Фракции выброса ПЖ находились в пределах нормы, на что указывают средние значения Sm более 11,5 см/сек, так как показатели Sm меньше 11,5 см/сек соответствует фракции выброса ПЖ менее 45% и свидетельствует о систолической дисфункции ПЖ.

Различия между группами по величине диастолических пиков импульсно-волнового допплера с латеральной части ТК свидетельствует о развитии диастолической дисфункции ПЖ с прогрессированием ХОБЛ. Так, в первой группе больных значения пиков Е и А и их соотношение были сопоставимы с контрольными значениями. Тогда как при среднетяжелом течении ХОБЛ отмечается несоразмерное замедление скоростных показателей пика Е и ускорение показателей пика А (47,5 см/сек и 42,1 см/сек) и уменьшение показателя их отношения Е/Апж на 16,2% по сравнению с контролем, что свидетельствует о превалировании в этой группе больных с нарушениями диастолической функции ПЖ по типу нарушении релаксации. При тяжелом течении ХОБЛ наблюдается значительное увеличение пик Е и уменьшение пика А (55,6 см/сек и 34,9 см/сек) и соответственно увеличение значения Е/А пж на 18,8% по отношению к должным величинам.

Сравнительный анализ эхогеометрических параметров сердца показал, что с прогрессированием ХОБЛ более выраженной оказалась диастолическая дисфункция правого желудочка, тогда как систолическая дисфункция не имела значимых различий в исследуемых группах больных.

Анализ полученных результатов также показал, что наиболее ранними гемодинамическими нарушениями при ХОБЛ является легочная гипертензия, на что указывает увеличение среднего давления в легочной артерии. Так, уже начиная с II стадии ХОБЛ СДЛА увеличивается на 34,8% по сравнению с I стадией заболевания. При тяжелой стадии заболевания СДЛА повышается на 47% по сравнению с I стадией и - на 22,3 % по сравнению со второй стадией. Кроме того, нами выявлена прямая корреляционная связь между показателями СДЛА и ТСПЖ во II группе (r=0,63), в III группе больных (r=0,31) и обратная корреляционная зависимость между показателями СДЛА и $ОФВ_1$ в этих же группах больных (r=-0,46 и r=-0,35 соответственно).

Выводы.

1. Прогрессирование ХОБЛ определяет стадийность ремоделирования правых отделов сердца: дилатация полости правого желудочка на ранних этапах, с более поздним развитием гипертрофии его миокарда и диастолической дисфункции.

2. Прогностически неблагоприятными эхометрическими параметрами прогрессирования ХОБЛ можно считать значительное утолщение стенки правого желудочка (>5,0 мм), увеличение СДЛА (>20 мм. рт. ст.), размер правого желудочка >70 мм, а также диастолическую дисфункцию правого желудочка.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авдеев С.Н. ХОБЛ и сердечно-сосудистые заболевания // Пульмонология.- 2008. № l. с. 5-10.
2. Алехин М.Н. Тканевой допплер в клинической эхокардиографии. М., 2005. – 150 с.
3. Глобальная стратегия диагностики лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2011г.) / Перевод с англ. под ред. А.С. Белевского.-М.: Российское респираторное общество, 2012.-80с.

4. Киняйкин М.Ф., Суханова Г.И., Удовиченко И.А., Кондрашова Е.А. Миокардиальные повреждения у больных хронической обструктивной болезнью легких// Пульмонология. 2008.- №5.- с.71-74.
5. Некрасов А.А., Кузнецов А.Н., Мельниченко О.В.,. Круглова И.С. Ремоделирование сердца у больных хронической обструктивной болезнью легких// Медицинский альманах.- 201.- №3 (16).- с. 112-115.
6. Фейгенбаум Х. Эхокардиография /Пер. с англ. под ред. В.В. Митькова. М: Видар: 1999.- 100 с.
7. Черняев А.Л., Чучалин А.Г. Внезапная смерть при респираторной патологии// Пульмонология.- 2010.-№2.- с. 91-95.
8. Чучалин А.Г. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания // Пульмонология.- 2010.№ 2. — с. 5-14.
9. Buist A.S., McBurnie M.A., Vollem W.M. et al. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study // Lancet. - 2007. - Vol. 370. - P. 741-50.
10. Caso P., Galderisi M., Cicala S. et al. Cioppa Association between myocardial right ventricular relaxation time and pulmonary arterial pressure in chronic obstructive lung disease: analysis by pulsed Doppler tissue imaging // J. Am. Soc. Echocardiogr., 2010. - Vol. 14. -№ 10. - P. 970-977.
11. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD).Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI / WHO workshop report. Last updated 2009.\www.goldcopd.org\.
12. Haider T., Casucci G., Linser T., Faulhaber M., Gatterer H., Ott G., Linser A., Ehrenbourg I., Tkatchouk E., Burtscher M., Bernardi L. Interval hypoxic training improves autonomic cardiovascular and respiratory control in patients with mild chronic obstructive pulmonary disease // J Hypertens.-2009.-vol. 27.- p1648-1654.
13. Sin D.D., Man S.F.P. Chronic obstructive pulmonary disease as a risk factor for cardiovascular morbidity and mortality //The proceedings of American Thor. Soc. — 2009. — Vol. 2. — P. 8-11.

Поступила 03.12.2019

УДК : 616.24 -007.271-036.12 : 616.153.478.6 : 575

Абдуганиева Э.А., Ливерко И.В.

ГЕНЫ ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр фтизиатрии и пульмонологии МЗ РУз, г. Ташкент, Узбекистан

Резюме. *Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одной из ведущих причин инвалидности и смертности трудоспособного населения и представляет собой значительное экономическое и социальное бремя для современного общества. Частой причиной госпитализаций и смерти данной категории пациентов являются тромботические события. Для уточнения этиологии частых тромбозов у пациентов с ХОБЛ авторами было проведено исследование встречаемости полиморфизма Asp919Gly (A/G) гена MTR, как причины развития гипергомоцистеинемии и вследствии состояний высокого тромботического риска. В ходе исследования авторами не установлено ассоциаций между встречаемостью данного*

полиморфизма среди пациентов с ХОБЛ и здоровыми добровольцами, но при сравнении частоты полиморфизма среди групп пациентов ХОБЛ с/без тромбозов в анамнезе, установлена ассоциация встречаемости полиморфизма Asp919Gly (A/G) гена MTR с тромботическими осложнениями.
Ключевые слова: *полиморфизм Asp919Gly (A/G) гена MTR, хроническая обструктивная болезнь легких, тромбофилии*

Хулоса*. Сурункали обструктив ўпка касаллиги (СОЎК) меҳнатга лаёқатли аҳоли орасида ногиронлик ва ўлимнинг асосий сабабларидан бири бўлиб, замонавий жамият учун муҳим иқтисодий ва ижтимоий юкдир. Тромбоз ҳодисалари беморларнинг ушбу тоифасида касалхонага ётқизиш ва ўлимнинг умумий сабабидир. СОЎК билан оғриган беморларда тез-тез учрайдиган тромбознинг этиологиясини аниқлаш учун муаллифлар MTR генининг Asp919Gly (A / G) полиморфизмининг гипергомоцистеинемия сабаби ва юқори тромботик хавф ҳолатлари натижасида пайдо бўлишини ўрганишди. Тадқиқот давомида муаллифлар СОЎК билан оғриган беморлар ва соғлом кўнгиллилар ўртасида ушбу полиморфизмнинг пайдо бўлиши ўртасида боғлиқлик аниқланмади, аммо анамнезда тромбоз бўлган ва бўлмаган СОЎК билан оғриган беморлар гуруҳлар ўртасида полиморфизм частотасини таққосланганда MTR генининг Asp919Gly (A / G) полиморфизми ва тромботик асоратлар орасида боғлиқлик ўрнатилди.*
Калит сўзлар*: MTR генининг Asp919Gly (A / G) полиморфизми, сурункали обструктив ўпка касаллиги, тромбофилия*

Summary. *Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is one of the most common non-communicable diseases on the territory of the Republic of Uzbekistan. Thrombotic events are common cause of hospitalization and death in this category of patients. To clarify the etiology of frequent thrombosis in patients with COPD, the authors studied the occurrence of the Asp919Gly (A / G) polymorphism of the MTR gene as a cause of hyperhomocysteinemia and the occurrence of high thrombotic risk states. In the course of the study, the authors did not establish associations between the occurrence of this polymorphism among patients with COPD and healthy volunteers, but when comparing the frequency of polymorphism among groups of patients with COPD with / without thrombosis in anamnesis, an association was established between the occurrence of the Asp919Gly (A / G) polymorphism of the MTR gene with thrombotic complications.*
Key words: *polymorphism Asp919Gly (A / G) of the MTR gene, chronic obstructive pulmonary disease, thrombophilia*

По данным ВОЗ, в настоящее время 210 миллионов человек по всему миру страдает ХОБЛ, которая входит в четверку лидирующих по распространенности неинфекционных заболеваний. Ежегодно от ХОБЛ умирает около 2,75 млн человек.

Установлено, что смертность среди пациентов с ХОБЛ на 17-й год болезни достигает уровня 96%. Сердечно-сосудистые катастрофы являются второй по распространенности причиной смерти среди пациентов ХОБЛ, после дыхательной недостаточности. Риск сердечно-сосудистой смертности среди пациентов ХОБЛ повышен в 2-3 раза и составляет приблизительно 50% от общего количества смертельных случаев и происходит во время тяжелых обострений ХОБЛ. Тромбофилия – это наследственно обусловленная или приобретенная предрасположенность к формированию тромбов (кровяных сгустков) в просвете кровеносных сосудов. Следует подчеркнуть, что тромбофилия не является болезнью в общепринятом понимании и может не иметь клинических проявлений, что затрудняет ее своевременную диагностику, то есть до развития первого эпизода тромбообразования.

В результате различных «стимулирующих» факторов, генотипическая предрасположенность к тромбозу, приобретает фенотипический характер. Таким факторным воздействием для пациента может быть хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ). Распространенность ХОБЛ в Узбекистане также высока, как и в других странах мира. Следует отметить, что болезни органов дыхания в нашей Республике в структуре заболеваемости населения занимают первое место, а смертность от них – второе, уступая лишь сердечно-сосудистой патологии (WHO,2017). По данным некоторых авторов показатель распространенности ХОБЛ в разных регионах Узбекистана составляет от 67 до 168 случаев на 10000 населения (Ташметова Г.Т., 2013; Ахмедов Б.Р. с соавт., 2014).

Тромбозы играют существенную роль в общей заболеваемости и смертности во всех возрастных группах, в связи, с чем изучение генов тромбофилий вызывает растущий интерес в современных исследованиях. Сегодня тромбофилии выявляются почти у каждого шестого жителя планеты. При обострении ХОБЛ увеличивается и риск развития венозных тромбозов и тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), и частота их составляет приблизительно 15% (Шелест Е.А., 2015).

Тромбофилии являются бесспорным фактором риска развития венозных тромбозов и ТЭЛА, однако их роль при артериальных тромбозах продолжает изучаться.

Фермент MTR (метионин синтаза) – внутриклеточный фермент, катализирующий повторное метилирование гомоцистеина с образованием метионина. Промежуточным переносчиком метильной группы в этой реакции служит производное витамина B12 – метилкобаламин, выполняющий роль кофермента.

Известно несколько вариантов гена, влияющих на изменение функции кодируемого им фермента. Активность фермента может снижаться в результате нуклеотидных замен в кодирующем ее гене.

Наиболее распространен полиморфизм гена MTR, проявляющийся в замене аденина (A) в позиции 2756 на гуанин (G), – генетический маркер A2756G. Следовательно, изменяются и биохимические свойства фермента, в котором происходит замена аспарагиновой кислоты на глицин. В результате этого наблюдается снижение активности фермента, что приводит к нарушению метаболического пути превращения гомоцистеина, и его содержание в плазме крови увеличивается (гипергомоцистеинемия).

Гипергомоцистеинемия увеличивает вероятность атеросклероза и тромбоза. Накапливаясь в организме, гомоцистеин повреждает внутреннюю стенку артерий, что приводит к разрывам эндотелия. На поврежденную поверхность осаждаются холестерин и кальций, образуя атеросклеротическую бляшку, вследствие чего просвет сосуда сужается, а иногда закупоривается. Это грозит тромбозом или разрывом сосуда.

Интерпретация результатов исследования должна проводиться врачом в комплексе с другими генетическими, анамнестическими, клиническими и лабораторными данными.

Цель исследования: Изучение взаимосвязи между полиморфизмом Asp919Gly (A/G) гена MTR с развитием тромбофилических состояний у пациентов ХОБЛ в узбекской популяции.

Материалы и методы исследования. В исследование были включены 49 пациентов ХОБЛ III-IV стадии заболевания, находящиеся на стационарном лечении в

клиниках РСНПМЦ фтизиатрии и пульмонологии в период 2018 -2019 гг., а также 46 здоровых респондентов составивших контрольную группу.

Для изучения роли генов тромбофилий в развитии тромботических эпизодов у больных ХОБЛ нами были изучены полиморфизм Asp919Gly гена тромбофилии MTR в группе пациентов с ХОБЛ(n=24) с тромбозами в анамнезе(n=24) и без тромбозов(n=25).

Генетические методы исследования. ДНК-диагностику осуществляли в отделении «Молекулярных исследований и клеточных технологий» НИИГиПК. ДНК выделяли из лейкоцитов крови стандартным фенол-хлороформным методом (Маниатис Т.,1984).

Для диагностики мутационных изменений применяли ДНК, выделенную из периферической крови стандартными методами. Использованные методы ДНК-диагностики были основаны на полимеразной цепной реакции (ПЦР). Первичный скрининг мутации Leiden осуществляли по методу R.M. Bertina с соавторами (1994) и рестриктазой Mnl 1. Мутацию G20210A в гене протромбина определяли с помощью рестриктазы Taq 1 после введения в продукт ПЦР искусственного сайта рестрикции. Аллельное (гомозиготное или гетерозиготное) состояние выявленной мутации подтверждали с помощью аллель - специфических праймеров. Кровь в количестве 5 мл получали методом венопункции в одноразовую стерильную пробирку с антикоагулянтом. В качестве антикоагулянта использовали 0,5 М раствор EDTA в соотношении антикоагулянт: кровь 1:10. Кровь хранили при -20˚-80˚С до выделения ДНК. ДНК выделяли из лимфоцитов периферической крови с помощью наборов реактивов Ribo Prep 200, основанных на использовании гуанидинтиоционата и Nucleus–сорбента (Isogene Lab.Ltd, Россия) в соответствии с методикой, разработанной фирмой-производителем. Комплект реагентов для АС-ПЦР выявления полиморфизма Asp919Gly в гене MTR «SNP-ЭКСПРЕСС-КАРДИОГЕНЕТИКА» предназначен для выявления полиморфизма Asp919Gly в гене MTR в геномной ДНК человека, выделенной из лейкоцитов цельной крови, методом аллель-специфической полимеразной цепной реакции (АС-ПЦР) в режиме реального времени.

Все исследования проведены с учетом требований Хельсинской декларации (Рекомендации для врачей по биомедицинским исследованиям на людях, 2000 г.), нормативных документов Министерства здравоохранения РУз.

Статистический анализ результатов проведен с использованием статистических программ “OpenEpi,Version 2,9”.

Результаты исследования и обсуждение: Оценка генотипа по маркеру Asp919Gly производилась в следующих вариантах:

I.A/A – нормальная активность фермента

II. A/G - сниженная активность фермента

III. G/G - значительно сниженная активность фермента

Различия в частоте встречаемости аллелей и генотипов полиморфизма Asp919Gly гена MTR в группе пациентов ХОБЛ и контрольной группе представлены в таблице 1.

При изучении особенностей полиморфизма Asp919Gly (A/G) гена MTR у больных ХОБЛ не обнаружено частоты носительства мутантного аллеля GG по сравнению с контрольной группой. В популяции здоровых доноров узбекской национальности этот показатель составил 2,2%. В то время как генотип A/G встречался в группе пациентов с ХОБЛ в 24,5% случаев, тогда как в контрольной группе данный показатель составил 21,7%.

При анализе встречаемости генотипов полиморфизма Asp919Gly (A/G) гена MTR у больных ХОБЛ без тромбозов в анамнезе, по сравнению с больными с тромботическими событиями в анамнезе установлено, что в группе без тромбозов частота мутантного аллеля G встречалась в 0,02%, тогда как у пациентов с тромбозами этот показатель составил 22,9%.

Таблица 1

Различия в частоте встречаемости аллелей и генотипов полиморфизма Asp919Gly (A/G) гена MTR в объединенной группе пациентов с ХОБЛ и контрольной выборке (модель случай-контроль)

Аллели и генотипы	ХОБЛ, n=49		Контрольная группа, n= 46		χ^2	P	RR	95% CI	OR	95% CI
	n	%	n	%						
A	86	87.6	80	87.0	0.03	0.7	0.9	0.444-1.98	0.9	0.39-2.19
G	12	12.4	12	13.0						
A/A	37	75.5	35	76.1	0.08	0.8	1.0	0.818- 1.3	1.1	0.460-2.847
A/G	12	24.5	10	21.7	0.1	0.7	1.1	0.539-2.353	1.2	0.448-3.038
G/G	0	0	1	2.2	-	-	-	-	-	-

Нормальный генотип A/A свидетельствующий о нормальной активности фермента метионин синтазы превалировал в группе пациентов без тромбозов (96%), тогда как в группе пациентов с тромбозами данный генотип встречался в 54,2%.

Генотип A/G вызывающий сниженную активность фермента метионин синтазы встречался в группе пациентов ХОБЛ без тромбозов был установлен в 0,04%, а в группе пациентов с тромбозами встречаемость данного генотипа составила 45,8%.

Ген гипергомоцистеинемии MTR у больных ХОБЛ с полиморфизмом Asp919Gly гена в узбекской популяции согласно результатам нашего исследования не имеет ассоциаций в сравнении с группой здоровых респондентов. Но, исходя из результатов, можно предположить о роли данного полиморфизма Asp919Gly (A/G) гена MTR в развитии тромботических событий у пациентов ХОБЛ, так как гетерозиготный вариант данного гена ,вызывающий снижение активности метионин синтазы встречался в группе с тромбозами в 45,8%, а в группе без тромбозов - 0,04%.

Выводы.

Тромботические события у пациентов ХОБЛ могут быть связаны с развитием гипергомоцистеинемии, развивающейся на фоне развития понижения активности фермента метионин синтазы, которая может развиваться из-за полиморфизмов Asp919Gly гена MTR.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ахмедов Б.Р., Гиясов Х.З., Ташкулов М.М. Хроническая обструктивная болезнь легких: компьютерная томография высокого разрешения в диагностике эмфиземы и облитерирующего бронхиолита – Т.: Медицина, 2014. – стр. 137-142

2. Ташметова Г.Т. Взаимосвязь клинических и функциональных расстройств при хронической обструктивной болезни легких // Клиническая медицина Казахстана. - 2013. -№2(28). -С.96.
3. Шелест Е.А. Интенсивность внутрисосудистого микросвертывания крови у больных хронической обструктивной болезнью легких, атеротромбозом и тромбофилиями // Автореф. дис. д-ра мед. наук. Москва - 2015. - 47 с.
4. Risk of premature death from the four target NCDs. In: Global Health Observatory data repository [online database]. Geneva: World Health Organization (http:// apps.who.int/gho/data/node.main.A857?lang=en).

Поступила 03.12.2020

УДК: 616.24-007.12-092:616-00

Г.М. Касимова, Г.А. Садыкова, А.Х. Абдуллаев, Т.Д. Мирталипова, Р.М. Шарипова

РОЛЬ ЛИПОЛИТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ ЛИМФОЦИТОВ В РАЗВИТИИ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

ОАО «Республиканский специализированный научно-практический центр терапии и медицинской реабилитации», г. Ташкент, Узбекистан

Резюме. *Проведенные исследования показали, что одним из звеньев в механизме формирования иммунодеффицитного состояния, сопровождающего ХОБЛ, является нарушение липолитической системы мембран лимфоцитов и тромбоцитов. Наличие высокой активности эндогенной фосфолипазы A_2 при ХОБЛ, является одним из механизмов, провоцирующих усиление синдрома эндогенной интоксикации, так как под действием гидролитической активности фосфолипазы A_2, образуются цитолитические и мембранолитические лизофосфолипиды. Дисбаланс клеточного и гуморального иммунитета при ХОБЛ, приводит к активации лимфоцитов соответствующими легандами. В результате чего в стимулированных лимфоцитах происходит активация эндогенных фосфолипаз A_2, С, Д. Оценка гидролазной активности эндогенных мембраносвязанных фосфолипаз лимфоцитов может быть использована для определения иммунодефицитного состояния при ХОБЛ и установления степени тяжести заболевания.*

Ключевые слова: *хроническая обструктивная болезнь легких, диагностика, иммунная система, эндогенные фосфолипазы, антиоксидантная защита, лактофлор, иммунорекс, мембранотропная терапия, антиоксидантная терапия.*

Хулоса. *Сурункали обстректив ўпка касалликларида, лимфоцитлар плпзматик мембраналарида липолитик тизимининг шамоллаш жараёнларини ташхислашда, трансфераз фаоллик юқори бўлиши кузатилади. Бу касаллик сурункали тус олишида адаптация жараёнларининг ишга тушишидан далолат беради. Имунорекс мембранокоррегирловчи терапия сифатида Сурункали обстректив ўпка касалликларини даволашда қўлланганда, лактофлорга нисбатан эндогенн фосфолипазалар активлигини кўпроқ пасайтиради.*

Калитли сўзлар: *Сурункали обстректив ўпка касалликлари, ташхислаш, иммунн тизим, эндоген фосфолипазалар, антиоксидант ҳимоя, лактофлор, иммунорекс, мембранотроп терапия, антиоксидант терапия.*

Summary. *One of the main chains in the development of the immunodeficiency in the patients with COPD was shown to be the disturbances of the lipolitical system of lymphocytes' and platelets'*

membranes. The high activity of Phospholipase A in COPD seems to initiate the aggravation of endogen intoxication because of its hydrolytical activity which leads to the emission of cytolytical and membranolytical enzymes. The misbalance between the cellular and humoral immunity in COPD activate the lymphocytes with the special legands. Hence, in the stimulated lymphocytes the endogen Phospholipase A2,C, Д are getting more active. The evaluation of hydrolasic activity of the endogen membrane-connected phospholipase of the lymphocytes could be used for le revelation of the immunodeficiency in COPD and to determine the stage of the disease as well.
Key words: *Chronic obstructive pulmonale diseases, lipolitical system of lymphocytes', platelets' membranes, Phospholipase A., hydrolytical activity, membranolytical enzymes*

В настоящее время медико-социальная значимость хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) неоспорима, что связано с ростом заболеваемости, развитием осложнений и высокой летальностью. Современные исследования убедительно доказали, что одним из факторов, определяющих глубину патологического процесса при ХОБЛ, является нарушение со стороны структурно-функциональных параметров плазмати-ческих мембран (Чучалин А.Г., 1999; Аверьянов А.В, 2006). Известно, что биологические мембраны являются основой, на которой осуществляются важнейшие процессы жизнедеятельности, и нарушения функционирования плазматических мембран может быть причиной развития патологических процессов при ХОБЛ, которые связаны с важной ролью липидного компонента, заключающегося в создании определенного гидрофобного матрикса для ферментов (Васьковский В.Е., 1997; Липовицкий Б.К., 2002). Изучение биохимических процессов при данной патологии представляет интерес не только с точки зрения углубления знаний патогенетических механизмов, но и для целенаправленной их регуляции в терапевтических целях с использованием мембранотропных препаратов.

Многие вопросы патологии легких в настоящее время рассматриваются в аспекте мембранных нарушений. Различные формы бронхолегочных заболеваний сопро-вождаются структурными и функциональными изменениями биологических мембран (Цой А.Н. с соавт., 2002). Патологические состояния приводят к той или иной форме повреждения жизненно важных систем организма, тканевых и клеточных, при которой практически всегда подразумевается нарушение целостности мембран. Изучение этих процессов – важная задача современной медицины.

Воспаление при ХОБЛ сопровождается активацией лизиса клеточных мембран в результате оксидативного стресса и протеолиза с развитием эмфиземы, что приводит к истощению местных ингибиторов протеаз, а влияние нейтрофильных протеаз – к разрушению эластической стромы и формированию экспираторного коллапса – важнейшего компонента необратимой обструкции. Это влияет на редукцию сосудистой сети с развитием хронической гипоксии, полицитемии, нарушением реологии крови с расстройством микроциркуляции, что усугубляет вентиляционно-перфузионный дисбаланс (Чучалин А.Г., 1999).

Клеточный гомеостаз во многом отражается на состоянии липолитической системы. Последовательное изучение всех компонентов липолитической системы мембран, обеспечивающих мембраностабилизирующий эффект, позволит раскрыть молекулярные механизмы липидных нарушений при хронической обструктивной болезни лёгких и наметить новые пути коррекций данных нарушений, как на молекулярном, так и на клеточном уровне.

Исходным компонентом клеточных мембранных систем и внутриклеточных органелл являются эссенциальные фосфолипиды (ЭФЛ). Помимо широко изученного гепатопротективного действия, повышения метаболического, энергетического, детоксикационного потенциала мембран, ЭФЛ оказывают влияние на активность мембраносвязанных белков, ферментов (аденилатциклазы, Na+, К+ АТФ-азы, липопротеинлипазы) (Лисица А.В. с соавт., 2006). Повышение активности коллагеназы при участии ЭФЛ и предотвращение трансформации стеллатных клеток в коллаген-продуцирующие способствует разрушению коллагена (Barnes P.J., 1995). Изучение влияния ЭФЛ (на систему ПОЛ и антиоксидантной защиты), на показатели клеточного и гуморального звеньев иммунитета, синтез провоспалительных цитокинов, простагландинов при экспериментальной ХОБЛ позволит оценить иммуномодулирующие свойства и следить за развитием заболевания, оценивая эффективность противовоспалительной или антиоксидантной терапии.

В защите организма от различных патогенных факторов решающую роль выполняет иммунная система (ИС). Хронизация многих заболеваний органов дыхания связана с нарушением ИС и развитием вторично-иммунологического дефицита. Показатели функционирования иммунной системы изменяются намного раньше и предшествуют развитию патологических изменений со стороны других органов и систем. Гормональные влияния на функционирование иммунной системы достаточно изучены, однако изучение корреляционных взаимосвязей между показателями, позволит оценить возможности восстановления нарушенных сдвигов работы иммунитета. Ранняя диагностика иммунных нарушений и их целенаправленная коррекция, является актуальной проблемой. Не исключается возможность проведения немедикаментозной иммунокоррекции при помощи фототерапии. Однако использование препаратов, оказывающих комплексное иммунокорригирующее, тканерепарирующее и регулирующее метаболические процессы на клеточном и тканевом уровне действие представляется наиболее перспективным.

Цель исследования: оценить роль липолитической системы в развитии воспалительного процесса при хронической обструктивной болезни легких и подходы коррекции выявленных нарушений.

Материалы и методы исследования. У 60 больных ХОБЛ оценивалось состояние липолитической системы лимфоцитов в динамике лечения, также после применения мембранотропной терапии, в которую входили иммунорикс, стимулирующий и регулирующий клеточный и гуморальный иммунитет в условиях иммунодефицита, и препарат лактофлор. Дозы и длительность применения препарата иммунорикса скорректированы в зависимости от степени тяжести и выраженности симптомов заболевания, взрослым по 800 мг (2 флакона) 2 раза/сут вне приема пищи в течение 15 дней. Лактофлор представляет собой живую симбиотическую культуру 3-х штаммов молочнокислых бактерий Lactobacillus acidophilus, выращенную на ячменном сусле и расфасованную в стерильные герметично закрытые флаконы. В ее состав входят витамины, свободные аминокислоты, растительные ферменты: амилаза и пектиназа и органические соединения кальция и железа. Препарат применяли по 5 мл перед едой 2-3 раза в день. Для улучшения вкуса препарат было рекомендовано разбавлять в 2-3 раза теплой (не более 45°С) кипяченой водой. Длительность курса лечения – от 10 дней до 4 недель. Группу контроля составили 10 человек.

Общие липиды, фосфолипидные фракции, водорастворимые продукты их метаболизма определялись с помощью проточной горизонтальной хроматографии методом Каргополова и Кейтс (1981). Активность эндогенных фосфолипаз оценивалась по методу Becker A (1996) (Кейтс М., 1975; Лапкин В.З., 1981; Каргаполов А.В., 1989).

Результаты исследования и обсуждение. Как показали полученные результаты, развитие воспалительного процесса при ХОБЛ сопровождается серьезным нарушением со стороны структурно-функциональных показателей плазматических мембран лимфоцитов. Так, у больных ХОБЛ уменьшается содержание в мембранах лимфоцитов количество нейтральных фосфолипидов – фосфатидилхолина (ФХ) и фосфатидилэтаноламина (ФЭ) (таблица 1).

Таблица 1

Общие липиды, фосфолипиды и водорастворимые продукты метаболизма липидов в лимфоцитах крови больных ХОБЛ, мкг липида/мг белка

ПОКАЗАТЕЛИ мкг липида/мг белка	**Контроль n-10**	**До лечения n-30**	**После базисного лечения n-15**	**После мембрано-коррегирующего лечения n-15**
Фосфатидилхолин	59,46±4,2	49,6±4,3*	54,5±3,32*	56,1±4,31*
Лизофосфатидилхолин	4,42±0,31	6,8±0,43*	6,2±0,38*	5,8±0,34
Фосфатидилэтаноламин	34,81±2,95	23,5±1,2**	25,6±1,8**	28,2±2,01**
Лизфосфатидил-этаноламин	21,36±1,85	29,9±2,11**	26,3±1,95**	23,6±1,81*
Свободные жирные кислоты	24,6±2,03	36,8±2,16**	32,2±2,2**	28,6±1,94*
Общие фосфолипиды	195,8±16,3	162,6±13,2**	177,3±12,1*	184,7±16,41*
1,2-диацилглицерид	5,6±0,41	8,8±0,52**	7,2±0,39*	6,3±0,45

Примечание: различия между контрольной группой и больными достоверны: * $P<0,05$,** $P<0,01$.

Данные фосфолипиды поддерживают ламинарно-гексагональное равновесие в липидном бислое, обеспечивая необходимое удержание и ориентацию белков, выполняющих различные функции. Уменьшение основных фракций фосфолипидов сопровождается накоплением в мембранах лимфоцитов целого ряда биологически активных метаболитов фосфолипидного обмена. При этом отмечается снижение в плазматических мембранах общих фосфолипидов, что связано с нарушением процессов обмена фосфолипидов с плазмой.

Как известно при ХОБЛ воспалительный процесс, гипоксия, метаболический ацидоз сопровождаются возрастанием способности бронхиальной ткани задерживать фосфолипиды. Развитие дыхательной недостаточности приводит к снижению интенсивности обменных процессов, сопровождающееся усилением реакции анаэробного гликолиза, подавлением процессов фосфатидогенеза в печени и интенсивным использованием фосфолипидов в синтезе макроэргов. Обращает на себя внимание увеличение мембрано-токсичных фосфолипидов, что является неблагоприятным сигналом, так как эти фракции вызывают разрушение мембранных структур, нарушение их функции и впоследствии гемолиз форменных элементов крови.

Лизофосфолипиды оказывают свое повреждающее действие на эндотелий капилляров, что сопровождается развитием отеков геморрагического и некротического характера, формируя один из механизмов возникновения синдрома эндогенной интоксикации у больных ХОБЛ.

Анализ выявленных мембранных нарушений в липидном бислое лимфоцитов при ХОБЛ показал, что в их основе лежит активация эндогенных фосфолипаз. Так с развитием ХОБЛ в лимфоцитах и тромбоцитах повышается активность эндогенных фосфолипаз A_2, C и D, при этом наблюдается снижение активности лизофосфолипаз (табл. 2).

Таблица 2

Активность эндогенных фосфолипаз в лимфоцитах крови больных ХОБЛ после мембранокоррегирующей терапии, усл. ед./мг белка

Показатели, усл. ед./мг белка	Контроль n-10	До лечения n-45	После базисного лечения n-15	После мембрано-коррегиру-ющего лечения (лактофлор) n-15	После мембрано-коррегиру-ющего лечения (иммунорикс) n-15
ФосфолипазаA_2	2,61±0,16	3,84±0,21*	3,4±0,24	3,1±0,22	3,0±0,19
Фосфолипаза С	1,42±0,12	1,62±0,08*	1,58±0,11	1,48±0,12	1,46±0,13
Фосфолипаза D	0,95±0,06	1,24±0,07*	1,18±0,09	1,08±0,08	1,05±0,09

Примечание: различия между контрольной группой и больными достоверны: *P<0,05, **P<0,01

Наличие полярных оснований в биомембране обеспечивает антиоксидантные свойства нейтральных липидов, а увеличение их количества (холин, этаноламин) в результате действия эндогенных фосфолипаз свидетельствует о снижении антиоксидантных свойств липидного бислоя, что способствует усилению процессов перекисного окисления при ХОБЛ (Васьковский В.Е., 1997; Лисица А.В. с соавт., 2006).

Повышение другого биологически активного метаболита, образующегося под действием фосфолипазы-1,2 ДГ, способствует еще большей дезорганизации плазматических мембран за счет формирования в ней небислойных участков. Образование небислойных участков приводит к повышению проницаемости мембран для ионов Ca^{2+}, что в свою очередь усиливает активность эндогенной фосфолипазы A_2 при ХОБЛ. Наличие высокой активности эндогенной фосфолипазы A_2 при ХОБЛ является одним из механизмов, провоцирующих усиление синдрома эндогенной интоксикации, так как под действием гидролитической активности фосфолипазы A_2, образуются цитолитические и мембранолитические лизофосфолипиды, а из ненасыщенных жирных кислот синтезируются лейкотриены и другие биологически активные вещества.

В настоящее время доказано, что одним из главных механизмов запускающих каскад биохимических реакций на мембранном уровне при воспалении, является иммунологический фактор. Так показано, что наличие дисбаланса клеточного и гуморального иммунитета при ХОБЛ, приводит к активации лимфоцитов с соответствующими лигандами. Вследствие чего в лимфоцитах отмечается резкое и

очень раннее увеличение активности фермента 2-ацил-КоА-лизофосфатидилхолин трансферазы, которая модифицирует липидный бислой. В результате чего в стимулированных лимфоцитах происходит активация эндогенных фосфолипаз A_1, A_2. Одним из важнейших следствий данного процесса является возрастание ненасыщенных жирных кислот при ХОБЛ, данные кислоты усиливают синтез простагландинов. Простагландины являются естественными медиаторами воспалительных процессов, при этом простагландины не только угнетают пролиферирующие клетки, но и усиливают супрессорную активность лимфоцитов (Шакирова О. В., 2007; Barnes P.J., 2000).

На основании вышеизложенного в состав мембранокоррегирующей терапии при ХОБЛ был включен иммуномодулятор лактофлор для снижения роли иммунологического фактора в мембранных нарушениях при ХОБЛ. Как показали полученные данные, применение лактофлора у больных ХОБЛ способствовало нормализации уровня нейтральных фосфолипидов, по сравнению с базисным лечением (табл. 1). Снижение концентрации биологически активных метаболитов фосфолипидного обмена по сравнению с базисной терапией, указывает на то, что мембранокоррегирующая терапия уменьшает последствия синдрома эндогенной интоксикации. Использование лактофлора в лечении больных ХОБЛ позволило существенно снизить активность эндогенных фосфолипаз по сравнению с базисным лечением (табл. 2). В результате изучения иммунных механизмов при ХОБЛ выяснилось, что у больных отмечаются изменения функционального состояния лимфоцитов, дисбаланс отдельных субпопуляций, снижение активности неспецифических факторов иммунитета. Известно, что патогенные факторы различной природы в первую очередь затрагивают мембраны клеток, вызывая нарушения их липидного бислоя, в основе которых лежит активация липолитической системы. В связи с этим исследовалась активность эндогенных мембраносвязанных фосфолипаз лимфоцитов больных ХОБЛ в процессе мембранокоррегирующей терапии. Как показали полученные данные после применения мембранотропного препарата иммунорекс, существенно снижалась активность фосфолипазы А2, С и Д, при этом повышалась активность лизофосфолипазы (табл.2). По сравнению с препаратом лактофлор, применение иммунорекса способствовало нормализации активации эндогенных фосфолипаз С и Д, что свидетельствует об определенной стабилизации мембранных нарушений в лимфоцитах больных ХОБЛ (табл. 2). Проведенные исследования показали, что одним из звеньев в механизме формирования иммунодефицитного состояния, сопровождающего ХОБЛ, является нарушение липолитической системы мембран лимфоцитов. Оценка гидролазной активности эндогенных мембраносвязанных фосфолипаз лимфоцитов может быть использована для определения иммунодефицитного состояния при ХОБЛ и установления степени тяжести заболевания.

Таким образом, нейтрализация иммунологического фактора, с помощью мембранокоррегирующей терапии позволила существенно снизить степень мембранных нарушений плазматических мембран лимфоцитов при ХОБЛ. Полученные данные оправдывают комплексный подход в коррекции сложных мембранных нарушений, возникающих в процессе развития воспалительного процесса при ХОБЛ.

Выводы:

1. Изучение липидных нарушений в плазматических мембранах лимфоцитов

больных ХОБЛ показало, что в модификации фосфолипидного состава больше преобладает трансферазная активность липолитической системы. Это связано с тем, что при хронизации заболевания в организме мобилизуются адаптационные процессы.

2. Применение лактофлора у больных ХОБЛ существенно восстанавливает уровень структурообразующих фосфолипидов, при этом снижается концентрация мембранолитических метаболитов фосфолипидного обмена по сравнению с базисной терапией.

3. Нейтрализация лактофлором иммунологического фактора в процессе лечения позволила заметно снизить степень нарушений в составе структурно-функциональных компонентов мембран при ХОБЛ.

4. Использование иммунорекса в качестве мембранокоррегирующей терапии при ХОБЛ позволило добиться более эффективного снижения активности эндогенных фосфолипаз, чем лактофлор.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аверьянов А.В., Поливанова А.Э**.** Нейтрофильная эластаза и болезни органов дыхания // Пульмонология. -2006.- №5.–с.74-79.
2. Аверьянов А.В. Роль beta2-агонистов длительного действия в лечении хронической обструктивной болезни легких // Журнал доказательная медицина для практических врачей. НИИ пульмонологии Росздрава. Москва.- 2006.- Том 08, №10.- с.53-55.
3. Васьковский В.Е. Липиды. //Биология. Владивосток.-1997.-с.1-6.
4. Гноевых В.В. Математическое моделирование ранних никотин- ассоциированных дисфункций пульмокардиальной системы на начальных этапах развития ХОБЛ. // Пульмонология.- 2007.- №2.- с. 63-67.
5. Гринштейн Ю.И. Клиническое значение цитологической характеристики воспаления бронхов при обструктивных болезнях лёгких// Пульмонология.- 2004.- №3 с. 36-39.
6. Каргаполов А.В. Функционирование мембранных липидов //Биохимия. -1989.- №4.- с. 269-272.
7. Кейтс М. Техника липидологии. Мир. Москва, 1975.-200с.
8. Лапкин В.З. Биохимия липидов и их роль в обмене веществ.- М.-1981.- с. 75-95.
9. Лещенко И.В., Лившиц В. Р., Романовских А.Г. и др. Вопросы фармакоэкономики при лечении хронического обструктивного бронхита// Терапевтический архив.- 2002.- №3.- с.38-40.
10. Липовицкий Б.К. Клиническая липидология. СПб; Наука. 2002.- с.28-32.
11. Лисица А.В. Соодаева С.К. и др. Роль фосфолипидов в патогенезе и терапии бронхиальной астмы // Пульмонология.- 2006.- № 4. - с. 112-115.
12. Невзорова В. А. Содержание антигенных детерминант в индуцированной мокроте больных бронхиальной астмой и ХОБЛ //Терапевтический архив.- 2003. -№11.- с. 61-64.
13. Синопальников А.И., Клячкина И.Л. Роль ингаляционных муколитических препаратов в комплексной терапии обострений хронической обструктивной болезни легких.//Атмосфера. Аллергические и респираторные заболевания.- 2002.- № 3 (6).- с. 23-27.
14. Чучалин А.Г. Хронические обструктивные болезни легких. М:ЗАО Изд-во «БИНОМ» 1999. с. 56-60.
15. Цой А.Н. Архипов В.В. Доказательная фармакотерапия хронической обструктивной болезни легких //Consilium medicum.- 2002.- №4 (9).- с.486-492.

16. Шакирова О. В. Медико–патогенетическое и фармакоэкономическое обоснование диагностики, лечения и системы организационно-реабилитационных мероприятий среди больных хронической обструктивной болезнью легких //Автореф.дисс. …..д.м.н. Санкт- Петербург, 2007.-34с.
17. American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care with chronic obstructive pulmonary disease// Am. Rev. Respir. Dis. -1995.- vol.152.- s.77-120.
18. Barnes P.J. Bronchodilators: basic pharmacology / In: Calverley P.M.A., Pride N.B., eds. //Chronic obstructive pulmonary disease. London: Chapman and Hall, 1995; S391-417.
19. Barnes P.J. Chronic Obstructive Pulmonary Disease //N. Engl. J. Med. -2000.-vol. 343.- s.269.
20. Burge P.S., Calverley P.M., Jones P.W. et al. Randomized, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial// BMJ 2000.-vol. 320.- s.1297-1303.
21. Choe KH, Taraseviciene-Stewart L, Scerbavicius R et al. Methylprednisolone causes matrix metalloproteinase-dependent emphysema in adult rats //Am J Respir Crit Care Med.- 2003.- vol. 167.- s.1516-1521.
22. Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. NHLBI/WHO Workshop Report. Publication № 2701, April 2001.- vol.100, p.(I).- p.63-70.

Поступила 11.01.2020

УДК:616.24-006.6:615.874.2:616.33/34-08

Ш.М. Ахмедов, И.М. Ахатов, Н.В. Гафнер, В.А. Абдуллаева, И.В. Ливерко,

ОЦЕНКА НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПИТАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ И ВОЗМОЖНОСТИ НУТРИЦИОННОЙ ПОДДЕРЖКИ

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр фтизиатрии и пульмонологии МЗ РУз., Ташкент. Узбекистан

Резюме. *Для оценки питания у 105 больных хронической обструктивной болезнью легких пожилого возраста использована Мини-шкала (Mini Nutrition Assessment -MNA), позволившая отметить у 42,5% больных ХОБЛ проявления недостаточности питания и у 33,3% пациентов ХОБЛ – потребность в обязательной нутриционной поддержки. Недостаточность питательного статуса у больных ХОБЛ обуславливается мультифакторностью и немалую роль в ее развитии играет фактор питания, который характеризуется у трети пациентов ХОБЛ ограничениями полноценного потребления белка, фруктов и овощей и количества выпиваемой жидкости. 6,7% пациентов ХОБЛ испытывают трудности при самостоятельном питании, что связано с усилением одышки во время приема пищи. Больные ХОБЛ имеют завышенную самооценку как состояния собственного питания, так и состояния здоровья. Применение нутрицевтиков в комплексной терапии больных ХОБЛ демонстрирует выраженное тонизирующее и, что существенно, анаболизирующее действие, повышается уровень толерантности к физическим нагрузкам и нивелируется степень влияния заболевания на жизнь пациента.*

Ключевые слова: *хроническая обструктивная болезнь легких, недостаточность питания, нутриционная поддержка, нутрицевтика (фармакологическое питание)*

Хулоса. *Сурункали обструктив ўпка касаллиги билан хасталанган катта ёшдаги беморларда озиқланиш етишмовчилигини баҳолаш мақсадида Мини-шкала қўлланилди. Натижада, 42,5% СЎОК беморларида озиқланиш етишмовчилиги белгилари ва 33,3% беморларда нутриион қувватлашга мухтожлик аниқланди. СЎОК беморларида озиқланиш статусининг етишмовчилиги мультиомиллик кўринишида бўлиб, уни ривожланишида овқатланиш омили муҳим ўрин эгаллайди. Бу холат, СЎОК беморларининг 1/3 қисмида истеъмол қилинадиган оқсил, хўл мева ва сабзавотларни, ҳамда суюқлик миқдорини чегараланганлиги билан ифодаланади. СЎОК беморларининг 6,7% овқатланиш жараёнида хансирашнинг кучайиши туфайли мустақил овқатланишда қийинчилик туғилишини қайд этади. СЎОК беморлари шахсий озиқланиш ва саломатликнинг холатини асоссиз равишда юқори баҳолаши маълум бўлди. СЎОК беморларида нутрицевтикларни қўллаш, юқори даражада тонусни яхшиловчи, анаболик таъсир кўрсатади ва натижада беморларда физик юкламаларга толерантлик ортиб, касалликнинг бемор хаётига салбий таъсири сезиларли даражада камаяди.*

Калитли сўзлар: *сурункали обструктив ўпка касаллиги, озиқланиш етишмовчилиги, нутритив қувватлаш, нутрицевтика (фармакологик озиқлантириш).*

Resume. *MINI Nutrition Assessment scale (MNA) was used to estimate nutrition in 105 senior patients with chronic obstructive pulmonary disease, which showed malnutrition signs in 42.5% of CUPD patients, and 33.3% of patients needed nutritional support. Malnutrition in CUPD patients is multifactor and nutritional factor plays the important role, which characterized in third of CUPD patients by deficiency of proteins, fruits, vegetables and fluid intake. 6.7% of CUPD patients have difficulties in having food because of intensifying of dyspnea. CUPD patients overestimate their nutritional status and health condition. Administration of nutrients in CUPD complex therapy results with significant restorative and anabolic effect, increases physical tolerance and improves quality of life.*

Key words: *Chronic obstructive pulmonary disease, malnutrition, nutritional support, pharmacological nutrition.*

Распространенность исходной недостаточности питания по данным Европейской ассоциации парентерального и энтерального питания отмечена у 15% пожилых, живущих дома; у 30% - в домах престарелых; у 48% длительно лечащихся пожилых пациентов и у 50% пациентов, находящихся в больницах различного профиля: хирургия 27-48%, терапия 46-59%, гериатрия 26-57%, ортопедия 39-45%, онкология 46-88%, инфекция 42-59%, пульмонология 33-63%, гастроэнтерология 46-60%, ХПН-диализ 31-59% (Ferreira I.M. et al., 2000; ESPEN, 2007).

Нутритивная недостаточность становится клинически значимой, когда потеря веса составляет 10% и более. Потеря 20% белка тела резко повышает вероятность развития: утомляемости, депрессии; периоперационных осложнений; сепсиса и раневых инфекций; смертности (Gray-Donald K. et al., 1996; Schols A.M. et al., 1998; Allison S.P., 2000;

Недостаточность питания протекает в основном недиагностируемой и не лечится, особенно у госпитализированных пациентов. Это происходит главным образом из-за отсутствия у персонала надлежащей подготовки в области методов нутриционной терапии, соответствующей осведомленности и знаний, а также объясняется нехваткой подходящих протоколов для обследования и оценки недостаточности питания и неадекватностью предпринимаемых в связи с этим действий (Костюкевич О.И., 2011; Detsky A.S. et al.,1987).

Многочисленными исследованиями установлено, что нарушения питания зачастую сопровождаются различными структурно-функциональными изменениями в организме, а также нарушениями метаболизма, гомеостаза и его адаптационных резервов. Установлена прямая корреляционная взаимосвязь между трофической обеспеченностью тяжело больных пациентов и их летальностью - чем выше энергетический дефицит, тем чаще у них наблюдается тяжелая полиорганная недостаточность и летальный исход (Попова Т.С. с соавт., 2000; Gray-Donald K. et al., 1996; Landbo C. et al., 1999).

Не вызывает сомнения тот факт, что трофический гомеостаз вместе с кислородным обеспечением составляет основу жизнедеятельности организма человека и кардинальное условие преодоления многих патологических состояний. Поддержание трофического гомеостаза, наряду с его внутренними факторами, в весьма значительной мере определяется возможностью и реальностью получения организмом необходимых для жизнеобеспечения питательных субстратов.

Цель исследования – оценить состояние питания у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) и определить тактику проведения нутриционной поддержки.

Материалы и методы исследования. Анализ оценки состояния питания проведен у 105 больных ХОБЛ пожилого возраста с использованием Мини-шкалы (Mini Nutrition Assessment -MNA) - наиболее простой и приемлемой для оценки питания у больных пожилого возраста, которая основана на оценке 6 параметров на первом этапе (скрининг), где суммарный максимальный балл по первому этапу должен составлять 12 баллов и более, что характеризует состояние питания в норме, отсутствие риска и необходимости в проведении второго этапа оценки. При 11 баллов и менее возможна недостаточность питания и необходимо продолжить оценку второго 2 этапа по 12 параметрам, где суммарный максимальный балл по второму этапу 16 баллов. Суммарный балл по двум этапам – максимально 30 баллов. Оценка недостаточности питания по Мини-шкале: 17-23,5 баллов – риск гипотрофии и менее 17 баллов – очевидная гипотрофия.

Больные ХОБЛ, имеющие исходные признаки гипотрофии и нуждающиеся в проведении нутриционной поддержки, получали на фоне комплексного лечения обострения заболевания дополнительную терапию: Куватин по 1 таблетки 3 раза в сутки в течение 3 месяцев и Экдистен по 2 таблетки 2 раза в сутки курсами по 15 дней (с 10 дневными перерывами) 4 курса (35 больных– 1 группа); изолированно пищевую добавку (Куватин) в режиме терапии по 1 таблетки 3 раза в сутки в течении 3 месяцев (25 пациентов- 2 группа). Куватин назначался по 1 таблетки 3 раза в день за 20 минут до еды на 3 месяца. Экдистен назначался длительно курсами по две недели (с перерывами 10 дней между курсами). Количество курсов - 4.

Группа контроля 15 пациентов ХОБЛ, которым был рекомендован режим питания.

Результаты исследования и обсуждение. По результатам проведенного анкетирования отмечено, что у 42,8% пациентов ХОБЛ возможна недостаточность питания.

Результаты исследования показали, что уменьшение объема потребляемой пищи за последние 3 месяца вследствие снижения аппетита констатировали 57,1% пациентов, в том числе с сильной потерей аппетита 14,3 % пациентов и со средней - 42,8%;

снижение массы тела за последние 3 месяца на 1-3 кг отмечали 28,6%; ограничение физической активности, не позволяющей выходить на улицу отмечали 14,3% пациентов ХОБЛ; 14,3% больных ХОБЛ отмечали явления раздражительности, гневливости, нарушения памяти; 14,3% пациентов имели индекс массы тела менее 19 кг/м^2.

Оценка качества питания пациентов ХОБЛ показала, что лишь 66,7% пациентов имеют 2 полноценных приема пищи в день. По выбранным маркерам потребление белка:

- ✓ не менее 1 блюда из молочных продуктов в день «да» или «нет»;
- ✓ Два или более блюд с овощами или яйцами в неделю «да» или «нет»;
- ✓ Мясо, рыба или домашняя птица ежедневно «да» или «нет»

33,3% пациентов ХОБЛ имеют один ответ «да» из выбранных маркеров потребления белка, 66,7% - два ответа «да» из выбранных маркеров потребления белка и практически никто из пациентов ХОБЛ не определял полный перечень по маркерам потребления белка.

Употребление двух или более блюд из фруктов или овощей ежедневно отмечают 66,7% пациентов ХОБЛ и 33,3% пациентов не имеют данных возможностей.

Количество выпиваемой жидкости (вода, сок, кофе, молоко, чай) в день: у 33,3% пациентов ХОБЛ ограничено до 3-5 стаканов. 6,7% пациентов ХОБЛ испытывают трудности при самостоятельном питании (усиливается одышка во время приема пищи). Самооценка состояния питания у больных завышена 66,7% пациентов отмечают, что проблемы с питанием нет и лишь 6,7% считает, что состояния питания плохое. Самооценка состояния здоровья в сравнении с людьми того же возраста также завышена и 66,7% считают, что их состояние лучше и 33,3% - такое же как у лиц этого же возраста.

Результаты исследования показали, что 33,3% пациентов ХОБЛ нуждаются в обеспечении нутриционной поддержки.

По стандартам абсолютными показаниями для назначения больным активной нутритивной поддержки (НП) являются:

1. Наличие относительно быстро прогрессирующей потери массы тела (МТ) вследствие имеющегося заболевания, составляющее > 2% за неделю, > 5% за месяц, > 10 за квартал или более 20% за 6 мес.

2. Имеющиеся у пациентов исходные признаки гипотрофии:
   - индекс массы тела (ИМТ) < 19 кг/м^2 роста;
   - окружность плеча (ОП) < 90% от стандарта (м - < 26 см., ж - < 25 см.);
   - гипопротеинемия < 60 г/л и (или) гипоальбуминемия < 30 г/л;
   - абсолютная лимфопения < 1200.

3. Угроза развития быстро прогрессирующей трофической недостаточности:
   - отсутствие возможности адекватного естественного перорального питания (не могут, не хотят, не должны принимать пищу естественным путем).
   - наличие выраженных явлений гиперметаболизма и гиперкатаболизма

Лечение недостаточного питания включает три основных принципа:

– своевременность: следует, как можно раньше начинать терапию, не допуская развития тяжелого истощения, трудно поддающегося лечению;

– адекватность: пищевые вещества, поступающие в организм пациента, должны компенсировать все затраты организма;

– оптимальность: терапию нужно продолжать до полной нормализации соматометрических и клинико-лабораторных показателей.

Лечение недостаточного питания предусматривает назначение усиленной диеты, а также специальных смесей для энтерального и парентерального питания. Диета должна содержать повышенное количество легко усваиваемых белков, иметь достаточную энергоценность, быть обогащена макро- и микроэлементами и витаминами. Практический опыт показывает, что выбор пищевых продуктов с данными свойствами весьма ограничен.

Нами рассмотрены подходы обеспечения нутриционной поддержки больным ХОБЛ на основе применения нутрицевтиков (фармакологического питания) ввиде биологически активной добавки к пище (куватин) и экдистеронов (экдистен).

Куватин – биологически активная добавка к пище, имеющая состав натурального белка и по химическому составу, содержащая аминокислоты (аспарагин, треонин, серин, **глутамин,** пролин, глицин, аланин, цистеин, валин, метионин, изолейцин, лейцин, тирозин, фенилаланин, гистидин, триптофан, лизин, **аргинин**) и микроэлементы (натрий, бром, магний, калий, серебро, хром, железо, титан, кальций, марганец, медь).

Экдистен является наиболее перспективным в плане анаболизирующего действия. Получается из травы и корней растения большеголовника сафлоровидного (синоним - левзея сафлоровидная), большеголовника цельнолистного, семейство сложноцветных. Экдистен оказывает выраженное тонизирующее и, что существенно, анаболизирующее действие. По молекулярным механизмам действия экдистен сходен с анаболическими стероидами (связывается с рецептами на мембранах мышечных клеток, переносится с цитоплазматическими рецептами в ядро клетки, где регулирует синтез нуклеиновых кислот, в свою очередь контролирующих биосинтез белка). Экдистероны, как, впрочем, и анаболические стероиды, представляют собой вещества, так называемого кумулятивного (т.е. накопительного действия).

Результаты динамического наблюдения за больными ХОБЛ на фоне приема нутрицевтиков Куватина и фитоэкдистерона (Экдистена) и группы контроля представлены в таблице 1-2.

Таблица 1. Особенности клинического течения хронической обструктивной болезни легких на фоне применения нутрицевтиков

Критерии	**Группа терапии**	**Динамика наблюдения на фоне лечения**				
		до	**Через 10 дней**	**Через 30 дней**	**Через 3 месяца**	**P1-4**
Явления астенизации	1 группа	22(62,8±8,2)	7(20,0±6,8)	4(11,3±5,3)	2(5,7±3,9)*	<0,05
	2 группа	14(60,0±10,0)	7(28,0±9,2)	4(16,0±7,5)	3(12,0±6,6)	<0,05
	контроль	10(66,7±12,6)	8(53,3±13,3)	6 (40,0±13,1)	6 (40,0±13,1)	>0,05
Снижение аппетита	1 группа	22(62,8±8,2)	12(34,3±8,0)	7(20,0±6,8)	2(5,7±3,9)*	<0,05
	2 группа	16(64,0±9,8)	10(40,0±10)	6(24,0±8,7)	3(12,0±6,6)	<0,05
	контроль	10(66,7±12,6)	6 (40,0±13,1)	5(33,3±12,6)	6 (40,0±13,1)	>0,05
Ограничение физической активности	1 группа	32(91,4±4,7)	24(68,6±10)	16(45,7±8,4)	12(34,3±8,0)*	<0,05
	2 группа	23(92,0±5,5)	19(76,0±8,7)	14(56,0±11)	10(40,0±10)	<0,05
	контроль	14(93,3±6,7)	12(80,0±10,7)	11(73,3±11,8)	11(73,3±11,8)	>0,05

Прибавка веса, кг	1 группа		0,35±0,03	0,55±0,01	0,75±0,01*	<0,05
	2 группа		0,15±0,02	0,25±0,01	0,45±0,02	<0,05
	контроль		0,050±0,02	0,020±0,02	0,050±0,02	>0,05
Метаболи-ческие нарушения миокарда	1 группа	22(62,8±8,2)	12(34,3±8,0)	7(20,0±6,8)	2(5,7±3,9)*	<0,05
	2 группа	16(64,0±9,8)	10(40,0±10)	6(24,0±8,7)	3(12,0±6,6)	<0,05
	контроль	10(66,7±12,6)	8(53,3±13,3)	6 (40,0±13,1)	8(53,3±13,3)	>0,05
6-МШТ, м	1 группа	241,8±10,2	278,9±8,5	296,2±10,5	323,5±9,5	<0,05
	2 группа	246,9±7,8	270,2±6,5	276,9±7,5	305,9±6,5	<0,05
	контроль	248,3±8,2	248,9±10,5	256,2±11,2	259,2±9,2	>0,05

Из представленной таблицы 1 видно, что на фоне применения нутрицевтиков к 3 месяцу терапии у больных ХОБЛ достоверно снижается частота явлений астенизации, пониженного аппетита, ограничение физической активности и метаболических изменений в миокарде, более зависимая в группе пациентов, которые получали комплекс препаратов Куватина и Экдистена. Применение нутрицевтиков способствовало более интенсивной прибавке массы тела у больных ХОБЛ, в среднем до 750 г и 450 г, к 3 месяцу терапии, и положительно отражалось на результатах теста физической толерантности к нагрузкам и определялось увеличением расстояния при 6 МШТ на 82 м и 59 м, соответственно. В группе контроля больных ХОБЛ, где пациенты выполняли рекомендации по режиму питания достоверных приростов по результатам оцениваемых параметров не было отмечено.

Применение нутрицевтиков положительно отразилось и на клиническом течении ХОБЛ (табл.2).

Таблица 2. Особенности клинического течения хронической обструктивной болезни легких на фоне применения нутрицевтиков

Критерии	**группа терапии**	**Динамика наблюдения на фоне лечения**			
		до	**Через 10 дней**	**Через 30 дней**	**Через 3 месяца**
Эпизод реинфекции, %	1 группа			1(2,8±2,8)	1(2,8±2,8)*
	2 группа			1(4,0±4,0)	2(8,0±5,5)*
	контроль			3(20,0±10,7)	5(33,3±12,6)
Длительность обострения, ср. день	1 группа			18,0±1,0	15,0±1,0*
	2 группа			21,0±1,0	18,0±2,8*
	контроль			28,0±1,0	30,0±3,0
Повторные госпитализа-ции,%	1 группа			-	1(2,8±2,8)*
	2 группа			1(4,0±4,0)	2(8,0±5,5)*
	контроль			2(13,3±9,1)	5(33,3±12,6)
Абсолютное число лимфоцитов	1 группа	1,25±0,5	1,55±0,4	1,78±0,3	1,82±0,4*
	2 группа	1,32±0,7	1,51±0,5	1,65±0,4	1,71±0,5
	контроль	1,37±0,9	1,41±0,4	1,56±0,3	1,50±0,4
CAT-тест, балл	1 группа	25,6±1,1	21,1±0,9	16,5±1,2	13,2±1,8*
	2 группа	26,4±1,5	25,4±1,2	21,8±1,3	19,1±1,1
	контроль	26,6±1,4	25,4±1,2	24,8±1,3	21,1±1,6

Примечание: * - достоверность различия (p<0,05) между группой контроля и терапией

Как видно, из представленной таблицы у пациентов ХОБЛ, которые принимали препараты нутриционной поддержки эпизоды реинфекции и обострений отмечались достоверно реже. Отмечено, что на протяжении 3-х месяцев терапии приема препаратов Куватин и Экдистен эпизоды реинфекции и обострения отмечены у 5,7% лиц, Куватина – у 16% и на фоне рекомендаций режима питания – у 53,3% больных. Отмечен факт уменьшения длительности клинических симптомов обострения, в среднем до 16,5 и 19,5 дней соответственно режимов приема нутрицевтиков против 29 дней у больных ХОБЛ с рекомендациями режима питания. Прием нутрицевтиков положительно отразился и на частоте повторных госпитализаций пациентов ХОБЛ. Отмечено, что у пациентов на протяжении 3-х месяцев терапии приема препаратов Куватин и Экдистен частота обострений, требующих госпитализации составила 2,8% лиц, Куватина – 12,0% и на фоне рекомендаций режима питания – 40% больных. Результаты 3-месячного динамического наблюдения среди пациентов, получавших Куватин и Экдистен, параметры абсолютного числа лимфоцитов имели достоверный уровень повышения, что отражало восстановление иммунного гемостаза.

Использование нутрицевтиков благоприятно отражается на состоянии здоровья пациентов ХОБЛ, в целом. При анализе результатов вопросника оценки состояния здоровья пациента ХОБЛ отмечено, что среди пациентов, получавших Куватин и Экдистен в течение 3-х месячного периода наблюдения, 52% пациентов отметили изменения влияния ХОБЛ на жизнь пациента от сильного до незначительного (до 10 баллов) и 48% - от сильного до умеренного (до 20 баллов). У пациентов, которые принимали Куватин в большинстве случаев отмечено изменения влияния ХОБЛ на жизнь пациента от сильного до умеренного и лишь 5% пациентов с рекомендациями режима питания констатировали изменения влияния ХОБЛ на жизнь пациента от сильного до умеренного.

Выводы.

1. Распространенность недостаточности питания отмечается у 42,5% больных ХОБЛ и 33,3% пациентов ХОБЛ нуждаются в обеспечении нутриционной поддержки.

2. Недостаточность питательного статуса у больных ХОБЛ обуславливается мультифакторностью и немалую роль в ее развитии играет фактор питания, который характеризуется у трети пациентов ХОБЛ ограничениями полноценного потребления белка, фруктов и овощей и количества выпиваемой жидкости. 6,7% пациентов ХОБЛ испытывают трудности при самостоятельном питании, что связано с усилением одышки во время приема пищи.

3. Больные ХОБЛ имеют завышенную самооценку как состояния собственного питания, так и состояния здоровья, что определяет необходимость в повышенной настороженности врачей пульмонологов в диагностических подходов недостаточности питания.

4. Применение нутрицевтиков в комплексной терапии больных ХОБЛ демонстрирует выраженное тонизирующее и, что существенно, анаболизирующее действие, повышается уровень толерантности к физическим нагрузкам и нивелируется степень влияния заболевания на жизнь пациента.

ЛИТЕРАТУРА

1. Костюкевич О.И. Современные подходы к диагностике и лечению синдрома кахексии с позиции врача-терапевта// Русский медицинский журнал.- 2011.-№6.- с.

2. Попова Т.С. с соавт. Современные представления о метаболическом ответе на системное повреждение. Синдром гиперметаболизма-гиперкатаболизма. В кн. Нутритивная поддержка больных в критических состояниях. М.: М-Вести, 2000.- с.12-47.
3. Allison S. P. Malnutrition, disease and outcome // Nutrition.- 2000.- vol. 16.- s. 590.
4. Detsky A. S. What is subjective global assessment of nutritional status/ A. S.Detsky, J.R.McLaughlin, J.R. Baker et al. // JPEN.- 1987. - vol.11. -s.8.
5. ESPEN Guidelines for enteral nutrition - 2007 - 52 s.
6. Ferreira I.M., Brooks D., Lacasse Y., Goldstein R.S. Nutritional support for individuals with COPD: a meta-analysis // Chest. - 2000.-vol. 117.- p. 672-678.
7. Gray-Donald K. Nutritional status and mortality in chronic obstructive pulmonary disease/ K.Gray-Donald, L.Gibbons, S.H. Shapiro et al.// Am. J. Respir. Crit. Care Med.- 1996. -vol. 153. - p. 961-966.
8. Landbo C. Prognostic value of nutritional status in chronic obstructive pulmonary disease/ C. Landbo, E.Prescott, P. Lange et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med.- 1999. - vol. 160.- p. 1856-1861.
9. Schols A.M., Slangen J., Volovics L., Wouters E.F. Weight loss is a reversible factor in the prognosis of chronic obstructive pulmonary disease // Am. J. Respir. Crit. Care Med. - 1998. - vol. 157. - p. 1791-1797.

Поступила 11.12.2019

ФТИЗИАТРИЯ

УДК 616-002.5-07

Н.Н. Парпиева[1], Ф.К. Ташпулатова[1,2], Г.Ш. Шарапова[1], Галиулин Т.[1]

ДИАГНОСТИКУМ «ДИАСКИНТЕСТ» ПРИ ВЫЯВЛЕНИИ ТУБЕРКУЛЕЗА У ДЕТЕЙ ИЗ ГРУППЫ РИСКА В РЕСПУБЛИКЕ УЗБЕКИСТАН

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр фтизиатрии и пульмонологии МЗ РУз., Ташкент[1], Узбекистан
Ташкентский Педиатрический медицинский институт[2], Ташкент Узбекистан

Резюме. *Проанализированы результаты клинического исследования диагностикума – аллергена туберкулеза рекомбинантного «Диаскинтест» у 12 642 детей групп риска по туберкулезу, а также у 226 больных с локальными формами заболевания без предварительной туберкулинодиагностики. Установлено учащение диагностики туберкулеза почти в 3 раза у детей из контакта с больным активным туберкулезом, чем в группе детей с медицинскими факторами риска. Влияние прививок БЦЖ на результаты «Диаскинтест» не выявлено. Результаты исследования у детей больных туберкулезом указывает на возможность применения данного теста при определении активности туберкулезного процесса в комплексе клинико-лабораторного исследования.*

Ключевые слова*: диагностика туберкулеза, группа риска по туберкулезу у детей.*

Хулоса. *Сил буйича хавф гурухига кирувчи 12642 болаларда ва 226 нафар силнинг локал шакллари билан касалланган болаларда туберкулин синамалари ўтказилмасадан сил аллергени рекомбинантли «Диаскинтест»препарати қўлланилиши самараси ўрганилган. Силнинг фаол шакллари билан касалланган беморлар билан мулоқатда бўлган болаларда тиббиёт омиллари буйича хавф гурухига кирган болаларга нисбатан силни аниклаш 3 марта орик эканлиги аникланган. "Диаскинтест" кўрсаткичларига БЦЖ эмлашининг таъсири аниқланмади. Сил билан касалланган болаларда ушбу тестни сил фаоллигини аниқлаш мақсадида комплекс клиник- лаборатор текширув жараёнида қўллашга имкон беради.*

Таян сўзлар*: сил диагностикаси , болалар орасида хавф гурухлари*

Summary. *Results of clinic tests of preparation – allergen of recombinant tuberculosis "Diaskintest" were analyzed for 12 642 children from TBC risk group as well as 226 patients with local form of disease without preliminary tuberculosis diagnostic. Diagnostic improvement for children having contact with open TBC patients almost by 3 times compared with group of children with risk related to medical factors. BCG inoculation influence on "Diaskintest" results is not found. Results of infant TBC patients survey shows this test is applicable for definition of tuberculosis process kinesis within clinic-laboratorial research.*

Key words*: diagnostic of tuberculosis, children TBC risk group.*

Несмотря на многочисленные исследования, проводимые в различных странах, до настоящего времени единственным убедительным методом инфицирования организма туберкулезом (ТБ) до развития локальных форм изменений остается определение реакции гиперчувствительности замедленного типа, определяемой при помощи туберкулина (Nuermberger E., Bishai W. R., Grosset J. H., 2004). Туберкулинодиагностика, используемая в течение ряда лет при скрининге на туберкулез, имеет свои проблемы в виде реагирования препарата и развитие поствакцинальной аллергии в условиях массовой иммунизации детского населения на туберкулез.

Появление новой методики определения инфицирования туберкулезом с использованием аллергена туберкулеза рекомбинантного - «Диаскинтест» (Аксенова В.А. с соавт., 2011) позволила повысить эффективность иммунологической диагностики туберкулеза у детей. Проведенные исследования в России указали на высокую чувствительность «Диаскинтеста», как при активном туберкулезе, так и при латентной туберкулезной инфекции. Так, по данным Е.Н.Долженко (2012), диагностическая эффективность «Диаскинтест» при скрининге составила 3,2 на 1000 обследованных, что превышает в 160 раз диагностическую значимость пробы Манту, используемой ранее (Долженко Е.Н., 2012). Выявляемость туберкулеза у детей, положительно реагирующих на «Диаскинтест», составила 36,4%. Кроме того, доказано сокращение числа пациентов, нуждающихся в клиническом обследовании у фтизиатра, более чем в 20 раз. У 85% впервые выявленных больных детей с локальными формами заболевания выявлены положительные результаты «Диаскинтест», тогда как у детей, завершивших лечение, указанный показатель составил 38,9%. Некоторыми исследователями определена возможность применения данного теста для определения активности туберкулезного процесса (Аксенова В.А. с соавт., 2011; Барышникова Л.А. с соавт., 2012).

В Республике Узбекистан за последние годы отмечается стабилизация эпидемиологических показателей туберкулеза у детей (рис.1).

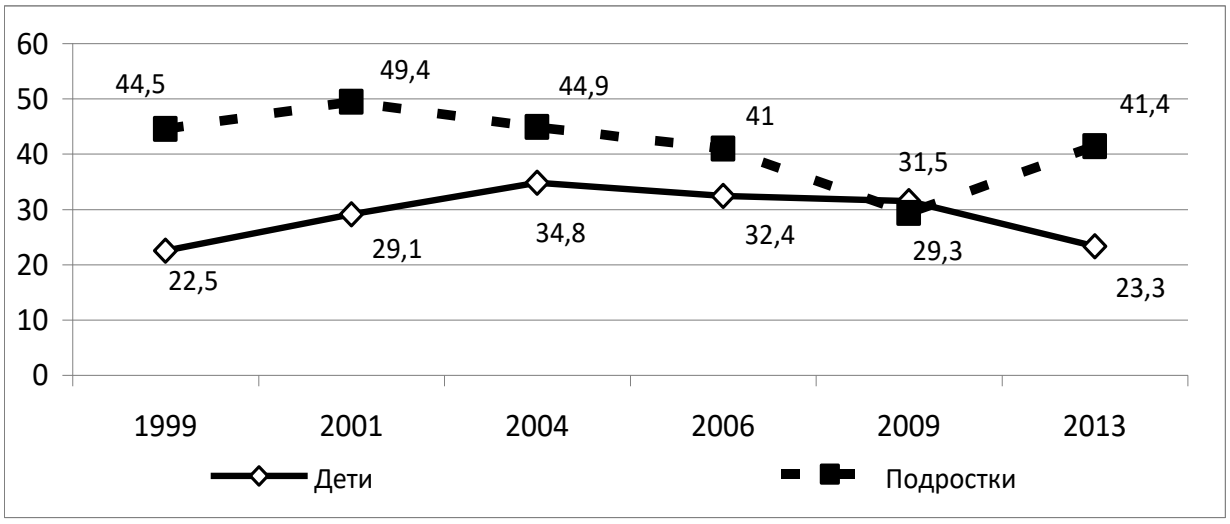


Рис. 1. Динамика заболеваемости туберкулезом среди детей и подростков по Республике Узбекистан (100 тыс. населения) (1999-2013гг.)

Вместе с тем, в структуре туберкулеза все еще регистрируются осложненные, деструктивные формы заболевания, нарастает удельный вес диссеминированных форм заболевания. Анализ причин развития локальных форм туберкулез у детей указывает на наличие у 80,6% обследуемых высокого удельного веса факторов риска в развитии патологии (Абсадыкова Ф.Т. с соавт., 2014). Одной из причин несвоевременного выявления туберкулеза у детей является отсутствие мероприятий по туберкулино-диагностике, в последние 5 лет.

Целью исследования явилось изучение эффективности «Диаскинтеста» в выявлении активного туберкулеза у детей групп риска и определение активности туберкулеза у детей.

Материалы и методы исследования. В исследовании использован диагностикум «Диаскинтест» – раствор для внутрикожного введения 0,1 мл/доза, 30 доз, 3 мл в одном флаконе, производства Россия, серия №190912. Постановку пробы, учет и интерпретацию результатов проводили в соответствии с нормативными документами. Дети с сомнительными и положительными результатами на «Диаскинтест» подвергались комплексному рентгенологическому обследованию, включая компьютерную томографию органов грудной клетки по показаниям.

С целью ранней диагностики туберкулеза и его активности использован «Диаскинтест», без предварительной туберкулинодиагностики, среди 12642 детей с факторами риска по развитию туберкулеза и 226 больным туберкулезом. Исследование охватывало 14 регионов Республики Узбекистан, которому предшествовало проведение обучения медицинских работников. Результаты обследования были обобщены путем разделения обследуемых на две группы с подгруппами А, Б, В: подгруппа IA - 10037 детей состоящих на учете ПТД по IV групп диспансерной группировки (дети из контакта с активным туберкулезным больным); подгруппа IБ - 2524 детей с частыми простудными заболеваниями наблюдаемые у педиатра; подгруппа IВ – 81 ребенок, наблюдаемый по поводу ВИЧ инфицирования в Центрах СПИД; подгруппа II А – 46 детей с активным туберкулезом (I группа диспансерного учета); подгруппа II Б – 138 детей с неактивным туберкулезом (II группа диспансерного учета); подгруппа II В – 42 ребенка с ТВ/ВИЧ.

Результаты исследования и обсуждение. Результаты по «Диаскинтест» среди всех групп обследованных лиц, включенных в исследование, отражены в таблицах 1-2. Установлено, что среди 12642 детей с факторами риска по развитию туберкулеза 4600 (36,4%) детей имеют сомнительные (11,65%) и положительные (24,8%) кожные реакции на «Диаскинтестт». Детальное изучение характера чувствительности по «Диаскинтест» во взаимосвязи с факторами риска показало преобладание положительных результатов кожной реакции у детей из контакта с туберкулезными больными (28,9%), которое отмечалось в 3 раза чаще, чем среди часто болеющих, и - в 24 раза, чем у ВИЧ-инфицированных детей (таблица 1).

Таблица 1.

Результаты пробы «Диаскинтест» у детей различных групп риска по туберкулезу

Группы исследования	**Результаты пробы**						**Средний размер папулы, мм**	**Число выявленных больных ТБ**	
	отр		**сомн**		**полож**				
	абс	**%**	**абс**	**%**	**абс**	**%**		**абс**	**%**
Дети из контакта с активным туберкулезным больным, n=10037	6244	62,2	893	8,9	2900	28,9	7,6±1,8	122	3,2
Дети с частыми простудными заболеваниями, n=2524	1722	68,2	565	22,4	237	9,4	3,8±0,9	13	1,6
Дети, наблюдаемые по поводу ВИЧ инфицирования, n=81	76	93,9	4	4,9	1	1,2	2,1±0,6	1	20
Всего, n=12642	8047	63,6	1462	11,6	3138	24,8	4,5±1,1	136	3,0

Сомнительные результаты «Диаскинтест» кожной реакции преобладали среди детей, часто болеющих заболеваниями дыхательных путей (22,4%), что превышало идентичные результаты в группах «дети из контакта с активным туберкулезным больным» в 2,5 раза и среди «детей, наблюдаемых по поводу ВИЧ инфицирования» – 4,6 раза.

Комплексное обследование на туберкулез 4600 детей с положительными и сомнительными кожными результатами на «Диаскинтест» позволило верифицировать больных с наличием локального первичного туберкулеза. Локальные формы первичного туберкулеза установлены у 122 (3,2%) из 3793 лиц с положительными и сомнительными результатами кожной реакции на «Диаскинтест» группы «дети из контакта с активным туберкулезным больным» и у 1 ребенка из 5 детей с положительными и сомнительными результатами кожной реакции на «Диаскинтест» из группы «дети, наблюдаемые по поводу ВИЧ инфицирования». В целом, у 3,0 % детей групп риска диагностирован локальный туберкулезный процесс, что превышает почти в 60 раз результаты туберкулинодиагностики, проведенной в Республике Узбекистан в 2008 году.

Оценка диагностической эффективности данного теста для контингента «из контакта с активным туберкулезным больным» составляет 12,5 на 1000 обследованных; для контингента «с частыми простудными заболеваниями» - 5,2 на 1000 обследованных и для контингента «ВИЧ инфицированных детей» - 12,3 на 1000 обследованных.

С учетом данных литературы, указывающих на возможности применения данного теста для определения активности туберкулезного процесса, нами проанализированы результаты кожных реакций у 226 больных туберкулеза с учетом активности заболевания и сопутствующей ВИЧ инфекции (табл.2).

Таблица 2

Результаты пробы «Диаскинтест» у детей больных туберкулезом

Группы исследования	**Средний размер папулы**	**Результаты пробы**					
		отр		**сомн**		**полож**	
		абс	**%**	**Абс**	**%**	**абс**	**%**
Дети с активным туберкулезом (I группа диспансерного учета), n= 46	15,4±2,1	8	17,5	6	13,0	32	69,6
Дети с неактивным туберкулезом (II группа диспансерного учета), n=138	6,3±1,5	91	66,0	14	10,1	33	23,9
Дети с ТВ/ВИЧ, n=42	7,5±2,6	38	90,5	3	7,1	1	2,4
Всего, n=226	9,7±2,01	137	60,6	23	10,2	66	29,2

Как видно, из представленной таблицы 2, у детей с установленным диагнозом туберкулеза на «Диаскинтест» до 39,4% случая отмечены сомнительные (10,2%) и положительные (29,2%) кожные реакции. Среди детей с активным туберкулезом удельный вес положительной кожной реакции в 2,9 раза выше, чем среди лиц с неактивным туберкулезом и в 29 раз выше, чем у детей ТБ/ВИЧ, что характеризует состояние анергии у данной группы пациентов. Сомнительные результаты по группам резко не отличались у больных с активным и неактивным туберкулезом ($p>0,05$), но у

детей ТВ/ВИЧ они почти в два раза реже регистрированы по сравнению с больными активным туберкулезом. Дети с сомнительными и положительными результатами на «Диаскинтест», выявленные по неактивной группе учета (47 больных) подвергались более тщательному обследованию с применением методов компьютерной томографии, ультразвукового исследования, биохимического определения уровня белков «острой фазы» в сыворотке крови для уточнения наличия скрытой активности симптомов воспаления. По результатам комплексного обследования у 11 больных из 47 (23,4%) подтверждено наличие скрытой активности воспаления.

Анализ клинического течения заболевания у 8 детей с локальным активным туберкулезом с отрицательными результатами кожной реакции показал наличие у 5 клинических симптомов анергии на фоне деструктивного, осложненного туберкулеза легких. Отрицательный результат «Диаскинтест» чаще регистрирован у больных ТВ/ВИЧ (90,5%), тогда как у детей активным локальным туберкулезом указанный показатель составил 17,5%. Анализ исследование в группах больных детей с сопутствующим ВИЧ инфекцией показывает преобладание отрицательных результатов «Диаскинтеста», несмотря на тяжелый характер туберкулезного процесса у больных данной группы. Так, в 27 (64,2%) из 42 случаев диагностирован генерализованный первичный туберкулез, диссеминированный туберкулез легких на фоне выраженного тяжелого иммунодефицита. Лишь у 4 детей с сопутствующей ВИЧ инфекцией на фоне умеренного иммунодефицита.

Таким образом, отмечена прямая зависимость результатов реакции «Диаскинтеста» от уровня иммунодефицитного состояния у больных детей с ТБ/ВИЧ. Следует указать, что у 3 детей больных активным туберкулез гиперергические результаты пробы сопровождались повышением температуры, ознобом, развитием лимфангита, которые исчезли на 3-4 день наблюдения на фоне интенсивной противотуберкулезной терапии.

Исследования показали, что специфичность «Диаскинтест» у больных детей активным туберкулезом составляет 82,5% и неактивным туберкулезом -26,1%. При наличии сопутствующей ВИЧ- инфекции при наличии выраженного, тяжелого иммунодефицита диагностическая ценность теста снижается.

Анализ «знаков» вакцинации показал, что дети из контакта с активным туберкулезным больным в 74,2% случаях (9385 детей) имели рубчики БЦЖ после вакцинации и в 12,7% (1600 детей) - после ревакцинации БЦЖ. Сравнение результатов «Диаскинтеста» в группах детей с наличием поствакцинальных знаков и без них показали отсутствие достоверной разницы по частоте регистрации положительных результатов в сравниваемых группах. Средние размеры папул также не имели достоверной разницы ($p>0,05$) в исследуемых группах (таблица 3).

Таблица 3

Результаты «Диаскинтест» у детей групп риска в зависимости от прививочных знаков

Реакция	**Дети без знаков БЦЖ, n=1657**	**Дети со знаками БЦЖ, n=9385**	**Дети со знаками ревакцинации БЦЖ , n=1600**
Положительная	407 (24,6±1,0)	2287(24,4±0,45)	444(27,8±1,1)
Сомнительная	162 (9,8±0,7)	1128(12±0,9)	172(10,7±0,8)
Отрицательная	1088 (65,6±1,2)	5970(63,6±0,5)	984(61,5±1,2)
Средний размер, мм	5,3 ±0,5	6,1±0,25	6,8±0,6

Таким образом, влияние прививок БЦЖ на результаты пробы «Диаскинтест» у детей групп риска не выявлено.

Выводы.

Проведенное широкомасштабное исследование по оценке диагностической значимости «Диаскинтест» у детей групп риска без предварительной туберкулинодиагностики в различных регионах Республики Узбекистан, показало, что диагностическая эффективность данного теста для контингента «из контакта с активным туберкулезным больным» составляет 12,5 на 1000 обследованных; для контингента «с частыми простудными заболеваниями» - 5,2 на 1000 обследованных и для контингента «ВИЧ инфицированных детей» - 12,3 на 1000 обследованных. Специфичность «Диаскинтест» у больных детей активным туберкулезом составляет 82,5% и неактивным туберкулезом -26,1%. Влияния вакцинации БЦЖ на результаты «Диаскинтест» не выявлено. При наличии сопутствующей ВИЧ- инфекции с наличием выраженного, тяжелого иммунодефицита диагностическая ценность теста снижается. Результатами исследования доказана возможность широкого использования «Диаскинтест» в практику фтизиопедиатров в масштабах Республики.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абсадыкова Ф.Т., Ташпулатова Ф.К., Мухтеремова В.Н. Организация противотуберкулезных мероприятий среди детей в Республике Узбекистан в современных условиях // Тезисы IV Конгресса педиатров стран СНГ «Ребенок и общество: проблемы здоровья, развития и питания» - 2014.- с.24-25.
2. Аксенова В.А Новые возможности скрининга и диагностики различных проявлений туберкулезной инфекции у детей и подростков в России/ В.А. Аксенова, Л.А.Барышникова, Н.И.Клевно, Е.А.Сокольская, Е.Н.Долженко, А.М.Шустер, В.А.Мартьянов, Д.А.Кудлай, Н.Ю.Николенко, А.А.Курилла// Вопросы современной педиатрии. - 2011.- том 10 - №4 - с. 1-6.
3. Барышникова Л.А. Опыт новой технологии скрининга детей и подростков на туберкулезную инфекцию в Самарской области/ Л.А.Барышникова, Н.О.Лебедева, Л.И.Каткова, С.А. Вдовенко, Э.В. Илясова, А.М.Крюкова // Туберкулез и болезни легких, 2012.-№ 11.-с.27-31.
4. Долженко Е.Н. Значение аллергена туберкулезного рекомбинантного (ДИАСКИНТЕСТА) в выявлении активного туберкулеза у детей//Туберкулез и болезни легких.-2012.- №9 -с.31-35.
5. Nuermberger E., Bishai W. R., Grosset J. H. Latent tuberculosis infection // Seminars in Resp. and Critic // Care Med. – 2004. – vol. 17 – p. 28-106.

Поступила 03.12.2019

УДК: 616.053.2

В.Н. Мухтеремова[2], Г.Ш. Шарапова[1]

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ДЕТЕЙ В СОЧЕТАНИИ С АРВТ

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр фтизиатрии и пульмонологии МЗ РУз[2], Ташкент. Узбекистан, Ташкент, Узбекистан
Ташкентский Педиатрический медицинский институт[2], Ташкент Узбекистан

Резюме. *Рост случаев ТБ/ВИЧ среди детей за последние 5 лет создали необходимость изучения аспектов терапии туберкулеза в сочетании с АРВТ. Туберкулез у ВИЧ-инфицированных детей, в большинстве случаев (74,5%), протекает на фоне тяжелого и прогрессирующего иммунодефицита, что затрудняет ведение противотуберкулезной терапии. Своевременное присоединение АРВТ, с учетом характера и течения специфического процесса, степени иммунодефицита, способствует излечению от туберкулеза 96,2% детей с ТБ/ВИЧ. Комбинация АРВТ с противотуберкулезными препаратами не оказывает дополнительного влияния на частоту развития побочных реакций к противотуберкулезным препаратам. Отсутствие четких лабораторных критериев и возможности присоединения АРВТ к противотуберкулезной терапии требует разработок в данном направлении.*
Ключевые слова: *ТБ/ВИЧ, АРВТ и противотуберкулезная терапия.*

Хулоса. *Кейинги йилларда болаларда сил касаллигининг ОИТ билан зарарланган болаларда биргалигида кечиш ҳолати кўпайганлиги туфайли сил давосининг ОИТ га қарши даво билан олиб бориш жараёни чуқур текширишни талаб қилмоқда. Болалардаги сил касаллигининг 74,5% ҳолатида оғир иммун тансиқлиқ кўзатилиши сил касаллигининг давосининг самарадорлигини пасайтиради. Ушбу ҳолатларда ОИТ га қарши давони ўз вақтида қўшиш 96,2% касалларни согайишга олиб келади. ОИТ га қарши давони сил давосига қўшиш силга қарши воситаларининг ножуя таъсирини кўпайтирмаслиги тасдиқланди. ОИТ давосини қўшиш вақтини белгиловчи аниқ клиник, лаборатор кўрсатмалар йўқлиги ушбу кўрсатмаларни ишлаб чиқаришни талаб этади.*
Калит сўзлар*: СИ/ОИВ, вирусга қарши терапия, силга қарши терапия*

Summary. *The Growing to registrations of the events TB/HIV amongst children for the last 5 years created need of the study aspect therapy in combination with ARVT. The Tuberculosis beside HIV polluted children in most cases (74,5%) runs on background heavy and progressing of immunity that obstructs introduction an anti-TB therapy. The Well-timed joining ARVT with provision for currents and nature of the specific process, degree of immunity, promotes curing from tuberculosis 96,2% children with TB/HIV. The Combination ARVT with anti-TB preparation does not render in addition influences upon frequency of the development side reaction to anti-TB preparation. The Absence of the clear laboratory criterion and possibility of the joining ARVT to anti-TB therapy requires the developments in given direction.*
Key words: *TB/HIV, ARVT to anti-TB therapy*

Разработка оптимальных режимов лечения туберкулеза у ВИЧ-инфицированных детей является одной из актуальных проблем современной фтизиопедиатрии. В настоящее время, согласно рекомендациям ВОЗ, для лечения больных детей с ТБ/ВИЧ применяются стандартизированные схемы лечения. Вместе с тем, в клинических руководствах имеются разногласия в отношении доз противотуберкулезных препаратов при длительном лечении туберкулеза у детей. В некоторых из них

содержится положение о том, что детей с ВИЧ статусом необходимо лечить 9 месяцев при легочном туберкулезе и 12 месяцев при внелегочных заболеваниях.

Результаты, отражающие особенности лечения больных туберкулезом в условиях применения антиретровирусной терапии (АРВТ), не имеют широкой огласки и в доступной литературе не отражены.

Регистрация случаев ТБ/ВИЧ у детей в Узбекистане за последние годы создали необходимость изучения аспектов терапии в сочетании с АРВТ.

Цель исследования: определение эффективных режимов лечения детей больных с ТБ/ВИЧ.

Материалы и методы исследования. Проведен анализ историй болезни и амбулаторных диспансерных карт 78 детей, лечившихся в детском отделении РСНПМЦ ФиП в период 2010 года. Интенсивная фаза комплексного лечения проводилась в стационаре в течение 2-3 месяцев отдельными противотуберкулезными препаратами. По ходу проведения противотуберкулезной терапии всем детям решался вопрос присоединения АРВТ. При этом дети, в зависимости от срока присоединения АРВТ к противотуберкулезной терапии, были разделены на 3 группы: в первую группу были включены 18 больных с ТБ/ВИЧ, которым АРВТ была назначена на 3-4-й неделе от начала курса интенсивной фазы противотуберкулезной терапии (раннее назначение АРВТ); во вторую группу - 39 больных, получивших АРВТ после завершения курса интенсивной фазы лечения (отсроченное назначение АРВТ); и третья группа (21 ребенок) - АРВТ назначалась после завершения основного курса противотуберкулезной терапии (завершающее назначение АРВТ).

Разделение по степени иммунодефицита проведено по классификации ВИЧ-ассоциированного иммунодефицита у детей в соответствии с рекомендациями ВОЗ (2009).

Результаты исследования и обсуждение. По клинико-рентгенологическим данным обследования у детей был диагностирован туберкулез внутригрудных лимфатических узлов (ТВГЛУ) в 41,0% (у 32 детей) случаях, диссеминированный туберкулез легких (ДТЛ) в 23,1% (у 18 детей), первичный туберкулезный комплекс (ПТК) в 17,9% (у 14 детей), генерализованный туберкулез (ГТ) в 7,7% (у 6 детей) и внелегочные формы (ВЛТ) туберкулеза в 10,2% (у 8 детей) случаев. В соответствии с классификацией ВИЧ-ассоциированного иммунодефицита прогрессирующая (ПС) установлена у 42 (53,8%), тяжелая степень (ТС) иммунодефицита - у 16 (20,5%) детей, умеренная (УС)– у 20 (25,6%) детей с ТБ/ВИЧ.

Характеристика групп в зависимости от сроков подключения АРВТ, тяжести иммунодефицита и клинических формам туберкулеза представлена в таблице 1.

Как видно, из представленной таблицы раннее назначение АРВТ (после 3-4 недели интенсивной фазы) начато у 23,1% детей и использовано в 38,9% случаях при ДТЛ, в 33,3% - при ТВГЛУ, в 11,1% - при ГТ и ПТК; в 22,2% случаях при тяжелой степени и 77,8% случаях при прогрессирующей степени иммунодефицита.

Отсроченное назначение АРВТ (после завершения интенсивной фазы) начато у 50% детей, в группу которой вошли 19,2% детей с ТВЛУ, 14,1% детей - с ДТЛ, 6,4% - с ПТК и по 5,1% детей - с ГТ и ВЛТ; в 30,8% случаях при тяжелой степени и 66,7% случаях при прогрессирующей степени иммунодефицита.

Таблица 1

Характеристика обследованных лиц в зависимости от сроков начала АРВТ и степени иммунодефицита и клинических форм туберкулеза у больных ТБ/ВИЧ

Группы назначения АРВТ	Кол-во	Клинические формы туберкулеза							По степени иммунодефицита		
		Туберкулез ВГЛУ		Первичный туберкулезный комплекс		ДТЛ	ГТ	ВЛТ	Умеренный	Прогрессирующий	Тяжелый
		Осл	Неосл	Осл	Неосл						
Раннее назначение	18	2	4	-	2	7	2	1	-	14	4
Отсроченное назначение	39	9	6	1	4	11	4	4	1	26	12
Завершающее назначение	21	9	2	7	-	-	-	3	19	2	-
Всего	78	32		14		18	6	5	20	42	16
%	100	41,0		17,9		23,1	7,7	10,2	25,1	53,8	20,5

Завершающее назначение АРВТ (после окончания курса противотуберкулезной терапии) начато у 26,9% детей, в группу которой вошли 52,4% детей с ТВЛУ, 33,3% - с ПТК и 14,3% детей ВЛТ; в 9,5% случаях при прогрессирующей степени иммунодефицита и 90,5% - при умеренной степени иммунодефицита.

Критериями для раннего и отсроченного назначения АРВТ служили – характер туберкулезного процесса и степень иммунодефицита.

На фоне комбинированного режима терапии ТБ/ВИЧ у трех детей из группы раннего назначения АРВТ наблюдался синдром иммунной реконституции, который характеризовался ухудшением клинической картины после улучшения состояния больного в начале курса лечения.

Клинически в двух случаях отмечено нарастание симптомов интоксикации, появление деструкции в легочной ткани с выделением МБТ, а в одном случае - развитие симптомов ВИЧ-менингоэнцефалита. Летальность отмечена у 2 (2,6%) больных с явлениями менингоэнцефалита и прогрессирующей легочно-сердечной недостаточности на фоне прогрессирующего туберкулеза легких.

К концу первого месяца лечения на фоне комбинированного режима терапии ТБ/ВИЧ у 38,9% детей при раннем назначении АРВТ и 46,2% - при отсроченном назначения АРВТ достигнут клинический эффект в виде полного исчезновения симптомов интоксикации, катаральных проявлений в легких, улучшения психомоторного развития и прибавки веса, также отмечено нормализация показателей гемограммы. У 76,2% детей в группе с завершающем назначением АРВТ отмечена стойкая стабилизация клинического состояния детей.

При контрольном рентгенологическом обследовании после 2-х месячной комбинированной терапии ПТП/АРВТ установлено значительное рассасывание очагов диссеминации, экссудации в плевральной полости, уменьшение размеров л/узлов и сохранение минимальных остаточных изменений на рентгенограммах у 33,3±11,1% детей из группы раннего назначение АРВТ, 38,5±7,8% - из группы отсроченного назначения АРВТ и 52,4±10,9% детей из группы.

Таблица 2

Динамика рентгенологических изменений на фоне противотуберкулезной терапии в комбинации с АРВТ

Группы назначения АРВТ	К-во больных	Положительные рентгенологические изменения, %		
		выраженные	невыраженные	без динамики
Раннее назначение	18	6 (33,3±11,1)	10 (55,6±11,7)	2 (11,1±7,4)
Отсроченное назначение	39	15 (38,5±7,8)	24 (61,5±7,8)	-
Завершающее назначение	21	11 (52,4±10,9)	10 (47,6±10,9)	-
Всего	78	32 (41,0±5,6)	44 (56,4±5,6)	2 (2,6±1,8)

Невыраженные рентгенологические изменения характеризовались незначительной рентгенологической динамикой с частичным рассасыванием патологических элементов и формированием метатуберкулезных остаточных изменений и регистрировались 1,3 раза реже в группе с завершающем назначением АРВТ по сравнению с отсроченным назначением АРВТ.

К периоду завершения курса противотуберкулезной терапии в составе сочетанной терапии у 96,2% детей с ТБ/ВИЧ достигнут положительный клинико-рентгенологический эффект, из которых у 58,9% пациентов с преобладанием совершенного типа заживления.

Неудача в терапии отмечена у 3-х больных с прогрессирующим иммунодефицитом в сочетании с туберкулезом в виде развития синдрома иммунной реконституции в группе пациентов «раннее назначение АРВТ» (табл. 3).

Таблица 3

Эффективность терапии после завершения основного курса противотуберкулезного лечения в сочетании с АРВТ

Группы	Число детей	срок лечения (в днях)	Эффективность лечения, %		
			значительная	незначительная	без эффекта
Раннее назначение	18	268±15,8	9 (50±16,6%)	6 (34,4±19,3%)	3 (16,6±21,4%)
Отсроченное назначение	39	235±19,8	22 (56,4±10,5%)	17 (43,6±12,0%)	-
Завершающее назначение	21	205±21,8	15 (71,4±11,6%)	6 (28,6±18,4%)	-
Всего	78	236±20,8	46 (58,9±7,2%)	29 (37,3±9,0%)	3 (3,8±11,0%)

Анализ результатов эффективности терапии в зависимости от срока присоединения АРВТ показал идентичность результатов по клинико-рентгенологическим критериям в группах «отсроченное» и «завершающее назначение АРВТ». Однако, сроки достижения данных показателей в группе ««завершающее назначение АРВТ» были на 1 месяц короче.

Побочные реакции на препараты 1 ряда отмечены у 11 (14,1%) детей, при этом проявления побочных реакций на противотуберкулезные препараты установлены до начала АРВТ. На фоне АРВТ побочных реакций не отмечено.

Выводы.

1. Своевременное присоединение АРВТ с учетом течения и характера специфического процесса, степени иммунодефицита, способствует излечению от туберкулеза и стабилизации клинико-рентгенологических показателей у 96,2% детей с ТБ/ВИЧ.

2. Комбинация АРВТ с противотуберкулезными препаратами не оказывает дополнительно влияния на частоту развития побочных реакций к противотуберкулезным препаратам.

3. Отсутствие четких лабораторных критериев и возможности присоединения АРВТ к противотуберкулезной терапии требует дальнейших разработок в данном направлении.

ЛИТЕРАТУРА

1. TB/HIV a clinical manual, 2nd ed. Geneva, World Health Organization, 2004 (WHO/HTM/ TB, 2004;329).
2. Treating opportunistic infections among HIV-exposed and infected children. Recommendations from CDC, the National institutes of Health. And the infections Diseases Society of America. MMWR. Recommendations and reports: Morbidity Weekly Report, 2004, 53(RR- 14).-p. 1-63.
3. World Health Organization. Preventive therapy against tuberculosis in people living with HIV. Weekly epidemiological record: 1999.- vol.74.-p.385-400.
4. Ya Diul M, Maher D, Harries A. Tuberculosis case fatality rates in high HIV prevalence populations in sub – Saharan Africa. AIDS, 2001.-vol. 15.-p.143-152.

Поступила 21.12.2019

УДК616-0025;24;576;615

Ф.К. Ташпулатова [1], Д.З Мухтаров [2], Н.В. Тарасова [2]

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ФИТОТЕРАПИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ЛЕКАРСТВЕННО-УСТОЙЧИВОГО ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ

Ташкентский Педиатрический медицинский институт[1], Ташкент, Узбекистан
Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр фтизиатрии и пульмонологии МЗ РУз,[2] Ташкент, Узбекистан

Резюме. *Изучено эффективность применения фитотерапии в комплексном лечении больных туберкулезом легких с лекарственной устойчивостью. Установлено, что фитотерапия способствует улучшению показателей общей эффективности химиотерапии и уменьшения частоты побочных реакций от химиопрепаратов.*

Ключевые слова: *лекарственная устойчивость, туберкулез, химиотерапия, фитотерапия.*

Хулоса. *Дориларга турғун сил шакллари билан хасталанган беморлардани комплекс даволашда фитотерапиянинг самарадорлиги ўрганилган. Фитотерапияни қўллаш умумий даво самарасини ошириши ва кимёдориларнинг ножўя таъсирларни камайтиришга имкон бериши аниқланган.*

Таян сўзлар*: дориларга турғунлик, сил, химиотерапия, фитотерапия.*

Summary *Studied the effectiveness of phytotherapy in the treatment of patients with pulmonary tuberculosis drug resistance. Found that phytotherapy helps to improve the overall performance of chemotherapy and reduce the frequency of adverse reactions to chemotherapy.*

Key words: *Drug resistance, tuberculosis, chemotherapy, phytotherapy.*

Актуальность. В условиях ухудшения эпидемиологических показателей по туберкулезу легких, роста прогрессирующих форм туберкулеза легких, развития ЛУ к химиопрепаратам проблема лечения больных туберкулезом приобретает особую актуальность (Мишин В.Ю., 2004). Основные принципы химиотерапии (ХТ) туберкулеза легких непрерывно совершенствуются. Однако в последние годы добиться положительных результатов в ХТ туберкулеза легких удается не всегда. Одной из причин неудачного лечения является наличие лекарственной устойчивости МБТ к препаратам.

Ограниченность спектра имеющихся этиотропных лекарственных средств и отсутствие новых препаратов, к которым гарантировано отсутствие устойчивости возбудителя туберкулеза определяют поиски новых технологий комплексного лечения, направленных на повышение общей эффективности лечения, предотвращение прогрессирования туберкулеза и развития побочных реакций от химиопрепаратов (Abidov M.T. et al., 2000).

В последние годы широко обсуждается роль нетрадиционных методов лечения, таких как фитотерапия, как метод патогенетического лечения туберкулеза (Виноградова Т.И.,1996; Казаринова Н.В и соавт., 2000; De Souza M.V., 2005). Одной из важнейших задач современной фитотерапии, как считает О.Д. Барнаулов (1999), является изыскание и применение в лечении туберкулеза растительных трав, условно обладающих противотуберкулезным действием в комплексе с основной базисной терапией.

Большое внимание уделяется профилактике и устранению побочных реакцией, особенно гепатотоксических реакций от химиопрепаратов, путем использования лекарственных трав (Казаков К.С. и соавт., 1989; Нигматов М.М. и соавт., 2005). Имеются сообщения об иммунокорригирующем, адаптогенном действии ряда лечебных лекарственных трав-череды, душица, ромашки (Тярасова К.Т.,1997), использование которых позволят снять влияние туберкулезной интоксикации и химиотерапии на клеточный и гуморальный иммунитет.

Таким образом, в условиях изменения патоморфоза туберкулеза при появлении прогрессирующих, трудно поддающихся лечению устойчивых форм туберкулеза легких, использование фитотерапии (ФТ) приобретает особое значение.

Цель. Изучить эффективность фитотерапии в комплексной терапии у больных с лекарственно устойчивым туберкулезом легких (ЛУТЛ).

Материал и методы исследования. В исследование включено 55 больных с множественной лекарственно устойчивой формой туберкулеза в возрасте от 25 до 45 лет (мужчин 66±6,3% и женщин 34±6,3%). У 29 (52,2±6,7%) больных диагностирована фиброзно-кавернозная форма процесса, у 15 (27,3±6,0%) – инфильтративная и у 11 (20,0 ±5,3%) больных диагностирован диссеминированный туберкулез легких.

Все пациенты получали химиотерапию в соответствии с национальными клиническими протоколами: капреомицин + левофлоксацин + протионамид + пиразинамид + циклосерин + ПАСК + этамбутол.

Наряду со специфической терапией, больные получали патогенетическую терапию, направленную на мобилизацию защитных реакций организма для устранения патологических изменений, обусловленных туберкулезным процессом.

Учитывая свойства лекарственных трав (душица, зверобой, корень солодки, подорожник, цветы ромашки и кукурузные рыльца), обладающих противовоспалительными, противомикробными, дезинтоксикационными, иммунокорригирующими, антиаллергическими и адаптогенными эффектами (Никонов Г.К с соавт., 2005), нами был разработан настой из лечебных трав: душицы 10 г/л, зверобоя 10 г/л, корня солодки 10 г/л, подорожника 10 г/л, цветов ромашки 10 г/л, кукурузных рыльцев 10 г/л. Разработанный фитосбор официально разрешен к применению Этическим комитетом МЗ РУз и Фармакомитетом РУз. Сбор лекарственных трав заливали 1 литром кипятка, нагревали на водяной бане (90º) в течение 10 минут, охлаждали, фильтровали. Рекомендован прием настоя по 100 мл 3 раза в день после еды, до приема препаратов, в течение 2-х месяцев.

Динамику выраженности процессов воспаления для оценки эффективности лечения оценивали в сыворотки крови по уровню гаптоглобина (Hp) по N. Koriner (1972), сиаловых кислот по методу С.А. Гесса, серомукоидов колориметрическим методом (Арипов А.Н., 2000).

Больные для исследования были разделены на 2 группы: группа - 30 больных ЛУТЛ, получавших химиотерапию в соответствии с национальными рекомендациями и дополнительно в течение 2 месяцев разработанный настой фитосбора (основная); 2 группа - 25 больных ЛУТЛ, которые получали химиотерапию в соответствии с национальными рекомендациями без включения фитосбора (контроль).

Все группы были рандомизированы по возрасту, полу, клиническим формам заболевания.

Результаты исследования и обсуждение. Динамика клинического наблюдения за пациентами обеих групп в течение 1 месяца лечения показала, что у 17 (56,6±9,0%) больных, получавших химиотерапию в соответствии с национальными рекомендациями лечения туберкулеза с дополнительным применением фитосбора, отмечена положительная динамика, характеризуемая уменьшением или исчезновением кашля с мокротой, нормализацией температура тела, исчезновением потливости, появлением аппетита. В то же время в контрольной группе пациентов положительная клиническая динамика отмечена только к концу 2-3 месяца терапии.

Результатами исследования отмечено, что течение туберкулезного процесса определяется повышением активности параметров воспалительного комплекса. В процессе лечения в обеих группах наблюдения отмечено снижение уровня показателей воспалительного комплекса, что характеризует снижение активности процессов воспалительных реакций. В группе пациентов, получавших химиотерапию дополнительно с фитосбором, отмечалось достоверное снижение параметров воспалительного комплекса (табл. 1).

Очевидно, настой из лечебных трав, обладающих противовоспалительным, противоаллергическим, спазмолитическим, иммунокоррерирующим эффектами, способствует ускорению процессов дезинтоксикации и подавлению воспаления. Достоверное снижение активности воспалительного процесса обеспечило клинико-рентгенологическое улучшение показателей.

Таблица 1

Динамика показателей воспалительного комплекса у больных с ЛУТЛ на фоне лечения

Группы	**Показатели воспалительного комплекса**		
	Сиаловые кислоты	**Серомукоиды**	**Гаптоглобин**
Здоровые	160,0±12,5	165,0±28,0	70,0±21,0
Химиотерапия+фитосбор	$\frac{360,0\pm1,6}{180,0\pm1,92}$	$\frac{320,0\pm12,0}{210,0\pm9,0}$	$\frac{147,0\pm28,0}{95,0\pm20,0}$
Химиотерапия	$\frac{350,0\pm24,0}{290,0\pm15,0}$	$\frac{310,0\pm21,0}{260,0\pm12,0}$	$\frac{150,0\pm19,6}{115,0\pm28,0}$
P	$P_1<0,05$ $P_2<0,05$	$P_1<0,05$ $P_2<0,05$	$P_1<0,05$ $P_2<0,05$

Примечание: P_1- достоверность до и после лечения. P_2 - достоверность между основной и контрольными группами после лечения

Контроль наблюдения через 6 месяцев, в конце интенсивной фазы лечения, показал, что процент конверсии мазка мокроты в группе больных, получавших химиотерапию дополнительно с фитосбором, составила 63,3±8,4%, а в контрольной группе пациентов, получавших лишь химиотерапию в соответствии с национальными рекомендациями лечения туберкулеза - у 48,0±10,0%. Отмечены и положительные рентгенологические изменения в динамике лечения через 6 месяцев (табл. 2).

Таблица 2

Динамика изменений рентгенологической картины

Группы	**Количество больных**	**Критерии**		
		Закрытие CV, %	**Уменьшение диаметра CV, %**	**Рассасывание инфильтрации, очагов диссеминации, %**
Химиотерапия + фитосбор	30	8(26,6±8,0)	20(66,7±8,6)	10(33,3±8,6)
Химиотерапия	25	5(20±8,0)	10(40±9,7)	6(24±8,5)
P		P>0,05	P<0,05	P>0,05

Примечание: P- достоверность по сравнению с контрольной группой

У 66,7±8,6% больных ЛУ туберкулезом, получавших на фоне химиотерапии дополнительно фитосбор, чаще констатирован процесс уменьшения диаметра каверны.

Результат применения фитосбора позволил добиться снижения частоты побочных реакций (ПР) до 40,0 ±8,8 %. В контрольной группе констатирована частота ПР до 64,0±9,3%.

Уменьшение количества ПР при использовании разработанных схем лечения с применением фитосборов следует объяснить тем, что лекарственные травы, обладая разнонаправленным действием: спазмолитическим, дезинтоксикационным,

противовоспалительным, десенсибилизирующим, восстанавливают обменные процессы и улучшают возможности функционирования печени и почек.

Полученные результаты свидетельствуют о необходимости включения фитосборов в качестве метода патогенетической терапии в комплексное лечения больных с ЛУТЛ.

Параллельное применение фитотерапии, включающей настой из лечебных трав, усиливает туберкулостатическую активность химиопрепаратов, способствует более быстрой дезинтоксикации и повышению общей реактивности организма, обеспечивая большую эффективность комплексного лечения.

Выводы.

1. Включение фитотерапии в качестве патогенетического метода лечения больных ЛУТЛ на фоне химиотерапии способствует снижению активности воспалительного процесса за более короткий интервал, что обеспечивает более раннюю стабилизацию клинико-рентгенологических параметров у подавляющего числа пациентов и повышает показатели эффективности химиотерапии.

2. Применение фитотерапии на фоне химиотерапии улучшает переносимость терапии противотуберкулезными препаратами, снижая частоту развития побочных реакций.

ЛИТЕРАТУРА

1. Арипов А.Н., Фесенко Л.М. Клиническая биохимия. Методы.-Т.: Абу Али Ибн Сино,2000.-2007-.271с
2. Барнаулов О.Д. Фитотерапия больных легочным туберкулезом.- СПб,1999.- 414 с.
3. Виноградова Т.И. Фитотерапические аспекты и совершенствование терапии туберкулеза//Актуальные проблемы комплексной терапии больных туберкулезом в современных эпидемиологических условиях.- СПб,1996.- с.32-34.
4. Казаков К.С., Козарез М.И. Возможности повышения эффективности лечения туберкулеза путем фитопрофилактики побочного действия лекарств//5-й съезд фтизиатров Белоруссии: Тез.докл.- Минск,1989.- с.242.
5. Казаринова Н.В., Ткаченко К.Г. Лекарственные растения в лечении разных форм туберкулеза // Растительные ресурсы.- 2000.- Т.36, вып.1.- с.92-106.
6. Нигматов М.М., Мясников В.Г., Коржов В.И. Патогенетическое влияние фитотерапии на эффективность антибактериальной терапии больных туберкулезом легких //3-й съезд научно-медицинской ассоциации фтизиатров: Тез.докл..- Екатеринбург,1997.- с.45.
7. Никонов Г.К., Мануйлов Б.М. Основы фитотерапии.-М.: Медицина, 2005.- 520 с.
8. Мирзаева М.А., Закиров А.У., Файзуллаева З.Р. и др. К вопросу антимикробной активности новых противовоспалительных средств полученных от корня солодки голой// Инфекция, иммунитет и фармакология.- 2002.- № 1-2.- с.81-83.
9. Мишин В.Ю., Чуканов В.И., Васильева И.А. К проблеме оптимизации и доказательности современных режимов химиотерапии туберкулеза легких // Проблемы туберкулеза.- 2004.- № 8.- С.7-12.
10. Тярасова К.Т. Фитотерапия в клинике туберкулеза // Большой целевой журнал о туберкулезе.- 1997. - № 7-8.- с.47-50.
11. Abidov M.T., Fisenco V.P., Sokolova G.B. et al. Therapevtic effect of a new preparation tamer it during experimental tuberculosis inflamination //Bul. Experimental‘noi Biologii I Mediciny. – 2000. – Vol.129. – p.65-68.

12. De Souza M.V. Plants and fungal products with activity againts tuberculosis // Sci. Wed J.-2005.-Vol.8.-p.609-628.

Поступила 21.12.2019

УДК: 616.24-002.21.5-089

Ш.Ю. Сабиров, Д.З.Мухтаров, С.К.Алиджанов Ш.Э.Маюсупов, Б.И.Насриддинов, Э.Ф.Эрмаков, С.Р.Камолов

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ХИРУРГИЧЕСКОМУ ЛЕЧЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННО-УСТОЙЧИВОГО ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ

Республиканский научно-практический медицинский центр фтизиатрии и пульмонологии, Ташкент, Узбекистан

Резюме. *В статье изучены результаты хирургического лечения у 285 больных резистентным туберкулезом легких. После длительного курса (до 24 мес.) антибактериальной терапии у больных с лекарственной устойчивостью, остается низкая эффективность лечения (абациллирование - 38,9%, закрытие полостей распада -32,2%) отмечается высокая частота побочных реакций (31,0%) и высокая летальность (17,0%). После комплексной предоперационной подготовки в течение 1-3 месяцев (антибактериальная и патогенетическая терапия) у 272 больных эффективность хирургического лечения установлена в 95,4%, при летальности в 1,4%.*

Ключевые слова: *лекарственно-устойчивый туберкулез, хирургическое лечение*

Хулоса. *Мақолада резистент ўпка сили бўлган 285 беморни хирургик даволаш натижалари ўрганилди. Бу тоифадаги беморларда антибактериал даволашнинг узоқ давридан (24 ойгача) сўнг даволашнинг самарадорлиги кам даражада (балғамда сил микобактериясиниг йўқолиши 38,9%, ковакнинг ёпилиши – 32,2%), юқори даражада дориларнинг ножўя таъсири (31,0%) ва леталлик (17,0%) кузатилади. 1-3 ойлик комплекс операция олди тайёргарлигидан сўнг (антибактериал ва патогенетик терапия) 272 беморда бажарилган операциядан кейинги самарадорлик 95,4%, леталлик эса 1,4% ташкил қилди.*

Таян сўзлар: *дориларга турғунлик, сил, химиотерапия, фитотерапия*

Summary *The surgical treatment results have been studied in 285 patients with resistant tuberculosis of lungs. After protracted course of antibacterial therapy (until 24 months) in these category of patients had low efficacy of treatment (abacillary – 38, 9%, closure cavity of decay -32%) is noted of high frequency of side reactions (31,0%) and high lethality (17,0%). After complex preoperative preparation during 1-2 months (antibacterial and pathogenetic therapy) at 272 the effectiveness of surgical treatment at patients was 95,4%, at lethality- 1,4%.*

Key words: *Drug resistance, tuberculosis, chemotherapy, phytotherapy*.

Актуальность. В последние годы несмотря на стабилизацию показателей по туберкулезу среди контингентов противотуберкулезных диспансеров наблюдается повышение удельного веса больных с лекарственно-устойчивым туберкулезом легких (Тилляшайхов М.Н. с соавт., 2014; WHO, 2014). У этого контингента больных современная противотуберкулезная химиотерапия является малоэффективной и нередко бесперспективной из-за лекарственной устойчивости (Васильева И.А. с соавт., 2011; Винокурова М.К., 2011; Волобуева Е.М. с соавт., 2011).

Лекарственная устойчивость микобактерий при туберкулезе легких развивается при продолжительных сроках заболевания из-за серьезных нарушений в организации и

проведении химиотерапевтического лечения, недисциплинированности больных и недостаточном соблюдении лечебного режима. Лечение мультирезистентного туберкулеза легких с использованием резервных препаратов является длительным и дорогостоящим, чаще вызывают побочные реакции. В связи с этим в оздоровлении указанного контингента больных важная роль принадлежит хирургическим методам лечения (Гарифуллин З. Р. С соавт., 2009; Гиллер Д. Б. с соавт., 2010).

Современный уровень легочной хирургии и внедрение в клиническую практику новых оперативных технологий и эффективных противотуберкулезных химиопрепаратов позволили расширить объем хирургической помощи для больных лекарственно-устойчивым туберкулезом (Отс О. Н. с соавт., 2009; Гиллер Д. Б. с соавт., 2010).

Больные мультирезистентним туберкулезом легких представляют основную эпидемиологическую опасность для окружающих в связи с постоянным и массивным бактериовыделением. Эффективность терапевтического лечения, распространенного мультирезистентного туберкулеза легких остается на низких цифрах и согласно данным литературы наилучший вариант - закрытие каверны при длительном лечении наступает только в 8-25%, а абациллирование мокроты до 52% (Винокурова М.К., 2011; Волобуева Е.М. с соавт., 2011). Все это убедительно подчеркивает важную роль и значение хирургического лечения мультирезистентного туберкулеза легких и ее актуальность на современном этапе развития фтизиатрии и фтизиохирургии.

Цель исследования: оценить результаты эффективности хирургического лечения больных с лекарственно-устойчивым туберкулезом легких.

Материал и методы исследования. В данной работе у 285 больных с лекарственно-устойчивым туберкулезом легких проведен подробный анализ клинико-рентгенологических, бактериологических и функциональных исследований. Исследования на лекарственную чувствительность проводились генетическими (Gene Xpert), фенотипическими (Hain Test) и бактериологическими (среда Левенштейна-Йенсена, MGIT) методами.

Продолжительность заболевания у 74 больного составила до 2 лет, у 155 - 3-4 года, у 56 – более 5 лет. Возраст больных колебался от 13 до 66 лет. Среди больных преобладали лица молодого и наиболее трудоспособного возраста от 20 до 50 лет (73,7%), а также мужчины составляли 53,7%, женщины - 31,4%.

Среди клинических форм заболевания преобладали фиброзно-кавернозный туберкулез (61,7%) и туберкулема легких (20,0%), реже инфильтративный (6,7%), цирротический (5,6%), кавернозный туберкулез (4,6%) и казеозная пневмония (1,4%). Осложнения ввиде легочного кровотечения и рецидивирующего кровохарканья отмечалось у 91 больных (31,9%), пневмоторакс и эмпиема плевры - у 19 (6,7%). У 64 (22,5%) больных обнаружены тяжёлые сопутствующие патологии со стороны сердечно-сосудистой, дыхательной и нервной систем, желудочно-кишечного тракта, эндокринные нарушения и другой патологии. При исследовании у 196 больных (68,8%) в мокроте обнаружены микобактерии туберкулеза с устойчивыми штаммами к противотуберкулезным препаратам первого ряда, у остальных 89 (31,2%) к препаратам первого и второго ряда. Полирезистентность микобактерии туберкулеза выявлена у 22 больных (7,7%), множественная лекарственная устойчивость – у 174 (61,1%), широкая лекарственная устойчивость у 89 больных (31,2%). При рентгенологическом исследовании диагностирована различная распространенность туберкулезного

процесса, где у 73 больных выявлен ограниченный туберкулезный процесс в пределах одной доли легкого, распространенный - у 212 больных, из них у 160 больных имелась односторонняя локализация, у 52– двустороннее поражение легких.

Результаты исследования и обсуждение. Проведенный анализ результатов после длительного лечения консервативными методами изучаемой категории больных отражает низкую эффективность лечения: абациллирование до 38,9%, закрытия полостей распада до 32,2%, высокая частота побочных реакций до 31,0% и летальность (17,0%). После окончания полного курса химиотерапии в контингенте больных остаются большой удельный вес фиброзно-кавернозной формы туберкулеза, инфильтративного туберкулеза легких с распадом, туберкулом с распадом, а также высокая частота больных с активным туберкулезом легких, что является крайне эпидемиологический опасным. Ранее применение хирургических вмешательств этой категории больных позволить значительно улучшить качество жизни, скорый возврат в семью, на работу, а также снижению инвалидности.

Подготовка к оперативным вмешательствам в связи с распространенностью, активностью, осложненным течением туберкулезного процесса и клинической тяжестью заболевания носила многоплановый характер. Предоперационная химиотерапия проводилась по стандартным режимам в зависимости от результатов теста лекарственной устойчивости и характера побочных реакций. Побочные реакции на противотуберкулезные препараты наблюдались у 58 (20,4%) больных и коррегировались медикаментозной терапией, временной отменой препаратов или изменением схемы лечения.

После проведенной предоперационной подготовки в течение 1-2,5 месяца клинико-рентгенологическая стабилизация туберкулезного процесса в легких и плевре с абациллированием мокроты достигнута у 242 больных (84,9%).

285 больным выполнены в общей сложности 348 операцией, из них у 26 (9,1%) больных выполнены этапные двусторонние операции, у 5 (2,9%) - одномоментные двусторонние операции, у 26 (9,1%) - односторонние двух этапные операции и 6 (2,1%) больным - повторные операции по поводу послеоперационных осложнений. Различные виды атипичных резекций легких выполнены в 56 случаях, анатомичные резекции выполнены в 38 случаях, лоб/билобэктомия - в 74 случаях, комбинированная резекция - в 53 случаях, пневмонэктомия и плевропневмонэктомия - в 71 случаях, отсроченная торакопластика - в 34 случаях, трансстернальные окклюзии главных бронхов - в 5 случаях, трансторакальное удаление дистальной культи главных бронхов - в 2 случаях, плевроэктомия с декортикацией с резекцией легкого - в 9 случаях, реторакотомия - в 6 случаях.

Послеоперационные осложнения встречались у 36 больных (12,6%), в том числе пищеводно-бронхиальный свищ с эмпиемой у 1 больного, бронхиальный свищ с эмпиемой у 16 больных, остаточная полость без эмпиемы у 2 больных, свернувшийся гем в плевральной полости у 1, послеоперационная пневмония у 6 больных, раннее обострение специфического процесса у 4 больных, легочно-сердечная и дыхательная недостаточность у 6 больных. Хирургические осложнения встречались у 21 больных, что составило 58,3% от общего количества осложнений, терапевтические - у 15 (41,7%) больных. Осложнения после атипичных резекций легких возникли у 2 (7,4%) больных, после лоб/билобэктомией - у 8 (22,2%) больных, после комбинированных резекцией - у 6 (18,5%) больных, после пневмонэктомии или плевропневмонэктомии - у 12 (33,3%)

больных, после торакопластики - у 1 (3,7%) больного и после трансстернальной окклюзии главных бронхов - у 1 (3,7%) больного. Указанные осложнения ликвидированы у 28 больных с помощью консервативных мероприятий или повторными операциями.

Клиническая эффективность хирургического лечения в ближайшее время после операции отмечена у 272 больных (95,4%), из которых при локализованных формах ТБ легких - у 85 (97,0%) больных, при распространённых формах ТБ легких - у 126 (94,2%), ТБ плевритах - у 9 (88,9%) больных. Неудовлетворительные результаты отмечены у 11 больных (3,9%), из которых 6 больных - после пневмонэктомии или плевропневмонэктомии из-за функционирующего бронхиального свища и эмпиемы плевры, у 6 больных - после торакопластики из-за наличия деформированной каверны и продолжения бактериовыделения.

Послеоперационная летальность наступила у 4 больных (1,4%), где произведены операции в объеме пневмонэктомия и плевропневмонэктомия. Причиной смерти в одном случае явилось развитие полиорганной недостаточности на фоне пищеводно-бронхиального свища и эмпиемы, у другой больной на фоне прогрессирующей токсической миопатии развивалась аспирационная пневмония единственного легкого, у третьего больного смерть наступила от прогрессирующей дыхательной недостаточности на фоне пневмонии единственного легкого.

Заключение. Мультирезистентный туберкулез легких является тяжелой патологией, для которой характерны клиническая активность заболевания, частое прогрессирование и обострение, высокая частота бактериовыделения и неэффективность консервативной противотуберкулезной химиотерапии. В связи с этим хирургические методы лечения при указанной легочной патологии являются одним из основных методов лечения, что способствует выздоровлению 95,4% пациентов с хронически текущем и распространенным мультирезистентным туберкулезом легких. Решение вопроса о хирургическом лечении рекомендуется принять через 1-2 месяца от начала терапевтического лечения по поводу МЛУ ТБ легких. Хирургические методы лечения больных МЛУ ТБ легких являются экономически выгодным, позволяют сократить сроки лечения и наблюдения в специализированных учреждениях. Данные подходы лечения будут способствовать снижению инвалидности и оздоровлению населения в целом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Васильева И.А., Багдасарян Т.Р., Самойлова А.Г., Эргешов А.Э. Эффективность комплексного лечения больных туберкулезом легких с множественной и широкой лекарственной устойчивостью микобактерий //Туберкулёз и болезни лёгких.– 2011. – № 4. – с.81.
2. Винокурова М.К. Эффективность лечения больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью в Республике Саха // Туберкулёз и болезни лёгких.– 2011. – № 4. – с.87-88.
3. Волобуева Е.М., Севастянова Н.А., Федосеева П.Е., Никифоренко Н.С. Клинические аспекты лекарственно-устойчивого туберкулеза легких по материалам противотуберкулезного диспансера //Туберкулёз и болезни лёгких.– 2011. – № 4. – с.91-92.

4. Гарифуллин З. Р., Аминев Х. К. Эффективность хирургического лечения больных лекарственно-устойчивым туберкулезом органов дыхания в зависимости от характера течения заболевания// Туберкулёз и болезни лёгких.- 2009.- № 7.-с. 41-46.
5. Гиллер Д. Б., Шайхаев А. Я., Токаев К. В., и др. Непосредственные результаты хирургического лечения больных туберкулезом легких, выделяющих МБТ с обширной лекарственной устойчивостью //Туберкулёз и болезни лёгких. - 2010.- №3.- с. 18-22.
6. Отс О. Н., Агкацев Т. В., Перельман М. И. Хирургическое лечение туберкулёза лёгких при устойчивости микобактерий к химиопрепаратам // Проблемы туберкулеза– 2009. – № 2. – с. 42-49.
7. Тилляшайхов М.Н. и соавторы. Национальное руководство по Программному менеджменту лекарственно-устойчивого туберкулеза в Республике Узбекистан. 2014 г. 108 с.
8. World Health Organization. Anti-tuberculosis drug resistance in the world. Fourth global report//WHO/HTM/TB//- (2014).394.-Geneva, WHO, 2014

Поступила 21.11.2019
Заключение о внедрении прикладных разработок №8н-з/222 от 11 декабря 2019 г.

ОБЗОРЫ

УДК 616-002.5: 579.873.21: 615.2/.3-06

Сайфутдинов З.А., Парпиева Н.Н., Тураев Л.Н.

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ДЕТЕРМИНАНТЫ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ К ИЗОНИАЗИДУ *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS (обзор)*

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр фтизиатрии и пульмонологии МЗ РУз, Ташкент, Узбекистан

Резюме. *Туберкулез с лекарственной устойчивостью (ТБ) являясь серьезной глобальной проблемой, не только затрудняет лечение больных с резистентными штаммами туберкулеза, но и ставит под угрозу глобальный процесс по достижению целей, поставленных в Стратегии по ликвидации туберкулеза в мире Всемирной организацией здравоохранения. Лекарственная устойчивость ТБ подразделяется на истинную генетическую и приобретенную резистентность. В статье авторы проводят аналитический обзор данных литературных источников о причинах развития лекарственной устойчивости штаммов туберкулеза.*

Ключевые слова:*туберкулез, лекарственная устойчивость, молекулярные основы развития устойчивости к противотуберкулезным препаратам, генные мутации*

Хулоса. *Дори - дармонларга чидамли сил, жиддий глобал муаммо бўлиб, нафақат силга чидамли штаммлари бўлган беморларни даволашни мураккаблаштиради, балки Жаҳон Соғлиқни сақлаш ташкилоти томонидан дунёда сил касаллигини бартараф этиш стратегиясида белгиланган мақсадларга эришиш учун мўлжалланган жараёнларни хавф остига қўяди. ТБ дорига резистентлик ҳақиқий генетик ва орттирилган резистентликларга бўлинади. Мақолада муаллифлар сил штаммларининг дори-дармонларга чидамлилигини ривожланиш сабаблари бўйича адабиёт маълумотларини таҳлилий кўриб чиқдилар.*

Калит сўзлар: *сил, дориларга резистентлик, дориларга резистентликнинг молекуляр асослари, ген мутациялари*

Summary. *Drug-resistant tuberculosis (TB), a serious global problem, not only complicates the treatment of patients with resistant strains of tuberculosis, but also jeopardizes the global process to achieve the goals set in the World Health Organization's Strategy to End Tuberculosis in the World. TB drug resistance is divided into true genetic and acquired resistance. In the article, the authors conduct an analytical review of the literature data on the reasons for the development of drug resistance in tuberculosis strains.*

Keywords: *tuberculosis, drug resistance, molecular basis for the development of resistance to anti-tuberculosis drugs, gene mutations*

Туберкулез с лекарственной устойчивостью (ТБ) являясь серьезной глобальной проблемой, не только затрудняет лечение больных с резистентными штаммами ТБ, но и ставит под угрозу глобальный процесс по достижению целей, поставленных в Стратегии по ликвидации туберкулеза в мире Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ). (ВОЗ 2019). По оценкам ВОЗ, только в 2016 году от туберкулеза умерли 1,674 миллиона человек, в то время как в период с 2000 по 2016 год были исцелены 52,5 млн жизней, благодаря улучшению диагностики и лечения. При этом, 13 из 22 стран с самым тяжелым бременем не смогли достичь показателей по снижению распространенности туберкулеза в 2014 году, что подчеркивает необходимость совершенствования стратегии борьбы с этой болезнью (ВОЗ 2017).

Эффективный контроль над туберкулезом особенно сложен среди пациентов с туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ), для которого характерна резистентность по крайней мере к Изониазиду и Рифампицину - двум наиболее мощным препаратам против туберкулеза, используемым в стандартном лечении первой линии. Так, данные за 2015 год показывают, что к концу 2014 года 153 страны сообщили о циркуляции в регионе штаммов ТБ с лекарственной устойчивостью, восемьдесят из которых имеют системы непрерывного наблюдения, в то время как другие полагаются на эпидемиологические обследования. В отсутствие эффективной вакцины против туберкулеза, подходящая антибактериальная терапия остается наиболее важным средством в борьбе с распространением туберкулеза. Но вместе с тем, факторы резистентности, существенно усугубляющие передачу ТБ, устойчивых к препаратам первой, а также второй линии и показывают важность проведения более широких генно-молекулярных исследований в данной области (WHO 2017/2018/2019; Forrellad M. A. et al., 2013; Nguyen L.2016).

Что касается лекарственной устойчивости ТБ, выделяют истинную генетическую и приобретенную резистентность. Истинная генетическая устойчивость, являясь видовым признаком патогена, связана с отсутствием мишени действия антибиотика либо, плохой проницаемости клеточной стенки, в отдельных случаях проявляется в виде эффлюкса. Так, M.tuberculosis обладает истинной генетической устойчивостью ко многим неспецифическим антимикробным препаратам, относящимся к семействам пенициллинов, β-лактамов, макролидов, карбапенемов, цефалоспоринов, тетрациклинов. Приобретенная лекарственная устойчивость ТБ образуется за счет развития точечных мутаций в хромосомах и формировании новых генов, контролирующих синтез новых белков-ферментов, разрушающих или инактивирующие конкретные противотуберкулезные препараты. Приобретенную лекарственную устойчивость подразделяют на первичную и вторичную. Первичная лекарственная резистентность определяется у больных, заразившихся лекарственно-устойчивыми штаммами Mycobacterium tuberculosis, при том что эти пациенты ранее не принимали противотуберкулезные препараты. Вторичная лекарственная устойчивость развивается в процессе лечения больного туберкулезом, процесс развития данного феномена занимает 3-6 месяцев от начала терапии (Савинова А.А. с соавт.,2017).

Как показывает время, одной из важных задач которая, требует решения на сегодняшний день на ряду с другими является изучение генома «проблемных» клинических изолятов *Mycobacterium tuberculosis*. Вопросы лекарственной резистентности штаммов ТБ, а также особенности механизмов его развития стали особенно актуальны после выяснения комплексного характера изменений генома. Что касается полной расшифровки генома микобактерий туберкулеза, которая содержит примерно 4000 последовательностей, кодирующих белки и более 70% из них полностью изучены, в отличие от генных мутаций, связанных с развитием резистентности.

Особую угрозу для больных представляют мультирезистентные штаммы одновременно устойчивые к Изониазиду и Рифампицину. Известно, что заболевания, вызванные подобными изолятами M. tuberculosis, имеют остро прогрессирующий характер и тяжело поддаются терапии. Так, в научных публикациях имеются большое количество результатов анализа клинических изолятов МЛУ-ТБ с множественными мутациями генов, часть из которых приходится на Изониазид. Данный препарат, включённый в перечень ***жизненно необходимых и важнейших лекарственных***

средств, был впервые синтезирован в 1912 году и широкое клиническое применение которого началось только с 1952 года. С тех пор Изониазид стал самым широко используемым препаратом при лечении туберкулеза, вызванного лекарственно-чувствительными штаммами микобактерий, наряду с Рифампицином и Пиразинамидом. Кроме того, монотерапия Изониазидом в профилактических целях использовалась при лечении латентной туберкулезной инфекции. Ингибирование синтеза миколовых кислот, очень важного компонента клеточной стенки M.Tuberculosis, Изониазидом приводит к лишению кислотоустойчивости. Наличие миколовых кислот у *M. tuberculosis* делает её устойчивой ко многим видам медикаментозного лечения, и их синтез абсолютно необходим для выживания этого патогена. Ряд исследований показали, что Изониазид проявляет свое действие против активных микобактерий в присутствии кислорода. Препарат не активен в анаэробных условиях в отношении бактерий, находящихся в латентном состоянии. Наряду с этим, немаловажное значение имеет температурный режим, так при 37 °С активность усиливается и снижается при 4С, что показывает связь Изониазида с ферментативной активностью в бактериальной клетке. Изониазид, являясь предшественником действующего вещества, по сути пролекарством, и дальнейшее проявление антибактериальной активности, которого зависит от активизирования внутри бактериальной клетки фермента каталазы-пероксидазы (KatG) (Черняева Е.Н., 2012).

Подобно другим противотуберкулезным препаратам у *Mycobacterium tuberculosis* резистентность к Изониазиду появились вскоре после его внедрения в клиническую практику и достигла достаточно высоких показателей за последние два десятилетия. Известно несколько внутриклеточных мишеней данного препарата— комплекс ферментов, участвующих в синтезе миколовых кислот. Мутации в генах, кодирующих эти белки (inhA, acpM и kasA) могут вызывать устойчивость к Изониазиду (INH). Наряду с этим, устойчивость микобактерий к Изониазиду происходит за счет гиперпродукции мишеней действия активных форм препарата. К примеру, белки, участвующие в транспорте предшественников миколевой кислоты и ее биосинтезе: ацилированный белок-носитель (ген *acpM*), синтетаза (ген *kasA*) и редуктаза (ген *inhA*) белка-носителя. Большая часть мутаций выявляются в промоторных областях перечисленных генов. Степень резистентности, связанной с гиперпродукцией мишеней, обычно ниже, чем при мутациях в генах каталазы-пероксидазы. Как отмечено в научных публикациях, общая распространенность устойчивости к Изониазиду, в одиночку или в сочетании с другими лекарственными средствами превышает 13%, что означает каждый седьмой случай туберкулеза может быть вызван резистентным штаммом ТБ к Изониазиду. Следовательно, это создает серьезную угрозу управлению и контролю туберкулезом во всем мире. (Салена Т. Ю.,2016; Jagielski T. et al, 2013; Jagielski T. et al, 2015).

На сегодняшний день, имеются достаточно много научных публикаций, где основная роль приписывается мутациям в нескольких локусах генома Mycobacterium tuberculosis, включая katG, inhA (с его промоторной областью mabA-inhA), kasA, ahpC (с вышестоящей регуляторной областью oxyR-ahpC), ndh, nat и mshA. Большая часть исследований последних лет основаны на обнаружение мутаций, методом секвенирования ДНК, гибридизации на ДНК-чипах, ПЦР в реальном времени и др (Jagielski T. Et al., 2015).

Согласно научным публикациям, молекула препарата активируется внутри микробной клетки под действием фермента каталазы-пероксидазы (ген katG). Мутации в гене katG (в положении 315) приводят к снижению активности фермента примерно на 50%, являясь наиболее частой причиной резистентности. Так, генетические исследования, проведенные в начале 1990-х годов, полностью объясняют связь между каталазной активностью микобактерий и их резистентностью к Изониазид. Еще в прошлом столетии Y. Zhang с коллегами (1992) в своих экспериментах доказали, что трансформация INH-устойчивых штаммов Mycobacterium smegmatis и M. tuberculosis, с использованием функционального гена katG, отвечающего за кодирование белка каталаза-пероксидазы (KatG), восстанавливает чувствительность этих штаммов к INH. Следовательно, эти исследования подтверждают важную роль KatG в биологической активности к Изониазиду и предполагается, что Изониазид является пролекарством (Савинова А.А с соавт., 2017; Jagielski T. et al., 2013). Далее, после проникновения ряда метаболических процессов, фармакологически активное производное, образуя аддукты с молекулой коэнзима NAD + или NADP + действует как ингибитор фермента, участвующего в биосинтезе нуклеиновых кислот, а также, миколиновых кислот, являющихся составляющими клеточной стенки микобактерий. (Timmins G.S., Deretic V., 2006) При этом, еще в конце XX века были опубликованы работы, где пытались доказать, что одним из основных механизмов устойчивости к Изониазид является делеция гена katG. Эта гипотеза не была подтверждена многочисленными последующими исследования. Так, Jagielski T. с соавторами (2013) в своей статье подтверждает, что полная делеция гена katG происходит редко и обычно касается штаммов с высоким уровнем устойчивости к INH (MIC>5 мкг/мл). Как указывают авторы, основную роль в развитии устойчивости к INH играют спонтанные мутации в данном гене, в виде одноточечных мутаций (миссенс-мутации) или небольших (от 1 до 3 нуклеотидов) вставок или удалений. Доказательством тому являются результаты исследовательской работы, полученные в 2004 году польскими учеными по изучению мутаций в гене katG у 46 музейных штаммов микобактерий устойчивых к изониазид. Согласно опубликованным данным, наиболее частой мутацией была замена кодона 315, который был обнаружен у 34 (74%) штаммы из 43 (93%) протестированных штаммов MDR M. tuberculosis. Исследователи считают, что наличие мутаций у этого кодона может служить предсказывающим фактором резистентности к INH. Как показывают авторы, среди 16 различных обнаруженных мутаций на уровне нуклеотидной последовательности katG, 14 (87,5%) привели к изменению аминокислот в полипептидной цепи KatG (миссенс мутации) (Jagielski T. et al.,2013).

Необходимо отметить, что вопросами генных мутаций связанных с резистентностью микобактерий вплотную занимаются с конца прошлого века. Как указывают источники, было выявлено более 300 различных мутаций *katG*. При этом, в большинстве научных публикаций отмечаются мутации в кодоне 315 гена katG. Кроме того, одна конкретная аминокислотная замена (серин на треонин) составляет 95% всех мутаций *katG* 315 (Seifert M. et al., 2015). Мутации в *katG* связаны с широким диапазоном устойчивости к Изониазиду от среднего до высокого уровня, выше обычно тестируемых концентраций 0,2 и 1 мг/л в твердой и 0,1 и 0,4 мг/л в жидкой питательной среде. Говоря о молекулярных механизмах, многие авторы утверждают, что дополнительно к мутациям *katG*, устойчивость к Изониазиду возникает в результате мутаций в промоторной области *inhA*. Данный феномен приводит к сверхэкспрессии

мишени Изониазида (InhA), что требует более высоких доз препарата для достижения полного ингибирования. Результаты большинства исследований показывают, что мутации в промоторной области *inhA* имеют тенденцию приводить к низкому уровню фенотипической устойчивости, а также придают устойчивость к лекарствам второй линии Этионамиду и Протионамиду. (Böttger E. C., 2011; Vilcheze C. et al., 2014) Также, имеются ряд работ, где наиболее распространенной *мутацией в* области промотора *inhA* считают мутации c-15t, которая присутствует в среднем в 19% устойчивых к изониазиду клинических изолятов во всем мире. Как считают многие современные авторы, в дополнение к двум наиболее частым причинам устойчивости к изониазиду, мутации в *генах,* регулирующих экспрессию *katG* (например, *межгенная* область *furA-katG* и *sigI*) и в кодирующей области *inhA* , также являются мутации, включающие инактивацию изониазида, изменение окислительно-восстановительного потенциала, изменение биосинтеза микотиола и выведение лекарственного препарата с помощью насосных помп (Vilcheze C. et al.,2014; Seifert M.et al .,2015; Pauline Lempens et al., 2018;Coll F. et al., 2018). Поднимая вопросы устойчивости к известным препаратам микобактерий необходимо отметить, что одной из новых и мало осмысленных проблем в клинико-эпидемиологической оценке этиологического агента при туберкулезной инфекции является характеристика так называемого генотипа «Пекин». Здесь же необходимо отметить, что использование в эпидемиологических исследованиях методов генотипирования (24-локусное MIRU-VNTR типирование, сполиготипирование и др.), базирующихся на анализе повторяющихся элементов, позволило выявить генетические различия между штаммами микобактерий как в пределах одного региона, так и в разных странах. В ходе сравнительного анализа полных геномных последовательностей были выявлены различия между штаммами на уровне одиночных нуклеотидов (однонуклеотидные полиморфизмы, от англ. Single-Nucleotide Polymorphisms; SNP) и более протяженных фрагментов (large-sequence polymorphisms; LSP). Таким образом, было предложено использовать SNP и LSP анализ для семейство-специфического типирования и изучения мутаций, ведущих к формированию лекарственной устойчивости. Как показывает практика, клинические проявления этого инфекционного заболевания, вызванного указанным генотипом, крайне неблагоприятны. При этом во многих публикациях было отмечено, что у больных с пекинским штаммом значимо чаще встречаются внелегочные формы этого заболевания. История открытия представителей семейства Beijing (генотип «Пекин»), первоначально известного как W-штамм, начинается с 90-х годов прошлого века. В более ранних научных публикациях штаммы генотипа «Пекин» делятся на четыре группы: эндемичные, у которых не обнаружена достоверная связь генотипа с лекарственной резистентностью; эпидемичные, связанные с лекарственной устойчивостью; эпидемичные, не связанные с лекарственной устойчивостью; малораспространенные или не обнаруженные. Имеются достаточно много публикаций по изучению распространения данного генотипа. Более поздние работы указывают распределение на основе данных генотипирования выделение 9 генетических семейств микобактерий туберкулезного комплекса, из которых наиболее распространенными в Китае, Японии, Юго-Восточной Азии, странах бывшего Советского Союза являются штаммы генетического семейства Beijing, частота распространения которых в этих регионах варьирует от 30 до 70 %. Так, согласно интернациональной базе данных SITVIT

(http://www.pasteurguadeloupe.fr:8081/SITVIT_ONLINE/) (Demay et al., 2012; Liu L.,2018) штаммы генотипа характеризуются сполиготипом SIT 1 (от англ. Spoligotype International Type, международный сполиготип), который определяется наличием в DR локусе 9 из 43 43 спейсеров (с 35 по 43). На сегодняшний день известно, что внутри генотипа выделяют от 2 до более десятка групп, дифференциация которых, зачастую носит весьма условный характер и зависит от выбранного метода типирования. Так, в научной практике принято деление представителей данного генотипа на атипичные/древние и типичные/современные штаммы, при этом, спецификой современных штаммов считается делеция RD150 и/или RD142, а также наличие повторяющегося элемента IS6110 в области NTF (Brossier, F., et al. 2014). Согласно международной базе данных сполиготипирования SpolDB4, штаммы Beijing присутствуют в наибольшем количестве стран на глобальном уровне (13 % от мирового количества изолятов), являясь по этому показателю уникальным генотипом. Повышенный интерес к генотипу Beijing связан с тем, что он обладает способностью к быстрому распространению, может иметь быстропрогрессирующее течение, вызывать диссеминированные формы туберкулезного процесса, приводит к активному бактериовыделению, обладает свойством высокой мутационной изменчивости, среди штаммов генотипа Beijing часто встречаются широкой лекарственной устойчивостью и множественной лекарственной устойчивостью варианты.

Что касается исследовательских работ по оценке структуры популяции возбудителя туберкулеза, выявлению основных генотипов и их субтипов ответственных за формирование множественной устойчивости в соседних странах, к примеру, в России, имеются достаточно большое количество публикаций. В частности, Жданова С. Н. с соавторами (2018). изучая распространения данных изолятов в Иркутской области в своих публикациях сообщает, что в Южной Америке и в некоторых ближайших соседей бывшего Советского Союза/России, таких как Болгария и Румыния, были обнаружены некоренные изоляты генотипа Beijing BL7 (MIT 642) и S (MIT 256), сохранивших эпидемическую значимость на обширной территории Северной Азии и прилежащих к ней регионов Азии и Европы, а также, установлении их роли в формировании высоких уровней распространенности множественной лекарственной устойчивости (Casali N., et al., 2014; de Keijzer et al., 2014).

Иначе обстоит дело на европейском континенте. Распространение генотипа «Пекин» в этом регионе характеризуется существенным разнообразием числа обнаруживаемых штаммов данного генетического семейства. Так, для ряда стран России, Украины, Казахстана, Узбекистана, Туркменистана, Киргизии, Азербайджана, Латвии, Эстонии, Армении, Грузии доля генотипа «Пекин» составила примерно 50%. В то же время, в соседних странах, таких как Польша, Финляндия, Болгария, Турция, его доля не превышала условного порога в 10%. Не исключено, что видимая «мозаичность» распределения генотипа «Пекин» в ряде европейских стран является проявлением раннее неизвестных, ассоциированных только с определенными странами, факторов (Синьков В.В., 2012; Суркова Л. К. с соавт., 2016.) Согласно публикациям белорусских ученых, среди штаммов, циркулирующих на территории Беларуси, наиболее часто мутации наблюдались в гене katG – в кодоне 315, одновременно, в изолятах МБТ, выделенных от пациентов, мутации, приводящие к МЛУ МБТ также, чаще выявлялись в 315-м кодоне гена katG, реже – в –15-м и –8-м кодонах гена inhA (Bostanabad Z. S. et al. 2007).

Подтверждением выше сказанного являются, проведенные молекулярно-генетическое исследование методом VNTR-типирования изолятов микобактерий туберкулеза, выделенных от 46 больных туберкулезом легких, проживающих в г. Астана (Казахстан) Так, казахские коллеги показали преобладание среди выделенных изолятов до 70% (32 изолята) представителей семейства Beijing. В ходе исследования было идентифицировано 23 различных генетических профиля, с определением мутаций в 315-м кодоне гена KatG и в 531-м кодоне гена rpoB с амплификацией фрагмента, содержащий 315-м кодон гена katG, и фрагмент, содержащий 531-й кодон гена rpoB. Как отмечают авторы, кластер изолятов, принадлежащий семейству Beijing, обладал значительной генетической гомогенностью. Группа ученных подчеркивает, что в данной выборке встречались как устойчивые, так и чувствительные к противотуберкулезным препаратам изоляты семейства Beijing, а также, не было показано ассоциации данного семейства с лекарственной устойчивостью, что говорит об индивидуальных особенностях данных изолятов, циркулирующих на конкретной территории (Дымова М.А. с соавт., 2011). Более поздние работы за 2019 год, другой группы ученых Казахстана также, подтверждается выше представленный факт. Так, оценка спектра мутаций в гене katG, промоторных областях fabGinhA, oxyR-ahpC и rpoB, отвечающих за лекарственную устойчивость M. tuberculosis к Изониазиду и Рифампицину и определение генетических семейств 103 мультирезистентных клинических изолятов M.tuberculosis распространенных в Казахстане была проведена по методу Сэнгера и сполиготипированию. Результаты исследований показали, что среди всех изученных изолятов преобладала мутация в 531 кодоне Ser→Leu rpoB гена, составив 87,4% и - в 315 кодоне Ser→Thr katG гена 97% соответственно, обуславливающих устойчивость к Рифампицину и Изониазиду. Таким образом, более 80% штаммов M. tuberculosis с множественной лекарственной устойчивостью были отнесены к наиболее вирулентному и широко распространенному в мире генотипу Beijing (Ахметова А.Ж. с соавт.,2019).

Тем не менее, многие стороны молекулярного механизма активность INH до сих пор неизвестна. Комбинации мутаций в *katG* и промоторной области *inhA* обеспечивают высокий уровень устойчивости (MIC>10 мг/л). Однако эти вариации не объясняют всей фенотипической гетерогенности, наблюдаемой для мутаций *katG*. Как правило, в продолжение исследований в данном направлении изучаются другие (комбинации) генетических мутаций которые вносят вклад в широкий спектр MIC, наблюдаемых среди устойчивых изолятов *Mycobacterium tuberculosis* к Изониазиду.

Резюмируя, необходимо отметить, что современные молекулярно-генетические методы типирования возбудителя туберкулеза позволяют увидеть, что, несмотря на генетическую гетерогенность популяции микобактерий, в пределах каждой географической территории, можно выделить эпидемически значимые семейства микобактерий, которые представляют наибольшую опасность. Что касается данных по Республике Узбекистан - региональные штаммы в данном аспекте мало изучены и требует проведения более развернутых полно геномных исследований. Существующие научные публикации по большей мере охватывают клинические аспекты и отчасти диагностику различных форм туберкулеза в регионе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ахметова А.Ж. и др. Молекулярная характеристика мультирезистентных штаммов M. tuberculosis, циркулирующих на территории Казахстана //Наука и Здравоохранение.-2019.- 5 (Т.21).- с. 45-52.
2. Дымова М.А. и др. Молекулярно-генетическая характеристика изолятов M. tuberculosis у больных туберкулезом легких г. Астана // Бюллетень СО РАМН.- Том 31.- № 1.- 2011.- с. 107–112.
3. Жданова С.Н. и др. Эпидемиологическое обоснование распространения основных клонов генотипа Beijing Mycobacterium tuberculosis в Иркутской области//Журнал микробиологии.- 2017.- № 6.- с. 88—94.
4. Савинова А.А., Усанина Л.В. Механизмы антибиотикоустойчивости микобактерий туберкулеза//Международный студенческий научный вестник. –2017. –№ 6.;URL: http://www.eduherald.ru/ru/article/view?id=17955
5. Салена Т. Ю., Чуркин С. А., Морозова Т. И. Молекулярно-генетический анализ и спектр мутаций в генах katG, inhA, rpoB, кодирующих лекарственную устойчивость к изониазиду и рифампицину у больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией//Туберкулёз и болезни лёгких.- Том 94.- № 8.- 2016. -с. 54-59.
6. Синьков В.В. Молекулярно-эпидемиологический анализ экспериментальных данных на примере генотипа "Пекин" (Beijing) Mycobacterium tuberculosis»/дисс…. на соискание д-ра мед наук. Россия, 2012.- 236 с.
7. Суркова Л. К., Слизень В. В., Залуцкая О. М. Молекулярно-генетические особенности возбудителя туберкулеза: связь с распространенностью, течением и исходом заболевания// Весці Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Серыя медыцынскіх навук. 2016.- № 4. -с. 114–125.
8. Hasker E., Ходжиханов М.Х., Юрасова С. С соавт. Практика назначения противотуберкулезных препаратов в Узбекистане //Туберкулез и болезни легких. 2011.- том 2.-№ 1.- с. 135-142.
9. Черняева Е.Н. Биохимические механизмы лекарственной устойчивости Mycobacterium tuberculosis// Вестник СПбГУ. 2012. Вып. 2.- Серия 3.- с.77-91.
10. Bostanabad Z. S. et al. KatG mutations in isoniazid-resistant strains of Mycobacterium tuberculosis isolates from Belarusian patients// Tuberk. Toraks. – 2007. – Vol. 55, N 3. – P. 231–237.
11. Böttger, E. C. In Antituberculosis Chemotherapy Vol. 40 (eds P. R. Donald & P. D. van Helden) Ch. 14, 128–144 (Karger, 2011).
12. Brossier, F., Sola, C., Millot, G., et al. Comparison of a semiautomated commercial repetitive-sequence-based PCR method with spoligotyping, 24-locus mycobacterial interspersed repetitive-unit-variable-number tandem-repeat typing, and restriction fragment length polymorphism-based analysis of IS6110 for Mycobacterium tuberculosis typing //J Clin Microbiol. -2014. -Vol. 52.- № 11. -P. 4082-4086. doi: 4010.1128/JCM.02226-02214.
13. Casali, N., Nikolayevskyy, V., Balabanova, Y., Harris, S. R., Ignatyeva, O., et al. Evolution and transmission of drug-resistant tuberculosis in a Russian population // Nat Genet. 2014. -Vol. 46.- № 3.- P. 279-286. doi: 210.1038/ng.2878.
14. Coll, F.; Phelan, J.; Hill-Cawthorne, G.A.; Nair, M.B.; Mallard, K.; Ali, S.; Abdallah, A.M.; Alghamdi, S.; Alsomali, M.; Ahmed, A.; et al. Genome-wide analysis of multi-and extensively drug-resistant Mycobacterium tuberculosis.//Nat. Genet.-2018.- 50.- p.307.

15. de Keijzer, J., de Haas, P. E., de Ru, A. H., van Veelen, P. A. and van Soolingen, D. Disclosure of selective advantages in the "modern" sublineage of the 134 Mycobacterium tuberculosis Beijing genotype family by quantitative proteomics // Mol Cell Proteomics. -2014. -Vol. 13.- № 10. -p.2632-2645. doi: 2610.1074/mcp.M2114.038380.
16. Demay, C., Liens, B., Burguiere, T., Hill, V., Couvin, D., et al. SITVITWEB--a publicly available international multimarker database for studying Mycobacterium tuberculosis genetic diversity and molecular epidemiology // Infect Genet Evol. -2012. -Vol. 12. -№ 4.- P. 755-766. doi: 710.1016/j.meegid.2012.1002.1004.
17. Forrellad, M. A., Klepp, L. I., Gioffre, A., Sabio y Garcia, J., Morbidoni, H. R., et al. Virulence factors of the Mycobacterium tuberculosis complex // Virulence.- 2013. -Vol. 4. -№ 1.- p. 3-66. doi: 10.4161/viru.22329.
18. Global tuberculosis report. World Health Organization, Geneva (WHO. 2017), Switzerland. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/259366/1/9789241565516eng.pdf?ua=1. Accessed 16 November 2017.
19. Jagielski, T. et al. Identification and analysis of mutations in the katG gene in multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis clinical isolates// Pneumonologia i allergologia Polska.- 2013.-81.- p. 298–307.
20. Jagielski, T. et al. Mutation profiling for detection of isoniazid resistance in Mycobacterium tuberculosis clinical isolates//J Antimicrob Chemother 2015.-70.-p.3214–3221 doi:10.1093/jac/dkv253
21. Liu L., Jiang F., Chen L., et al. The impact of combined gene mutations in inhA and ahpC genes on high levels of isoniazid resistance amongst katG non-315 in multidrug-resistant tuberculosis isolates from China//Emerg Microbes Infect.- 2018.- №7(1).-p.183. doi: 10.1038/s41426-018-0184-0.
22. Nguyen L. Antibiotic resistance mechanisms in M. tuberculosis an update//Arch. Toxicol. 2016. -№90. -p.1585-604.
23. Pauline Lempens, Conor J. Meehan1, Koen Vandelannoote et al. Isoniazid resistance levels of Mycobacterium tuberculosis can largely be predicted by highconfidence resistance-conferring Mutations // SCIenTIfIC RePorTs .-2018.- 8.- p.3246 DOI:10.1038/s41598-018-21378.
24. Seifert M., Catanzaro D., Catanzaro A., Timothy C. Rodwel Genetic Mutations Associated with Isoniazid Resistance in Mycobacterium tuberculosis: A Systematic Review//PLOS ONE DOI:10.1371/journal.pone.0119628March23,2015, https://doi.org/10.1371/journal.pone.0119628 (2015).
25. Seifert, M., Catanzaro, D., Catanzaro, A. & Rodwell, T. C. Genetic mutations associated with isoniazid resistance in Mycobacterium tuberculosis: a systematic review. PloS one 10, e0119628, https://doi.org/10.1371/journal.pone.0119628 (2015).
26. Timmins G.S., Deretic V. Mechanisms of action of isoniazid. Mol. Microbiol. 2006; 62: 1220–1227.
27. Vilcheze, C. & Jacobs, W. R. Jr. Resistance to isoniazid and ethionamide in mycobacterium tuberculosis: genes, mutations, and causalities// Microbiology Spectrum.- 2014.- 2. MGM2-0014-2013, https://doi.org/10.1128/microbiolspec.MGM2-0014-2013
28. World Health Organization. Global Tuberculosis Report.- 2018.

29. World Health Organization. WHO Consolidated Guidelines on DrugResistant Tuberculosis Treatment. Geneva, Switzerland: WHO.-2019. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/ 311389/9789241550529-eng.pdf?ua=1.
30. Zhang Y., Heym B., Allen B., Young D., Cole S. The catalase- -peroxidase gene and isoniazid resistance of Mycobacterium tuberculosis. Nature 1992; 358: 591–593.

Поступила 03.12.2020

УДК:616.24-007.271-036.12-036.17

Фаттахова Ю.Э., Ливерко И.В.

МАРКЁРЫ И ПРЕДИКТОРЫ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ (*обзор)*

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр фтизиатрии и пульмонологии, Ташкент, Узбекистан

Резюме. *Хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ) является актуальной проблемой в современном мире. С каждым годом все чаще ХОБЛ приводит к временной утрате трудоспособности и смерти. Именно поэтому так важно вовремя спрогнозировать прогрессирование ХОБЛ. Прогрессирование заболевания может приводить к тяжелой одышке, частым обострениям ХОБЛ, дыхательной недостаточности и смерти.*
Данный обзор литературы рассматривает радиологические и функциональные маркёры, клинические проявления, маркёры мокроты и крови и микробиом легких. Все это может быть полезно для прогнозирования риска прогрессирования ХОБЛ.
Ключевые слова: *ХОБЛ, прогрессирование заболевания, маркеры, прогнозирование, ОФВ1.*

Хулоса. *Ўпканинг сурункали обструктив касалликлари(СОЎК) тиббиётнинг долзарб муаммоларидан биридир. Ушбу касаллик йиллар давомида юқори даражада ногиронлик ва ўлим сабаби сифатида қайд қилинмоқда. Касалликнинг бу оқибатларини пасайтириш учун уни эрта ташҳислаш муҳимдир. СОЎКнинг авж олишлари касалликнинг ривжланишига олиб келади.*
Ушбу мақолада СОЎКнинг авж олиши ҳақида ахборот берувчи рентгенологик, функционал, лаборатор ва ўпка микробиотаси текширувларининг таҳлилий шарҳи келтирилган.
Калит сўзлар: *СОЎК, касалликнинг ривожланиши, маркерлар, прогнозлаш, ЖНҲ1.*

Summary. *Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is an urgent problem in the modern world. Every year more and more COPD leads to temporary disability and death. That is why it is so important to predict the progression of COPD in time. The progression of the disease can lead to severe shortness of breath, frequent exacerbation of COPD, respiratory failure and death.*
This literature review examines radiological and functional markers, clinical manifestations, sputum and blood markers, and lung microbiome. All this can be useful for predicting the progression COPD.
Keywords: *COPD, disease progression, markers, prognosis, FEV1.*

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) одна из самых распространенных заболеваний органов дыхания, приводящая к частой временной нетрудоспособности и смертности пациентов ХОБЛ (GOLD, 2018; Pavlov P. et al., 2012; Tachkov K. et al., 2017; Wheaton A.G., Ford E.S. et al., 2013). На данный момент глобальная заболеваемость хронической обструктивной болезнью легких оценивается в 10% среди взрослых старше 40 лет (Argyriou E. et al., 2016). Около 50% пациентов ХОБЛ моложе 65 лет, но влияние ХОБЛ у 13% вызывает раннюю потерю

трудоспособности (Wheaton A.G. et al., 2015). Ежегодно цифра заболеваемости ХОБЛ неуклонно растёт как в развитых, так и развивающихся странах.

Данное заболевание может приводить к временной утрате трудоспособности и смертности пациентов (Pavlov P. et al., 2012; Wheaton A. G. et al., 2013; GOLD, 2017; Tachkov K. et al., 2017). На сегодняшний день, по данным Всемирной организации здравоохранения, ХОБЛ входит в пятерку ведущих причин летальности, являясь фатальным диагнозом для 5% мирового населения (Arnaud C. et al., 2013; Информационный бюллетень N°310). Несмотря на достигнутые успехи в терапии и профилактике ХОБЛ, за период 20-ти лет летальность от данной патологии осталась неизменной: среднее число пациентов, ежегодно умирающих от ХОБЛ, колеблется между 2,8-3 млн человек (GOLD, 2017; Argyriou E. et al., 2016), а в группе пациентов 65 лет и старше летальность достигает 28% (Чучалин А.Г. с соавт., 2015). Эксперты ВОЗ предполагают, что к 2020 году ХОБЛ достигнет 4,5 млн. случаев в год и займет третье место среди причин смертности во всем мире после ишемической болезни и инсульта (GOLD,2016; Авдеев С.Н.,2013). В настоящее время ХОБЛ уже является третьей по частоте причиной смерти в США, и ожидается, что к 2020 году этот уровень будет соответствовать этому уровню во всем мире (Lozano R. et al, 2012).

В 1990 г. ХОБЛ была 12-й причиной по DALYs в мире, составляя 2,1% от общего количества. Согласно прогнозам к 2030 году ХОБЛ займет 7-ю позицию причин потерь по DALYs (Mathers C.D. et al., 2006).

Именно поэтому ХОБЛ считается одной из самых актуальных проблем в здравоохранении, обуславливающая значимое медико-социальное и экономическое бремя (Mannino D.M. et al., 2008).

Заболевание ХОБЛ сопровождается неуклонным снижением качества жизни пациентов, у 13% вызывается ранняя потеря трудоспособности (Wheaton A. G. et al. ,2015; Tachkov K. et al.,2017) что, соответственно, приводит к росту затрат со стороны системы здравоохранения на пожизненное применение лекарственных препаратов, дорогостоящую экстренную медицинскую помощь, длительные периоды нетрудоспособности и выплаты по инвалидности (Wheaton A. G. et al., 2015; Tachkov K. et al., 2017). Затратная часть лечения ХОБЛ в США составляет около 49,9 млрд. долларов США (COPD Fact Sheet., 2012). В Южной Корее социальное бремя от ХОБЛ составило 439,9 млн. долларов США для 1419914 пациентов в 2013 году (Lai Leng Woo, Helen E. et al., 2019; Kim J., Lee T.J. et al., 2016).

Именно поэтому, так важен поиск биомаркеров и предикторов прогрессирования ХОБЛ для совершенствования мер реабилитационной поддержки и сдерживанию бюджетных затрат здравоохранения.

В настоящее время многие ученые во всем мире занимаются выявлением биологических маркёров, которые помогли бы заранее спрогнозировать прогрессирование ХОБЛ, определяя обеспечение точности и надежности биомаркеров, их специфичности для интересующего клинического состояния, оценки клинической применимости и экономической эффективности. Реальная эффективность по сравнению с другими биомаркерами играет главную роль в решении задач прогнозирования (Woodcock J., 2010).

Биомаркерами являются любые клинические признаки, функциональные и радиологические исследования, лабораторные тестовые маркеры, которые могут охарактеризовать активность заболевания, будут полезными для диагностики и

мониторинга процессов заболевания, а также ответа на терапию (Баймаканова Г.Е., Авдеев С.Н., 2013; Amsterdam: Elsevier Scientific, 2000; Cazzola M. et al., 2010)

Существует большое количество предполагаемых биомаркеров, которые могут помочь с диагностированием ХОБЛ, уточнением фенотипов ХОБЛ и мониторингом ответа на проводимое лечение (Casaburi R. et al., 2013; Agusti A., Sin D. D., 2014; Smith B. M. et al., 2014), но знания в этом «горизонте» малы и сегодня это требует нового поиска для преодоления прогрессирования заболевания.

Прогрессирование ХОБЛ вариабельно как в течение заболевания и предикторах, так и в клинико-функциональных индикаторах и параметрах гомеостаза.

Согласно Глобальной инициативе по ХОБЛ, рекомендуется в прогноз течения заболевания включать оценку симптомов (усиление кашля и одышки) и историю обострений вместе с измерением объема форсированного выдоха за 1 секунду (GOLD, 2014). Исследование ECLIPSE подтвердило, что пациенты, с двумя и более обострениями в год, и более серьезным ограничением воздушного потока, более подвержены высокому риску развития будущих обострений и прогрессированию заболевания (Vestbo J. et al.,2014).

Мокрота (спонтанная и индуцированная) является важным диагностическим материалом для оценки воспаления дыхательных путей при ХОБЛ и рассматривается как биомаркер для оценки тяжести и прогрессирования ХОБЛ. Отмечено, что биомаркеры мокроты во время стабилизации и обострения заболевания связаны с тяжестью ХОБЛ. Обнаружен повышенный уровень нейтрофилов в мокроте у больных ХОБЛ и установлена достоверная корреляционная связь между числом нейтрофилов в мокроте и стадией ХОБЛ, но в исследовании ECLIPSE данный показатель был слабо связан с функцией легких (Faner R. et al., 2014). На более поздних стадиях болезни в мокроте выявляются лимфоциты, с увеличением концентрации CD8+ Т-клеток 1-го типа. Также у некоторых больных ХОБЛ наблюдается увеличение содержания эозинофилов, которое имеет взаимосвязь с эффективностью глюкокортикостероидов (ГКС) и бронхолитиков (Анаев Э. Х., 2018). Выявлена взаимосвязь более высоких уровней нейтрофилов, эластазы, интерлейкина-8 (IL-8) и матриксной металлопротеиназы-9 (MMP-9) в спонтанной мокроте у пациентов с ХОБЛ с резким снижением функции легких в параметре $ОФВ_1$ (Paone G. et al.,2011).

Многие пациенты ХОБЛ могут откашливать мокроту спонтанно, которая, как биообразец, может содержать большое количество омертвевших клеток, что потенциально может давать неправильные результаты при подсчете клеточного состава в мокроте и исследовании медиаторов воспаления (Tsoumakidou M. et al., 2003). У стабильных пациентов ХОБЛ (пациентов вне обострения) можно индуцировать мокроту с помощью гипертонического раствора. Данные образцы дают много информации о воспалительных клетках и медиаторах (Beeh K. M. et al.,2003). Однако, и в этом случае есть некоторые проблемы. Образцы индуцированной мокроты преимущественно получают из проксимальных дыхательных путей, и, возможно, они могут не отражать периферическое воспаление, которое влияет на клинические симптомы ХОБЛ. Кроме этого, обработка мокроты при исследовании может изменить протеины так, что они не будут распознаваться антителами (Keatings V. et al.,2002). Из-за множества технических и клинических смешивающих факторов индуцированная мокрота все еще исследуется как источник клинически полезных биомаркеров (Casaburi R. et al., 2013). Медиаторы воспаления в индуцированной мокроте во время

стадии стабилизации заболевания могут предсказывать будущий риск обострений. В исследовании A. Koutsokera с соавт. (2013) показано, что уровни некоторых медиаторов в мокроте, включая IL-6, IL-8 и миелопероксидазу (MPO), могут быть связаны с частотой обострений (Koutsokera A. et al., 2013). В работе E.Tufvesson с соавт. (2013) обнаружено, что уровень лейкотриена B4 в мокроте повышается перед обострением и рассматривается в качестве возможных биомаркеров риска обострения (Tufvesson E. et al., 2013).

При ХОБЛ наблюдается дисбаланс между протеазами и эндогенными антипротеазами. Повышается активность эндогенных протеаз. Матриксные металлопротеиназы (ММП) продуцируют некоторые воспалительные клетки, в том числе макрофаги и нейтрофилы. Повышенные уровни коллагеназы (MMP- 1) и желатиназы B (ММП-9) были обнаружены в БАЛ пациентов с эмфиземой. Существует заметное увеличение экспрессии и активности MMP-2 и MMP- 9 в паренхиме пациентов с эмфиземой по сравнению с пациентами, имеющих неизмененные легкие (Dinarello C.A., 1997).

Одним из известных регуляторов воспаления является нейтрофильная эластаза (НЭ), причем в разных ситуациях она может выступать и как провоспалительный, и как противовоспалительный агент. Известна литическая активность нейрофильной эластазы (НЭ) в отношении многих растворимых протеинов – в том числе цитокинов воспаления (IL-1β, IL-2, IL-6, TNFα). Работами T. S. Lapperre et al., изучавших клеточный состав бронхиальных биопсий и БАЛ, доказано повышение уровня нейтрофилов и высвобождение нейтрофильной эластазы, которая способствует повреждению тканей и гиперсекреции слизи, что в конечном итоге приводит к сужению дыхательных путей у пациентов с ХОБЛ. Нейтрофильный характер воспаления дыхательных путей с участием нейтрофильной эластазы, способствует прогрессированию ХОБЛ (Кобылянский В.И.,2003; Barr R.G. et al., 2010). В отдельных работах показано участие Е-селектинов в патогенезе обострения ХОБЛ. Сделан вывод, что повышение уровня Е-селектина может являться прогностическим маркером обострений ХОБЛ у пациентов (Franciosi L.G. et al., 2006).

Традиционно диагностика и определение степени тяжести ХОБЛ основывается на данных спирометрии. Измерение $ОФВ_1$ всегда считалось "золотым стандартом", но было выяснено, что $ОФВ_1$ имеет слабую корреляцию с клиническими параметрами и томографической семиотикой. Установлено, что пациенты, которые имеют одинаковые показатели $ОФВ_1$ могут иметь разные патологические изменения, например выраженность эмфиземы, изменение калибра мелких бронхов (Barnes P.J. et al., 2004).. Оценка прогрессирование ХОБЛ по индикатору снижения $ОФВ_1$ зачастую требуют длительного периода наблюдения за пациентом (более 3-х лет), определяются высокой стоимостью исследования и большими физическими затратами, при этом ограничивается количество новых лекарств, которые могут быть использованы для лечения ХОБЛ (Vestbo J.et al.,2008).

Результаты $ОФВ_1$ и другие показатели легочной функции могут быть использованы в прогностических целях, но тем не менее, будут более точны, если $ОФВ_1$ оценивать в комплексе с другими показателями для определения прогноза болезни (Celli B. R. et al., 2004).

Биомаркеры лучевой визуализации с помощью компьютерной томографии (КТ) высокого разрешения являются предикторами прогрессирования заболевания и

выявление эмфиземы и изменений дыхательных путей может стать прогнозом прогрессирования ХОБЛ. КТ высокого разрешения расширяет возможности оценить эмфизему и изменения дыхательных путей, которые наблюдаются при ХОБЛ с помощью количественных показателей (Litmanovich D. E. et al., 2014). Исследование КТ органов грудной клетки на вдохе и выдохе дают информацию о фенотипе ХОБЛ (Galbán C. J. et al., 2012), а изменение плотности легких с течением времени может быть использовано как конечная точка прогрессирования ХОБЛ (Coxson H. O. et al.,2013). В проведенных когортных исследованиях выявлена корреляция количественных измерений КТ с исходами прогрессирования ХОБЛ (Hoesein F. A. et al., 2011; Smith B. M. et al., 2014; Dijkstra A. E. et al.,2013; Han M. L. K. et al.,2011; Haruna A. et al.,2010; Johannessen A. et al.,2013 ; Zulueta J. J. et al.,2012). В исследованиях F.A. Hoesein (2011) выявлена количественно измеренная взаимосвязь ускоренного снижения функции легких и более тяжелой эмфиземы (Hoesein F. A. et al., 2011). Исследованиями MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) показано, что наличие центрилобулярной и панлобулярной эмфиземы на КТ коррелирует с усилением одышки и снижением переносимости физической нагрузки (Smith B. M. et al. , 2014). Работами A.E. Dijkstra et al. (2013) выявлена корреляция толщины стенки дыхательных путей со снижением функции легких и усилением респираторных симптомов симптомов у курильщиков (Dijkstra A.E. et al., 2013). В исследовании COPDGen констатирован более тяжелый индекс эмфиземы на КТ с увеличением толщины стенки дыхательных путей (Han M. L. K. et al.,2011). Более высокий индекс эмфиземы на КТ был связан с повышенным риском респираторной (Haruna A. et al., 2010; Johannessen A. et al., 2013) и специфической смертности от ХОБЛ (Zulueta J.J. et al., 2012). В исследованиях A. Johannessen et al. (2013) не выявлена взаимосвязь толщины стенки дыхательных путей со смертностью (Johannessen A. et al., 2013).

Биообразцы крови являются удобным источником для поиска биомаркеров прогрессирования ХОБЛ. По данным многих авторов, у больных ХОБЛ отмечается повышение уровня маркеров воспаления в периферической крови, что свидетельствует о наличии системной воспалительной реакции (Samy N. A. et al., 2010). В исследованиях N. Samy et al. (2010) показано, что при стабильной ХОБЛ отмечается низкий уровень системного воспаления, более высокий уровень СРБ - при обострении заболевания (Samy N. et al., 2010). Исследования S. F. P. Man et al. (2006) показали, что уровни СРБ коррелируют со снижением функции легких (Man S. F. P. et al.,2006; Shaaban R. et al., 2006) и долгое время повышение уровня СРБ ассоциируется у больных ХОБЛ с риском госпитализации и смертностью (Dahl M. et al., 2007). В исследовании Copenhagen City Heart Study было показано, что больные ХОБЛ с повышенным уровнем СРБ (>3 мг/л) имеют более высокий риск госпитализации (соотношение рисков (СР)-1,4) и летального исхода (СР -2,2), связанных с ХОБЛ (Agusti A.G., 2005). СРБ можно считать независимым предиктором кардиоваскулярной смертности (Волкова Л.И. с соавт., 2013). По данным многофакторного регрессионного анализа СРБ не стал предиктором смертности (соотношение риска (СР) 1,00), в отличие от ранее определенных клинических предикторов летального исхода, в том числе $ОФВ_1$, результатов теста с шестиминутной ходьбой, PaO_2 (Будневский А.В. с соавт., 2014; Dahl M. et al., 2007; Shaaban R. et al.,2006).

По данным Pinto, уровень маркера воспаления СРБ зависит от фактора риска курения и возраста больного (Pinto et al., 2006).

В исследованиях J.R.Hurst et al., в которых у больных ХОБЛ вне и во время обострения болезни изучалась значимость 36 биомаркеров (СРБ, IL-6, TNF-α и др.), отражено, что СРБ (или любой другой маркер по отдельности) без клинических признаков не был достаточно чувствительным и специфичным биомаркером, определяющим обострение и прогрессирование ХОБЛ (Hurst J. R. et al., 2006). В то же время СРБ был самым информативным из 36 изученных биомаркеров и комбинация СРБ с любым основным клиническим признаком обострения повышало его диагностическую точность (Hurst J.R. et al., 2006).Уровень биомаркеров в плазме крови не зависел от тяжести обострения ХОБЛ.

Оценивалась роль адипонектина сыворотки как предиктора исходов (Man S.F. et al., 2008; Будневский А.В. с соавт., 2014). Было выявлено, что уровень сывороточного адипонектина обратно коррелировал с частотой госпитализации и смертностью от ишемической болезни сердца (СР- 0,73), а также от сердечно-сосудистых заболеваний вообще (СР -0,83), и выявлена прямая корреляционная связь со смертностью от респираторных причин (СР-2,09) (Heller A. et al., 1998; Koutsokera A. et al., 2012, Sin D.D., Man S.F., 2003). Копептин, С-концевая часть предшественника вазопрессина, оценивался
наряду с СРБ и прокальцитонином, как возможный биомаркер у пациентов с обострениями ХОБЛ, требующими госпитализации (Fleischhack G. et al., 2000). Уровень копептина ≥40 пмоль/л был независимым предиктором долгосрочного ухудшения течения заболевания спустя 6 месяцев после обострения, что было еще более очевидным у больных с наличием в анамнезе госпитализаций по поводу обострения ХОБЛ за предыдущий год (Fleischhack G. et al., 2000). Кроме того, в этом исследовании было показано, что плазменный проадреномедуллин, прогностический биомаркер острого инфаркта миокарда и системного воспалительного ответа, был независимым предиктором двухлетней выживаемости пациентов, госпитализированных по поводу обострений ХОБЛ (СР -2,37), в отличие от проэндотелина-1 (Будневский А. В. с соавт., 2014; Fleischhack G. et al., 2000).

В настоящее время эндотелин-1 (ЭТ-1) рассматривается как маркёр прогрессирования ХОБЛ. В исследовании Н.И. Кубышевой и др., выявлено, что сывороточная концентрация ЭТ-1 у обследуемых пациентов ХОБЛ была статически значительно выше, чем у здоровых людей. При этом не обнаружено взаимосвязи концентрации ЭТ-1 в фазе обострения и при стабильном течении заболевания, но при этом было выявлено, что концентрация ЭТ-1 повышается в зависимости от тяжести ХОБЛ, где концентрация ЭТ-1 в крови у пациентов III степени тяжести была выше в 1,4 раза, чем у пациентов со II степенью. Максимальная концентрация ЭТ-1 в крови была обнаружена у больных с тяжелой степенью заболевания в стадии обострения. Выявлены негативные связи между сывороточным содержанием ЭТ-1 и значением емкости вдоха у всех обследованных пациентов, что подчеркивает его значимость в генезе бронхиальной обструкции и прогрессировании ХОБЛ (Кубышева Н.И. и др., 2017).

В исследовании Н.И. Кубышевой и др. (2017) также рассматривалось содержание уровня метаболитов оксида азота в сыворотке крови у больных с ХОБЛ, где отмечено, что уровень метаболитов оксида азота в сыворотке крови у пациентов был значительно выше, чем у здоровых некурящих добровольцев; существенных различий в концентрации продуктов оксида азота в сыворотке крови в стабильный период и при

обострении у пациентов групп GOLD II и GOLD III не обнаружено; зарегистрировано прогрессирующее повышение содержания метаболитов оксида азота в крови у больных ХОБЛ с нарастанием степени тяжести бронхиальной обструкции. Сывороточная концентрация метаболитов оксида азота у больных с обострением ХОБЛ тяжелой степени тяжести и в стабильный период была в 1,8 раза выше, чем у пациентов со II степенью тяжести в период обострения и стабилизации (Кубышева Н.И. и др., 2017).

Изучение молекул клеточной адгезии slCAM-1 и slCAM-3 в сыворотке крови у больных ХОБЛ показало, что концентрация молекул клеточной адгезии slCAM-1 и slCAM-3 в когорте пациентов ХОБЛ значительно выше, чем в группе здоровых людей, и увеличение концентрации молекул клеточной адгезии slCAM-1 и slCAM-3 связано с прогрессированием степени тяжести ХОБЛ (Кубышева Н.И. и др., 2017) и ассоциировано с нарастанием бронхиальной обструкции. Отмечено, что при обострении и в стабильную фазу заболевания концентрации исследуемых растворимых белков в крови внутри каждой группы существенно не различались (Кубышева Н.И. и др., 2017).

В исследовании Калининой Е.В. и Лобановой Е.Г. было выявлено, что продукция уровня трансформирующий ростовой фактор β1 (TGF-β1) и фактор роста фибробластов (bFGF) отличается у больных ХОБЛ с разной степенью прогрессирования бронхиальной проходимости. Было выяснено, что если наблюдается отсутствие необходимого уровня синтеза фактора ограничения воспалительного ответа – TGF-β1, в сочетании с повышенной продукцией bFGF, который стимулирует пролиферацию фибробластов и синтез коллагена, наблюдается замещение тканей легкого фиброзной тканью. В результате динамического наблюдения пациентов с ХОБЛ, которые имели снижение содержания TGF-β1 и повышение bFGF в сыворотке крови до неблагоприятных для данного заболевания уровней, наблюдалось ухудшение функции внешнего дыхания, которое плохо корригировалось лечением. Результаты исследования позволили определить, что уровень секреции TGF-β1 и bFGF в сыворотке крови можно использовать для прогнозирования риска прогрессирования ХОБЛ (Калинина Е. П., Лобанова Е.Г., 2010).

D.D.Sin et al. опубликовали данные об одном из вероятных биомаркеров ХОБЛ – сурфактантном протеине D (SP-D). Данный маркер относительно специфичен для легких и определяется в сыворотке крови (Sin D.D. et al., 2008). Было установлено, что SP-D повышается в крови в ответ на патологические изменения в легких, а также снижается при назначении иГКС и комбинации иГКС с β2-агонистами длительного действия (Apweiler R. et al., 2009; Pontén F. et al., 2009; Sin D.D. et al., 2005). Выяснено, что уровень сывороточного SP-D не зависит от пола, т.е. его уровень примерно одинаковый у мужчин и женщин с ХОБЛ. Также было установлено, что при более тяжелых стадиях ХОБЛ (по GOLD) не наблюдается значительного повышения сывороточного уровня SP-D. Хотя концентрация SP-D не коррелирует с тяжестью заболевания, пиковые его уровни в сыворотке связаны с риском обострений и прогрессированием эмфиземы (Анаев Э.Х., 2018). На данный момент важно определить, имеет ли связь SP-D со снижением легочной функции и прогрессированием эмфиземы, заболеванием дыхательных путей и системными проявлениями (такими как утомляемость, потеря мышечной массы и системное воспаление). Если связь будет найдена, то будет можно предложить, что SP-D является

реальным биомаркером, который может определять прогрессирование заболевания ХОБЛ.

В ходе исследования Виткиной Т.И. с соавт. (2017) было рассчитано процентное содержание клеток иммунной системы, которые несут IL-6R на своей поверхности в крови здоровых лиц и пациентов с ХОБЛ. При рассмотрении характера экспрессии IL-6R у пациентов с ХОБЛ была обнаружена тенденция к увеличению содержания CD126+ клеток в сравнении с группой контроля. При этом у больных ХОБЛ были выявлены изменения уровня экспрессии IL-6R в зависимости от степени тяжести заболевания. По мере утяжеления ХОБЛ происходило увеличение числа Т-лимфоцитов, Т-хелперов, гранулоцитов и моноцитов, которые несут на своей поверхности IL-6R, что указывает на важную роль данного маркёра в прогнозировании риска прогрессирования ХОБЛ (Виткина Т. И. с соавт., 2017)

Dahl M. и его коллеги (2001) исследовали взаимосвязь между фибриногеном и клиническим течением ХОБЛ. Отмечена обратная зависимость между фибриногеном и уровнем предсказанного $ОФВ_1$; у пациентов с высоким показателем фибриногена в крови наблюдалось избыточное ежегодное снижение ОФВ 1 по сравнению с низким показателем фибриногена (Dahl M. et al., 2001). При этом было обнаружено, что пациенты с самым высоким исходным фибриногеном также с большей вероятностью были госпитализированы с обострением ХОБЛ в течение 6-летнего периода наблюдения. В дальнейшем D.Valvi и его коллеги (2012) изучили 20192 человек из когорты исследования риска атеросклероза в сообществах (ARIC) и исследования здоровья сердечно-сосудистой системы (CHS), показав, что исходные уровни фибриногена позволяют прогнозировать будущие случаи ХОБЛ и госпитализации, связанной с ХОБЛ (Valvi D. et al., 2012). Данные пятнадцатилетнего наблюдения из исследования развития риска коронарных артерий у молодых взрослых (CARDIA) показали, что более высокий фибриноген приводит к большей потере $ОФВ_1$ и форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) и развитию аномального $ОФВ_1$ или ФЖЕЛ независимо от статуса курения. Предположено, что повышенный фибриноген предсказывает более быстрое снижение функции легких на популяционном уровне, хотя окончательных доказательств предрасположенности к ХОБЛ нет.

Результаты исследования Copenhagen City Heart Study позволили предположить, что повышение уровня фибриногена плазмы является независимым предиктором госпитализации больных с ХОБЛ. Курящие с высоким уровнем фибриногена плазмы (> 3,3г/л) характеризовались частотой госпитализации по поводу ХОБЛ, равной 93 на 10 000 в год, по сравнению с 52 за 10 000 в год у лиц с низким уровнем фибриногена (< 2,7г/л) (de Torres J. P.et al., 2008; Будневский А. В. С соавт., 2014). В проспективном исследовании среди пациентов с умеренной и тяжелой ХОБЛ, при параметрах $ОФВ_1$ 30–70% от должного, было показано, что у пациентов с уровнем фибриногена ≥ 3,45г/л отмечался повышенный риск тяжелого обострения заболевания (СР 1,77) и повышенный риск умеренных обострений в течение года (ОР 1,19) (Dahl M. et al., 2001; Будневский А. с соавт., 2014). По результатам работ Е.А. Лаптевой с соавт. (2013) отмечено, что уровень фибриногена прямо коррелировал с летальностью вследствие ХОБЛ (СР 3,70) и с увеличением его концентрации в плазме крови на 1 г/л, риск был более выраженным, чем риск смерти от сердечно-сосудистых событий (Лаптева Е.А. с соавт., 2013).

Сочетание плазменных маркёров фибриногена, С-реактивного белка (CRP), сурфактантного белка D(SP-D), растворимого рецептора конечных продуктов гликирования (sRAGE) и секреторного белка клубных клеток (CC16) в генезе прогрессирования ХОБЛ освещено в работах Rachel L. Zemans с соавт. (2017), где оценено эффективность пяти биомаркеров - sRAGE, SP-D, фибриногена, CC16 и CRP - при прогнозировании ограничения воздушного потока, тяжести эмфиземы, обострений, снижения $ОФВ_1$, прогрессирования эмфиземы и смертности в когортах COPDGene и ECLIPSE. Выявлено, что в комбинации пяти биомаркеров отмечены наиболее точные результаты в прогнозировании риска прогрессирования ХОБЛ, чем все вышеперечисленные маркёры по отдельности (Zemans R. L. et al., 2017).

В исследовании J. Danesh (2005) оценивалась значимость 5 воспалительных белков плазмы (фибриногена, церулоплазмина, α1-антитрипсина, гаптоглобина, орозомукоида) в течение 25 лет (J.Danesh et al., 2005), где показано, что что частота госпитализаций по поводу ХОБЛ тесно связана с количеством острофазовых белков, уровень которых превышает верхнюю границу нормы. В исследовании Lung Health Study продолжительностью > 7 лет в популяции пациентов с легкой и умеренной ХОБЛ исследовалось отношение фибронектина к СРБ в качестве биомаркера баланса между репаративным и воспалительным процессом в легких, соответственно. У больных ХОБЛ отношение фибронектин/СРБ напрямую коррелировало с общей летальностью, смертностью от сердечно-сосудистой патологии, но не от патологии органов дыхания (Engstrom G. et al., 2009). Аналогичные результаты тренда биомаркеров подчеркнуты и в исследованиях А.В. Будневского с соавт. (Будневский А. В. с соавт., 2014).

Прогноз прогрессирования ХОБЛ может определяться и состоянием микробиома лёгких. Исследованиями Н.А. Любавиной с соавт. отмечено, что при микробиологическом исследовании мокроты у больных ХОБЛ выделено от 1 до 6 видов культур микроорганизмов, при этом монокультура микроорганизмов встречалась в 28% посевов, ассоциации двух видов — в 27%, трех видов — в 20%, четырех и более видов — в 25% случаев. Было выявлено, что в микробиом дыхательных путей у больных ХОБЛ входят: α-гемолитические, β-гемолитические и негемолитические стрептококки (25%, 5% и 10% соответственно), энтеробактерии (10%), кандиды(16%), золотистый стафилококк (7%), пневмококк (5%), моракселлы (5%), дифтероиды (5%), у 1 человека была выделена синегнойная палочка. У больных ХОБЛ выявлена обратная связь между количеством видов микроорганизмов, обнаруженных при микробиологическом исследовании мокроты, и величиной $ОФВ_1$, а также прямая корреляция с уровнем лейкоцитов периферической крови (Любавина Н. А. с соавт., 2011). Хроническая инфекция дыхательных путей бактериями чаще встречается у пациентов с тяжелой формой ХОБЛ (Rangelov K., Sethi S., 2014). Несмотря на то, что на сегодняшний день мало исследований оценивали изучение микробиома легких к исходам прогрессирования ХОБЛ, тем не менее, выявленная связь между степенью бактериальной обсемененности и функциональными параметрами легких может предположить роль хронической бактериальной колонизации в прогрессировании заболевания.

ХОБЛ является гетерогенным и сложным хроническим заболеванием легких с внелегочными проявлениями. В настоящее время требуется гораздо больше научных работ для оценки биомаркеров в отношении исходов прогрессирования заболевания при ХОБЛ. Преодоление методологических проблем при отборе проб и контроле

качества позволит разработать и применять более надежные, легкодоступные биомаркеры, которые помогут прогнозировать прогрессирования ХОБЛ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авдеев С.Н. Хроническая обструктивная болезнь легких:обострения// Пульмонология. - 2013; - №3. - с.5–19.
2. Анаев Э. Х. Биологические маркеры при хронической обструктивной болезни легких //Практическая пульмонология. – 2018. – №. 1. – с. 26-32.
3. Баймаканова Г.Е.,Авдеев С.Н. Значение биомаркеров при хронической обструктивной болезни легких // Пульмонология.- 2013.- .-№3.- с.105-109.
4. Будневский А.В.,Овсянников Е. С.,Чернов А.В.,Дробышева Е.С. Биомаркеры как предикторы исходов хронической обструктивной болезни легких//Молодой ученый.- 2014. - №5.- С.125-128.
5. Виткина Т.И., Сидлецкая К.А., Денисенко Ю.К. Изменение экспрессии рецептора к IL-6 на поверхности иммунокомпетентных клеток при прогрессировании хронической обструктивной болезни легких//Медицинская иммунология. – 2017. – Т.19. – №. 2.–с. 191-196.
6. Волкова Л.И.,Тимофеева А.В. С-реактивный белок как показатель системного воспаления у больных хронической обструктивной болезнью легких//Современные проблемы науки и образования.- 2013. -№ 6.- с. 679.
7. Информационный бюллетень N°310. 10 ведущих причин смерти мире. [Электронный ресурс]. Июль 2013г. http: // www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/ru/.
8. Калинина Е.П., Лобанова Е.Г. Диагностический критерий прогрессирования хронической обструктивной болезни легких //Сибирский научный медицинский журнал. – 2010. – Т. 30. – №. 1. – с.5-7.
9. Кобылянский В.И. Первичная цилиарная дискинезия; попытка классификации нарушений мукоцилиарного клиренса (анализ литературных и собственных данных)// Клин. медицина. -2003.- 11.- с. 9-16.
10. Кубышева Н.И. и др. Значение растворимых молекул клеточной адгезии, метаболитов оксида азота, эндотелина-1 и их ассоциаций как маркеров прогрессирования воспаления при ХОБЛ //Современные технологии в медицине. – 2017. – Т. 9. – №. 2. – с.105-115.
11. Лаптева Е.А., Лаптева И.М., Харевич О.Н. Системные эффекты хронической обструктивной болезни легких на этапе её прогрессирования//Казанский медицинский журнал. -2013.- Т. 94. -№ 5.- с. 605-609.
12. Любавина Н. А. и др. Сывороточное содержание растворимых антигенов адгезии как маркер прогрессирования хронической обструктивной болезни легких//Современные технологии в медицине. – 2011. – №. 1. – С.67-71.
13. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких (2014). URL:http://www.pulmonology.ru/ publications/guide.php.
14. Чучалин А.Г., Цеймах И.Я., Момот А.П., Мамаев А.Н., Карбышев И.А., Строзенко Л.А. Факторы тромбогенного риска у больных с обострением хронической обструктивной болезни легких // Клиническая медицина. -2015. -№12. -с.18-23.
15. Agusti A., Sin D. D. Biomarkers in COPD//Clinics in chest medicine. – 2014. – 35(1).– p.131-141.

16. Apweiler R. et al. Approaching clinical proteomics: current state and future fields of application in fluid proteomics//Clinical chemistry and laboratory medicine. – 2009. – 47:6. – p. 724-744.
17. Argyriou E., Atmatzidou V., Bellou A. Economic and social burden of chronic obstructive pulmonary disease//Ann Transl Med. -2016. -4:22. - p.1021.
18. Barnes P. J., Ito K., Adcock I. M. Corticosteroid resistance in chronic obstructive pulmonary disease: inactivation of histone deacetylase//The Lancet. – 2004. –363(9410). – p. 731-733.
19. Barr RG, Bluemke DA, Ahmed FS, et al. Percent emphysema, airflow obstruction, and impaired left ventricular filling //N Engl J Med -2010.- 362(217)-p.27.
20. Beeh K. M. et al. Long-term repeatability of induced sputum cells and inflammatory markers in stable, moderately severe COPD //Chest. – 2003. – 123(3). – p.778-783.
21. Biomarkers and surrogate endpoints: clinical research and applications. Amsterdam: Elsevier Scientific // Clin. Pharmacol. Ther. -2001.- 69: p.89–95.
22. Casaburi R. et al. The COPD biomarker qualification consortium (CBQC)//COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. – 2013.-10(3). – p. 367-377.
23. Cazzola M., Novelli G. Biomarkers in COPD//Pulm. Pharmacol. Ther. 2010.-23: p.493–500.
24. Celli B. R. et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease//New England Journal of Medicine.–2004.–350(10). – p. 1005-1012.
25. COPD Fact Sheet. [American Lung Association [updated 2011]. Available from: http: // www.lung.org/lung-disease/copd/resources/factsfigures/COPD-Fact-Sheet.html.Accessed October 9, 2012.
26. Coxson H. O. et al. The presence and progression of emphysema in COPD as determined by CT scanning and biomarker expression: a prospective analysis from the ECLIPSE study //The lancet Respiratory medicine. –2013.– 1(2).– p.129-136.
27. Dahl M., Tybjaerg-Hansen A., Vestbo J. Elevated plasma fibrinogen associated with reduced pulmonary function an increased risk of chronic obstructive pulmonary disease//Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2001.- 164: p.1008–1011.
28. Dahl M., Vestbo J., Lange P. C-reactive protein as a predictor of prognosis in chronic obstructive pulmonary disease//Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2007.-175: p.250–255.
29. Danesh J., Lewington S., Thompson S. G. Plasma fibrinogen level and the risk of major cardiovascular diseases and nonvascular mortality: an individual participant meta-analysis// Jama. 2005.- 294:-p.1799–1809.
30. de Torres J. P., Pinto-Plata V., Casanova. C-reactive protein levels and survival in patients with moderate to very severe COPD//Chest. 2008.- 133:-p.1336–1343.
31. Dijkstra A. E. et al. Low-dose CT measurements of airway dimensions and emphysema associated with airflow limitation in heavy smokers: a cross sectional study//Respiratory research. – 2013. 14(1).–p. 1-9.
32. Dinarello CA. Proinflammatory and anti-inflarnmatory cytokines as mediators in the pathogenesis of septic shock //Chest 1997.- 112:-321S-329S
33. Engstrom G., Segelstorm N., Ekberg-Aronsson M. Plasma markers of inflammation and incidence of hospitalisations for COPD: results from a population-based cohort study//Thorax.- 2009.- 64:-p.211–215.

34. Faner R. et al. Lessons from ECLIPSE: a review of COPD biomarkers//Thorax.–2014. – 69(7).– p. 666-672.
35. Fleischhack G, Cipic D, Juettner J, Hasan C, Bode U. Procalcitonin - a new sensitive inflammation marker of febrile episodes in neutropenic children with cancer//Intensive Care Med.-2000.- 26:- p.202-211.
36. Franciosi L.G., Page C.P., Celli B.R. et al. Markers of disease severity in chronic obstructive pulmonary disease//Pulm. Pharmacol. Ther. -2006- 19.-p.189–199.
37. Galbán C. J. et al. Computed tomography–based biomarker provides unique signature for diagnosis of COPD phenotypes and disease progression//Nature medicine.–2012.– 18(11).–p. 1711-1715.
38. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Medical Communications Resources, Inc., 2014. Accessed 12 July 2014. Available online: www.goldcopd.com
39. GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) [Internet]. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of COPD. 2017 [cited 2018 May 29]. Available from: http: // goldcopd.org/ download/326/
40. Han M. L. K. et al. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbations in the COPDGene study: associated radiologic phenotypes//Radiology.–2011.–261(1).– p. 274-282.
41. Haruna A. et al. CT scan findings of emphysema predict mortality in COPD//Chest. – 2010.-138(3).– p. 635-640.
42. Heller A, Koch T, Schmeck J, van Ackern K. Lipid mediators in inflammatory disorders// Drugs 1998.-55- p.487-496.
43. Hoesein F. A. A. M. et al. CT-quantified emphysema in male heavy smokers: association with lung function decline//Thorax. –2011.–66(9).– p.782-787.
44. Hurst J. R. et al. Use of plasma biomarkers at exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease//American journal of respiratory and critical care medicine.–2006.– 174(8).– p. 867-874.
45. Johannessen A. et al. Mortality by level of emphysema and airway wall thickness //American journal of respiratory and critical care medicine. – 2013.–187(6).– p.602-608.
46. Keatings V. et al. Analysis of fluidphase mediators//European Respiratory Journal.– 2002.– 20(37)– 24s-39s.
47. Koutsokera A. et al. Pulmonary biomarkers in COPD exacerbations: a systematic review //Respiratory research. –2013.- 14(1).–p.1-12.
48. Koutsokera A., Stolz D., Loukides S., Kostikas K. Systemic biomarkers in exacerbations of COPD: The evolving clinical challenge //Chest 2012.- 141(2) - p.396–405.
49. LaiLeng Woo, Helen E. Smith, Sean D. Sullivan. The Economic Burden of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in the Asia-Pacific Region: A Systematic Review//Value in Health Regional. -2019.-18.-p.121-131.
50. Litmanovich D. E. et al. Multidetector computed tomographic imaging in chronic obstructive pulmonary disease: emphysema and airways assessment//Radiologic Clinics. – 2014. – 52(1)- p.137-154.
51. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010// Lancet 2012.- 380- p.2095–2128.

52. Man S. F. P. et al. C-reactive protein and mortality in mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease//Thorax. – 2006.–61(10).– p.849-853.
53. Man S. F., Xing L., Connett J. E. Circulating fibronectin to Creactive protein ratio and mortality: a biomarker in COPD?//Eur. Respir. J. 2008.- 32-p.1451–1457.
54. Mannino D.M., Thorn D., Swensen A., et al. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD//Eur Respir J. -2008. -32. -p.962–969.
55. Mathers, C.D., Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030//PLoS Med.- 2006.- 3.- p.442.
56. Paone G. et al. Analysis of sputum markers in the evaluation of lung inflammation and functional impairment in symptomatic smokers and COPD patients //Disease markers. – 2011. – 31(2).– p.91-100.
57. Pavlov P., Ivanov Y., Glogovska P., et al. New epidemiology data on COPD in the Pleven region //Thoracic Med. -2012. -2(IV). -p.44–50.
58. Pinto, Plata V.M., Mullerova H., Toso J.F. et al. C-reactive protein in patients with COPD, control smokers and nonsmokers// Thorax 2006.- 61.- p.23–28.
59. Pontén F. et al. A global view of protein expression in human cells, tissues, and organs //Molecular systems biology. – 2009.– 5(1).–p. 337.
60. Rangelov K., Sethi S. Role of infections //Clinics in chest medicine. – 2014. –35(1)- p. 87-100.
61. Samy N., El-Maksoud A., Khayyal A. et al. Clinical utility of biomarkers as predictors of lung function in chronic obstructive pulmonary disease // New York Science J. – 2010. – 3(3). – p. 25-32.
62. Shaaban R., Kony S., Driss F. et al. Change in C-reactive protein levels and FEV1 decline: a longitudinal population based study// Respir. Med.-2006.- 100.- p.2112–2120.
63. Sin D. D. et al. Inhaled corticosteroids and mortality in chronic obstructive pulmonary disease//Thorax. – 2005.60(12).-p. 992-997.
64. Sin D. D. et al. The effects of fluticasone with or without salmeterol on systemic biomarkers of inflammation in chronic obstructive pulmonary disease//American journal of respiratory and critical care medicine. – 2008. 177(11). – p.1207-1214.
65. Sin D.D., Man S.F. Why are patients with chronic obstructive pulmonary di-sease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role 180 of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease//Circulation.- 2003.-107.-p.1514–1519.
66. Smith B. M. et al. Pulmonary emphysema subtypes on computed tomography: the MESA COPD study /The American journal of medicine. – 2014. – 127(1). – p.94.
67. Stockley R. A. Biomarkers in chronic obstructive pulmonary disease: confusing or useful? //International journal of chronic obstructive pulmonary disease. – 2014. – 9. – p.163.
68. Tachkov K, Kamusheva M, Pencheva V, et al. Evaluation of the economic and social burden of chronic obstructive pulmonary disease (COPD)//Biotechnol Biotechnol Equip. - 2017. -31(4). – p.855–861.
69. Tsoumakidou M., Tzanakis N., Siafakas N. M. Induced sputum in the investigation of airway inflammation of COPD//Respiratory medicine. – 2003. – 97(8). – p.863-871.
70. Tufvesson E., Ekberg M., Bjermer L. Inflammatory biomarkers in sputum predict COPD exacerbations//Lung. – 2013. –191(4). – p. 413-416.
71. Valvi D. et al. Fibrinogen, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and outcomes in two United States cohorts//International journal of chronic obstructive pulmonary disease. – 2012. – 7.–p.173.

72. Vestbo J. et al. Evaluation of COPD longitudinally to identify predictive surrogate end-points (ECLIPSE) //European Respiratory Journal. – 2008. –31(4).–p.869-873.
73. Vestbo J. et al. Should we view chronic obstructive pulmonary disease differently after ECLIPSE?. A clinical perspective from the study team//American journal of respiratory and critical care medicine. – 2014. –189 (9). – p.1022-1030.
74. Wheaton A. G. et al. Employment and activity limitations among adults with chronic obstructive pulmonary disease—United States, 2013//MMWR. Morbidity and mortality weekly report. – 2015. –64(11). – p.289.
75. Wheaton A. G. et al. Pulmonary function, chronic respiratory symptoms, and health-related quality of life among adults in the United States–National Health and Nutrition Examination Survey 2007–2010//BMC public health. –2013.–13(1).–p.1-9.
76. Woodcock J. Assessing the clinical utility of diagnostics used in drug therapy//Clinical Pharmacology & Therapeutics. –2010.–88(6).–p.765-773.
77. Zemans R. L. et al. Multiple biomarkers predict disease severity, progression and mortality in COPD//Respiratory research.–2017.–18(1).– p.1-10.
78. Zulueta J. J. et al. Emphysema scores predict death from COPD and lung cancer//Chest. – 2012. – 141(5). – p.1216-1223.

Поступила 16.12.2020

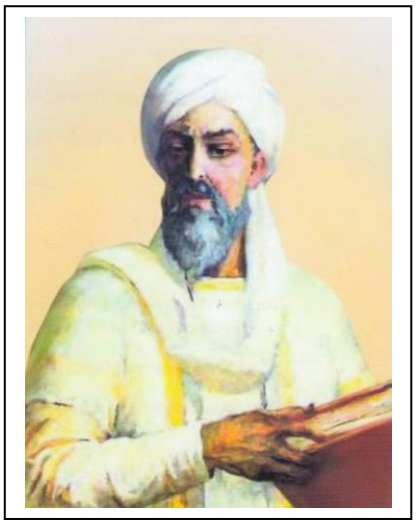
ЛЕКЦИИ

УДК:616.24-008.4:61(092)

А.М. Убайдуллаев

О РЕСПИРАТОРНОЙ ПАТОЛОГИИ В ТРУДАХ АБУ АЛИ ИБН СИНО

Ташкентский институт усовершенствования врачей, г. Ташкент, Узбекистан



Абу Али Ибн Сино (Авиценна) родился в 980 г. в селе Афшана близ Бухары. Его отец состоял на службе у бухарского эмира в должности начальника налоговой службы, и он смог дать сыну разностороннее образование.

В 1002 г. после смерти отца ученый покинул Бухару и 10 лет жил в столице Хорезмского государства Гурганже, где был создан крупный научный центр – «Мамунская академия» под руководством гениального мыслителя Абу Райхана ал-Беруни* (973 – 1048 гг.), с которым Ибн Сино связывали давние отношения. Академия Мамуна, названная в честь создавшего ее хорезмшаха Али Мамуна Ибн Мухаммада, являлась признанной сокровищницей знаний, в ее работе участвовали ведущие ученые естествоиспытатели, медики, математики, астрономы, логики, философы, историки, поэты и литературоведы. Этот период жизни Ибн Сино был наиболее плодотворным.

В дальнейшем в течение 25 лет Ибн Сино был вынужден скитаться, скрываясь от преследований султана Махмуда Газневи. Он жил в Иране, в городах Рее, Хамадане и Исфахане.

Абу Али Ибн Сино скончался на 57-м году жизни (18 июня 1037 г.) от тяжелого заболевания кишечника. Ученый был похоронен у южной стены города Хамадан, где над его гробницей был построен мавзолей. По решению Всемирного конгресса в 1954 г. останки Ибн Сино были перенесены в центр Хамадана в новый мавзолей. По идее архитектора Хушенга Сайхуна купол которого держится на 12 колоннах, олицетворяющих 12 наук, которые Абу Али Ибн Сино держал в центре своей научной деятельности и знал их в совершенстве.

Абу Али Ибн Сино много времени уделял делу врачевания, был придворным врачом у разных правителей, что приходилось сочетать и с обязанностями визиря.

Ибн Сино с высоким почтением называли аш-Шейх ар-Раис (*по-арабски* «глава ученых»). После своей смерти он оставил огромное творческое наследие, включающее 450 уникальных трудов по философии, медицине, языкознанию, логике, психологии, этике, естествознанию, астрономии, математике, химии, музыке, литературе, которое на протяжении нескольких столетий оказывало действенное влияние на развитие восточной и европейской науки и культуры.

Медицинские взгляды Ибн Сино основаны на философском подходе. Юный Авиценна прочитал «Метафизику» Аристотеля и «Комментарии к «Метафизике» виднейшего философа и врача Аль Фараби**, а прочитав другую книгу Аль Фараби «Теоретическая и практическая медицина», он увлекся медициной.

Его главный труд по медицине – «Китаб ал-Канун фит-тиб» («Канон врачебной науки»). В «Каноне», пятитомной медицинской энциклопедии, Ибн Сино обобщил медицинское наследие прошлого и результаты личного опыта по вопросам здоровья и болезней человека. Ученый создавал этот труд в течение 20 лет.

Первая книга «Канона» посвящена теории медицины, в ней представлены сведения по анатомии, физиологии, диагностике острых и хронических болезней, способах их лечения и сохранения здоровья.

Вторая книга – фармакология простых лекарственных веществ, содержит 800 названий лечебных средств (растительного, животного и минерального происхождения), способы их добывания и применения.

Третья книга включает описание отдельных болезней и методов их лечения, таких как воспаление легких и другие заболевания органов грудной полости, заболевания кишечника, болезни глаз, носа, ушей, полости рта и др.

Четвертая книга посвящена хирургии и общим болезням человеческого организма, таким как лихорадка, опухоль, язва, а также заразным болезням – оспе, кори, чуме.

Пятая книга – фармакология сложных лекарств, в которой приводятся способы их приготовления и применения.

В XII веке «Канон врачебной науки» был переведен на латинский язык и в средние века стал самым изучаемым трудом. После изобретения книгопечатания по числу изданий он соперничал с «Библией». В XV веке «Канон» издавался 16 раз, в XVI – 20 раз.

Таким образом, труд Абу Али Ибн Сино «Канон врачебной науки» являлся основным источником медицинских знаний и руководством, по которому проводилось медицинское обучение во всех старейших университетах Европы в XII-XVII веках. По «Канону» Ибн Сино учились видные ученые эпохи Возрождения Андре Везалий и Леонардо да Винчи.

В «Каноне врачебной науки» Ибн Сино рассматривает строение человеческого организма, начиная от строения и расположения (топографической анатомии) скелета, мышц, сосудов и нервов, кончая анатомо-физиологическими особенностями внутренних органов. Он подробно излагает анатомию сердца, легких и плевры.

Ученый указывал, что легкие состоят из 2-х частей – правой и левой, и что правая имеет 3 и левая – 2 доли, покрытые плеврой.

Ибн Сино излагает симптомы заболеваний дыхательной системы и указывает, что дыхание при патологии легких может быть горячим, холодным, глубоким, зловонным и др. Также подробно он охарактеризовал кашель, кровохарканье, число сердечных сокращений и частоту пульса при разных патологиях. Можно утвердительно сказать, что Ибн Сино первым установил функциональное единство кардиореспираторной системы.

В развитии и течении заболеваний органов дыхания Ибн Сино придавал определенное значение погодным условиям и временам года. Он писал: «Знай, что смена времени года производит во всяком климате какой-нибудь вид заболевания. Врачу необходимо хорошо это знать в отношении каждого климата, чтобы меры предосторожности и назначение режима были основаны на знании». «Зимой часто болеют насморками. Они начинаются с переменой осеннего воздуха (на зимний); за насморком следует воспаление легких, хрипота, боль в горле»; «Весной возбуждаются

хронические болезни»; «Осень – самое вредное время для больных бугорчаткой легких, то есть чахоточных».

Большое значение Ибн Сино придавал передаче болезней через «испорченный воздух» и допускал заразность отдельных болезней дыхательных органов.

В своем труде Ибн Сино особое внимание уделил воспалению и отеку легких, нагноительным заболеваниям легких, бронхиальной астме, плевриту, а также туберкулезу легких. Воспаление легких, или «воспалительная опухоль легкого», как указывал он, начинается внезапно и остро, наблюдается лихорадка, частое дыхание, боль в грудной клетке, кашель, учащенный пульс и одышка. Глаза больных блестящие, беспокойные, лицо одутловатое, щеки покрасневшие, кончики пальцев холодные и бледные. Общее состояние больного тяжелое.

Ибн Сино при нагноительных заболеваниях органов грудной клетки различал 2 формы: первая из них – это переход воспалительной болезни легких в нагноение, вторая – заболевание плевральной полости с гноем (эмпиема).

Ибн Сино считал, что в возникновении бронхиальной астмы большое значение имеют климат, внешняя среда и наследственность. Он описывал астму как врожденное (т.е. генетически обусловленное) заболевание: «…это прирожденное повреждение дыхания». Он описал триггеры астмы – дым, резкие запахи и прочие; клиническую картину астматического приступа – «в начале приступа наблюдается стеснение, сопровождающееся откашливанием, хрипом, задержкой остановившейся материи, ощущениями тяжести и отхаркиванием мокроты». В лечении астмы большое значение ученый придавал отхаркивающим препаратам, рекомендовал кровопускание при тяжелом приступе бронхиальной астмы.

Ибн Сино дал полное и точное описание клиники плеврита и туберкулеза. При этом он выделил 5 клинических признаков плеврита: постоянная лихорадка, боль в грудной клетке, частое малое дыхание, малый пульс и кашель. Указал и на возможность перехода плеврита в туберкулез, а также в эмпиему плевры.

Ибн Сино впервые внедрил плевральную пункцию, трахеостомию с помощью серебряной канюли и интратрахеальное введение лекарственных средств. Следует отметить, что немногим врачам известно, что Авиценна первым (1722 – 1809 гг.) применял перкуссию, которую впоследствии связывали с именем венского врача и музыканта Леопольда Ауэнбруггера (Убайдуллаев А.М., 2013).

О туберкулезе ученый писал, что это инфекционное заболевание, и больных таковых надо изолировать от остальных. Туберкулез он характеризовал как болезнь бедных. Ибн Сино описал клинику и общий вид туберкулезного больного, особо выделив наблюдающиеся у него кашель с мокротой, выраженную интоксикацию и похудение. Ибн Сино фенотип людей, предрасположенных к чахотке по сложению и облику, описал так: «…эти люди сутулые, узкогрудые, у которых лопатки почти лишены мяса, особенно сзади, и выдаются вперед… с длинной и наклоняющейся вперед шеей, горло у них иногда выдается вперед и подпрыгивает. В холодных странах эта болезнь бывает чаще… Время года, когда это заболевание учащается – осень».

Ибн Сино считал, что в лечении больных туберкулезом большое значение имеют режим, питание и лекарства. Больным туберкулезом легких с кровохарканием он назначал строгий постельный режим (в положении полулежа), в первые дни – голод, запрещал смотреть на красное. Особое внимание он уделял режиму питания больных

туберкулезом, широко рекомендовал молоко (козье, ослиное, женское), сливочное масло, яйца, фрукты и соки, при плохом аппетите – вино.

Для укрепления здоровья больных с заболеваниями органов дыхания Ибн Сино рекомендовал покой, перемену климата, массаж, различные натирания, горчичники, грязелечение и т.д. В комплексе лечения воспалительных заболеваний легких ученый применял постуральный дренаж.

Заслуживает особого внимания не потерявший своего значения и в настоящее время подход Ибн Сино к использованию дыхательных упражнений для восстановления сил, а также рекомендации специальных дыхательных упражнений при отдельных заболеваниях органов дыхания: усиление вдоха и выдоха, тембровая и звуковая гимнастика, дренажные упражнения и др.

Ему принадлежат строки:

«С гимнастикой дружи, всегда веселым будь,
И проживешь сто лет, а может быть и боле.
Микстуры, порошки – к здоровью ложный путь.
Природою лечись – в саду и в чистом поле».

Таким образом, подходы Абу Али Ибн Сино к диагностике и лечению заболеваний легких, изложенные им в далеком прошлом, и в наши дни не устарели и могут использоваться. Можно считать, что Абу Али Ибн Сино заложил основы современной пульмонологии и фтизиатрии, не говоря уже о его значительном влиянии на развитие других отраслей медицины в целом.

Можно вполне согласиться с американским ученым Г. Хавзером, который назвал Гиппократа отцом медицинского мира, а Авиценну – солнцем этого мира.

ЛИТЕРАТУРА

1. Врачи-труэнты, родившиеся в год Дракона. Авиценна. Медицинская газета 2000; №1: 3.

2. Ибн Сино Абу Али; «Канон врачебной науки» в 10 томах. Ташкент: изд. медицинской литературы им. Абу Али ибн Сино; 1995.

3. Ubaydullaev A. Role of the heritage of Avicenna in the development of sciences. В кн.: VII International scientific-practical conference “Avicenna’readings”. Bukhara: 2013. 91-92.

Поступила 23.11.2019

УДК:616.24: 616.992.282

Ливерко И.В., Фахртдинова А.Р., Иргашов А.А., Гафнер Н.В., Ражабов Х.С., Осипова С.О.[1]

МИКОТИЧЕСКОЕ ПОРАЖЕНИЕ ЛЁГКИХ

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр фтизиатрии и пульмонологии МЗ РУз., Ташкент. Узбекистан
[1]Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр эпидемиологии и инфекционных заболеваний МЗ РУз., Ташкент. Узбекистан

Возбудители микозов лёгких — микроскопические грибы (микромицеты) подразделяют на оппортунистические и контагиозные (эндемичные), вызывающие микозы у иммунокомпетентных людей и распространённые в определённых регионах. Наиболее распространёнными возбудителями микозов лёгких являются оппортунистические микромицеты *Aspergillus spp*., реже встречаются *Candida spp*.,

Cryptococcus neoformans, зигомицеты (*Rhizopus*, *Absidia*, *Mucor spp*.), гиалогифомицеты (*Fusarium*, *Acremonium*, *Paecilomyces* и *Scedosporium spp*.) и феогифомицеты (*Bipolaris spicifera*, *Cladophialophora bantiana*, *Alternaria*, *Cladosporium*, *Curvularia spp*.).

АСПЕРГИЛЛЁЗ

Аспергиллёз — наиболее распространённый из микозов лёгких. Возбудители — *Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger*, *A. terreus*, *A. nidulans* (*A. nidulellus*) и другие распространены повсеместно. *Aspergillus spp*. растут в почве, часто встречаются на строительных материалах, в системе вентиляции зданий, а также на некоторых пищевых продуктах, органических отбросах, гниющих растениях и др.

Aspergillus spp. могут вызывать различающиеся по патогенезу, клиническим проявлениям и прогнозу заболевания лёгких, которые возникают у разных контингентов больных и требуют различных диагностических и лечебных мероприятий. Клинический вариант и тяжесть заболевания определяются состоянием иммунной системы больного, а не особенностями возбудителя.

ИНВАЗИВНЫЙ АСПЕРГИЛЛЁЗ

Основными возбудителями инвазивного аспергиллёза (ИА) являются: *A. fumigatus* (60–90%), *A. flavus* (10–30%) и *A. niger* (2–15%); другие: *A. terreus*, *A. nidulans* (*A. nidulellus* и пр.) — встречаются реже. Частота ИА в экономически развитых странах составляет 12–34 случаев на 1 млн. населения в год.

Инфицирование обычно происходит в результате вдыхания конидий *Aspergillus spp*.; другие пути инфицирования (пищевой, травматическая имплантация возбудителя, контактный — при ожогах) имеют меньшее значение. От человека к человеку любые формы аспергиллёза не передаются.

Наиболее часто ИА развивается у больных острым лейкозом во время цитостатической терапии, у реципиентов аллотрансплантатов костного мозга при развитии реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) и цитомегаловирусной инфекции, у пациентов с хронической гранулематозной болезнью (ХГБ), а также у пациентов, длительно получающих ГКС и иммуносупрессоры. В последние годы отмечено увеличение частоты ИА у больных без типичных факторов риска, например в хирургических и терапевтических отделениях реанимации и интенсивной терапии. Вспышки внутрибольничного ИА у иммунокомпетентных больных могут быть связаны с высокой концентрацией конидий *Aspergillus spp*. в воздухе при проведении ремонта, поражении этими грибами системы вентиляции, водоснабжения и др.

Продолжительность инкубационного периода не определена. У многих больных до появления клинических признаков ИА выявляют поверхностную колонизацию *Aspergillus spp*. дыхательных путей.

Наиболее частыми клиническими признаками ИА являются рефрактерное к антибиотикам широкого спектра повышение температуры тела более 38 °С длительностью более 96 ч, непродуктивный кашель, боли в грудной клетке, кровохарканье и одышка. У 10–35% больных повышения температуры тела не отмечают. Иногда проявления ИА напоминают признаки тромбоза ветвей лёгочной артерии: внезапно возникшие боли в груди и выраженная одышка. У больных с выраженной иммуносупрессией типичные проявления локального и системного воспаления могут отсутствовать даже при угрожающей жизни инфекции. Нередко единственным проявлением заболевания служат изменения на рентгенограмме или КТ лёгких (рис.1).

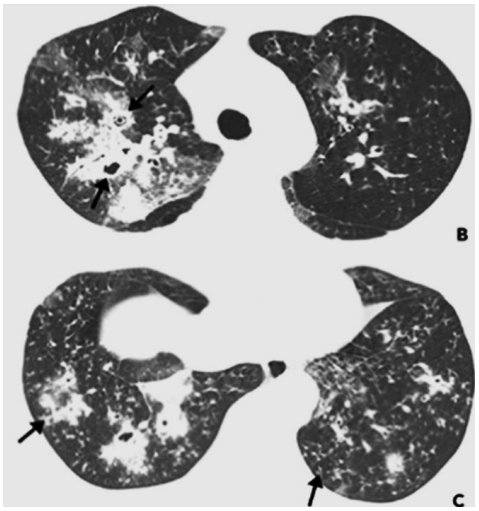
A  

Рис.1. *Airway-invasive aspergillosis*. А.Рентгенограмма. Множественные фокусные тени с двух сторон на фоне усиленного рисунка. В и С. Компьютерные томограммы. Узелковые и фокусные тени с распадом, понижение прозрачности по типу «матового стекла», паренхиматозные уплотнения, «симптом распускающегося дерева».

Основной метод выявления очагов поражения — КТ, микробиологического подтверждения диагноза — микроскопия и посев респираторных субстратов, серологической диагностики — определение галактоманнана в сыворотке крови.

Следует подчеркнуть, что у иммуноскомпрометированных больных выраженность симптомов не отражает тяжести заболевания, поэтому у пациентов с факторами риска обязательны раннее выявление клинических признаков и незамедлительные диагностические мероприятия.

Методы диагностики:

- КТ или рентгенография лёгких, придаточных пазух носа;
- при наличии неврологической симптоматики — КТ или МРТ головного мозга (или других органов при выявлении симптомов диссеминации);
- определение антигена *Aspergillus* (галактоманнана) в сыворотке крови;
- бронхоскопия, БАЛ, биопсия очагов поражения;
- микроскопия и посев БАЛ, мокроты, отделяемого из носа, биопсийного материала.

КТВР является основным методом радиологической диагностики ИА лёгких. В отличие от КТ результаты рентгенографии лёгких при ИА обычно неспецифичны, раннее выявление признаков заболевания с помощью этого метода часто невозможно. Установлено, что систематическое применение КТ у больных с высоким риском развития ИА достоверно снижает общую и атрибутивную летальность. При наличии факторов риска и предполагаемых клинических признаков у иммуноскомпрометированного больного показано проведение КТВР в течение первых 24 ч.

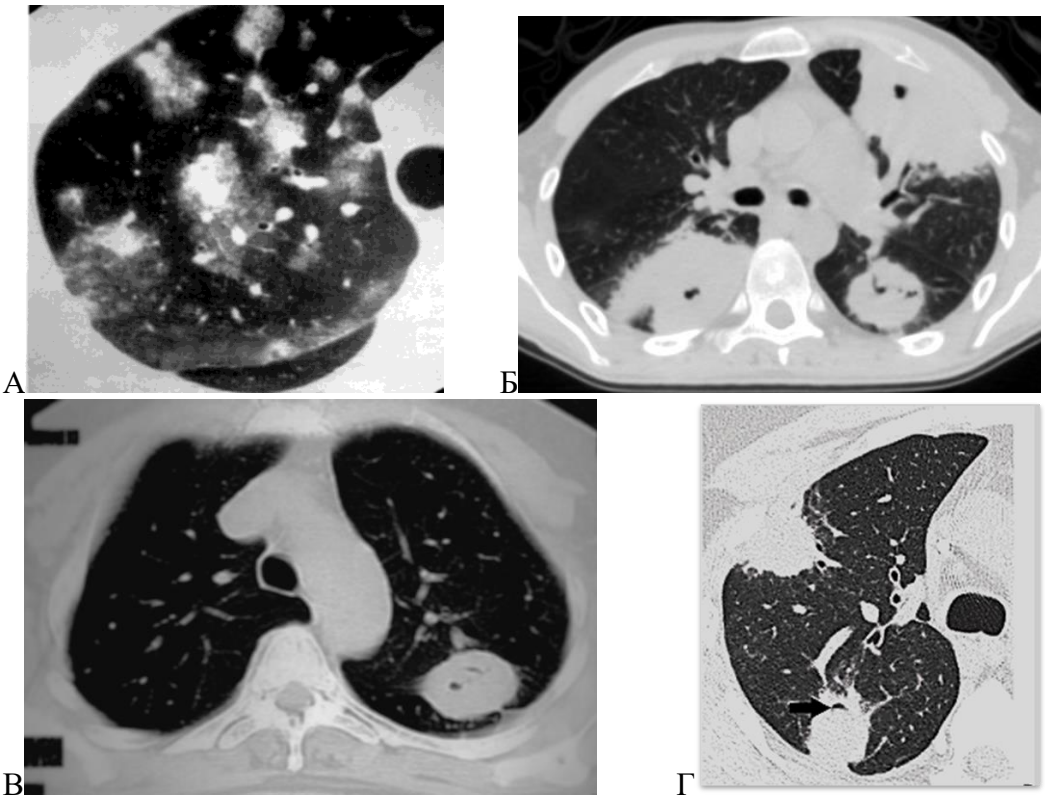


Рис.2. *Airway-invasive aspergillosis*. Компьютерные томограммы (пояснение в тексте).

Ранними КТ-признаками ИА лёгких являются мелкие (<2 см), связанные с сосудами округлые очаги, обычно расположенные субплеврально, изменения по типу «матового стекла», симптом «ореола» (рис.2,А), а также уплотнения треугольной формы, примыкающие основанием к плевре (рис.2,Б). По мере прогрессирования заболевания при КТ лёгких определяют поздние признаки: очаги деструкции, а также полости с содержимым и прослойкой воздуха (симптом «полумесяца», или «погремушки») (рис.2,В,Г). Признаки плеврита обычно выявляют редко.

Симптом «ореола», характерный признак ИА, является изображением зоны кровоизлияния вокруг очага микотического поражения лёгких. Симптом «ореола» обычно возникает в течение первых 3–7 дней ИА у больных с агранулоцитозом. Следует отметить, что симптом «ореола» нельзя расценивать как патогномоничный признак ИА: он описан при поражениях лёгких, вызванных другими микотическими (*Fusarium, Pseudallescheria spp*., зигомицеты) или бактериальными (*Pseudomonas spp*.) патогенами.

Симптом «полумесяца», или «погремушки», свидетельствует об образовании полости в лёгких. У гематологических пациентов этот симптом обычно выявляют после завершения периода нейтропении. Симптом «полумесяца» также не является патогномоничным, но у больных с нейтропенией он с высокой вероятностью свидетельствует об ИА.

Кроме того, следует учитывать динамику КТ-признаков ИА. Наиболее характерный признак — симптом «ореола» обычно выявляют на первой неделе заболевания, «неспецифические» изменения — на второй, симптом «полумесяца» — на третьей.

Важным методом ранней диагностики ИА является определение антигена *Aspergillus* (галактоманнана) в сыворотке крови. Чувствительность и специфичность

теста *Platelia Aspergillus* составляют 70–90%. Диагностическая эффективность определения галактоманнана в сыворотке крови повышается при проведении скрининга 2–3 раза в неделю во время высокого риска развития ИА. При этом у большинства больных галактоманнан методом *Platelia Aspergillus* выявляют на 4–8 дней раньше первых клинических и рентгенографических признаков заболевания. Определение специфических антител в сыворотке крови для диагностики острого ИА не применяют в связи с нарушением их продукции у данной категории больных.

Характерный признак ИА — выявление при микроскопии мокроты, БАЛ и биопсийного материала септированного мицелия, ветвящегося под углом 45°. Однако частота обнаружения *Aspergillus spp*. при микроскопии и посеве БАЛ у больных с доказанным ИА лёгких составляет около 50%, а проведение инвазивных процедур у большинства таких пациентов невозможно, поэтому отрицательный результат микологического исследования мокроты и БАЛ не исключает наличия у больного ИА. Идентификация вида возбудителя ИА имеет клиническое значение в связи с их различной чувствительностью к антимикотикам.

При гистологическом исследовании материала обнаруживают некротизированные абсцессы и инфаркты. *Aspergillus spp*. в тканях относительно хорошо окрашиваются гематоксилином и эозином. Гифы *Aspergillus spp*., 2–3 мкм в диаметре, разрастаются радиально от центрального фокуса в виде «кустарника». Характерно дихотомическое ветвление под углом 45°.

Диагноз устанавливают при наличии факторов риска, клинических и радиологических признаков инвазивного микоза лёгких в сочетании с выявлением антигена *Aspergillus* (галактоманнана) в сыворотке крови или *Aspergillus spp*. при микроскопии, гистологическом исследовании и/или посеве материала из очагов поражения, мокроты, БАЛ.

Комплекс лечебных мер включает антифунгальную терапию (АФТ), устранение или уменьшение выраженности факторов риска и хирургическое удаление поражённых тканей. При выявлении диагностических признаков ИА лечение должно быть начато незамедлительно. Кроме лечения установленного заболевания возможно назначение эмпирической АФТ (в ситуациях, когда имеется высокий риск ИА, есть предполагаемые клинические признаки, но лабораторное подтверждение отсутствует) или превентивной АФТ (когда высок риск ИА, есть предполагаемые лабораторные, но нет клинических признаков).

Возбудители ИА чувствительны к вориконазолу, позаконазолу, итраконазолу, амфотерицину В и каспофунгину, резистентны к флуконазолу и кетоконазолу. Вторичная резистентность развивается редко, описана при длительном применении итраконазола.

Препаратом выбора для лечения ИА является вориконазол внутривенно в дозе 6 мг/кг каждые 12 ч в первый день, затем внутривенно по 4 мг/кг каждые 12 ч, а после стабилизации состояния больного — внутрь по 200 мг/сут (при массе тела <40 кг) или по 400 мг/сут (при массе тела >40 кг).

Альтернативные препараты:

- каспофунгин по 70 мг в первый день, затем по 50 мг/сут;
- позаконазол по 800 мг/сут;
- липидный комплекс амфотерицина В по 3–5 мг/кг в сут;

- комбинированная терапия — каспофунгин в сочетании с вориконазолом или липидным амфотерицином В;

- амфотерицин В по 1,0–1,5 мг/кг в сут;

- итраконазол по 600 мг/сут — 4 дня, затем по 400 мг/сут — у клинически стабильных больных.

Оценку эффекта антифунгальной терапии, если не отмечено быстрого ухудшения состояния, следует проводить на 4–7-е сутки. При неэффективности начального лечения применяют альтернативные препараты или комбинации антимикотиков с разными механизмами действия (каспофунгин и вориконазол или каспофунгин и липидный амфотерицин В).

Амфотерицин В отличается низкой эффективностью и высокой токсичностью, поэтому его применяют преимущественно по экономическим причинам. Амфотерицин В не рекомендуют больным с нарушением функций почек и пациентам, получающим нефротоксичные препараты (циклоспорин А и др.).

Итраконазол обычно назначают при стабилизации состояния больного после начального применения вориконазола, амфотерицина В или каспофунгина. В связи с вариабельной биодоступностью капсул рекомендуют пероральный приём раствора итраконазола. Кроме того, итраконазол назначают при стабильном состоянии больного и отсутствии предикторов летального исхода ИА.

Антифунгальную терапию продолжают до исчезновения клинических признаков заболевания, эрадикации возбудителя из очага инфекции, купирования или стабилизации радиологических признаков, а также до завершения периода нейтропении. Средняя продолжительность лечения до стабилизации состояния больного составляет 20 дней, обычно антифунгальную терапию продолжают не менее 3 мес. Однако у больных с сохраняющейся иммуносупрессией необходимо более длительное лечение.

Устранение или снижение выраженности факторов риска достигается успешным лечением основного заболевания, коррекцией нейтропении, а также отменой или снижением дозы ГКС или иммуносупрессоров.

Основным показанием к резекции поражённого участка лёгкого является высокий риск лёгочного кровотечения (выраженное кровохарканье, расположение очагов поражения вблизи крупных сосудов). Массивное лёгочное кровотечение является непосредственной причиной летального исхода у 10–15% больных ИА. Основной причиной лёгочных кровотечений при ИА считают связанное с ангиотропизмом *Aspergillus spp*. поражение сосудов. Лёгочные кровотечения обычно возникают после завершения периода нейтропении, когда выделяемые гранулоцитами протеолитические ферменты способствуют деструкции тканей в очагах ИА. Во время и после хирургического вмешательства необходимо продолжать применение антимикотиков.

Эмпирическую АФТ проводят у больных с высоким риском развития ИА и предполагаемыми его клиническими признаками до получения лабораторного подтверждения диагноза. В настоящее время установлена эффективность эмпирической АФТ у пациентов с рефрактерной к антибиотикам фебрильной нейтропенией. Показанием к проведению эмпирической АФТ является сочетание агранулоцитоза (количество палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофильных гранулоцитов в периферической крови $<0{,}5\times10^9$/л) и рефрактерной к адекватной терапии антибиотиками широкого спектра действия лихорадки неясной этиологии

продолжительностью более 4 сут. Препаратом выбора для эмпирической АФТ при фебрильной нейтропении является каспофунгин по 70 мг в первый день, затем по 50 мг/сут. Продолжительность эмпирической АФТ должна составлять не менее 7 дней после нормализации температуры тела, а также до завершения периода нейтропении (когда уровень нейтрофилов составит более $1{,}0\times10^9$/л).

Превентивную АФТ проводят у больных с высоким риском развития ИА при выявлении предполагаемых лабораторных и инструментальных признаков (например, аспергиллёзного антигена в сыворотке крови и симптома «ореола» на КТ лёгких) еще до появления клинических признаков (лихорадка, кашель и пр.). Несмотря на то, что превентивную АФТ активно применяют в различных центрах, её эффективность не доказана в контролируемых исследованиях. Обычно используют применяемые схемы лечения ИА. Превентивную АФТ продолжают до исчезновения лабораторных и инструментальных признаков ИА, а также до тех пор, пока не завершится период высокого риска развития аспергиллёза, например агранулоцитоза.

Без лечения ИА практически всегда заканчивается летальным исходом в течение 1–4 недель после начала заболевания. При проведении лечения летальность в настоящее время составляет 30–50%. Более 80% связанных с ИА летальных исходов возникают в течение 3 месяцев после начала заболевания. Летальность зависит от «фонового» заболевания или состояния (неконтролируемый острый лейкоз и др.), а также распространённости или локализации заболевания (диссеминация, поражение ЦНС). Кроме того, прогностически неблагоприятным является применение высоких доз ГКС перед выявлением ИА, а также сохранение иммуносупрессии и нейтропении после начала лечения.

В настоящее время установлена эффективность первичной антифунгальной профилактики лишь для некоторых категорий больных с высоким риском развития ИА: для пациентов с длительной нейтропенией, для реципиентов аллотрансплантата костного мозга и трансплантатов лёгких, а также больных ХГБ. Для других категорий пациентов эффективные методы первичной антифунгальной профилактики ИА не разработаны. У гематологических пациентов препаратом выбора является позаконазол по 600 мг/сут, у реципиентов трансплантатов лёгких — вориконазол, у больных ХГБ — итраконазол.

Основными методами, предотвращающими развитие рецидива ИА при продолжении цитостатической или иммуносупрессивной терапии, сохранении выраженной иммуносупрессии, являются применение антимикотиков и хирургическое удаление очагов поражения. У гематологических и онкологических больных профилактику рецидива следует проводить после достижения ремиссии при каждом последующем курсе цитостатической терапии, приводящей к нейтропении или выраженной иммуносупрессии. В периоде высокого риска целесообразно проводить регулярное, 2 раза в нед, определение галактоманнана в сыворотке крови. При положительном тесте проводят полное обследование, в том числе КТ лёгких с последующей модификацией антифунгальной терапии.

ХРОНИЧЕСКИЙ НЕКРОТИЗИРУЮЩИЙ АСПЕРГИЛЛЁЗ ЛЁГКИХ

Хронический некротизирующий аспергиллёз лёгких (ХНАЛ) — относительно редкое заболевание, составляющее примерно 5% всех случаев аспергиллёза лёгких. Возбудитель — *A. fumigatus*, реже — *A. flavus, A. terreus* и др. Факторы риска — СПИД, хроническая гранулематозная болезнь, сахарный диабет, алкоголизм, применение ГК

при ХОБЛ, повышенное количество конидий *Aspergillus spp*. в окружающей среде. ХНАЛ развивается преимущественно у больных с «умеренными» нарушениями функции фагоцитов и Т-клеток, возможно, его возникновение у иммунокомпетентных людей. Кроме того, развитие ХНАЛ возможно на фоне других инфекционных заболеваний, например туберкулёза. ХНАЛ обычно возникает у людей среднего возраста, мужчины болеют чаще женщин.

Симптомы характерны, но неспецифичны. Обычно развивается хронический продуктивный кашель, нередко с умеренным или минимальным кровохарканьем. Фебрильное повышение температуры тела не характерно, может быть субфебрилитет. Обычно развиваются общая слабость и снижение массы тела. Наиболее часто болезнь протекает хронически с периодическими обострениями и прогрессирующим нарушением функций лёгких вследствие развития фиброза. Осложнениями являются распространение процесса с поражением плевры, рёбер, позвонков и т.д., а также лёгочное кровотечение, требующее хирургического вмешательства. При нарастании иммуносупрессии возможно быстрое прогрессирование заболевания с развитием типичного ИА лёгких, гематогенной диссеминации с поражением головного мозга и внутренних органов.

Методы диагностики:

- КТ или рентгенография лёгких;
- бронхоскопия, БАЛ, биопсия очагов поражения;
- микроскопия и посев БАЛ, мокроты, биопсийного материала;
- определение специфического IgG к *Aspergillus* в сыворотке крови.

Критерии диагностики: хроническое (более 1 месяца) течение заболевания, наличие КТ или рентгенографических признаков хронического некротизирующего аспергиллёза лёгких, характерные изменения при бронхоскопии, выявление мицелия *Aspergillus spp*. в окрашенных мазках и/или признаков инвазивного роста грибов в биопсийном материале, или выделение *Aspergillus spp*. при посеве биопсийного материала, БАЛ, мокроты, или выявление специфического IgG к *Aspergillus* в сыворотке крови.

На рентгенограмме лёгких почти всегда выявляют полости, окружённые зоной воспаления. Чаще поражаются верхние доли. Зона воспаления может быть распространённой и занимать долю или всё лёгкое. Эти признаки изменяются относительно медленно. В отличие от обычной аспергилломы, утолщение плевры не характерно, но возможно развитие специфического плеврита. Выявление связанных с сосудами узелковых образований может свидетельствовать о гематогенной диссеминации процесса.

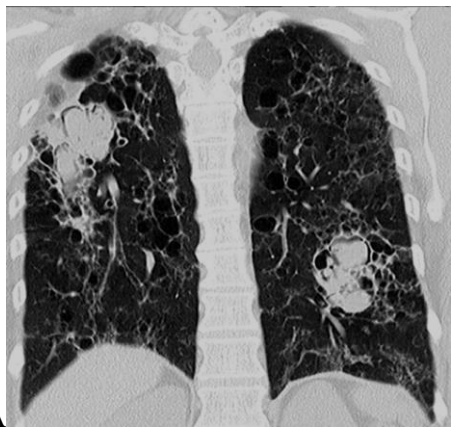
А  Б 

Рис.3. Хронический некротизирующий аспергиллез. Компьютерные томограммы, А и Б. Комплекс полостей с двух сторон, содержащих патологические образования округлой формы и однородной структуры, мицетомы, окруженные зоной воспаления.

Для ХГБ наличие полостей не характерно: чаще выявляют двусторонние очаги поражения, нередко с вовлечением в процесс костей и мягких тканей лёгочной стенки. Применение КТ позволяет обнаружить изменения, не определяемые на рентгенограмме. При КТ обычно выявляют комплекс полостей, содержащих аспергилломы, окруженный зоной воспаления (рис.3).

Чувствительность определения специфического IgG к *Aspergillus* в сыворотке крови у больных ХНАЛ составляет около 90%. Содержание общего IgE может быть умеренно повышено (200–2000 Ед/л), иногда определяют специфический IgE.

При гистологическом исследовании биоптата из каверны или зоны воспаления определяют признаки хронического воспаления. Основное назначение биопсии очага поражения при ХНАЛ — исключение новообразования лёгких, туберкулёза и др. Отсутствие гиф *Aspergillus* в биоптате из очага поражения не исключает диагноза ХНАЛ при наличии других критериев диагностики.

Дифференциальную диагностику проводят с аспергилломой, новообразованиями, абсцедирующей бактериальной пневмонией, а также туберкулёзом лёгких, микобактериозами. Важными признаками, отличающими ХНАЛ от аспергилломы, являются наличие множественных полостей, увеличение размеров полостей, появление признаков воспаления окружающей лёгочной ткани, вовлечение в процесс плевры или грудной клетки.

С учётом хронического рецидивирующего течения заболевания необходимо длительное, повторное применение противогрибковых препаратов. Наиболее часто применяют вориконазол, раствор итраконазола для приёма внутрь или амфотерицин В, но длительное использование последнего часто невозможно из-за нефротоксичности. Основным показанием к хирургическому лечению является высокий риск лёгочного кровотечения, реже — наличие одиночного очага, рефрактерного к антифунгальной терапии. Во время и после хирургического вмешательства необходимо продолжать применение антимикотиков. Коррекция иммунного дефекта обычно достигается успешным лечением основного заболевания. Описаны единичные случаи успешного длительного (6–12 мес.) применения γ-интерферона.

Препараты выбора:

• вориконазол внутривенно по 6 мг/кг каждые 12 ч в первый день, затем внутривенно по 4 мг/кг каждые 12 ч или перорально по 200 мг/сут (масса тела <40 кг)

или по 400 мг/сут (масса тела >40 кг) в течение 3–6 мес. с повторными курсами лечения в дальнейшем;

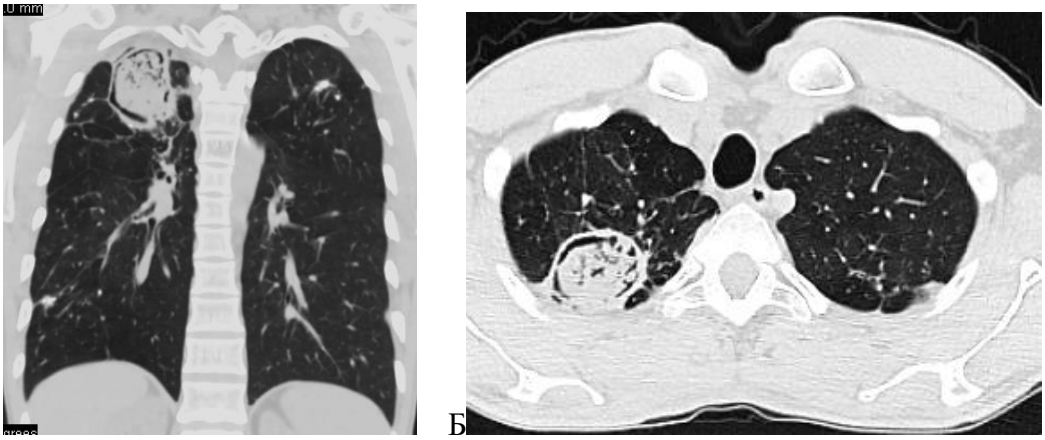
• раствор итраконазола для приёма внутрь по 400 мг/сут в течение 3–6 мес. с повторными курсами лечения в дальнейшем.

Альтернативный препарат — амфотерицин В по 0,6–1,0 мг/кг до суммарной дозы 1,5–2,5 г с повторными курсами лечения в дальнейшем.

АСПЕРГИЛЛОМА

Аспергиллома, или «грибной шар», представляет собой массу мицелия *Aspergillus spp*., разрастающегося в ранее возникших полостях лёгких (например, вследствие туберкулёза, опухоли и др.). Аспергиллома может возникать не только в лёгких, но и в придаточных пазухах носа.

Возбудитель — *Aspergillus fumigatus*, реже *A. flavus*. Очень редко полости лёгких и придаточных пазух носа заполняются другими микромицетами, например, *S. apiospermum* или зигомицетами, а также некоторыми бактериями, например, *Actinomyces spp*. Туберкулёз является причиной образования полости при аспергилломе в 40–70% случаев; деструктивная пневмония — в 10–20%; буллёзная эмфизема — в 10–20%; бронхоэктазы — в 5–10%; опухоли — в 3–7% случаев. Вероятность развития аспергилломы в каверне размером не менее 2 см составляет 15–20%. Аспергиллома чаще возникает в возрасте от 40 до 70 лет, у мужчин чаще, чем у женщин.



А Б

Рис.4. Аспергиллома. Компьютерные томограммы, А и Б. В полости фиброзной каверны в верхней доле справа патологическое образование округлой формы, аспергиллома с серповидным просветлением. Вокруг плотные очаги.

Вначале аспергиллома обычно протекает бессимптомно, но по мере прогрессирования пациентов начинает беспокоить кашель, у части больных возникают кровохарканье, субфебрилитет. При вторичном бактериальном инфицировании поражённой грибами полости могут развиваться признаки острого воспаления. В большинстве случаев аспергиллома возникает в верхней доле правого лёгкого (50–75%), реже — в верхней доле левого лёгкого (20–30%). Приблизительно у 10% больных признаки аспергилломы проходят спонтанно, без лечения. У большинства больных, по крайней мере 1 раз в течение заболевания, возникает эпизод кровохарканья, у 20% — лёгочное кровотечение. Осложнениями аспергилломы являются лёгочное кровотечение и инвазивный рост *Aspergillus spp*. с развитием ХНАЛ или специфического плеврита. Риск развития хронического некротизирующего аспергиллёза повышен при иммуносупрессии (СПИД, длительное применение системных ГК и др.), выраженной

патологии лёгких и множественных аспергилломах. При СПИДе аспергиллома часто осложняется развитием ХНАЛ или ИА.

Критерии диагностики: КТ или рентгенографические признаки аспергилломы в сочетании с выявлением специфического IgG к *Aspergillus* в сыворотке крови. При рентгенографии или КТ лёгких выявляют полость, заполненную содержимым (рис.4), смещающимся при перемене положения тела (симптом «погремушки»), с характерной прослойкой воздуха (симптом «серпа»). В ходе обследования необходимо исключить наличие признаков инвазивного поражения лёгких. Выявление специфических IgG к *Aspergillus* в сыворотке крови (у 90% больных) и *Aspergillus spp*. при микроскопии и посеве мокроты и БАЛ (у 50%) помогает провести дифференциальную диагностику с новообразованием, туберкулёзом, гематомой и бактериальным абсцессом. Определение вида *Aspergillus spp*. играет роль при назначении антимикотиков.

Лечение проводят при развитии или высоком риске осложнений (повторное кровохарканье, лёгочное кровотечение, иммуносупрессия и др.), при бессимптомной аспергилломе показано наблюдение. Основным методом лечения является хирургическое удаление поражённого участка лёгкого. Чтобы уменьшить вероятность инфицирования тканей, до и после оперативного лечения проводят АФТ итраконазолом или амфотерицином В. Хирургическому лечению могут препятствовать тяжесть состояния больного, выраженная дыхательная недостаточность, а также множественные аспергилломы. Частота осложнений (кровотечение и др.) при оперативном лечении может достигать 5–20%. Альтернативными методами лечения являются длительное применение итраконазола и многократное внутриполостное введение амфотерицина В.

Выбор противогрибкового препарата:

- до и после удаления аспергилломы (7–14 сут) — вориконазол внутривенно по 6 мг/кг каждые 12 ч в первый день, затем внутривенно по 4 мг/кг каждые 12 ч или внутрь по 200 мг/сут (масса тела <40 кг) или по 400 мг/сут (масса тела >40 кг); раствор итраконазола для приёма внутрь по 400 мг/сут или амфотерицин В по 0,5–0,7 мг/кг в сут;
- итраконазол по 200–400 мг/сут в течение 3–6 мес;
- вориконазол внутривенно по 6 мг/кг каждые 12 ч в первый день, затем внутривенно по 4 мг/кг каждые 12 ч или перорально по 200 мг/сут (масса тела <40 кг) или по 400 мг/сут (масса тела >40 кг) в течение 3–6 мес с повторными курсами лечения в дальнейшем;
- внутриполостное введение амфотерицина В по 10–20 мг в 10–20 мл дистиллированной воды, 10–15 процедур.

АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ БРОНХОЛЁГОЧНЫЙ АСПЕРГИЛЛЁЗ

Аллергический бронхолёгочный аспергиллёз (АБЛА) характеризуется развитием реакции гиперчувствительности I типа при колонизации дыхательных путей *Aspergillus spp*. Инвазивного поражения тканей лёгких при АБЛА не происходит. Частота АБЛА у больных бронхиальной астмой составляет 1–5%, у больных муковисцидозом — 5–14%.

Возбудители — *Aspergillus fumigatus, A. clavatus,* реже — другие *Aspergillus spp*. Возникновению АБЛА способствуют врождённая предрасположенность, для которой характерно повышение количества и/или активности специфических Th2 $CD4^+$-клеток, а также присутствие повышенного количества антигенов *Aspergillus spp*. во вдыхаемом воздухе и дыхательных путях. В бронхах возникают мукоидные пробки, содержащие

Aspergillus spp., что способствует развитию бронхоэктазов и эозинофильных инфильтратов. Хроническое воспаление приводит к возникновению проксимальных бронхоэктазов и фиброза лёгких.

Заболевание обычно протекает хронически с периодическими обострениями бронхообструктивного синдрома и/или возникновением эозинофильных инфильтратов. Основными признаками обострения АБЛА являются приступы удушья, повышение температуры тела, боли в грудной клетке и кашель с мокротой, содержащей коричневые включения и слизистые пробки. При рентгенографии выявляют «летучие» инфильтраты в лёгких, при микроскопии мокроты — мицелий или другие элементы грибов *Aspergillus*.

Выделяют 5 стадий АБЛА (острая, ремиссия, обострение, ГК-зависимая БА, фиброз). Следует отметить, что данная классификация применима преимущественно к пациентам, у которых АБЛА развился на фоне БА. У больных муковисцидозом АБЛА нередко протекает как медленно прогрессирующее заболевание, указанные стадии обычно выделить не удаётся. При длительном течении АБЛА развивается зависимость от системных ГК, формируются проксимальные бронхоэктазы и фиброз лёгких, приводящие к дыхательной недостаточности.

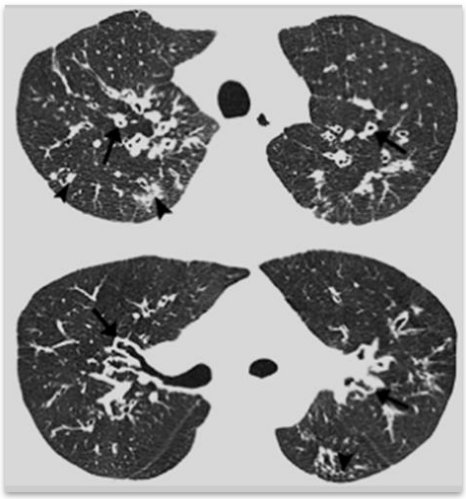
А  Б 

Рис.5. Аллергический аспергиллез. А, рентгенограмма. Б, компьютерные томограммы.

Для постановки диагноза необходимо комплексное специализированное обследование. Характер и выраженность признаков АБЛА зависят от стадии процесса и «фонового» заболевания. Основными рентгенологическими признаками ранних стадий АБЛА являются двусторонние инфильтраты, исчезающие после применения системных ГК; признаки хронического перибронхиального воспаления и мукоидных пробок (симптом «кольца»). Позднее выявляют двусторонние, проксимальные, чаще верхнедолевые бронхоэктазы (рис.5), фиброз и утолщение плевры. КТ — более чувствительный метод выявления указанных признаков, чем рентгенография.

При исследовании ФВД в ранних стадиях АБЛА обычно выявляют признаки бронхиальной обструкции, по мере прогрессирования заболевания — сочетание обструктивных и рестриктивных нарушений.

Микроскопия и посев мокроты позволяют выявить *Aspergillus spp.*, что свидетельствует о микотической колонизации дыхательных путей.

Эозинофилию крови более $0{,}4\times10^9$/л выявляют в острой стадии и при обострении заболевания, а во время ремиссии и в стадии фиброза количество эозинофилов может быть нормальным.

Для АБЛА характерно значительное увеличение уровня общего IgE в сыворотке крови, обычно более 1000 мкг/л. Во время ремиссии в поздних стадиях содержание общего IgE в сыворотке крови снижается, хотя остаётся выше нормальных показателей. Повышение уровня общего IgE — ранний признак обострения АБЛА, который возникает до клинических проявлений заболевания. Специфические IgE и IgG к *Aspergillus* выявляют при дебюте или обострении заболевания. Кожная проба с антигеном *Aspergillus* отличается высокой диагностической чувствительностью, но низкой специфичностью. Положительные результаты кожной пробы нередко выявляют у больных муковисцидозом или БА без АБЛА.

Кроме указанных диагностических мероприятий необходимо обследовать жилые и производственные помещения, чтобы исключить контаминацию грибами рода *Aspergillus*.

Поскольку патогномоничных признаков АБЛА нет, диагноз устанавливают при наличии у больного в момент обследования или в анамнезе не менее 6 из приведённых ниже критериев диагностики:

- бронхообструктивный синдром;
- «летучие» инфильтраты на рентгенограмме или КТ лёгких;
- проксимальные бронхоэктазы;
- увеличение абсолютного количества эозинофилов в крови более $0{,}4\times10^9$/л;
- увеличение концентрации общего IgE в сыворотке крови более 1000 мкг/л;
- выявление специфического IgE к *Aspergillus* в сыворотке крови;
- выявление специфического IgG к *Aspergillus* в сыворотке крови;
- положительная кожная проба с антигеном *Aspergillus*.

В острой стадии АБЛА основой лечения является применение системных ГК. Для купирования бронхообструктивного синдрома и эозинофильных инфильтратов в лёгких преднизолон назначают по 0,5–2,0 мг/кг в сут. в течение 7–14 дней. Критериями эффективности служат купирование клинических признаков, исчезновение эозинофильных инфильтратов в лёгких и снижение уровня общего IgE в сыворотке крови. После достижения эффекта дозу препарата снижают и продолжают его применение через день в течение 3–6 мес.

Во время ремиссии больные в специфической терапии обычно не нуждаются. При рецидиве вновь применяют преднизолон, после снижения активности АБЛА назначают итраконазол по 200–400 мг/сут в течение 2–4 мес. Кроме рецидива АБЛА показаниями к назначению итраконазола являются зависимость от ГК, их недостаточная эффективность и выраженные нежелательные эффекты. В контролируемых исследованиях было показано, что применение итраконазола у таких больных позволяет достоверно уменьшить применение системных ГК, приводит к улучшению функции внешнего дыхания и уменьшению частоты рецидивов АБЛА. При использовании итраконазола необходимо мониторировать показатели функции печени.

Применение ингаляционных ГКС и бронходилататоров позволяет уменьшить дозу системных ГК, особенно у больных с частыми обострениями. Эффективность применения системных и ингаляционных ГК, итраконазола для предотвращения фиброза лёгких не определена.

Удаление *Aspergillus spp*. из жилых и производственных помещений позволяет уменьшить антигенную нагрузку и снизить вероятность рецидива заболевания.

ИНВАЗИВНЫЙ КАНДИДОЗ ЛЁГКИХ

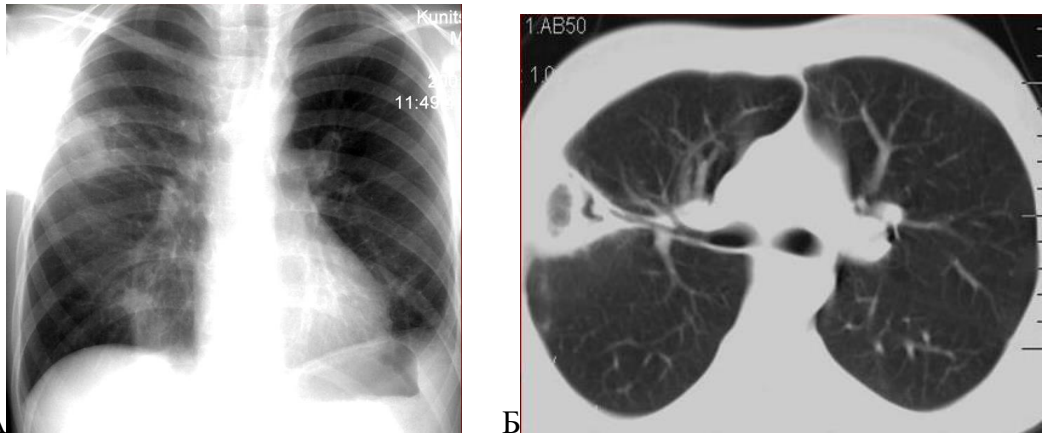
Инвазивный кандидоз лёгких (ИКЛ, кандидозная пневмония) встречается относительно редко и составляет приблизительно 5–15% всех случаев инвазивного кандидоза. Он может быть первичным, например, образовавшимся при аспирации возбудителя в лёгкие, или вторичным, возникшим в результате гематогенной диссеминации *Candida spp*. из другого источника.

ИКЛ развивается преимущественно у больных с длительной нейтропенией; другими факторами риска являются длительное пребывание в хирургическом ОИТ, распространённая (два локуса и более) поверхностная колонизация *Candida spp*., наличие центрального венозного катетера, тяжёлое состояние больного, перфорация или хирургическое лечение желудочно-кишечного тракта, инфицированный панкреонекроз, полное парентеральное питание, применение ГК или иммуносупрессоров, искусственная вентиляция лёгких, гемодиализ, повторные гемотрансфузии, сахарный диабет.

Основными возбудителями кандидозной пневмонии являются *C. albicans, C. tropicalis, C. parapsilosis, C. glabrata* и *C. krusei*. Значительно реже выявляют *C. lusitaniae, C. guilliermondii, C. rugosa* и др. Многие *Candida spp*. являются обитателями организма человека. Они выявляются при посевах со слизистой оболочки полости рта и желудочно-кишечного тракта у 30–50% здоровых людей, поэтому важно различать кандидоз и поверхностную колонизацию слизистых оболочек или кожи.

Клинические признаки ИКЛ (повышение температуры тела, непродуктивный кашель, одышка и боль в груди) неспецифичны и не позволяют отличить кандидозную пневмонию от бактериальной или другой микотической.

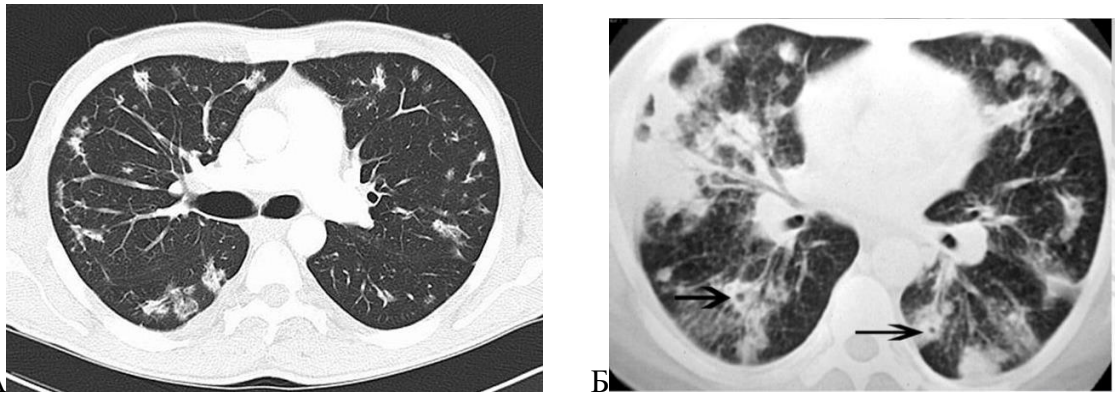
Выявление *Candida spp*. при микроскопии и посеве мокроты или БАЛ обычно свидетельствует о поверхностной колонизации бронхов или глотки и не является критерием диагностики ИКЛ (вместе с тем многофокусная поверхностная колонизация является фактором риска развития ИКЛ). Биопсия лёгкого может быть затруднена в связи с высоким риском кровотечения.



А Б

Рис.6. Инвазивный кандидоз у больного с лимфомой. А, рентгенограмма. Б, компьютерная томография. Субплеврально расположенные треугольной формы фокусы неоднородной структуры.

Диагноз обычно устанавливают при наличии КТ или рентгенографических признаков инвазивного микоза лёгких у больных с кандидемией или острым диссеминированным кандидозом. Основными радиологическими признаками ИКЛ являются двусторонние фокусы с нечёткими контурами однородной или неоднородной структуры — 40% (рис.6), наличие интерстициальных изменений — 55%, экссудативный плеврит — 25%, реже — диффузное мелкоочаговое поражение лёгких (рис.7) и образование полостей.



А Б

Рис.7. Инвазивный кандидоз у больного с лимфолейкозом, диссеминированная форма. А, Б, компьютерные томограммы. Множественные очаговые и фокусные тени хаотично расположеннве с двух сторон, неоднородной структуры.

Методы диагностики:

- КТ или рентгенография лёгких;
- биопсия очагов поражения (чрезбронхиальная, трансторакальная, открытая);
- микроскопия биопсийного материала, БАЛ с обработкой калькофлюором белым;
- посев биопсийного материала, крови, дистального фрагмента катетера, БАЛ;
- обязательна идентификация вида выявленного возбудителя;
- гистологическое исследование биопсийного материала;
- обследование больного для выявления источника инфекции и других очагов диссеминации.

Критерии диагностики: выявление *Candida spp*. при гистологическом исследовании и/или посеве биоптата лёгкого или признаки кандидемии, острого диссеминированного кандидоза в сочетании с КТ или рентгенографическими признаками микоза лёгких.

Важным условием успешного лечения ИКЛ является идентификация возбудителя. Вид *Candida spp*. весьма чётко коррелирует с чувствительностью к антимикотикам (табл. 1). Вторичная устойчивость *Candida spp*. к антимикотикам развивается относительно редко, она может возникать при длительном лечении у иммуноскомпрометированных больных. Основными препаратами для лечения ИКЛ являются каспофунгин, амфотерицин В, флуконазол и вориконазол. Роль других системных азольных препаратов (итраконазол и кетоконазол) менее значима в связи с вариабельной биодоступностью при пероральном приёме.

При назначении антимикотиков следует учитывать локальную эпидемиологическую ситуацию. Если в лечебном учреждении или отделении имеется высокая частота выявления не-*albicans Candida spp*., вначале назначают препарат широкого спектра действия, например каспофунгин или амфотерицин В, а после

стабилизации состояния больного и определения возбудителя — флуконазол. Если пациент до возникновения ИКЛ получал флуконазол или итраконазол, то назначают препараты других классов.

Оценивать эффект антифунгальной терапии, если нет быстрого ухудшения состояния, следует на 4–7-е сутки. Неэффективность лечения инвазивного кандидоза может быть обусловлена как резистентностью к антимикотику возбудителя, так и контаминацией внутрисосудистого и мочевого катетера, протезов сосудов или клапанов сердца, сохраняющейся иммуносупрессией, а также наличием требующих хирургического лечения очагов диссеминации (эндокардит, флебит, абсцессы и др.). Поэтому при неэффективности начального лечения назначают антимикотик другого класса с учётом вида и чувствительности возбудителя, проводят повторное обследование пациента для выявления очагов диссеминации, удаляют возможные источники инфекции и при необходимости проводят хирургическое лечение. АФТ продолжают не менее 2 недель после исчезновения всех клинических признаков инвазивного кандидоза и последнего выявления *Candida spp*. при посеве крови и биосубстратов из очагов поражения. По завершении лечения показано наблюдение в течение не менее 2 месяцев, чтобы исключить возникновение поздних очагов гематогенной диссеминации. Важным компонентом лечения инвазивного кандидоза являются устранение или снижение выраженности факторов риска (например, удаление внутривенных катетеров и др.).

КРИПТОКОККОЗ ЛЁГКИХ

Частота криптококкоза в последние десятилетия значительно увеличилась в связи с пандемией ВИЧ-инфекции. В подавляющем большинстве случаев возбудителем криптококкоза является *Cryptococcus neoformans*, а инфекции, обусловленные *C. albidus* и *C. laurentii*, встречаются очень редко. Возбудители распространены повсеместно, сапрофитируют в почве, на некоторых растениях, в испражнениях птиц.

Основные факторы риска — выраженные нарушения клеточного иммунитета, обусловленные СПИДом, лимфомой, хроническим лимфолейкозом, Т-клеточным лейкозом, РТПХ при трансплантации органов и тканей, а также длительным применением ГК и иммуносупрессоров. Вероятность развития криптококкоза определяется степенью выраженности иммунодефицита. Частота криптококкоза у больных СПИДом составляет 4–30%. У иммунокомпетентных пациентов криптококкоз развивается редко. У женщин он возникает реже, чем у мужчин, у детей — реже, чем у взрослых. Заражение происходит ингаляционным путём.

Криптококкоз может протекать как острое, подострое или хроническое заболевание. Клинические проявления криптококкоза зависят от характера и выраженности иммунодефицита. У больных со СПИДом наиболее часто поражаются ЦНС, лёгкие, кожа и развиваются диссеминированные варианты инфекции с вовлечением костей, почек, надпочечников и т.д.

У пациентов со СПИДом основными признаками острого криптококкоза лёгких являются лихорадка (81%), кашель (63%), одышка (50%), снижение массы тела (47%), редко — боли в грудной клетке и кровохарканье. У иммуноскомпрометированных больных без СПИДа — лихорадка (63%), общее недомогание (61%), боли в грудной клетке (44%), снижение массы тела (37%), одышка (27%), кашель (17%) и кровохарканье (7%). У иммунокомпетентных пациентов — кашель (54%), боли в

грудной клетке (46%), снижение массы тела (26%), лихорадка (26%) и кровохарканье (18%).

Методы диагностики:

- КТ или рентгенография лёгких;

- микроскопия и посев мокроты, БАЛ, крови, мочи, материала из очагов поражения;

- определение антигена *C. neoformans* в сыворотке крови тестом латекс-агглютинации;

- люмбальная пункция с определением давления спинномозговой жидкости (СМЖ), микроскопия её и посев СМЖ.

Ранняя диагностика — важное условие успешного лечения. Основным методом диагностики криптококкоза служит выявление *C. neoformans* при микроскопии и посеве мокроты, БАЛ, СМЖ, крови и других биосубстратов, а также биоптата из очагов поражения. Люмбальная пункция с определением давления СМЖ должна быть проведена при любой локализации криптококковой инфекции.

Важное диагностическое значение также имеет определение криптококкового антигена в сыворотке крови и СМЖ. Показатели специфичности и чувствительности стандартных тестов для определения криптококкового антигена (например, *Pastorex Crypto Plus, Bio-Rad*) превышают 90%, в то время как чувствительность микроскопии СМЖ с окраской тушью составляет 40–80%, посева — 70%. Поэтому при подозрении на криптококкоз любой локализации всем больным показано определение криптококкового антигена в сыворотке крови или СМЖ.

Основными рентгенологическими признаками криптококкоза лёгких у больных со СПИДом являются интерстициальная инфильтрация и лимфоаденопатия, у иммуноскомпрометированных больных без СПИДа — зоны инфильтрации однородного характера, субплевральные очаги с нечёткими контурами, шаровидные образования (рис.8,А,Б) в субплевральных отделах верхних долей и образование полостей (рис.8,С); у иммунокомпетентных — одиночные или множественные округлые образования, реже — плеврит и формирование полостей.

КТ лёгких — более эффективный метод диагностики криптококкоза лёгких, чем рентгенография. У больных со СПИДом необходимо исключить пневмонию, обусловленную *P. jiroveci, M. avium-intracellulare*, у больных без СПИДа — *M. tuberculosis*.Критерии диагностики: КТ или рентгенографические признаки микоза лёгких в сочетании с выявлением *C. neoformans* при микологическом исследовании мокроты, БАЛ, биоптата из очага поражения или определение антигена *C. neoformans* в сыворотке крови.

Выбор и продолжительность применения антимикотиков определяются состоянием больного и локализацией процесса. *C. neoformans* устойчив к каспофунгину, первичная резистентность к основным препаратам для лечения криптококкоза (амфотерицину В, флуконазолу и итраконазолу) встречается редко. При длительном лечении возможно развитие вторичной резистентности к азольным антимикотикам.

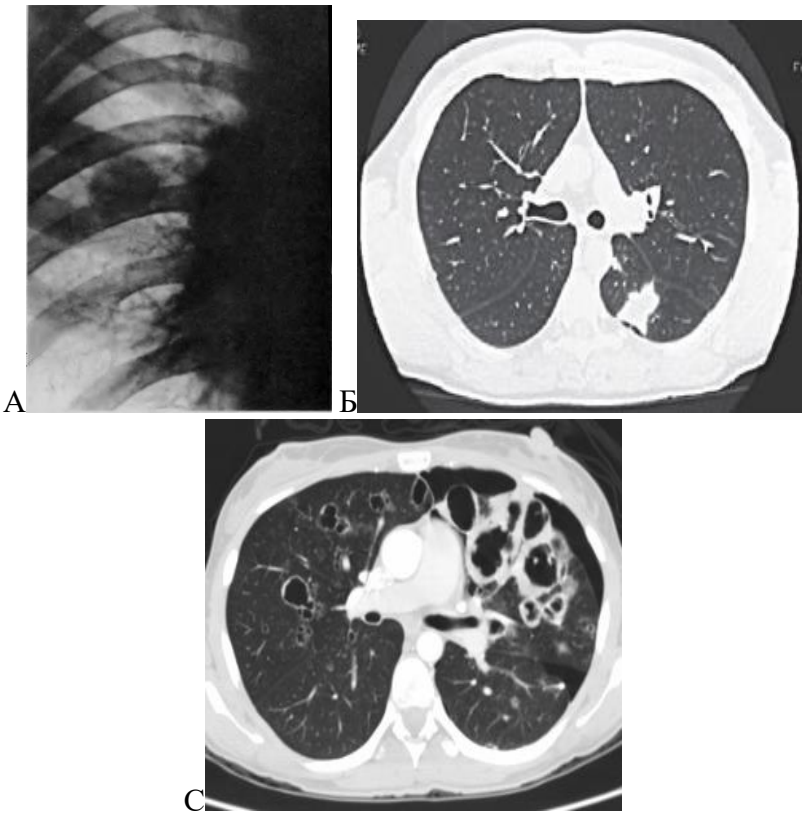


Рис.8. Криптококкоз у больного со СПИДом. А, рентгенограмма. Б, компьютерная томограмма. Фокусная тень в субплевральных отделах легких с лимфоаденопатией. С, компьютерная томограмма. Множественные полости с двух сторон.

Обязательными условиями успешного лечения криптококкового менингита являются снижение внутричерепного давления (повторные люмбальные пункции, шунтирование), антифунгальная профилактика рецидива, а также устранение или уменьшение выраженности факторов риска, например, высокоактивная антиретровирусная терапия при СПИДе. Первичная антифунгальная профилактика криптококкоза у ВИЧ-инфицированных больных не рекомендуется.

При криптоккозе лёгких у больного без иммунодефицита препаратом выбора является флуконазол по 400 мг/сут в течение 3–12 мес.

Альтернативными препаратами являются: итраконазол по 400 мг/сут в течение 3–12 мес; амфотерицин В по 0,5–1,0 мг/кг/сут (продолжительность лечения зависит от выраженности заболевания).

При криптококкозе лёгких у иммуноскомпрометированного больного препаратом выбора является флуконазол по 400 мг/сут. Альтернативный препарат — итраконазол по 400 мг/сут. Антифунгальная терапия может быть прекращена при эффективной в течение 6 мес. высокоактивной антиретровирусной терапии (количество $CD4^+$ Т-лимфоцитов >100–200 в 1 мкл).

ЗИГОМИКОЗ ЛЁГКИХ

Возбудители — относящиеся к классу *Zygomycetes* низшие грибы: *Rhizopus* spp. (*R. oryzae, R. microsporus, R. stolonifer*), *Absidia spp*. (*A*. *corymbifera*, *A. coerulea*), *Rhizomucor pussilus* и *Mucor spp*. Зигомицеты распространены повсеместно, обитают в почве, часто встречаются на пищевых продуктах и в гниющих растительных отходах.

Факторами риска развития зигомикозов являются декомпенсированный сахарный диабет, выраженная нейтропения, трансплантация органов и тканей, СПИД, длительное

применение высоких доз ГК, распространённые глубокие ожоги, а также длительное лечение дефероксамином. Инфицирование обычно происходит при вдыхании или травматической имплантации возбудителя.

Зигомикоз характеризуется чрезвычайно агрессивным течением с очень быстрым разрушением всех тканевых барьеров, поражением кровеносных сосудов, гематогенной диссеминацией с последующим развитием тромбозов, инфарктов и некрозов тканей. При зигомикозе возможно поражение любых органов, но наиболее часто в процесс вовлекаются придаточные пазухи носа (35–50% всех случаев), лёгкие (20–30%), кожа и подкожная клетчатка (10%), а также желудочно-кишечный тракт (5–10%). Возбудитель попадает в лёгкие при вдыхании спор, реже — в результате гематогенной или лимфогенной диссеминации.

Зигомикоз лёгких обычно проявляется повышением температуры тела более 38 °С, не снижающейся на фоне лечения антибиотиками широкого спектра действия, кашлем, болями в груди, обильным кровохарканьем или лёгочным кровотечением. Прогрессирование процесса может привести к поражению различных органов, включая головной мозг. В этих случаях высока вероятность летального исхода в течение 2–3 нед. от начала заболевания.

Методы диагностики:

- КТ или рентгенография лёгких, придаточных пазух носа, при неврологической симптоматике — МРТ или КТ головного мозга;
- микроскопия с окраской калькофлюором белым и посев мокроты, БАЛ, отделяемого из придаточных пазух, биопсийного материала;
- гистологическое исследование биопсийного материала.

Рентгенологические признаки зигомикоза лёгких неспецифичны. Наиболее часто определяются очаги и фокусы с центральной зоной некроза в одной или нескольких долях лёгких, в 40% случаев — образование полостей и симптом «полумесяца», реже — лимфоаденопатия, плеврит и (у больных с агранулоцитозом) симптом «ореола».

Даже при распространённом зигомикозе лёгких возбудитель не всегда выделяют при исследовании мокроты или БАЛ. Зигомицеты при микроскопии исследуемых биосубстратов выявляют чаще, чем при посеве.

Критерии диагностики: КТ или рентгенологические признаки микоза лёгких в сочетании с выявлением возбудителя зигомикоза при микроскопии, гистологическом исследовании и/или посеве материала из очага поражения.

Обязательными условиями успешного лечения зигомикоза являются ранняя диагностика, активное хирургическое удаление поражённых тканей, устранение или уменьшение выраженности факторов риска (компенсация сахарного диабета, отмена цитостатиков и др.) и высокодозная АФТ. Зигомицеты малочувствительны к амфотерицину В и устойчивы к азолам (кроме позаконазола) и эхинокандинам. Препаратами выбора являются липидный комплекс амфотерицина В по 5,0 мг/кг в сут, позаконазол по 800 мг в сут, альтернативный препарат — амфотерицин В по 1,0–1,5 мг/кг в сут.

ГИАЛОГИФОМИКОЗЫ

Гиалогифомикозы - группа заболеваний, вызываемых светлоокрашенными мицелиальными грибами *Fusarium spp., Acremonium spp., Paecilomyces spp., Scedosporium spp., Scopulariopsis brevicaulis* и *Trichoderma longibrachiatum*.

Возбудители распространены повсеместно, часто встречаются в почве, на различных растениях.

Fusarium spp. считают вторыми по частоте возбудителями инвазивных мицелиальных микозов лёгких после *Aspergillus spp*. Кроме пневмонии гиалогифомицеты у иммунокомпетентных пациентов вызывают локальные поражения, у иммуноскомпрометированных - фунгемию и диссеминированные инфекции, которые характеризуются очень высокой летальностью. Неблагоприятный прогноз связан как с выраженностью иммуносупрессии у больных, так и с низкой чувствительностью гиалогифомицетов к большинству применяемых антимикотиков. Поэтому идентификация возбудителей имеет принципиальное значение.

Гиалогифомикозы лёгких наиболее часто развиваются у больных гемобластозами с длительной нейтропенией или реципиентов аллогенных трансплантатов костного мозга, значительно реже - у больных с распространёнными глубокими ожогами. Инфицирование обычно происходит ингаляционным путём, реже — через внутрисосудистый катетер. Одним из возможных источников возбудителя являются поражённые ногти при онихомикозе. Возбудители ангиоинвазивны, могут поражать артерии с последующим развитием тромбозов, инфарктов и гематогенной диссеминацией.

Заболевание обычно начинается как пневмония или синусит, при прогрессировании развивается гематогенная диссеминация с поражением кожи, внутренних органов, костей и головного мозга. Клиническая картина заболевания определяется локализацией процесса; общим признаком является рефрактерная к антибиотикам лихорадка. У 54–71% больных развивается характерное поражение кожи и подкожной клетчатки: болезненные эритематозные папулы или подкожные узелки с последующим образованием очага некроза в центре.

Методы диагностики:

- КТ или рентгенография лёгких, придаточных пазух носа, при неврологической симптоматике - МРТ или КТ головного мозга;

- микроскопия и посев мокроты, БАЛ, аспирата придаточных пазух носа, крови, дистального фрагмента внутрисосудистого катетера, биоптатов из очагов поражения;

- гистологическое исследование биоптата из очагов поражения;

- микроскопия и посев материала из пораженных ногтей при наличии онихомикоза;

- обследование больного для выявления источника, распространённости инфекции и очагов диссеминации.

Для идентификации необходимо выделение возбудителя в культуре. Частота выявления *Fusarium spp*. при посеве крови больных с инвазивным фузариозом составляет 40–60%. Патоморфология инфекций, вызываемых гиалогифомицетами (*Fusarium, Acremonium, Scedosporium spp., S. brevicaulis* и др.), в целом сходна, в тканях грибы в виде мицелия выявить трудно.

Критерии диагностики: КТ или рентгенологические признаки микоза лёгких в сочетании с выявлением гиалогифомицетов при микологическом исследовании материала из очагов поражения, крови.

Возбудители гиалогифомикозов характеризуются низкой чувствительностью или резистентностью к антимикотикам, в том числе к амфотерицину В и итраконазолу. *Fusarium spp*. отличаются низкой чувствительностью ко всем применяемым в

настоящее время антимикотикам, за исключением вориконазола. При локализованных и системных вариантах инфекции показано комбинированное (хирургическое и антимикотическое) лечение на фоне своевременного устранения факторов риска.

Выбор противогрибкового препарата:

- вориконазол внутривенно по 6 мг/кг каждые 12 ч в первый день, затем в/в по 4 мг/кг каждые 12 ч или перорально по 200 мг/сут (масса тела <40 кг) или по 400 мг/сут (масса тела >40 кг);
- липидный амфотерицин В по 3–5 мг/кг в сут;
- позаконазол по 800 мг/сут.

ФЕОГИФОМИКОЗЫ

Возбудители - мицелиальные грибы *Alternaria spp., Bipolaris spicifera, Cladophialophora bantiana, Exophiala dermatitidis* и др. Отличительной особенностью данных грибов является наличие меланиноподобных пигментов в клеточной стенке, окрашивающих мицелий в тёмный цвет.

Инвазивные феогифомикозы обычно развиваются как внутрибольничная инфекция у иммуноскомпрометированных больных. Факторы риска - гранулоцитопения, длительная катетеризация сосудов, выраженная иммуносупрессия.

Наиболее распространёнными клиническими вариантами феогифомикозов у иммуноскомпрометированных пациентов являются поражения лёгких, придаточных пазух носа, а также диссеминированные инфекции с формированием абсцессов головного мозга.

Критерии диагностики: КТ или рентгенологические признаки микоза лёгких в сочетании с выявлением возбудителя феогифомикоза при микологическом исследовании материала из очагов поражения.

Комбинированное (хирургическое и антимикотическое) лечение должно сочетаться с устранением факторов риска. Некоторые возбудители феогифомикозов, например *B. spicifera*, характеризуются низкой чувствительностью к амфотерицину В.

Выбор противогрибкового препарата:

- вориконазол в/в по 6 мг/кг каждые 12 ч в первый день, затем в/в по 4 мг/кг каждые 12 ч или перорально по 200 мг/сут (масса тела <40 кг) или по 400 мг/сут (масса тела >40 кг);
- липосомальный амфотерицин В по 3–5 мг/кг в сут;
- позаконазол по 800 мг/сут;
- амфотерицин В по 1,0–1,5 мг/кг в сут;
- итраконазол по 400–800 мг/сут.

ЛИТЕРАТУРА

1. Климко Н.Н. «Микозы: диагностика и лечение». — М.: Премьер-МТ, 2007.
2. Alexander B., Pfaller M. Contemporary Tools for the Diagnosis and Management of Invasive Mycosis // Clin. Infect. Dis. — 2006. — N. 43. — P. 15–27.
3. Anaissie E.J., McGinnis M.R., Pfaller M.A. (eds.) Clinical Mycology. — Churchill Livingstone, 2003.
4. Ascioglu S., Rex J.H., De Pauw B. et al. Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: an international consensus // Clinical Infectious Diseases. — 2002. — N. 34. — P. 7–14.

5. Benson C.A., Kaplan J.A., Masur H., Pau A., Holmes K. Treating Opportunistic Infections among HIV-infected Adults and Adolescents // Clin. Infect. Dis. — 2005. — N. 40. — P. 131–235.
6. Bowden R.A., Ljungman P., Paya C.V. (eds.) Transplant Infections. Second edition. — Lippincott, Williams and Wilkins, 2003.
7. Denning D., Kibbler C., Barnes R.A. British Society for Medical Mycology proposed standards of care for patients with invasive fungal infections // Lancet. — 2003. — N. 3. — P. 230–40.
8. Dismukes W.E., Pappas P.G., Sobel J.D. (eds) Clinical Mycology. — Oxford University Press, 2003.
9. Walsh T.J., Anaissie E.J., Denning D.W. et al. Treatment of aspergillosis: clinical practice of the Infectious Diseases Society of America // Clin. Infect. Dis. — 2008. — N. 46. — P. 327–60.
10. Pappas P.G., Rex J.H., Sobel J.D. et al. Practice guidelines for the treatment of candidiasis // Clin. Infect. Dis. — 2004. — N. 38. — P. 161–89.

Поступила 23.01.2020

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

УДК:616-002.5:616.24-002.5:-073.75-085

А.Р. Фахртдинова, А.Р. Умаров

ЛУЧЕВАЯ РЕНТГЕНСЕМИОТИКА ПРОЯВЛЕНИЙ ПАТОЛОГИИ ЛЕГКИХ И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр фтизиатрии и пульмонологии МЗ РУз, Ташкент, Узбекистан

Первичный туберкулезный комплекс необходимо дифференцировать от острых и хронических неспецифических заболеваний органов дыхания у детей. Важная роль в дифференциальной диагностике принадлежит туберкулиновым пробам, бронхоскопии, а также динамическому рентгенологическому наблюдению.

Острые неспецифические пневмонии (рис.1), в том числе с затяжным течением, характеризуются большой динамичностью поражений легких, особенно при адекватном лечении. Затяжной пневмония обозначается в том случаи, если рентгенологические и клинические ее проявления сохраняются в течение более 1,5 месяцев. Этот временной показатель является условным. Однако заключение о наличии затяжной пневмонии является показанием к всестороннему обследованию больного и выяснению причин неблагоприятного течения заболевания.

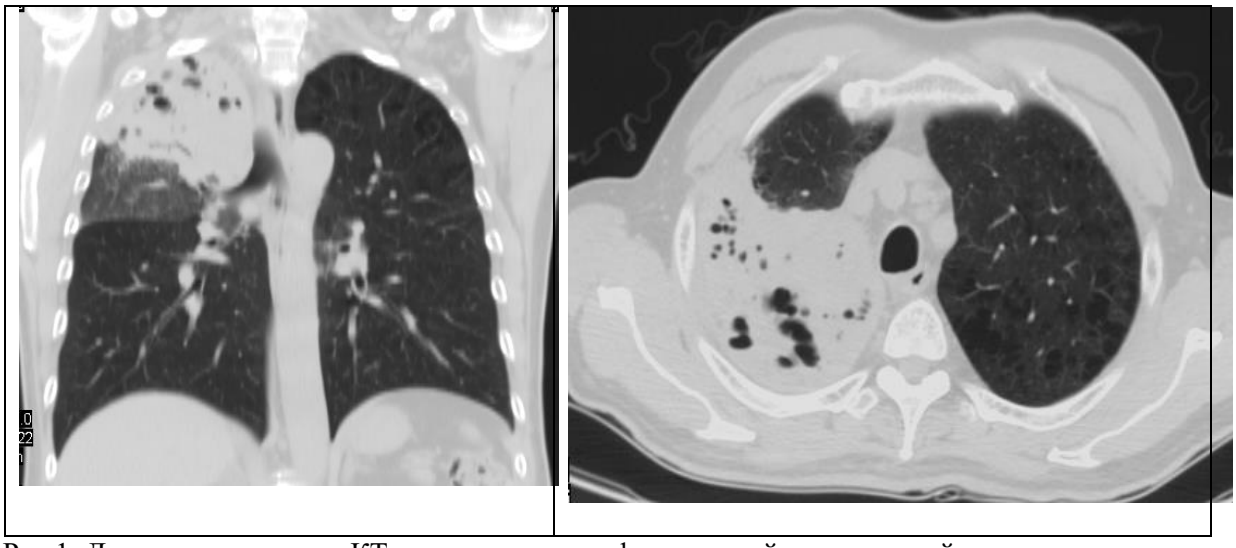


Рис.1. Долевая пневмония. КТ-исследование во фронтальной и аксиальной проекции, легочное окно. Негомогенная инфильтрация с нечеткими контурами в верхней доле правого легкого, широко связанная с корнем. Легочные поля с внутридольковой эмфиземой.

Длительное сохранение инфильтрации легочной ткани может быть связано с нечувствительностью возбудителей пневмонии к антибактериальным препаратам. Другой распространенной причиной является сужение соответствующего долевого или сегментарного бронха опухолью, инородным телом, рубцом, увеличенными лимфатическими узлами. Поэтому больным затяжной пневмонией показано полноценное бронхологическое обследование, включающее КТ и бронхоскопию. Наконец, причиной длительного сохранения инфильтрации легочной ткани может быть

наличие у больного не пневмонии, а другого патологического процесса, имеющего сходную клиническую и рентгенологическую картину. Это абсцессы легких, инфильтративный туберкулез, многочисленные хронические диффузные инфильтративные процессы легких, а также некоторые опухоли (бронхиолоальвеолярный рак, лимфогенный карциноматоз).

Хронические неспецифические заболевания легких характеризуются периодическими обострениями. В отличие от первичной туберкулезной пневмонии изменения определяются преимущественно в нижних и задних отделах легких, чаще слева.

При хронической пневмонии в участках поражения отмечаются неоднородные тени с преобладанием тяжисто-сетчатых или тяжистых структур, обусловленных изменениями межуточной ткани легкого, неравномерное утолщение и уплотнение перибронхнальной, периваскулярной ткани и ткани междольковых перегородок. В далеко зашедших случаях наблюдается деформация бронхов с образованием бронхоэктазов.

Туберкулез внутригрудных лимфоузлов (рис.2) необходимо дифференцировать:

1. Саркоидоз.
2. Лимфогранулематоз.
3. Доброкачественные образования средостения.
4. Первичное и метастатическое поражение лимфатических узлов.

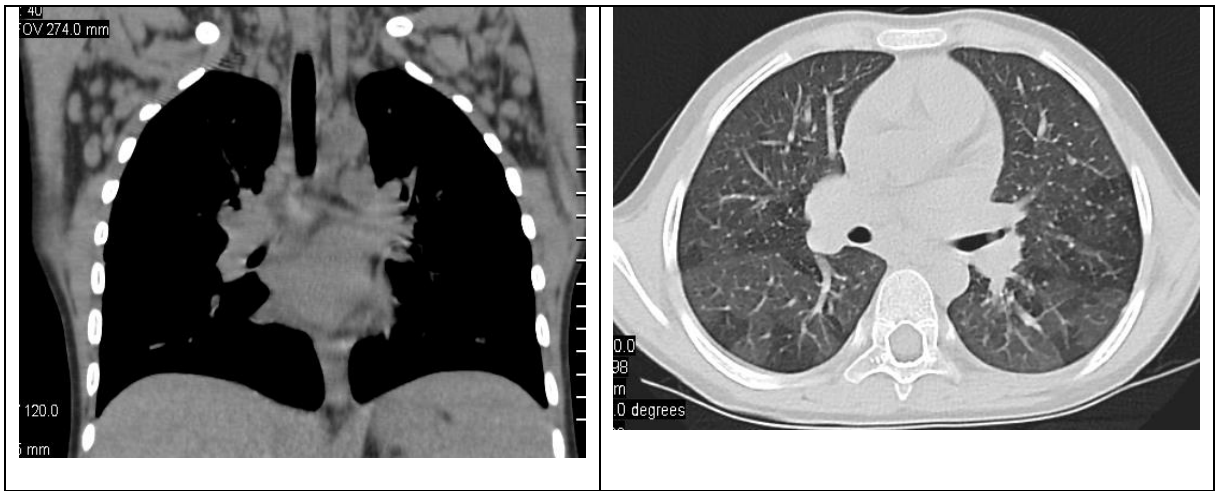


Рис.2. Туберкулез внутригрудных и подмышечных лимфоузлов с обсеменением. КТ-исследование во фронтальной и аксиальной проекции. Увеличение всех групп внутригрудных и периферических лимфоузлов. Очаговые тени в прикорневых зонах.

Нередко за увеличенные узлы принимаются крупные кровеносные сосуды, особенно левая легочная артерия, устье среднедолевой артерии, верхние легочные вены. При недостаточно ясной КТ-картине в этих случаях необходимо применять КТ-ангиографию. Применение КТ-ангиографии позволяет не только уверенно отличить увеличенные лимфатические узлы от крупных сосудов средостения и корня легкого, но и выявить важные особенности лимфаденопатии при ТВЛУ. Контрастное вещество активно накапливается в капсуле пораженных узлов, в то время как плотность казеозно-некротических масс не изменяется. Увеличение плотности капсулы считается

важнейшим дифференциально-диагностическим признаком туберкулезной лимфоаденопатии.

Саркоидоз представляет собой системное заболевание неясной природы, отличающееся доброкачественным течением. Болезнь поражает различные органы одновременно или последовательно. Наиболее часто изменения находят в лимфатических узлах, легких, коже, костях. В практической работе рентгенолог встречается с двумя основными разновидностями саркоидоза: изолированным поражением внутригрудных лимфатических узлов и сочетанием его с легочными изменениями.

При саркоидозе (рис.3) наблюдается преимущественно распространенное, двустороннее увеличение лимфатических узлов корней легких и средостения, т. е. системность поражения. Саркоидозные лимфоузлы обычно имеют округлую или неправильно-округлую форму, четко очерчены, они создают картину монетообразного наложения друг на друга, или симптом «кулис». Увеличение лимфатических узлов происходит преимущественно кнаружи и кпереди, в сторону легочной ткани и рыхлой клетчатки средостения, а не в сторону трахеи и бронхов. В связи с этим при саркоидозе реже, чем при туберкулезе, наблюдается компрессия бронхов.

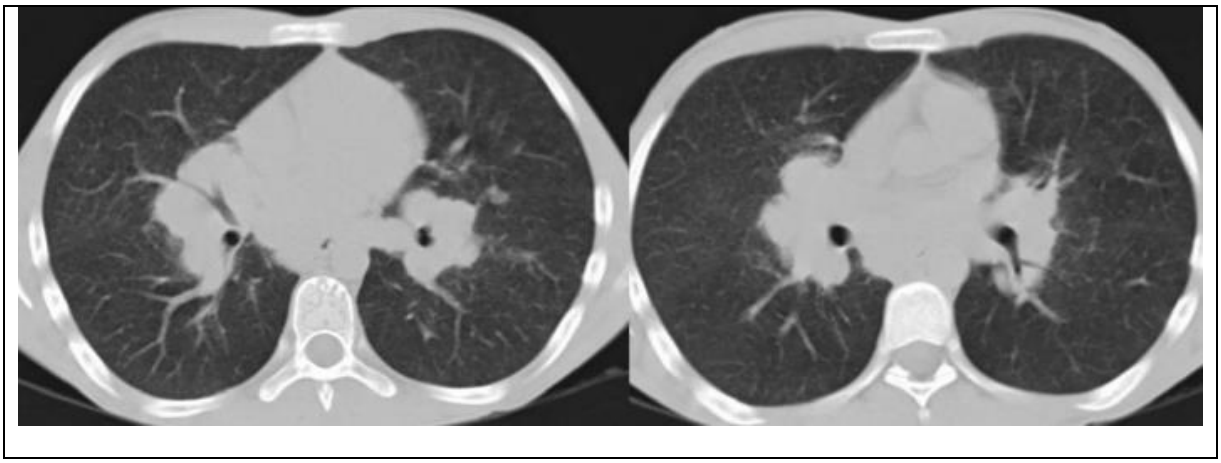


Рис.3. Саркоидоз внутригрудных лимфоузлов. КТ-исследование в аксиальной проекции, легочное окно. Полициклические тени увеличенных лимфоузлов в корнях легких.

Переход процесса на стенку бронха более характерен для туберкулеза, при этом часто наблюдается образование лимфоаденобронхиальных свищей, формирование стенозов бронхов. В ряде случаев эти изменения сочетаются со специфическими изменениями легочной ткани (туберкулезные очаги, инфильтраты, каверны).

При саркоидозе, как и при туберкулезе, наблюдается кальцинация внутригрудных лимфатических узлов, и это в ряде случаев усложняет дифференциальную диагностику названных заболеваний.

При **лимфогранулематозе** в отличие от туберкулеза увеличение лимфатических узлов часто достигает значительной степени. Наблюдается увеличение преимущественно лимфатических узлов переднего средостения. Лимфатические узлы имеют разную величину, сливаются между собой, очертания их крупнобугристые. При туберкулезе выраженное увеличение паратрахеально расположенных лимфатических узлов может обусловить четкий дугообразный контур расширенного верхнего средостения. Подобную картину можно наблюдать при доброкачественных образованиях в средостении, например при увеличенной вилочковой железе у детей младшего возраста и при загрудинном зобе у взрослых. У детей младшего возраста

увеличенная вилочковая железа может быть принята за опухолевидную форму туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов. Как известно, вилочковая железа располагается в рыхлой клетчатке переднего средостения, поэтому она подвижна: во время вдоха отмечается уменьшение ее тени в поперечнике, так как она занимает увеличивающееся при вдохе загрудинное пространство. При туберкулезе паратрахеальных лимфатических узлов, их размеры и форма при вдохе не изменяются.

Загрудинный зоб, как известно, может протекать без явлений тиреотоксикоза. Дифференциальной диагностике загрудинного зоба с туберкулезом лимфатических узлов средостения способствует рентгенологическое исследование в различные фазы дыхания и при глотании; при этом наблюдается смещение зоба. Контрастирование пищевода выявляет его смещение в сторону наибольшего увеличения зоба. Диагностику загрудинного зоба в настоящее время успешно осуществляют с помощью УЗИ и КТ.

При аномалиях развития аорты и основных стволов легочной артерии диагностика базируется на данных многоосевого рентгенологического исследования, особенно рентгеноскопии или КТ- ангиографии.

Необходимо проводить также дифференциальную диагностику туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов с гиперплазией лимфатических узлов при гриппе, пневмонии, коклюше, лимфолейкозе.

Диссеминированный туберкулез (рис.4) необходимо дифференцировать:

1. Саркоидоз смешанной формы.
2. Гематогенные метастазы.
3. Лимфогенный карциноматоз.
4. Пневмокониоз.
5. Гистиоцитоз.
6. Идеопатический фиброзирующий альвеолит.
7. Экзогенный аллергический альвеолит.
8. Бронхоэктазы.

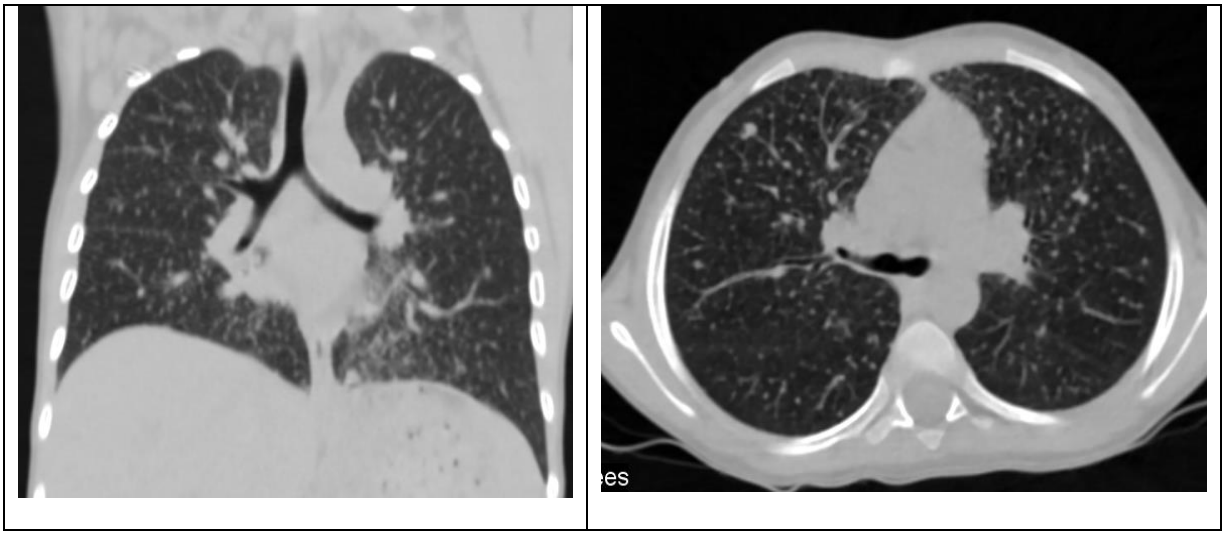


Рис.4. Диссеминированный туберкулез легких. КТ-исследование во фронтальной и аксиальной проекции. Очаговые тени низкой и средней плотности по всем легочным полям, увеличение внутригрудных лимфоузлов.

Большое значение в комплексной диагностике придается анамнезу, общему состоянию больного, анализам мокроты, бронхоскопической картине и биопсии.

Саркоидоз в II-III стадии характеризуется развитием смешанной очагово-интерстициальной диссеминацией. При саркоидозе очаговые тени обычно рассеяны в обоих легких, имеют чаще мономорфный характер. Изменения локализуются преимущественно в средних отделах легких, на уровне корней. Характерно диффузное утолщение стенок крупных бронхов, часто с наличием перибронхиальных инфильтратов. В прикорневой зоне такие инфильтраты располагаются вдоль крупных бронхов.

Междольковые перегородки неравномерно утолщены, в них видны множественные мелкие очаги. В результате перегородки приобретают форму четок. Многочисленные очаги локализуются также в междолевой и костальной плевре. Типичным является увеличение всех лимфатических узлов корней легких и средостения.

При дальнейшем развитии процесса происходит постепенное увеличение перибронхиальных инфильтратов в области корней легких, укрупнение и слияние очагов, развитие перибронхиального склероза. В результате в прикорневой зоне задних сегментов верхних долей образуются крупные мягкотканые конгломераты. В кортикальных отделах легких развивается эмфизема.

Гематогенные матастазы необходимо дифференцировать с острым и подострым гематогенно-диссеминированным туберкулезом. Гематогенные метастазы характеризуются наличием в легких множественных однотипных или полиморфных очагов различного диаметра. Метастатические очаги располагаются в легком хаотично, вне связи с интерстициальными структурами. Количество очагов увеличивается в каудальном направлении, от верхушек легких к диафрагме. У многих больных в верхушечных сегментах очаги вообще отсутствуют.

Характерным признаком является отчетливая связь большинства очагов с мелкими артериальными сосудами. При этом сосудистые ветви упираются в очаговые образования. Интерстициальные изменения не выражены или вообще отсутствуют.

Лимфогенный карциноматоз возникает в результате распространения опухолевых клеток по лимфатическим сосудам легких.

Лимфогенный карциноматоз характеризуется изолированными интерстициальными (ретикулярными) изменениями или сочетанием очаговых и интерстициальных изменений (рис.5). Они могут быть генерализованными, двухсторонними или односторонними, но у части больных локализоваться в пределах одной доли. Характерным является утолщение всех структур легочного интерстиция. Контуры сосудов и бронхов становятся нечеткими. Наиболее крупные междольковые перегородки располагаются перпендикулярно реберной и медиастинальной плевре и определяются как линии Керли. У части больных интерстициальные изменения сочетаются с множественными мелкими очагами.

При динамическом наблюдении отмечается увеличение количества и размеров очагов, но рост очагов идет неравномерно, а темпы роста обычно высокие. С обеих сторон часто увеличены медиастинальные и корневые лимфатические узлы. Характерным признаком лимфогенного карциноматоза являются плевральный выпот. Жидкость обычно накапливается в обеих плевральных полостях.

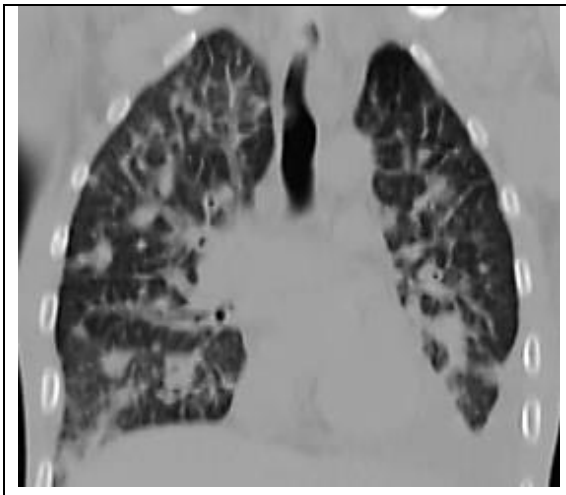




Рис.5. Лимфогенный карциноматоз. КТ-исследование во фронтальной и аксиальной проекции. Очаговые и фокусные тени по всем легочным полям, с утолшением интерстиция, увеличение внутригрудных лимфоузлов.

Гистиоцитоз системное заболевание ретикулоэндотелиальной системы неизвестной этиологии, относится к редким гранулематозным заболеваниям. В основе патологического процесса лежит формирование характерных гистиоцитарных гранулем и мелких кистозных полостей вокруг мелких внутридольковых бронхов. При обычном рентгенологическом исследовании гистиоцитоз трудно отличить от гематогенно-диссеминированного туберкулеза, поскольку очаги локализуются преимущественно в верхних долях легких.

При КТ гистиоцитоз характеризуется сочетанием очаговых изменений и множественных воздушных кист. Изменения преобладают в верхних долях легких и постепенно уменьшаются в каудальном направлении. Очаги преимущественно мелкие, располагаются центрилобулярно или хаотично, вне связи с интерстициальными структурами легочных долек. Харктерным признаком является наличие множественных кист. Величина их колеблется от 5 мм до 3-4 см. В отличие от эмфиземы кисты имеют ровные ясно очерченные стенки. Возникновение таких кист вероятно связано с нарушением бронхиальной проходимости в результате развития перибронхиальных гранулем. В динамике происходит кистозно-буллезная перестройка легочной ткани. Корни легких, как правило, расширены за счет увеличения диаметра легочной артерии вследствие явлений внутрилегочной гипертензии. Для дифференциальной диагностики проводят исследование костной системы - остеосцинтиграфия, где можно определить на фоне вздутия кости очаговую деструкцию неправильной формы со склеротическим ободком. Характерно поражение кожи, наличие несахарного диабета, экзофтальма.

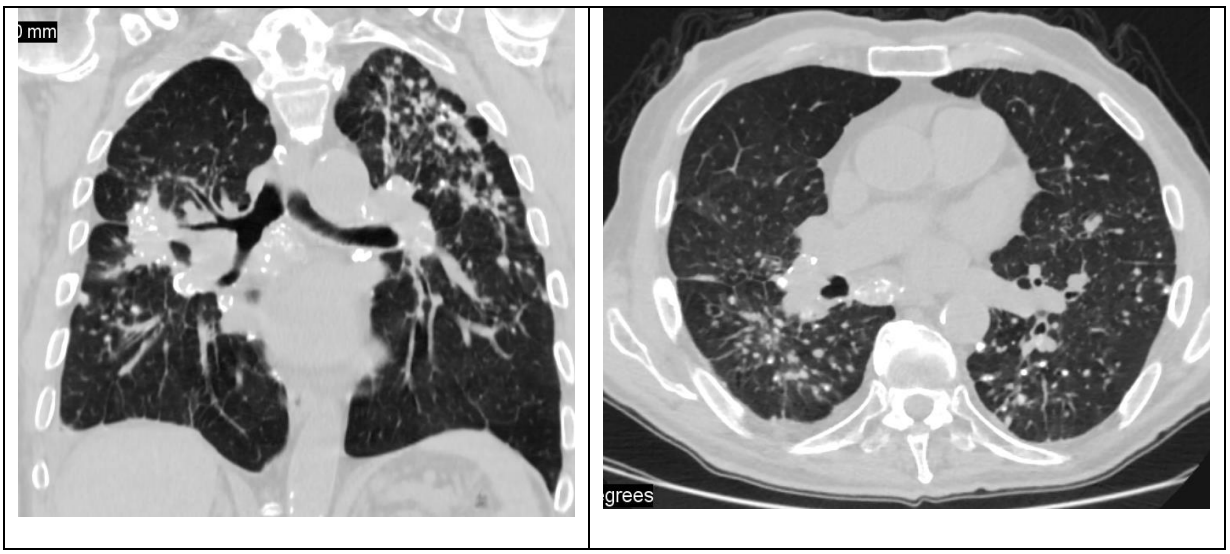


Рис.6. Силикоз 3 стадии у шахтера с 10-летним стажем работы. КТ-исследование во фронтальной и аксиальной проекции. Очаговые и фокусные тени с кальцинатами, скорлупообразная кальцинация увеличенных лимфоузлов.

Пневмокониозы, и прежде всего силикоз, характеризуется образованием в легочной ткани множественных гранулем в сочетании с умеренно выраженными изменениями периферического и септального интерстиция. Необходимо учитывать профессиональный маршрут больного.

В начальной стадии силикоза в легочной ткани образуются немногочисленные мелкие очаги. Типичная их локализация — задние сегменты верхних долей легких. В дальнейшем количество и размеры очагов увеличиваются, патологические изменения распространяются на передние сегменты верхних долей, средние, а затем и нижние доли легких. В задних сегментах верхних долей наиболее крупные очаги сливаются, в результате чего образуются конгломераты неправильной формы. Постепенно они увеличиваются в размерах, сливаются с корнем легкого, при этом в кортикальных отделах легкого развивается эмфизема.

Крупные силикотические очаги имеют правильную округлую форму и четкие контуры. Нередко в них, а также в конгломератах, так называемых силикомах, появляются обызвествления (рис.6). Одновременно с изменениями в легочной ткани происходит постепенное увеличение лимфатических узлов корней легких и средостения. Типичными являются диффузные, или кольцевидные (скорлупообразные), обызвествления лимфоузлов.

Применение КТ позволяет определить стадию патологического процесса. Очаговые изменения в верхних долях легких типичны для первой стадии. Появление конгломератов, обычно в задних сегментах верхних долей, характеризует переход процесса во вторую стадию. Формирование крупных мягкотканых образований в прикорневой зоне в сочетании с эмфиземой происходит в заключительной, третьей стадии.

Идиопатический фиброзирующий альвеолит (болезнь Хаммена Рича) – хронический патологический процесс неясной этиологии, характеризующийся нарастающей дыхательной недостаточностью вследствие развития преимущественно в интерстициальной ткани легких небактериального воспаления, ведущего к прогрессирующему интерстициальному фиброзу. При ИФА в отличие от туберкулеза наблюдаются диффузные интерстициальные изменения в кортикальных отделах легких

при отсутствии очагов, преобладание изменений в нижних долях легких, видимость просветов бронхов в зоне инфильтрации, уменьшение объема легких, эмфизема и расширение артериальных сосудов.

Активный воспалительный процесс при ИФА характеризуется диффузным отеком и клеточной инфильтрацией межальвеолярных перегородок. При КТ эти изменения проявляются в виде более или менее равномерного повышения плотности легочной ткани в кортикальных отделах по типу «матового стекла». В зоне уплотнения отчетливо видны просветы бронхов. Одновременно происходит утолщение внутридолькового и междолькового интерстиция, что создает картину мелкоячеистой деформации легочного рисунка в измененных участках.

Развитие склеротических изменений приводит к появлению эмфиземы и бронхоэктазов. Воздушные полости и расширенные деформированные бронхи локализуются в зонах уплотнения легочной ткани. Конечным этапом развития патологического процесса является «сотовое легкое». При этом в субплевральных отделах формируются множественные мелкие воздушные полости с толстыми неровными стенками, представляющие собой измененные междольковые и межацинозные перегородки.

Экзогенные аллергические альвеолиты (ЭАА) представляют собой большую группу патологических процессов, возникающих в результате воздействия на органы дыхания различных органических веществ. Изменения в легких характеризуются появлением множественных мелких гранулем вокруг внутридольковых бронхов в сочетании с отеком и клеточной инфильтрацией легочного интерстиция (рис.7).

При КТ выявляются многочисленные мелкие центрилобулярные очаги, расположенные преимущественно в кортикальных отделах верхних долей легких. В зависимости от преобладания экссудативной или продуктивной реакции эти очаги могут иметь нечеткие или, наоборот, четкие контуры. Основным отличительным признаком ЭАА является центрилобулярное расположение очагов в сочетании с умеренно выраженными изменениями внутридолькового интерстиция.

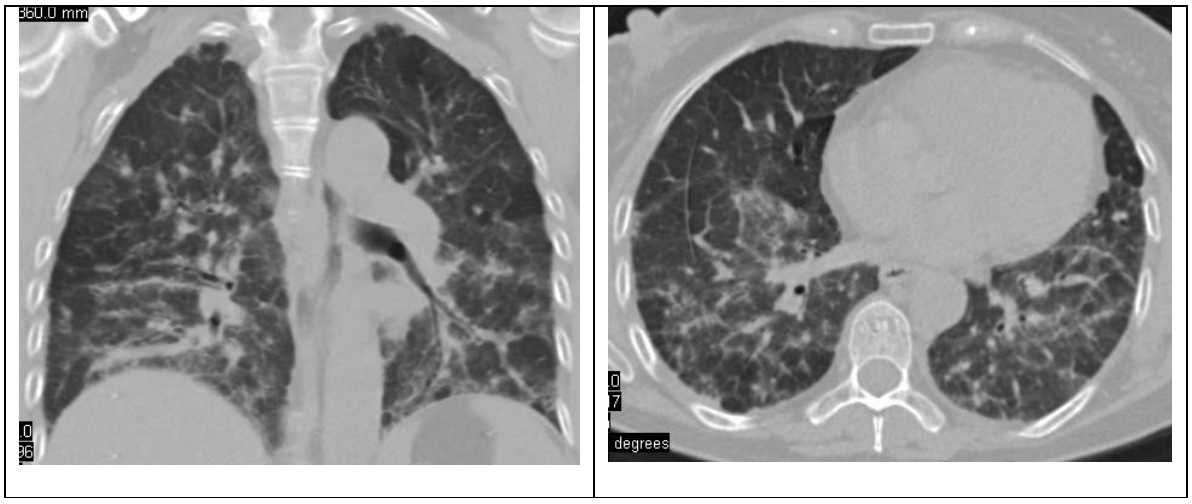


Рис.7. Экзогенный аллергический альвеолит. КТ-исследование во фронтальной и аксиальной проекции. Понижение прозрачности легочных полей в прикорневых зонах по типу «матового стекла», с уплотнением интерстиция. Легочный рисунок усилен.

Нередко диссеминированный туберкулез необходимо отличать от патологических процессов, которые не относятся к группе легочных диссеминаций.

Наиболее частым из них являются **распространенные бронхоэктазы**. При рентгенологическом исследовании бронхоэктазы нередко характеризуются сочетанием интерстициальных и очаговых изменений, напоминающих диссеминированный туберкулез. Применение КТ позволяет достоверно разграничить изменения в легочной ткани и бронхах, оценить распространенность процесса и морфологический характер бронхоэктазов.

Очаговый туберкулез необходимо дифференцировать:

1. Бронхопневмония.
2. Гиповентиляция части легкого при опухолях сегментарных бронхов.
3. Начальная форма рака легких.

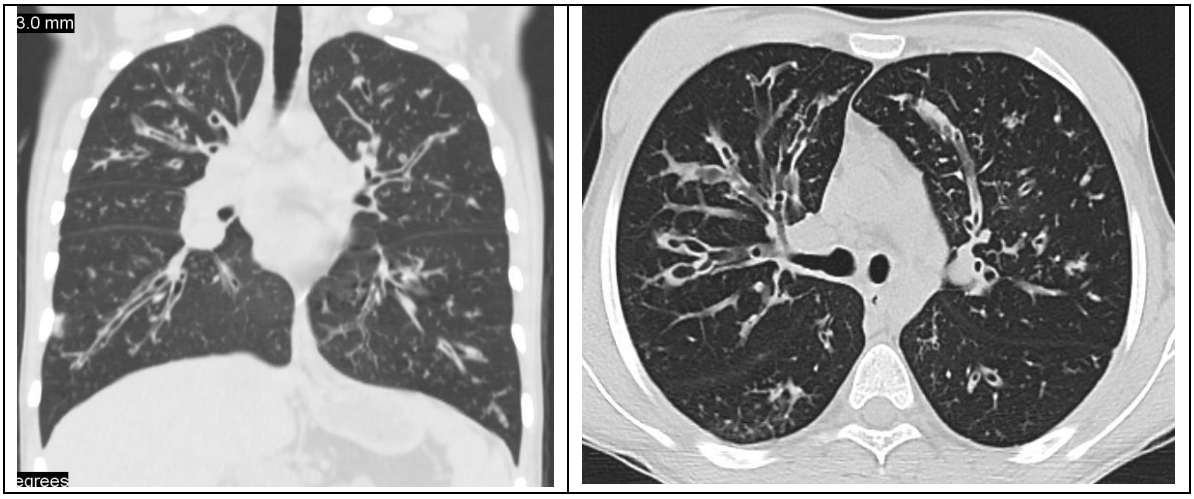


Рис.8. Бронхоэктатическая болезнь. КТ-исследование во фронтальной и аксиальной проекции. Легочный рисунок усилен, деформирован. Бронхи расширены цилиндрической формы, стенки утолщены.

Бронхопневмонию приходится дифференцировать с очаговым туберкулезом относительно редко, как правило, при локализации пневмонической инфильтрации в верхушечных сегментах легких. Дольковые и ацинозные пневмонические очаги имеют нечеткие контуры, низкую интенсивность и окружены обширной зоной перифокальной инфильтрации. При пневмонии в очагах отсутствуют мелкие полости деструкции, а в зоне инфильтрации не видны характерные для туберкулеза интерстициальные очаги лимфогенного отсева.

Очаговые уплотнения **опухолевого происхождения** чаще образуют полигональные тени (рис.9) и в отличие от туберкулезных очагов на КТ обнаруживается их тесное расположение, так как начальные проявления рака легкого отображаются как бы двумя-тремя отдельными узелками. В дальнейшем они сливаются в небольшое фокусное образование неправильно-округлой формы с бугристыми очертаниями средней интенсивности.

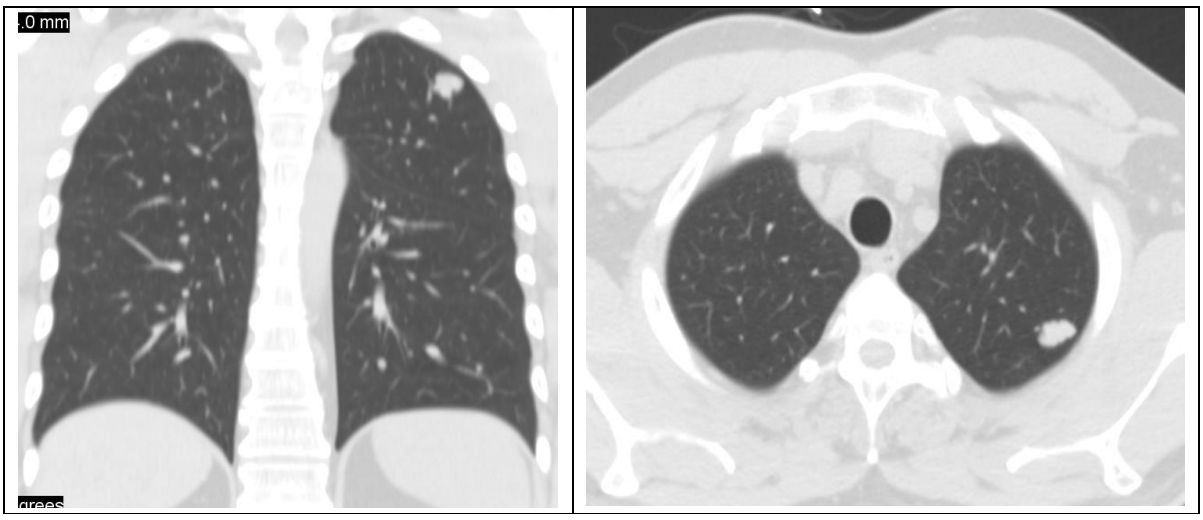


Рис.9. Периферический рак. КТ-исследование во фронтальной и аксиальной проекции. Полигональный крупный очаг во втором сегменте левого легкого, с четкими контурами.

Проведение КТ целесообразно при необходимости достоверно подтвердить или исключить наличие очаговых изменений в легких после традиционного рентгенологического исследования, а также при нетипичной для туберкулеза легких динамики изменений в легких на фоне антибактериальной терапии.

При **гиповентиляции** в легочной ткани возникают множественные дольковые ателектазы, имеющие вид полиморфных очагов с нечеткими контурами. Основным отличительными признаками гиповентиляции является строгое соответствие очаговых изменений границам определенного сегмента, что редко наблюдается при туберкулезном процессе. Однако решающее значение имеет обнаружение стеноза при бронхоскопии или на КТ соответствующего сегментарного бронха и патологического образования в нем.

Инфильтративный туберкулез необходимо дифференцировать:

1. Острые и хронические неспецифические заболевания легких.
2. Пневмомикозы.
3. Периферический рак.
4. Центральный рак.
5. Доброкачественные опухоли легких.
6. Бронхогенные кисты.

Дифференциальная диагностика необходима в случаях нетипичного клинического течения воспалительного процесса или нехарактерной рентгенологической его картины (рис.10).

Первичные пневмонии характеризуются наличием инфильтрации ЛТ, которые имеют ряд общих признаков: локальные изменения в пределах одного или нескольких сегментов, субплевральная локализация, видимость просветов бронхов в зоне инфильтрации, нормальные или незначительно уменьшенные размеры пораженной доли легкого. При пневмонии воздушные просветы бронхов видны на всем протяжении уплотненной легочной ткани. При деструктивных воспалениях легких просветы бронхов не определяются в зоне некроза легочной ткани. Очаги в зоне пневмонической инфильтрации выявляются у 30-50% больных. Очаги располагаются вдоль сосудов и бронхов, обычно немногочисленны, имеют нечеткие контуры (очаговоподобные), так как вокруг инфильтрация. Истинные очаговые изменения наблюдаются только у

больных туберкулезом, а также при вторичных аспирационных и обтурационных пневмониях.

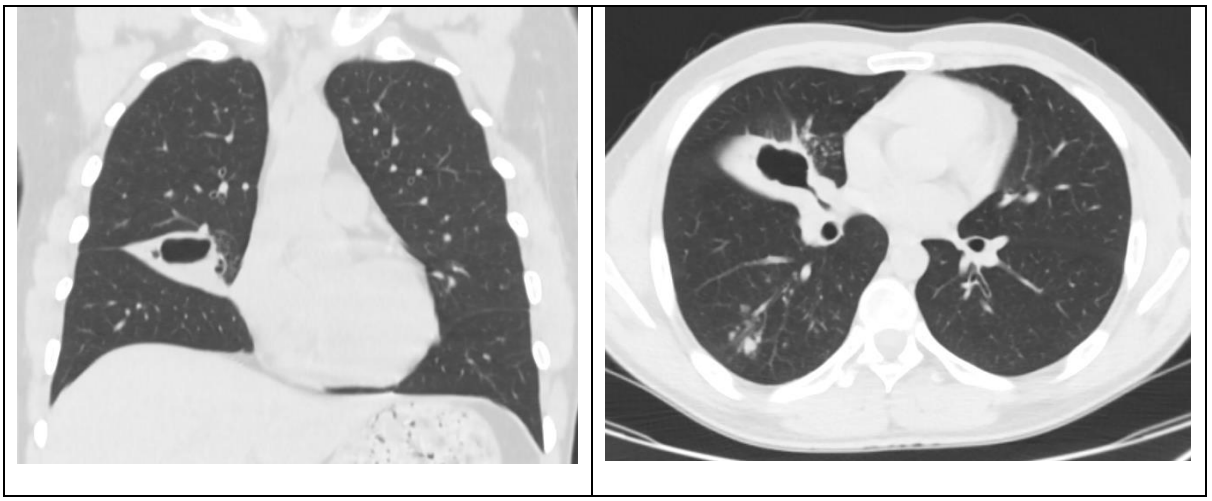


Рис.10. Инфильтративный туберкулез средней доли правого легкого. КТ-исследование во фронтальной и аксиальной проекции. Негомогенное затемнение с участком деструкции. Очаги отсева в нижней доле.

Грибковые заболевания легких встречаются в последнее время часто. Они характеризуются длительным, упорным течением, отсутствием характерных клинических симптомов, резистентностыо к обычной антибактериальной терапии. Дифференциальная диагностика пневмомикозов отличается большой сложностью. Наиболее частыми формами грибковых поражений являются актиномикоз и аспергиллез. В настоящее время значительная часть пневмомикозов развивается у больных с различными формами врожденного или приобретенного иммунодефицита. Помимо перечисленных возбудителей, важное значение в этиологии процесса у таких больных имеют гистоплазмы и кокцидии.

Актиномикоз. Возбудителем заболевания является лучистый гриб актиномицет, анаэробные формы которого обитают в ротовой полости и пищеварительном тракте человека. Реже изменения в легких вызывает аэробная форма гриба, существующая в окружающей среде. В этом случае воспалительный процесс развивается по типу экзогенной инфекции. Более 80% больных страдают шейно-лицевой и абдоминальной формой актиномикоза. При этом процесс развивается контактно или лимфогенно.

При проникновении гриба через дыхательные пути в легочной ткани формируется типичная гранулема. В центре ее, в зоне некроза, располагаются возбудители, а по периферии развивается соединительная ткань. Характерно наличие в этой ткани ксантомных клеток, содержащих жировые включения. Обнаружение таких клеток в мокроте и промывных водах бронхов облегчает диагностику заболевания. В легочной ткани процесс распространяется контактно или по лимфатическим путям. При этом формируются некротические инфильтраты различной формы и размеров. При гнойном расплавлении некротических масс в инфильтратах возникают полости деструкции.

Другой формой поражения органов дыхания при актиномикозе является контактное распространение процесса из брюшной полости, забрюшинного пространства или средостения.

Можно выделить несколько вариантов актиномикоза органов дыхания. Первый характеризуется поражением дыхательных путей, без вовлечения легочной ткани. Клинические проявления напоминают хронический обструктивный бронхит или бронхиальную астму. Патологические изменения на рентгенограммах и томограммах при этом не выявляются или ограничиваются распространенной сетчатой деформацией легочного рисунка. При КТ удается выявить мелкие бронхо- и бронхиолоэктазы, дольковые ателектазы. При функциональном исследовании на выдохе возникает мозаичная картина с участками повышенной воздушности, обусловленными клапанной обструкцией мелких бронхов. Диагноз устанавливается на основании многократных исследований мокроты.

Вторая форма заболевания характеризуется изолированным поражением органов дыхания с вовлечением легочной ткани. При традиционном рентгенологическом и КТ исследовании выявляют одиночные или множественные инфильтраты, расположенные чаще в верхних долях легких. Долевые и сегментарные инфильтраты имеют однородную структуру и располагаются вдоль костальной или междолевой плевры. Округлые инфильтраты возникают перибронхиально и располагаются в глубине легочной ткани. Просветы бронхов в них не видны, что отличает такие изменения от пневмонии. Реже в зоне уплотнения легочной ткани возникают воздухосодержащие полости деструкции (рис.11).

Жидкость в них, как правило, отсутствует. Вокруг участков инфильтрации нередко видны полиморфные очаги. При КТ в полости выявляют тонкие перегородки, разделяющие ее на несколько камер.

Этот симптом, а также наличие характерной зоны перифокальной интерстициальной инфильтрации по типу венца (halo sing) считаются важными КТ-симптомами актиномикоза. В целом, такая картина имеет большое сходство с инфильтративным туберкулезом, особенно при отсутствии клинических симптомов острого воспаления. Важнейшим отличительным признаком актиномикоза является прорастание инфильтратов в грудную стенку, диафрагму или средостение. Решающее значение в диагностике имеет микробиологическое исследование мокроты и методы гистологической верификации — трансбронхиальная или трансторакальная пункционная биопсия.

Третий вариант рентгенологической картины возникает при контактном распространении микотического инфильтрата из поддиафрагмального пространства или средостения в легкое. Клинически развитие процесса в поддиафрагмальном пространстве характеризуется возникновением крупного, каменистой плотности инфильтрата, несмещаемого при пальпации. При КТ выявляют высокое расположение соответствующей половины диафрагмы, бугристые контуры за счет наличия патологического мягкотканного образования. Структура его чаще неоднородна, с участками некроза и гнойного расплавления. Обычно инфильтрат неотделим от прилежащих органов и тканей.

Иногда в плевральной полости накапливается жидкость или происходит разрушение нижних ребер. Относительно часто выявляют прорастание микотического инфильтрата в паренхиматозные органы, крупные кровеносные сосуды, сердце и грудную стенку. Такая картина актиномикоза средостения напоминает злокачественную опухоль. Диагноз устанавливается при пункционной биопсии или торакотомии.

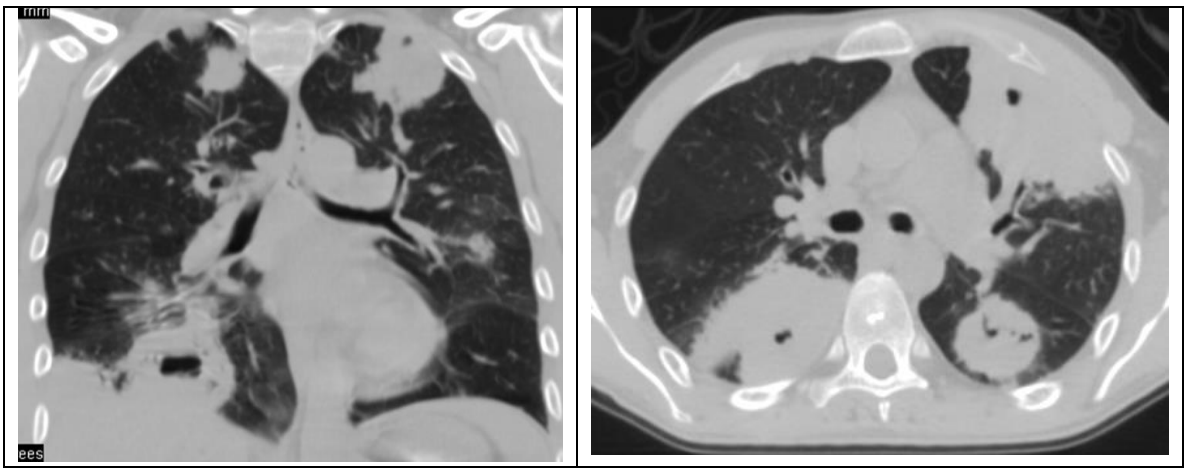


Рис.11. Грибковая пневмония. КТ-исследование во фронтальной и аксиальной проекции. Негомогенные затемнения округлой формы с участками деструкции в субплевральных отделах, связаны с корнем.

Наиболее редкий вариант поражения легких при актиномикозе наблюдается при гематогенном распространении грибов из инфильтратов, расположенных на шее или в животе. Рентгенологическая картина изменений в легких неотличима от гематогенных метастазов злокачественных опухолей.

Аспергиллез вызывается патогенными грибами, существующими в почве, воздухе, злаках, овощах и фруктах, муке. Заболевание чаще встречается у откормщиков голубей, мукомолов и других лиц, вдыхающих зараженную пыль. Различают первичный и вторичный аспергиллез. Первичный аспергиллез возникает в неизмененных легких. При рентгенологическом и КТ исследовании он характеризуется двухсторонней мелкоочаговой диссеминацией. Иногда очаги достигают размеров небольших округлых образований. Диагноз может быть установлен только при обнаружении грибов в мокроте и промывных водах бронхов.

Вторичный аспергиллез встречается значительно чаще. Грибы развиваются в уже существующих полостях в легком — туберкулезных кавернах, полостях после перенесенного абсцесса и т.п. При КТ-исследовании выявляют тонкостенную полость в легком, внутри которой имеется патологическое образование округлой формы и однородной структуры — мицетома или аспергиллема. Между стенкой полости и образованием видна серповидная полоска воздуха. Часто при изменении положения тела мицетома смещается внутри полости (симптом погремушки) (рис.12).

Гистоплазмоз (болезнь Дарлинга, ретикулоэндотелиальный цитомикоз) — грибковое заболевание человека и животных, при котором поражается ретикулоэндотелиальная система. Носителями инфекции являются животные, хронически болеющие гистоплазмозом. Заражение может произойти аэрогенным или алиментарным путем, а также через кожные покровы. Клиническими симптомами гистоплазмоза являются: повышение температуры тела с нехарактерной кривой, лейкопения, гипохромная анемия, увеличение селезенки и печени, похудание. При заболевании могут быть поражены кожные покровы, сердце, органы дыхания, пищеварительный тракт, суставы, нервная система. Генерализованные формы обычно протекают тяжело и дают очень высокий процент смертельных исходов.

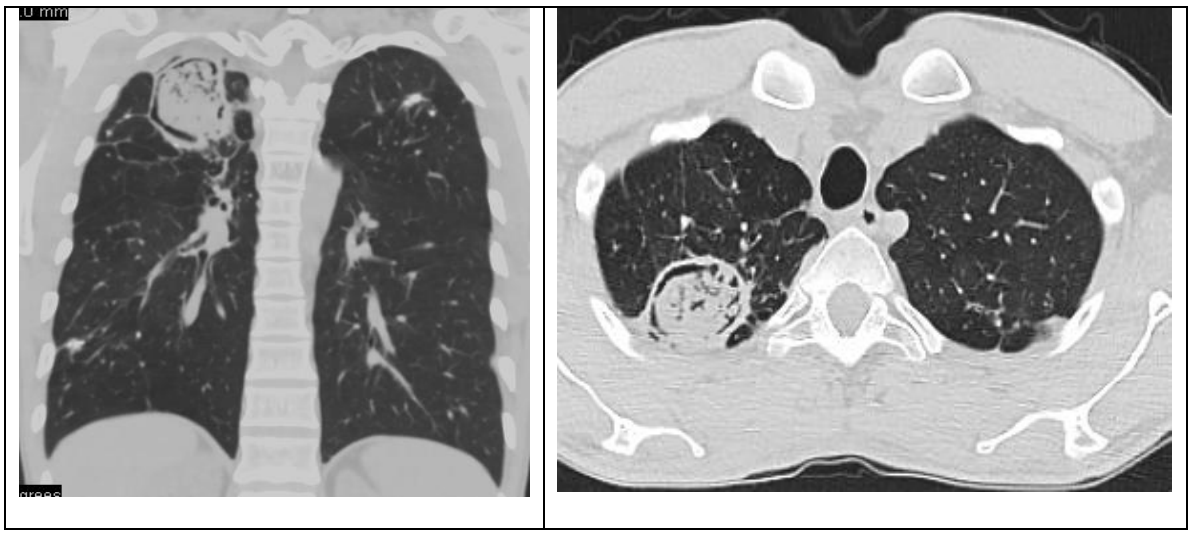


Рис.12. Вторичный аспергилез. КТ-исследование во фронтальной и аксиальной проекции. В полости каверны интенсивная тень аспергиломы, с характерным симптомом «погремушки».

Диагноз устанавливают на основании клинических и лабораторных данных, а также результатов специфических проб — интрадермальной пробы на гистоплазмин и реакции связывания комплемента. Тельца гистоплазмы диаметром около 2—4 мкг могут быть обнаружены в мокроте, кале, в. мазках крови, костного мозга, в пунктатах печени, селезенки и лимфатических узлов. Легочные поражения при гистоплазмозе являются практически наиболее важными. Заболевание может протекать остро и хронически. У детей часто наблюдаются острые формы заболевания. Взрослые обычно страдают хронической формой, при которой продолжительность заболевания может исчисляться годами и даже десятилетиями.

Рентгенологическая картина острого легочного гистоплазмоза характеризуется появлением обширного инфильтрата, чаще в нижних или средних поясах; этот инфильтрат, напоминающий пневмонический (сливной, сегментарный или долевой), в течение нескольких дней или недель обычно фрагментируется, в результате чего образуется группа очагов, склонных к рассасыванию под влиянием симптоматического лечения, а иногда и без него. Реакция плевры и лимфатических узлов корней почти постоянная, но нерезко выраженная. При обратном развитии очагов нередко образуются петрификаты и участки местного пневмосклероза. В некоторых случаях острый процесс переходит в хронический. Оставаясь локализованным в пределах дыхательной системы, хронический гистоплазмоз может протекать длительно и относительно доброкачественно. При попадании в кровяное русло большого количества патогенных грибов и развитии диссеминации прогноз почти всегда безнадежный.

Рентгенологическая картина хронического легочного гистоплазмоза характеризуется наличием плотных очагов или инфильтратов на фоне выраженного фиброза. Инфильтраты чаще всего имеют неоднородную структуру: в центральных отделах обнаруживаются полости распада, иногда петрификаты. Описаны шаровидные плотные инфильтраты с обызвествлениями, внешне напоминавшими картину туберкулом легких — так называемые г и с т о п л а з м ы . Обширные плевральные выпоты наблюдаются редко. При генерализованных формах в легких выявляется милиарная диссеминация, напоминающая туберкулез; при этом обнаруживают также гиперплазию селезенки и печени, а также поражение других органов и систем.

Центральный рак, осложненный гиповентиляцией (рис.13) или ателектазом одного или нескольких сегментов, также необходимо дифференцировать с инфильтративным туберкулезом. При КТ удается достоверно разграничить инфильтративные изменения в легочной ткани и сегментарные ателектазы. Отличительной особенностью последних является строгое соответствие изменений анатомической части легкого, уменьшение пораженного сегмента или всей доли в объеме и компенсаторное вздутие прилежащей легочной ткани.

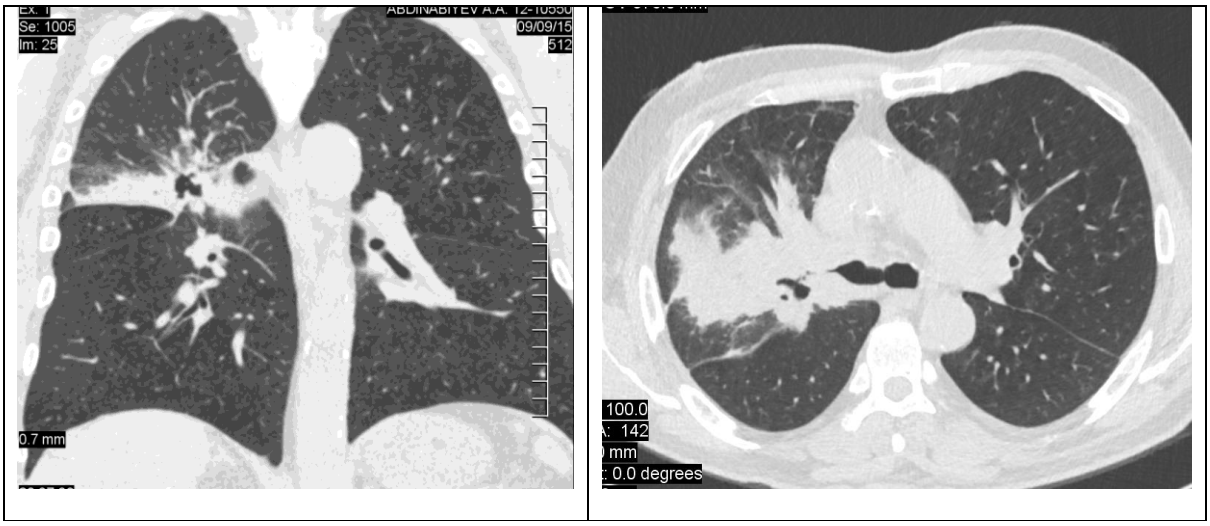


Рис.13. Центральный рак, осложненный обтурационной пневмонией. КТ-исследование во фронтальной и аксиальной проекции. Негомогенное затемнение по ходу междолевой плевры с участком деструкции на фоне гиповентиляции, широко связано с корнем. Корень расширен за счет образования с сужением бронха.

Однако основное преимущество КТ заключается в возможности детальной оценки состояния сегментарных бронхов. При этом удается выявить опухоли диаметром 1-1.5см, невидимые на обычных рентгенограммах и томограммах.

Периферический рак изображается на поперечных срезах в виде округлого или неправильной формы патологического образования с нечеткими бугристыми или лучистыми контурами (рис.14). Располагается чаще в передних отделах легких, III, IV, V сегментах. Нечеткость, лучистость контуров связана с развитием лимфангита в прилежащей ЛТ. У большинства больных отсутствуют очаги в окружающей ЛТ. У больных низкодифференцированным раком лучистость может вообще отсутствовать и контуры патологического образования оказываются ровными и относительно четкими. Эти формы опухоли являются наиболее трудными для дифф.диагностики. Определенное значение имеет раннее увеличение лимфоузлов корня легкого и средостения, а также быстрое увеличение опухоли в размерах. Однако окончательный диагноз устанавливается при гистологии.

Обызвествления в раковых опухолях и солитарных метастазах возникают редко, у 5-7% больных. Обычно обызвествления наблюдаются в железистых раках и метастазах остеогенных сарком.

При динамическом сканировании после болюсного введения контраста плотность злокачественных опухолей повышается в 1,5-2 раза на протяжении 2-5 мин от начала введения. Это является важнейшим дифференциально-диагностическим признаком, поскольку в туберкулемах контраст не накапливается.

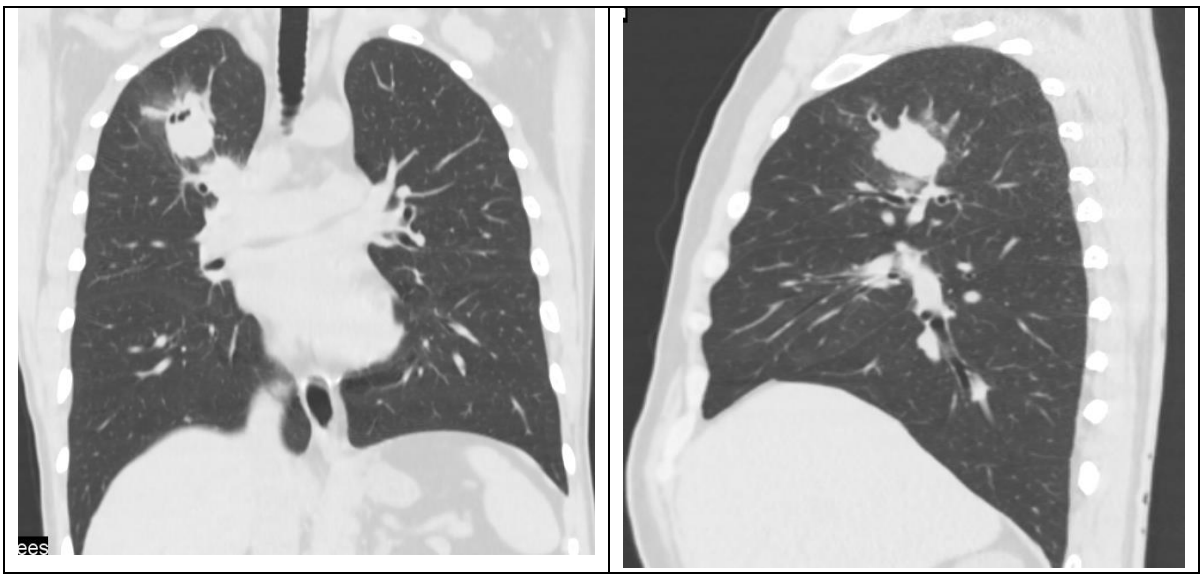


Рис.14. Периферический рак. КТ-исследование во фронтальной и боковой проекции. Интенсивная фокусная тень с четкими лучистыми контурами и деструкцией по периферии, связана с корнем. В корне увеличенный лимфоузел.

Доброкачественные опухоли легких изображаются в виде округлых патологических образований с четкими ровными или волнистыми контурами при отсутствии изменений в окружающей ЛТ. Обызвествления в аденомах возникают очень редко. При динамическом сканировании аденомы накапливают контраст медленнее и в значительно меньшей степени, чем злокачественные опухоли. Однако равномерное повышение денситометрических показателей на 30-50% позволяет уверенно отличить аденомы от туберкулем.

Гамартомы - представляют собой дисэмбриогенетические образования. Они имеют четкие волнистые контуры, окружающая ЛТ не изменена. Большинство гамартом отличается наличием в них участков окостенения и включений жира. Сочетание типичных крупноочаговых обызвествлений и жировых включений является характерным признаком гамартомы.

Брохогенные кисты, заполненные жидкостью, имеют округлую форму, ровные четкие контуры и тонкую гладкую капсулу, хорошо видимую на поперечных срезах. Денситометрический анализ позволяет уверенно отличить их от мягкотканных образований и туберкулем.

Артериовенозные аневризмы обычно являются случайной находкой и чаще выявляются у молодых. Это клубок расширенных извитых сосудов, расположенных в толще ЛТ между крупными артериальными и венозными стволами. При КТ удается точно определить связь патологического образования с сосудистыми структурами.

Кавернозный и фиброзно-кавернозный туберкулез (рис.15,16) необходимо дифференцировать с другими полостными образованиями в легких:

1. Хронический абсцесс.
2. Остаточные полости после перенесенного абсцесса
3. Полостная форма периферического рака.
4. Эмфизематозные буллы.
5. Локальные пневмосклерозы ячеистой структуры.
6. Воздушные кисты.

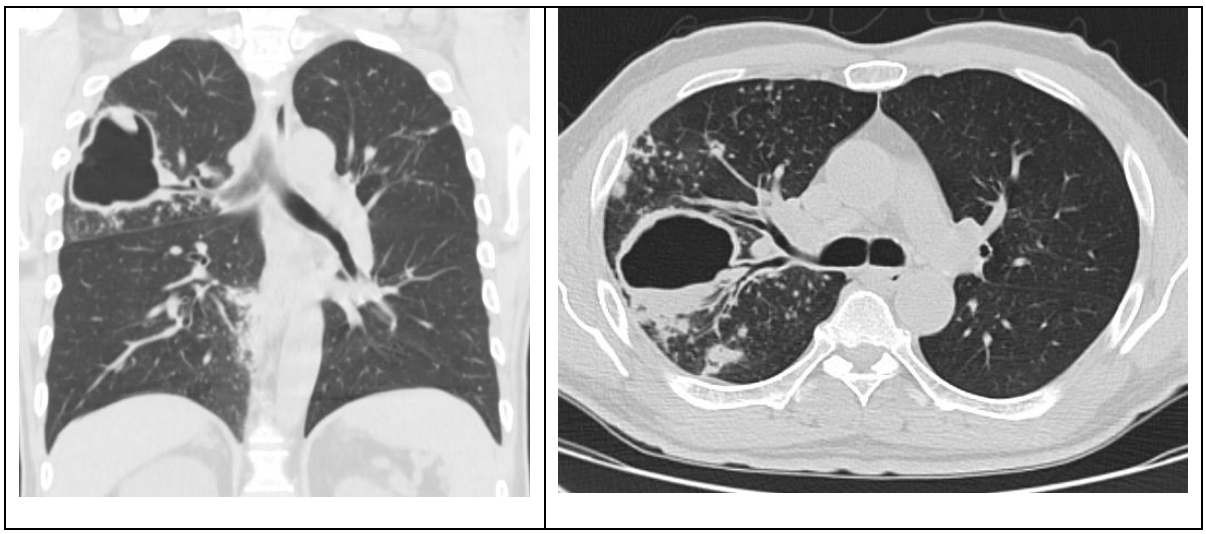


Рис.15. Кавернозный туберкулез верхней доли правого легкого с обсеменением. КТ-исследование во фронтальной и аксиальной проекции. Кольцевидная тень с неравномерно утолщенными стенками, связана с корнем. Вокруг очаги отсева низкой и средней плотности.

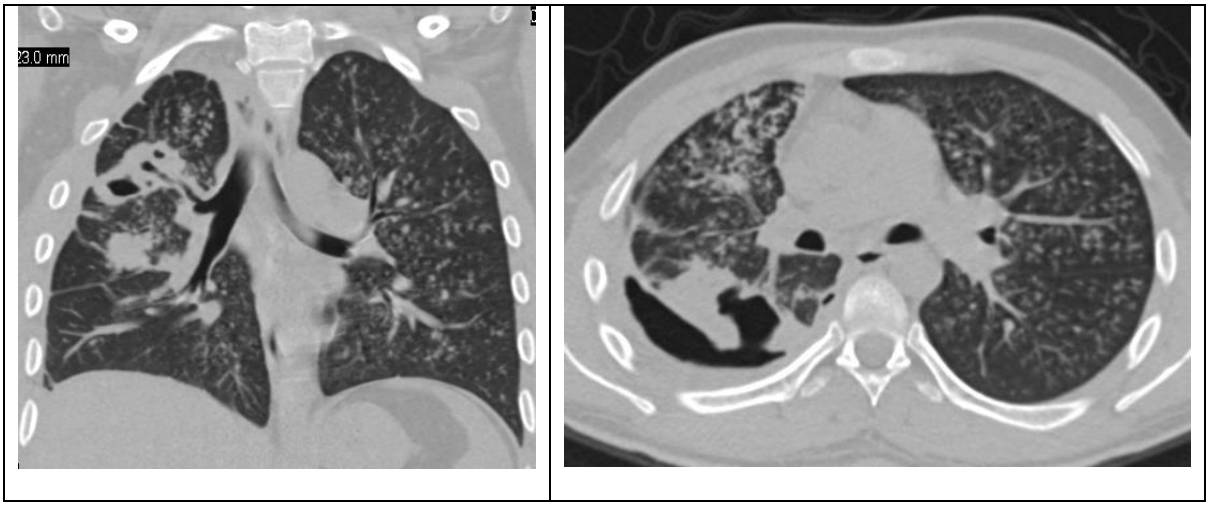


Рис.16. Фиброзно-кавернозный туберкулез верхней доли правого легкого с обсеменением, осложненный эмпиемой плевры. КТ-исследование во фронтальной и аксиальной проекции. Кольцевидная тень с неравномерно утолщенными стенками, связана с корнем, открывается в плевральную полость, где отмечается наличие жидкости и воздуха с горизонтальным уровнем. С двух сторон множество полиморфных очаговых теней.

Хронические абсцессы изображаются в виде тонкостенной полости. Характерным является наличие жидкости в полости деструкции, стенки полостей толстые с нечеткими наружными контурами, наличие рубцов, эмфизематозных полостей и бронхоэктазов в окружающей ЛТ, уменьшение объема пораженной части легкого. Очаги отсева вокруг полости абсцесса отсутствуют.

Остаточные полости - являются особой формой исхода нагноительного процесса у 20-30% больных. Стенки полости ровные, четкие. Жидкость в полости отсутствует. В окружающей полость ЛТ обнаруживаются линейной формы рубцы, участки эмфиземы, бронхоэктазы.

Распадающийся периферический рак, обычно плоскоклеточный (рис.17). Стенки полости неравномерны по толщине, внутренние контуры их неровные, часто бугристые. Нередко в полости имеется небольшое количество жидкости. Основная масса опухолевых тканей располагается в области дренирующего бронха, что определяется как «симптом перевернутого перстня». Наружные контуры неровные и

лучистые. Характерно втяжение висцеральной плевры при расположении опухоли рядом с междолевой плеврой.

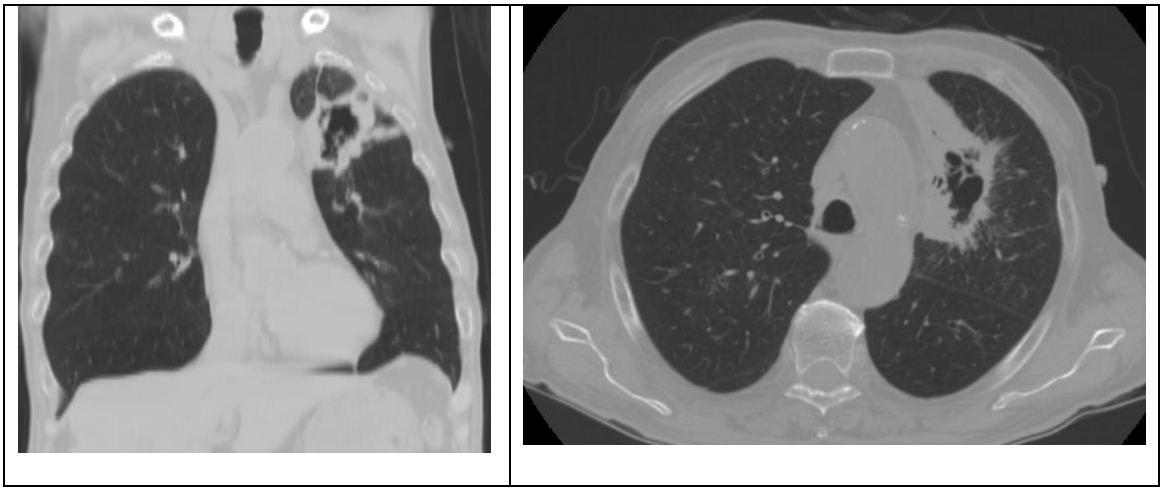


Рис.17. Распадающийся периферический рак. КТ-исследование во фронтальной и аксиальной проекции. Кольцевидная тень с неравномерно утолщенными стенками, подрытыми внутренними, лучистыми наружными контурами, широко связана с корнем.

Эмфизема_характеризуется распространенными изменениями с наличием не только булл, но и участков внутридольковой эмфиземы. В отличие от каверн, эмфизематозные буллы имеют очень тонкие четкие ровные стенки. На рентгенограммах хаотически расположенные рубцы могут имитировать каверну вследствие суммационного эффекта. В этих случаях КТ позволяет достоверно подтвердить или исключить наличие полости в легком.

Паразитарные кисты необходимо дифференцировать с кавернами после дренирования их в бронхи. Сразу после прорыва кисты в бронхи полость имеет толстые неровные стенки, на дне её может выявляться небольшое количество жидкости и остатки хитиновой оболочки (рис.18). В последующем воспалительные изменения исчезают, стенки полости становятся более ровными и тонкими. Характерным признаком является обызвествление стенки полости.

Более сложной является дифференциальная диагностика ФКТ и **хронического абсцесса**. Нагноительный процесс у части больных характеризуется развитием обширного уплотнения значительной части легкого, одной или двух долей. Перифокальная инфильтрация подвергается карнификации, в ней формируются бронхоэктазы, а объем пораженной доли быстро уменьшается. Основными отличительными признаками являются: наличие жидкости (гноя) в полостях деструкции, отсутствие очагов отсева в прилежащих отделах легкого. При самопроизвольном вскрытии гнойной полости в базальных отделах легких могут возникать очаги бронхогенного отсева, напоминающие туберкулезные. Однако типичные очаги лимфогенного отсева вокруг полостей деструкции, типичной для туберкулезной инфекции, при хронических абсцессах не образуются.

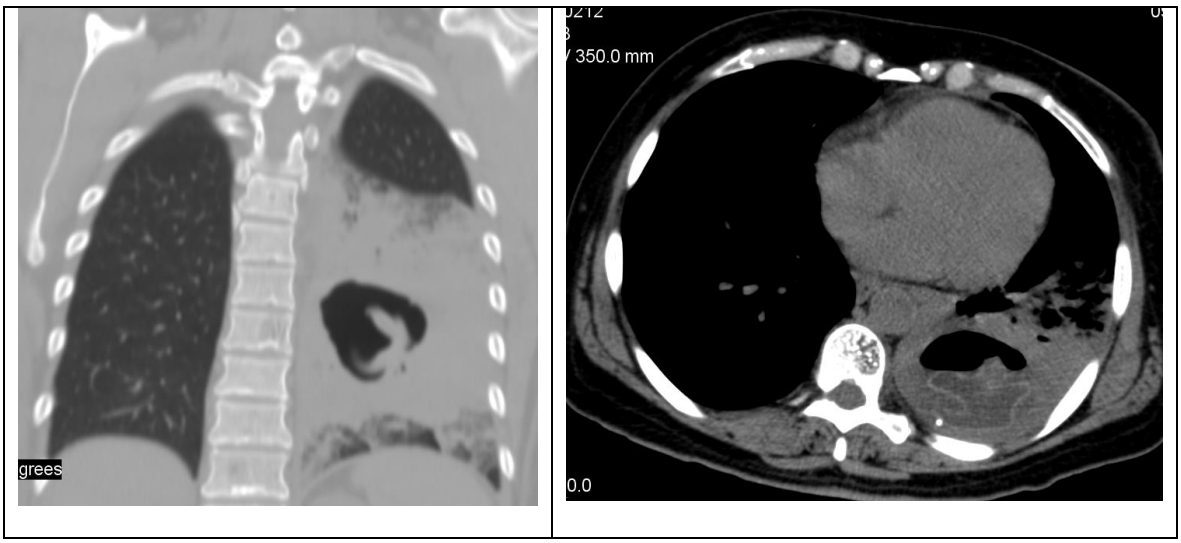


Рис.18. Эхинококковая киста, частично дренированная, осложненная вторичной плевропневмонией. КТ-исследование во фронтальной и аксиальной проекции. Кольцевидная тень с уплотненными стенками, с содержимым. Вокруг негомогенное затемнение, с размытыми контурами, широко связанное с корнем.

Цирротический туберкулез (рис.19) необходимо дифференцировать с метапневмоническим циррозом и центральным раком, осложненный ателектазом.

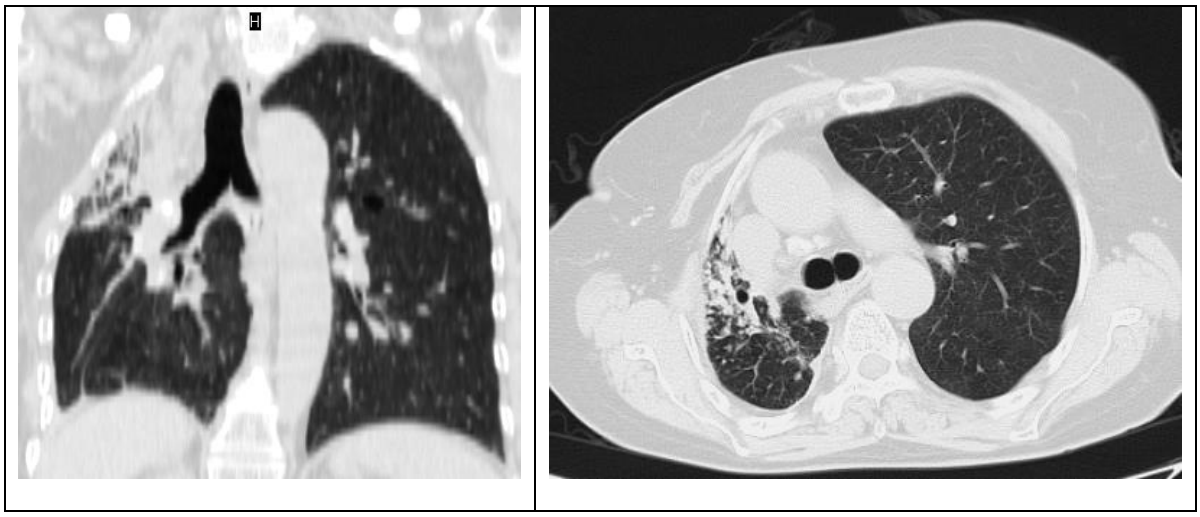


Рис.19. Цирротический туберкулез верхней доли правого легкого с обсеменением. КТ-исследование во фронтальной и аксиальной проекции. Объем правого легкого уменьшен, верхняя доля интенсивно негомогенно затемнена. Справа единичные интенсивные очаги.

Метапневмонический цирроз или карнификация после первичной пневмонии характеризуется уменьшением объема пораженной части легкого, неравномерным уплотнением легочной ткани с преобладанием альвеолярных изменений, видимостью просветов бронхов в зоне уплотнения и их расширением по типу бронхоэктазов, развитием эмфиземы. Часто эти изменения сочетаются с локальным утолщением реберной плевры в результате перенесенного плеврита. Основным отличительным признаком карнификации являются отсутствие очагов как в зоне уплотнения легочной ткани, так и в других отделах легких.

Постпневмонический пневмосклероз развивается либо вследствие избыточной пролиферации соединительнотканных элементов при первичном поражении интерстиция, либо вследствие организации воспалительного экссудата с формированием участка карнификации

Дифференциальная диагностика с **центральным раком** основана на детальном изучении состояния долевых и сегментарных бронхов с помощью КТ и бронхоскопии. Выявление патологического образования в зоне измененного бронха при отсутствии в нем обызвествлений является важным аргументом в пользу опухолевой природы заболевания.

Туберкулезный плеврит (рис.20) необходимо дифференцировать:

1. Злокачественные опухоли плевры
2. Метастазы в плевру
3. Заболевания сердца, сопровождающиеся гидротораксом.
4. Тромбоэмболия легочной артерии, осложненная гидротораксом.
5. Системные заболевания соединительной ткани с полисерозитом.

Наличие жидкости в плевральной полости обычно устанавливается при рентгенологическом и ультразвуковом исследовании.

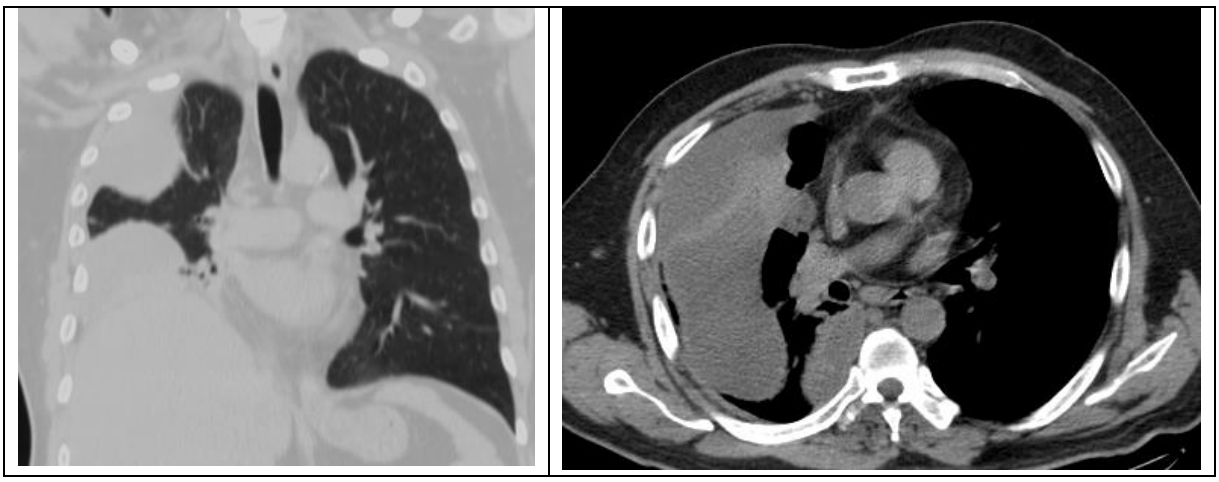


Рис.20. Осумкованный плеврит справа. КТ-исследование во фронтальной и аксиальной проекции. Объем правого легкого уменьшен, по ходу костальной плевры осумковалась жидкость с утолщением висцеральной и париетальной плевры.

Первичные опухоли плевры, **мезотелиомы**, относятся к числу редких новообразований. Макроскопически в начальной стадии процесса мезотелиома представляет собой множество белесоватых узелков, расположенных на поверхности висцеральной и париетальной плевры. По мере роста опухоли плевра утолщается, величина узелков увеличивается. Растущая опухоль распространяется во всех направлениях в виде сплошного образования, покрывающего легкое. Это вызывает уменьшение объема пораженного легкого. На поздних стадиях могут быть поражены диафрагма, печень, перикард, плевра противоположного легкого и другие органы и ткани. Развитие опухоли обычно сопровождается накоплением в плевральной полости серозного или геморрагического экссудата. Характерным признаком является быстрое накопление жидкости после плевральной пункции.

Мезотелиома характеризуется неравномерным утолщением плевры с наличием в ней одиночных или множественных узлов различной формы и размера. При наличии жидкости в плевральной полости эти узлы могут быть не видны вдоль задней и диафрагмальной поверхности легкого (рис.21). Наиболее характерным для мезотелиомы является образование опухолевых узлов в медиастинальной и междолевой плевре. Здесь эти образования граничат с легочной тканью и отчетливо

видны при КТ исследовании. Объем пораженной части грудной полости уменьшен. Опухолевые узлы в легком и увеличение лимфатических узлов средостения выявляются обычно на заключительном этапе развития заболевания.

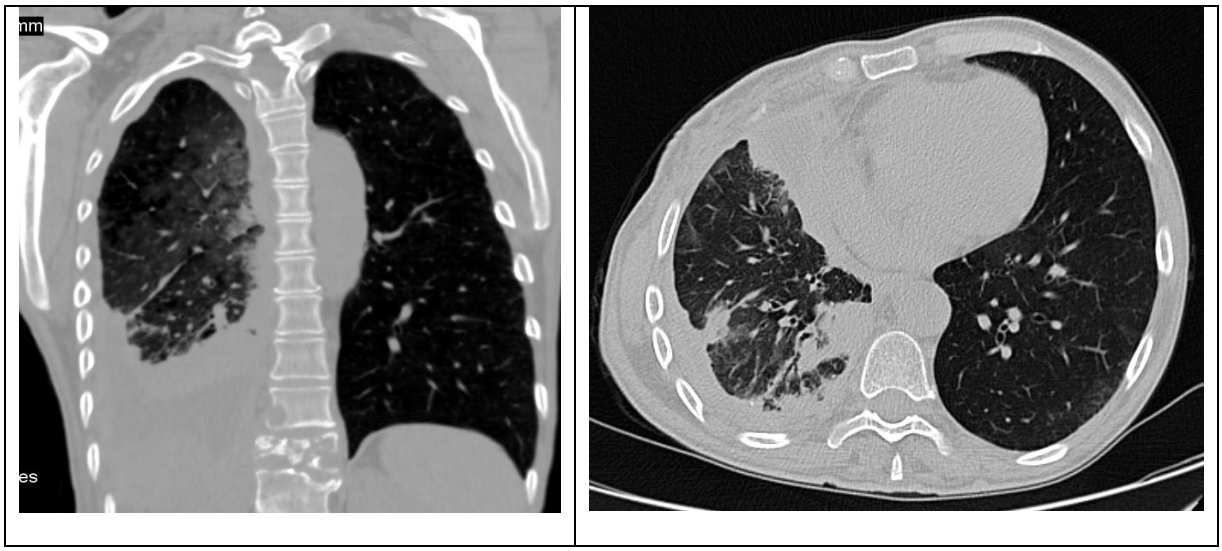


Рис.21. Мезотелиома плевры, осложненная метастазами в тела позвонков. КТ-исследование во фронтальной и аксиальной проекции. Объем правого легкого уменьшен, по ходу костальной плевры, медиастинальной и междолевой плевры неравномерные утолщения, с наличием жидкости. В телах Th 10-11 очаговая деструкция и компрессионный перелом тела Th11.

Метастазы являются наиболее частой формой злокачественного поражения плевры. Метастазирование происходит гематогенным или лимфогенным путем. Основными источниками метастазов в плевру являются первичные опухоли легкого, молочной железы, а также злокачественные лимфомы. Значительно реже метастазы возникают при саркомах, включая меланому, раке матки и яичников, опухолях желудка, прямой кишки, поджелудочной железы и некоторых других.

Рентгенологическая картина метастатического поражения плевры имеет много общего с мезотелиомой. Значительно чаще, чем при мезотелиоме, метастатическое поражение плевры сочетается с характерными изменениями в легких и лимфатических узлах средостения.

Детальная характеристика этих изменений позволяет в большинстве случаев правильно определить природу плеврита. Основное преимущество КТ заключается в возможности выявления патологических изменений в легких и средостении вне зависимости от количества жидкости в плевральной полости.

Помимо туберкулеза, жидкость в плевральной полости может накапливаться при неспецифических воспалительных процессах, раке легкого, заболеваниях сердца и крупных сосудов средостения, тромбоэмболии легочной артерии, системных заболеваниях соединительной ткани, воспалительных процессах в поддиафрагмальном пространстве, травмах груди и ряде других, более редких заболеваниях и патологических состояниях.

Заболевания сердца могут сопровождаться накоплением транссудата в плевральной полости. Наиболее часто это наблюдается при левожелудочковой недостаточности различного генеза (инфаркт миокарда, аритмия, миокардит и др.) и митральном стенозе. В основе патологического процесса лежит развитие венозной легочной гипертензии и повышение давления в капиллярах малого круга кровообра-

щения. Жидкость появляется вначале в правой плевральной полости, а затем в левой. Это обусловлено большим объемом кровотока в правом легком по сравнению с левым.

Сосуды верхних долей легких расширяются, нижних долей — суживаются. Обычно эти изменения сочетаются с расширением левых камер сердца. При дальнейшем повышении давления в легочных капиллярах развивается интерстициальный и альвеолярный отек легких.

Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) часто сопровождается накоплением жидкости в плевральной полости. Обычно жидкость имеет геморрагический характер и отличается выраженной тенденцией к осумкованию. При обтурации крупной ветви легочной артерии на поперечных срезах удается выявить прямой признак заболевания — обеднение кровотока в пораженной части легкого. Косвенными признаками ТЭЛА являются: расширение правых камер сердца и легочной артерии, высокое расположение диафрагмы и дисковидные ателектазы на стороне поражения (рис.22).

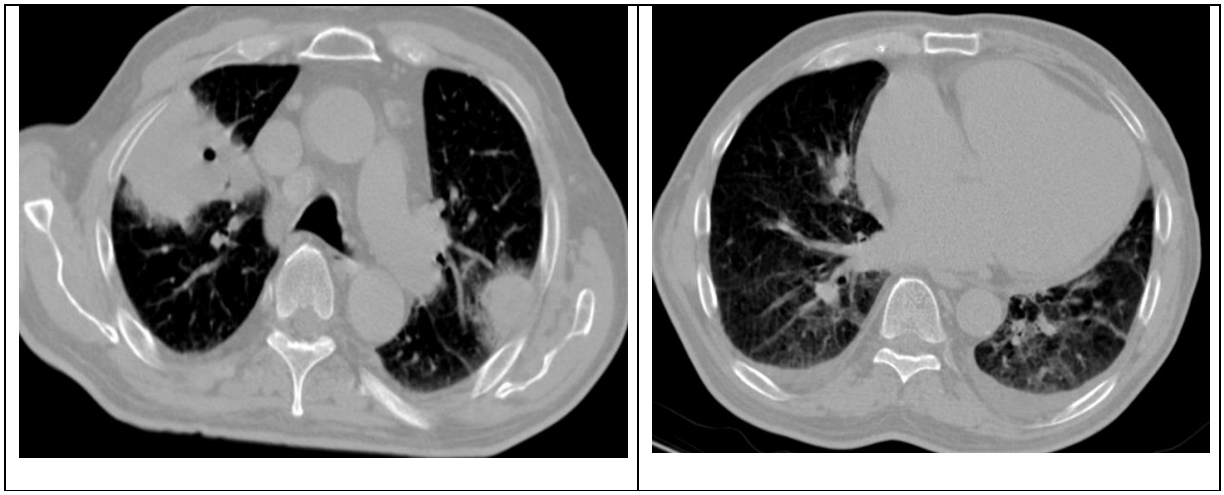


Рис.22. Тромбоэмболия легочной артерии, осложненная гидротораксом с двух сторон. КТ-исследование в аксиальной проекции. С двух сторон округлые инфильтративные затемнения в субплевральных отделах. Наличие жидкости в задних синусах. Корни застойные, усилен сосудистый рисунок. Дилатация всех отделов сердца.

В настоящее время появилась возможность прямого выявления тромбов в просвете крупных легочных артерий с помощью спиральной КТ при использовании болюсного внутривенного введения контрастного вещества. Тромб изображается в виде дефекта наполнения в просвете сосуда. При введении 100-120 мл контрастного вещества со скоростью 4-5 мл в секунду удается выявить тромбы в просвете главных, долевых и сегментарных артерий. Точность спиральной КТ при использовании такой методики равна точности ангиографии.

Плевральный выпот может быть проявлением полисерозита при **системных заболеваниях соединительной ткани**. Отличительным признаком являются характерные интерстициальные изменения в легких. Они имеют большое сходство с идиопатическим фиброзирующим альвеолитом, поскольку в основе патологических изменений лежит диффузное утолщение межальвеолярных перегородок. Обычно диффузные инфильтративные изменения по типу «матового стекла» локализуются в базальных сегментах легких. Чаще они наблюдаются у больных склеродермией и системной красной волчанкой.

Поступила 23.02.2020

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ СТАТЕЙ

«Вестник Ассоциации пульмонологов Центральной Азии»

Журнал предназначен для пульмонологов, терапевтов, фтизиатров, врачей общей практики и смежных специальностей.

Для публикации принимаются статьи по проблемам респираторной медицины, организации пульмонологической и фтизиатрической помощи больным, медицинской реабилитации, фундаментальным исследованиям.

В журнале можно публиковать оригинальные статьи, обзоры, лекции, материалы съездов, конференций, диссертаций, а также информацию для практических врачей.

Материал должен содержать новые, ранее не опубликованные данные и соответствовать профилю журнала.

Редакционная коллегия журнала рецензирует все полученные материалы. Решение о включении статей и других материалов в очередной номер журнала принимает редакционная коллегия, которая оставляет за собой право производить сокращение и редакционные изменения рукописей.

Работы принимаются на русском и английском языках.

Требования к тексту:

- шрифт- Times New Roman, кегль 12;
- междустрочный интервал 1,15;
- поля: левое – 3 см, правое, верхние и нижнее – по 2 см;
- абзацный отступ – 1 см;
- нумерация страниц внизу и посередине;
- все аббревиатуры и сокращения автор должен расшифровать при первом употреблении в тексте.

Порядок оформления статьи:

- УДК, название (заглавными буквами) статьи, с новой строки – фамилия и инициалы автора(ов), с новой строки – полное название учреждения, город, страна;
- аннотации на русском, узбекском и английском языках (не более 150-200 знаков каждая), ключевые слова (5-10 слов);
- основной текст статьи – введение, цель исследования, материалы и методы, результаты, обсуждение, выводы и библиографический список;
- ссылки на авторов в тексте указываются в круглых скобках (Ф.И.О., год);
- статистическая обработка цифровых данных обязательна;
- графики и схемы не должны быть перегружены текстовыми надписями и должны иметь надписи;
- микрофотографии и фото могут быть черно-белыми;
- таблицы должны иметь название, быть компактными, наглядными, заголовки глав должны соответствовать их содержанию. Цифры должны соответствовать цифрам в тексте и быть обработаны статистически.

Объем оригинальных статей, включая таблицы, рисунки, литературу и резюме, не должен превышать 8-10 страниц, обзоров и лекций – 10-15 страниц.

Список цитируемой литературы прилагается на отдельном листе и должен быть оформлен следующем образом:

- Источники приводятся в алфавитном порядке с указанием фамилий авторов и инициалов, вначале отечественные, затем иностранные.
- Полностью указываются названия книг, статей, журналов, место издания, год, тома и номера выпуска, страницы «от» и «до».
- За точность библиографии ответственность несет автор.
- Список цитируемой литературы не более 15, за исключением обзорных статей.

Статья должна быть отредактирована, представлена в двух экземплярах на одной стороне стандартного листа формата А-4, без рукописных вставок и помарок, а также в электронном варианте.

Необходимо предоставить акт экспертного заключения и **направление** учреждения. 2-ой экземпляр статьи, представляемой к публикации, должен быть с визой руководителя и подписан автором(ми).

При несоблюдении перечисленных правил статьи возвращаются авторам без рассмотрения.

Автор(ы) должен предоставить сведения для контакта: фамилия, имя, отчество, ученая степень, ученое звание, основное место работы, должность, контактные телефоны, e-mail, почтовый адрес.

Автор(ы) несет полную ответственность за достоверность приведенных фактов, цитат и прочих сведений, а также за использование данных, не предназначенных для открытой печати.

Редакция журнала надеется на плодотворное сотрудничество.

По всем вопросам обращаться к ответственному секретарю журнала Абдуганиевой Э.А. elnorahon@mail.ru;
nata.gafner@mail.ru