

60. Vincent J.L., Bihari D.J., Suter P.M., et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. EPIC International Advisory Committee // JAMA. – 1995. – № 274. – P. 639-644.
61. Vincent J.L., Moreno R., Takala J., et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure // Intens. Care Med. – 1996. – Vol. 22. – P. 707-710.
62. Vincent J.L., Rello J., Marshall J., et al. International Study of Prevalence and Outcomes of Infection in Intensive Care Unites // JAMA. – 2009. – Vol. 302, № 21. – P. 323-329.
63. Vincent J.L., Thijs L. Critical care in Europe // Crit. Care Clin. – 1997. – Vol. 13, № 2. – P. 245-254.
64. Weiner J.P., Kfuri T., Chan K., Fowles J.B. e-Iatrogenesis: The most critical unintended consequence of CPOE and other HIT [Letter to the editor] // J Am Med Inform Assoc. – 2007. – № 14. – P. 387-388.
65. Weinstein, R.A. Nosocomial infection update // Emerg. Infect. Dis. – 1998. – Vol. 4. – P. 416-420.
66. White M.C. Mortality associated with nosocomial infections: analysis of multiple causes of death data // J. Clin. Epidemiol. – 1993. – Vol. 46, № 1. – P. 95-100.
67. Allegranzi B., Nejad S.B., Castillejos G.G., Kilpatrick C., Kelley E., Mathai E. // WHO Report on the Burden of Endemic Health Care-Associated Infection Worldwide – Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2011. – Mode of access: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/80135/1/9789241501507_eng.pdf?ua=1. Accessed: 12.12.2017.
68. WHO. The burden of health care-associated infection worldwide (2016). – Mode of access: <http://www.who.int/gpsc/countrywork/burdencai/en/>. Accessed: 12.12.2017.
69. WHO. Guidelines on Hand Hygiene in Health Care: First Global Patient Safety Challenge Clean Care Is Safer Care. – Geneva: World Health Organization, 2009. – Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK144030>. Accessed: 12.12.2017.
70. Zhanel G.G., DeCorby M., Adam H., Mulvey M.R., McCracken M., Lagace-Wiens P., et al. Prevalence of antimicrobial-resistant pathogens in Canadian hospitals: results of the Canadian Ward Surveillance Study (CANWARD 2008) // Antimicrob Agents Chemother. – 2010. – Vol. 54, № 11. – P. 4684-4693.

Координаты для связи с авторами: Гороховский Вадим Семенович – канд. мед. наук, доцент, зав. кафедрой анестезиологии-реаниматологии, трансфузиологии и скорой медицинской помощи ДВГМУ; Дьяченко Сергей Владимирович – д-р мед. наук, профессор кафедры фармации и фармакологии ДВГМУ; Слободенюк Елена Владимировна – д-р биол. наук, доцент, декан факультета фармации и биомедицины, зав. кафедрой фармации и фармакологии ДВГМУ.



<http://dx.doi.org/10.35177/1994-5191-2020-3-60-95>

УДК 616.98:616.155.35:[616.24-002.2-002.193

Д.Ю. Костенко, И.В. Зайкова-Хелимская

ВЛИЯНИЕ ПНЕВМОЦИСТНОЙ ИНФЕКЦИИ НА КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

Дальневосточный государственный медицинский университет,
680000, ул. Муравьева-Амурского, 35, тел. 8-(4212)-32-63-93, e-mail: nauka@mail.fesmu.ru, г. Хабаровск

Резюме

Исследовано наличие у пациентов с обострением хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) активной инфекции *Pneumocystis jirovecii* и её связи с клиническими характеристиками ХОБЛ. Определено, что у пациентов с частыми обострениями ХОБЛ чаще выявляется активная инфекция *P. jirovecii*. Пациенты с *P. jirovecii* инфекцией имеют более низкие уровни ОФВ₁, ОФВ₁/ФЖЕЛ и более выраженное влияние ХОБЛ на качество жизни. Наличие данной инфекции было связано с уровнем эозинофилов в крови более 300 кл/мкл и частыми обострениями в течение года.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, ХОБЛ, *Pneumocystis jirovecii*, пневмоцистная инфекция.

INFLUENCE OF PNEUMOCYSTIC INFECTION ON CLINICAL MANIFESTATIONS OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

Far Eastern State Medical university, Khabarovsk

Summary

This article analyzes the patients with chronic obstructive pulmonary disease who have an active infection of *Pneumocystis jirovecii* and the association of this infection with the clinical manifestations of COPD. Active *P. jirovecii* infection is often detected in patients with frequent exacerbations of COPD. Patients with *P. jirovecii* infection have lower levels of FEV₁, FEV₁/FVC and more pronounced impact of COPD on quality of life. This infection was associated with a blood eosinophil level of more than 300 cells/mm³ and frequent exacerbations of COPD in the next 12 months.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, COPD, *Pneumocystis jirovecii*, pneumocystic infection.

Хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ) является значимой проблемой для общественного здравоохранения. По данным отчёта «Глобальное бремя болезней» (GBD) около 2,4 % населения мира страдает ХОБЛ [8]. В Российской Федерации распространённость ХОБЛ составила 21,8 % среди лиц с респираторными симптомами и 15,3 % среди лиц общей популяции. Такие результаты превзошли предыдущие статистические данные [6]. Около 3,2 миллионов смертей в 2015 году возникло из-за ХОБЛ, по сравнению с 2,4 миллионами смертей в 1990 году [14].

Обострение ХОБЛ признано ведущим фактором риска для прогрессирования заболевания и неблагоприятного прогноза для пациента. Наиболее частыми причинами обострений ХОБЛ являются инфекционные агенты, однако этиологию обострений не удается выяснить в 30 % случаев [4]. Такой высокий про-

цент может объясняться трудностями при выявлении известных возбудителей или наличием неизвестных микроорганизмов [13]. При ХОБЛ развиваются явления окислительного стресса, хронического воспаления и вторичного иммунодефицита [1, 3], которые могут создавать условия для персистенции различных инфекций. В связи с чем, дальнейший поиск микроорганизмов, которые могут иметь значение при обострении ХОБЛ является актуальным. В единичных зарубежных работах исследуется взаимосвязь между наличием *Pneumocystis jirovecii* (прежнее название *Pneumocystis carinii*) и течением ХОБЛ [5, 11, 12].

Цель исследования – оценить связь между наличием пневмоцистной инфекции и характеристиками клинической картины у пациентов с обострением ХОБЛ, а также способ коррекции активности инфекции препаратом азоксимера бромид.

Материалы и методы

Протокол исследования был одобрен этическим комитетом ФГБОУ ВО ДВГМУ Минздрава России. В исследование были включены 90 пациентов с длительным анамнезом ХОБЛ II (41 пациент – 45,6 %) и III-IV (49 человек – 54,4 %) степенями тяжести, которые находились в терапевтическом отделении Дорожной клинической больницы г. Хабаровска по поводу обострения ХОБЛ в 2018-2019 гг. Критериями включения пациентов в исследование было наличие установленного ранее врачом-пульмонологом диагноза ХОБЛ II, III, IV степени тяжести в стадии обострения. Критериями исключения являлись: наличие пневмонии, бронхиальной астмы, интерстициальных болезней лёгких, онкологических заболеваний, сопутствующих заболеваний в стадии декомпенсации. У всех пациентов было получено информированное согласие на участие в исследовании.

Пациентам выполнялось стандартное лабораторно-инструментальное обследование: ОАК, биохимия крови, ОАМ, анализ мокроты, ФВД с бронхолитиком, ЭКГ, РОГК и СКТ ОГК. При поступлении и после лечения (через 1, 3, 6, 9, 12 месяцев) всем пациентам проводилось анкетирование валидизированными опросниками CAT-тест и mMRC, которые оценивают выраженность проявлений ХОБЛ и влияние данного заболевания на качество жизни пациентов. Выполнялось определение сывороточного уровня секреторного белка альвеолярных экзокриноцитов-16 (спБЭК-16), антител классов М и G к пневмоцисте в сыворотке

крови (использовались наборы ИФА для выявления иммуноглобулинов класса М и G к *Pneumocystis carinii* «ПневмоцистоСтрип», производства ФГБУ «ФНИ-ЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России) в начале лечения обострения ХОБЛ, через 10 дней, а также через 4 недели после купирования обострения. Активная инфекция устанавливалась на основании обнаружения IgM или нарастания титра IgG в парных сыворотках через 10 дней в 4 и более раза.

Стандартная терапия обострений ХОБЛ проводилась согласно Федеральным клиническим рекомендациям Российской Федерации по ХОБЛ от 2018 года и включала применение антибиотиков, глюкокортикостероидов (преднизолон 40 мг/сутки 5 дней), небулайзерной терапии с бронхолитиками и муколитических препаратов. У 45 пациентов с наличием Пц-инфекции дополнительно к стандартной терапии использовался препарат с антиоксидантным, противовоспалительным и иммуномодулирующим свойствами азоксимера бромид (Полиоксидоний) 12 мг 2 раза в день *per os*, курсом 10 дней. Использование данного препарата при обострении ХОБЛ патогенетически обосновано и разрешено инструкцией к применению при хронических респираторных заболеваниях в стадии обострения. Возможность применения иммунорегуляторов при ХОБЛ с целью улучшения контроля над течением заболевания отмечена в международном согласительном документе по ХОБЛ (GOLD) от 2019 года [7].

Достоверность различий данных двух несвязанных групп определяли при помощи критерия Манна-Уитни, достоверность изменений показателей группы в динамике оценивали методом Вилкоксона. Сравне-

ние групп по качественному признаку проводилось с использованием точного (двустороннего) критерия Фишера (p_f). Различие считалось достоверным при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

При проведении микроскопии мокроты у 19 пациентов были выявлены грамположительные кокки, у 24 пациентов грамотрицательные палочки и у 47 пациентов смешанная бактериальная флора. Данные за активную пневмоцистную инфекцию (Пц-инфекцию) были получены у 56 пациентов (62,2 %) с обострением ХОБЛ (табл. 1). С учетом последних данных о высокой чувствительности *P. jirovecii* и её строгой адаптированности к условиям обитания в лёгких, серологические методы являются приемлемыми для подтверждения активности данного микроорганизма в лёгких [9, 10]. Давность инфекции не интерпретировалась по серологическим данным, так как оценка давности для Пц-инфекции только по данным IgM и титру IgG является неточной [9, 10].

Таблица 1

Значение показателей функции внешнего дыхания и данных вопросников при ХОБЛ у пациентов в зависимости от наличия Пц-инфекции (Пц ±)

Показатели	Пц (-) (n=34)	Пц (+) (n=56)	Достоверность различий, p
ОФВ ₁	47,68±1,37	44,0±1,74	P<0,05
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ	43,85±1,55	40,61±0,68	P<0,05
CAT-тест	29,06±0,74	30,93±0,63	P<0,05
mMRC	2,82±0,07	2,80±0,05	P>0,05

Было выявлено, что пациенты с активной Пц-инфекцией имели достоверно более низкие ($p < 0,05$) значения ОФВ₁ и ОФВ₁/ФЖЕЛ, а также более высокий ($p < 0,05$) балл по САТ-тесту, чем пациенты без Пц-инфекции. Обострение ХОБЛ II степени достоверно чаще ($p_f < 0,05$) было ассоциировано с активной Пц-инфекцией (рис. 1). Было обнаружено, что среди пациентов с обострением ХОБЛ именно пациенты со среднетяжелой степенью заболевания и активной Пц-инфекцией по данным САТ-теста имели более выраженное негативное ($p < 0,05$) влияние ХОБЛ на качество жизни (табл. 2).

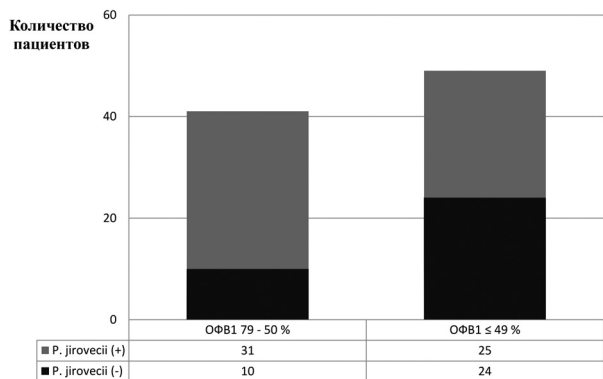


Рис. 1. Распределение инфицированности *P. jirovecii* пациентов с обострением ХОБЛ в зависимости от значения ОФВ₁

По данным рентгенологических исследований легких специфических признаков Пц-инфекции обнаружено не было. В анализах крови при сравнении абсо-

лютных значений эозинофилов крови в зависимости от наличия Пц-инфекции выяснилось, что у пациентов с активной Пц-инфекцией было более высокое ($p < 0,01$) число эозинофилов ($360,46 \pm 15,39$), по сравнению с пациентами без Пц-инфекции ($277,82 \pm 13,63$). Обращала на себя внимание выявленная достоверная ($p_f < 0,05$) связь между наличием активной Пц-инфекции и уровнем эозинофилов более 300 кл/мкл (рис. 2). Данное явление может объясняться системной ответной реакцией организма на активную Пц-инфекцию, но может быть и самостоятельным фактором, предрасполагающим к наличию Пц-инфекции, что требует дальнейшего уточнения данного факта.

Таблица 2

Значение показателей функции внешнего дыхания и данных вопросников у пациентов с ХОБЛ разной степени тяжести в зависимости от наличия Пц-инфекции

	ХОБЛ II степени			ХОБЛ III-IV степени		
Показатели	Пц (+) (n=31)	Пц (-) (n=10)	Достоверность различий, p	Пц (+) (n=25)	Пц (-) (n=24)	Достоверность различий, p
ОФВ ₁	46,16±1,92	54,2±0,21	p>0,05	42,04±2,97	44,96±1,57	p>0,05
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ	48,13±0,84	50,9±0,97	p>0,05	34,96±0,47	39,71±1,56	p>0,05
CAT-тест	34,0±0,22	31,6±0,83	p<0,05	32,12±0,79	31,25±0,68	p>0,05
mMRC	2,65±0,08	2,5±0,17	p>0,05	3,76±0,08	3,63±0,11	p>0,05

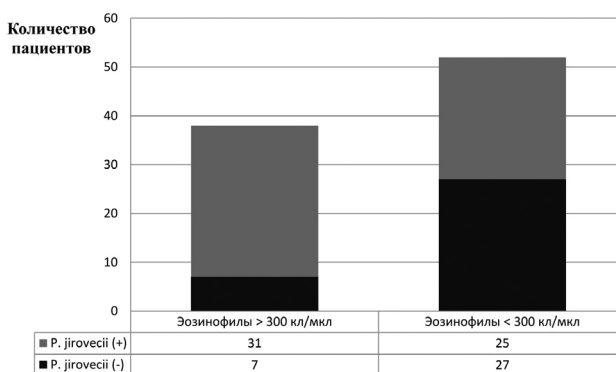


Рис. 2. Распределение уровней эозинофилов крови у пациентов с обострением ХОБЛ в зависимости от инфицированности *P. jirovecii*

Пациенты с обострением ХОБЛ с выявленной Пц-инфекцией и без нее получали сопоставимую стандартную терапию легочного заболевания согласно клиническим рекомендациям по ведению пациентов с ХОБЛ [4]. Кроме того, группа пациентов с обострением ХОБЛ (ХОБЛ II – 25 и ХОБЛ III-IV – 20 человек) и Пц-инфекцией (обнаружение IgM в начале терапии) одновременно со стандартной терапией обострения ХОБЛ получала азоксимера бромид. Через 4 недели после выписки у 16 человек с ХОБЛ II и 14 с ХОБЛ III-IV степенями тяжести было отмечено снижение

активности Пц-инфекции (отсутствие IgM и не нарастание титра IgG). Таким образом, через 4 недели после применения азоксимера бромида произошло достоверное уменьшение количества пациентов с активной Пц-инфекцией как для каждой из групп (ХОБЛ II 25 vs 9 – $p<0,01$; ХОБЛ III-IV 20 vs 6 – $p<0,01$), так и для всей группы пациентов с ХОБЛ ($p<0,01$). При этом добавление препарата азоксимера бромид к стандартной терапии обострения ХОБЛ приводило к достоверному ($p<0,05$) подъёму уровня спБЭК-16 в крови в конце периода обострения, что свидетельствовало об уменьшении воспалительного процесса в легких [2]. Однако у 15 оставшихся из этой группы пациентов маркёры острой инфекции продолжали сохраняться (наличие IgM или увеличенный в 4 раза титр IgG) через 4 недели.

В группе пациентов с обострением ХОБЛ (6 пациентов с ХОБЛ II и 5 с III-IV степенями тяжести) и Пц-инфекцией, которая получала только стандартную терапию, через 4 недели после выписки отсутствие IgM и не нарастание титра IgG было подтверждено у 6 человек, у 5 пациентов инфекция оставалась активной (увеличенный в 4 раза титр IgG). Полученный результат возможно объясняется транзиторным характером Пц-инфекции. Уровень спБЭК-16 на этом фоне оста-

вался неизменным, что говорит о продолжении воспалительного процесса в бронхах.

В связи с отсутствием признаков пневмоцистной пневмонии, положительной клинической динамикой в процессе лечения обострения ХОБЛ стандартной терапией, а также достоверным снижением активности Пц-инфекции при применении препарата азоксимера бромид, от проведения специфической терапии Пц-инфекции у пациентов было решено воздержаться, с их последующим динамическим наблюдением. Всем пациентам с выявленной Пц-инфекцией было рекомендовано пройти обследование на ВИЧ-инфекцию, с последующей консультацией врача-инфекциониста. ВИЧ-инфекция не была обнаружена ни у одного пациента. При этом с помощью опросников проводилась сравнительная оценка состояния пациентов, у которых Пц-инфекция осталась активной (20 человек) по данным серологических исследований (наличие IgM или увеличенный в 4 раза титр IgG). У таких пациентов в динамике также как и в обострении было выявлено более выраженное влияние заболевания на качество жизни по данным САТ-теста (на 4-й неделе ($p<0,05$), на 3-й ($p<0,05$) и 6-й ($p<0,01$) месяц), чем у пациентов без Пц-инфекции (табл. 3).

Таблица 3

Данные САТ-теста и mMRC у пациентов с ХОБЛ с учетом статуса Пц-инфекции и степени тяжести заболевания в динамике

Показатели	Время после выписки	ХОБЛ II степени			ХОБЛ III-IV степени		
		Пц (+) (n=12)	Пц (-) (n=19)	достоверность различий, p	Пц (+) (n=8)	Пц (-) (n=17)	достоверность различий, p
САТ-тест	4 недели	9,0±0,24	8,16±0,15	$p<0,05$	12,25±0,43	11,88±0,13	$p>0,05$
	3 месяца	9,58±0,31	8,74±0,20	$p<0,05$	17,25±0,31	16,82±0,22	$p>0,05$
	6 месяцев	10,58±0,31	9,11±0,22	$p<0,01$	20,0±0,66	18,0±0,29	$p<0,05$
m MRC	4 недели	1,25±0,11	1,21±0,08	$p>0,05$	1,5±0,19	1,41±0,12	$p>0,05$
	3 месяца	1,33±0,13	1,21±0,08	$p>0,05$	1,88±0,17	1,65±0,11	$p>0,05$
	6 месяцев	1,83±0,08	1,47±0,11	$p>0,05$	2,38±0,18	2,0±0,06	$p>0,05$

В течение 12 месяцев с момента выписки у всех 20 человек (100 %) с активной Пц-инфекцией было зарегистрировано 2 и более обострений ХОБЛ (2,24±0,09), тогда как в группе без Пц-инфекции (n=36), частые обострения были зарегистрированы только у 47 % пациентов (1,16±0,11). Во всех случаях обострения ХОБЛ были купированы рекомендованной при обострении ХОБЛ терапией.

Таким образом, было выявлено, что наличие Пц-инфекции было значимым ($p_{\phi}<0,05$) фактором

риска для возникновения 2 и более обострений ХОБЛ в течение года, что потребовало в дальнейшем назначения специфической терапии. Обнаруженная связь может объясняться усилением системного воспаления в организме пациента под влиянием данного микроорганизма. Наличие активной Пц-инфекции у пациентов с ХОБЛ может являться дополнительным фактором риска для развития частых обострений с позиции интегральной оценки ХОБЛ.

Выводы

1. Наличие Пц-инфекции увеличивает риск возникновения частых обострений ХОБЛ в течение года.
2. Для пациентов с ХОБЛ и активной Пц-инфекцией характерны достоверно более низкие показатели функции внешнего дыхания, чем у пациентов без Пц-инфекции. Наиболее часто Пц-инфекция выявлялась при ХОБЛ средней степени тяжести.

3. Добавление к стандартной терапии обострения ХОБЛ у пациентов с активной Пц-инфекцией препарата азоксимера бромид приводило к уменьшению активности Пц-инфекции и достоверному улучшению качества жизни.

4. У пациентов с ХОБЛ наличие Пц-инфекции значимо ассоциировано с повышенным уровнем эозинофилов в крови.

Литература

1. Гвозденко Т.А., Борщев П.В., Иванов Е. М. и соавт. Состояние иммунитета и системы «перекисное окисление липидов-антиоксидантная защита» при прогрессировании хронической обструктивной болезни лёгких // Бюллетень СО РАМН. – 2012. – Т. 32, № 3. – С. 68-76.
2. Зайкова-Хелимская И.В., Костенко Д.Ю. Патогенетические аспекты оптимизации терапии обострений хронической обструктивной болезни легких // Терапия. – 2020. – Т. 6, № 2. – С. 48-53.
3. Новиков Д.К., Смирнова О.В. Хроническая обструктивная болезнь лёгких: иммунопатогенез, иммунодиагностика и иммунокоррекция // Аллергология-иммунология. – 2016. – Т. 17, № 4. – С. 225-229.
4. Федеральные клинические рекомендации по хронической обструктивной болезни лёгких. Российское респираторное общество, под ред. А.Г. Чучалина, 2018. – 72 с. <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recomend/908> (дата обращения 17.02.2020).
5. Calderón E.J., Rivero L., Respaldiza N., et al. Systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease who are colonized with *Pneumocystis jirovecii*. // Clin Infect Dis. – 2007. – Vol. 45 (2). – P. 17-19.
6. Chuchalin A.G., Khaltayev N., Antonov N.S., et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation // Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. – 2014. – Vol. 9. – P. 963-974.
7. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Revised 2019 // <https://goldcopd.org/archived-reports/> (дата обращения 01.02.2020).
8. GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015 // Lancet. – 2016. – Vol. 388. – P. 1545-1602.
9. Ma L., Chen Z., Huang da W., et al. Genome analysis of three *Pneumocystis* species reveals adaptation mechanisms to life exclusively in mammalian hosts // Nat Commun. – 2016. – Vol. 7. – P. 1-14.
10. Ma L., Cissé O.H., Kovacs J.A. A Molecular Window into the Biology and Epidemiology of *Pneumocystis* spp // Clin Microbiol Rev. – 2018. – Vol. 31 (3). – P. 1-49.
11. Norris K.A., Morris A. *Pneumocystis* infection and the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease // Immunol Res. – 2011. – Vol. 50 (2-3). – P. 175-180.
12. Pereira-Díaz E., Moreno-Verdejo F., de la Herra C., et al. Changing Trends in the Epidemiology and Risk Factors of *Pneumocystis* Pneumonia in Spain // Front Public Health. – 2019. – Vol. 7 (275). – P. 1-7.
13. Suau A., Bonnet R., Sutren M., et al. Direct analysis of genes encoding 16S rRNA from complex communities reveals many novel molecular species within the human gut // Appl. Environ. Microbiol. – 1999. – № 65. – P. 4799-4807.
14. Wang H., Naghavi M., Allen C., et al. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015 // Lancet. – 2016. – Vol. 388 (10053). – P. 1459-1544.

Literature

1. Gvozdenko T.A., Borshchev P.V., Ivanov E.M. et al. State of the immune system and «lipid peroxidation-antioxidant protection» in the progression of chronic obstructive pulmonary disease // Bulletin of the SB RAMS. – 2012. – Vol. 32, № 3. – P. 68-76.
2. Zaykova-Khelimskaia I.V., Kostenko D.Yu. Pathogenetic aspects of optimization of therapy of chronic obstructive pulmonary disease attacks // Therapy. – 2020. – Vol. 6, № 2. – P. 48-53.
3. Novikov D.K., Smirnova O.V. Chronic obstructive pulmonary disease: immunopathogenesis, immunodiagnostics and immunocorrection // Allergology and Immunology. – 2016. – Vol. 17, № 4. – P. 225-229.
4. Federal clinical guidelines for chronic obstructive pulmonary disease. Russian Respiratory Society, ed. by A.G. Chuchalin, 2018. – 72 p.
5. Calderón E.J., Rivero L., Respaldiza N., et al. Systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease who are colonized with *Pneumocystis jirovecii*. // Clin Infect Dis. – 2007. – Vol. 45 (2). – P. 17-19.
6. Chuchalin A.G., Khaltayev N., Antonov N.S., et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation // Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. – 2014. – Vol. 9. – P. 963-974.
7. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Revised 2019 // <https://goldcopd.org/archived-reports/> (дата обращения 01.02.2020).
8. GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015 // Lancet. – 2016. – Vol. 388. – P. 1545-1602.
9. Ma L., Chen Z., Huang da W., et al. Genome analysis of three *Pneumocystis* species reveals adaptation mechanisms to life exclusively in mammalian hosts // Nat Commun. – 2016. – Vol. 7. – P. 1-14.
10. Ma L., Cissé O.H., Kovacs J.A. A Molecular Window into the Biology and Epidemiology of *Pneumocystis* spp // Clin Microbiol Rev. – 2018. – Vol. 31 (3). – P. 1-49.
11. Norris K.A., Morris A. *Pneumocystis* infection and the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease // Immunol Res. – 2011. – Vol. 50 (2-3). – P. 175-180.
12. Pereira-Díaz E., Moreno-Verdejo F., de la Herra C., et al. Changing Trends in the Epidemiology and Risk Factors of *Pneumocystis* Pneumonia in Spain // Front Public Health. – 2019. – Vol. 7 (275). – P. 1-7.

13. Suau A., Bonnet R., Sutren M., et al. Direct analysis of genes encoding 16S rRNA from complex communities reveals many novel molecular species within the human gut // Appl. Environ. Microbiol. – 1999. – № 65. – P. 4799-4807.

14. Wang H., Naghavi M., Allen C., et al. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015 // Lancet. – 2016. – Vol. 388 (10053). – P. 1459-1544.

Координаты для связи с авторами: Костенко Дмитрий Юрьевич – аспирант кафедры госпитальной терапии ДВГМУ, тел. +7-999-085-85-95, e-mail: mitiacostencko@yandex.ru; Зайкова-Хелимская Ирина Васильевна – д-р мед. наук, профессор кафедры госпитальной терапии ДВГМУ, тел. +7-914-776-06-80, e-mail: irinavh@mail.ru.



<http://dx.doi.org/10.35177/1994-5191-2020-3-95-98>

УДК 615.471:616.12

В.А. Добрых¹, В.О. Седаков¹, Т.К. Тен¹, И.В. Уварова¹, Т.П. Мамровская¹,
А.М. Макаревич², Т.В. Кашина², Т.И. Яковенко², С.Н. Тушко², С.В. Талапов²

ФРАКТАЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ВАРИАбельНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У ЗДОРОВЫХ МУЖЧИН МОЛОДОГО ВОЗРАСТА

¹Дальневосточный государственный медицинский университет,
680000, ул. Муравьева-Амурского, 35, тел. 8-(4212)-76-13-96, e-mail: nauka@mail.fesmu.ru;

²301 Военный клинический госпиталь, 680031, ул. Серышева, 1, г. Хабаровск

Резюме

У 150 здоровых мужчин в возрасте 18-42 года, находящихся в состоянии физического и психического покоя, методом ЭКГ получены ритмограммы сердца с их последующей автоматической математической обработкой посредством использования программы «Mat Lab» и расчётом основных фрактальных характеристик вариативности ритма (их средних величин и доверительных интервалов). У курящих в сравнении с некурящими отмечена тенденция нарастания признаков хаотичности ритма (увеличение размеров «клубка» фазового портрета), а также достоверное увеличение показателя Херста (соответственно, в среднем, 0,82 и 1,02 ($p<0,03$), снижение значений простой (соответственно, 1,28 и 1,56 ($p<0,001$)) и аппроксимационной энтропии (соответственно, 1,20 и 1,44 ($p<0,001$)), а также более низкая величина показателя Ляпунова (соответственно, 0,87 и 1,44 ($p<0,001$)). Величины других параметров (размерности фазового пространства, корреляционной размерности) с курением не были связаны. Возраст пациентов коррелировал с показателями простой ($r=-0,46$) и аппроксимационной энтропии ($r=-0,45$ ($p<0,02$)). Индекс массы тела был связан только с размерностью фазового пространства ($r=-0,35$ ($p<0,05$)).

Таким образом, наши наблюдения показали возможность изучения и перспективность практического использования основных фрактальных характеристик вариативности сердечного ритма у здоровых молодых мужчин. Отмечена достаточная «чувствительность» фрактальных параметров вариативности ритма к влиянию изучавшихся факторов риска.

Ключевые слова: вариативность сердечного ритма, фрактальный анализ, здоровые мужчины.

V.A. Dobrykh¹, V.O. Sedakov¹, T.K. Ten¹, I.V. Uvarova¹, T.P. Mamrovskaya¹, A.M. Makarevich²,
T.V. Kashina², T.I. Yakovenko², S.N. Tushko², S.V. Talapov²

FRactal CHARACTERISTICS OF HEART RATE VARIABILITY IN HEALTHY YOUNG MEN

¹Far Eastern State Medical university;

²Military hospital № 301, Khabarovsk

Summary

In 150 healthy men, age group 18-42 years old, who were in the state of physical and mental rest, the authors used ECG method to obtain heart rhythmograms with their subsequent automatic mathematical processing using the program «Mat Lab» and the calculation of the main fractal characteristics of rhythm variability (their average values and confidence intervals). In smokers, in comparison with non-marked, there was a tendency in the rise of signs of chaotic rhythm (increase in the size of the «tangle» phase portrait), as well as a significant increase of Hurst exponent (respectively, the average of 0,82 and 1,02 ($p<0,03$), a decrease in the value of a simple (respectively, of 1,28 and 1,56 ($p<0,001$)) and approximation ent-