



Чучалин Александр Григорьевич – д. м. н., профессор, академик Российской академии наук, заведующий кафедрой госпитальной терапии педиатрического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, председатель правления Российского респираторного общества

Редакционная колонка

Уважаемые читатели!

Выпуск, который Вы держите в руках, посвящен знаменательному событию – 30-летию ведущего российского профессионального издания по болезням органов дыхания, официального печатного органа РРО – научно-практического журнала «Пульмонология».

Хочется отметить, что занимать особое место среди профессиональных изданий и на протяжении долгих лет оставаться информативным и востребованным журналу удается прежде всего благодаря актуальности и достоверности информации, высочайшему профессиональному уровню авторов и экспертов, осуществляющих отбор и рецензирование публикаций. В статье *Д.Г.Солдато* представлены история, этапы становления, основные библиометрические показатели и направления развития журнала. Отмечается, что несмотря на определенный консерватизм концепции, журнал стремится к непрерывному развитию и внедрению в практику современных коммуникационных технологий. Так, развивается электронная версия журнала, *web-сайт*, *YouTube-канал*, который в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции стал платформой для оперативного распространения последних медицинских новостей в области диагностики и лечения COVID-19. Следующим вкладом в борьбу с новой коронавирусной инфекцией станет тематический сборник «COVID-19», который будет иметь две части: русско- и англоязычную. Несмотря на то, что журнал присутствует во многих реферативных базах данных, в том числе в *Scopus*, работа по его дальнейшей интеграции в международное информационное пространство продолжается.

В юбилейном номере опубликовано немало статей, посвященных актуальным аспектам пульмонологии, в том числе онкологическим заболеваниям. Так, в статье *М.М.Бяховой, С.Н.Минакова и Г.А.Франка* «Заболеваемость раком легкого в Московской области (1998–2018)» отмечается, что существенному снижению заболеваемости и летальности при раке легкого в последние 20 лет способствовали реализация программ по борьбе с онкологическими заболеваниями, улучшение качества диагностики, применение современных методов лечения, в частности таргетной и иммунотерапии.

Целью исследования *Л.В.Шогеновой, А.Г.Чучалина, А.А.Панина* «Влияние ингаляций подогретого гелиокса на показатели центральной и легочной гемодинамики у больных с острой гиперкапнической дыхательной недостаточностью на фоне обострения ХОБЛ» являлась оценка быстрых эффектов термической гелий-кислородной смеси в сравнении с эффективным уровнем высокопоточной оксигенотерапии на основные показатели транспорта кислорода, центральной и легочной гемодинамики у пациентов с ХОБЛ при гиперкапнической острой дыхательной недостаточности. Продемонстрировано улучшение оксигенации и гемодинамики крови, выраженное в нормализации значений транспорта и доставки кислорода.

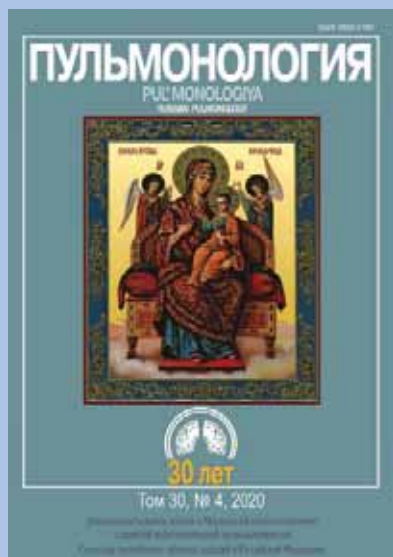
В исследовании *О.О.Салагая, Г.М.Сахаровой, Н.С.Антонова* «Структура потребления табачных и никотинсодержащих изделий (НСИ) среди населения Российской Федерации» выявлены новые тенденции потребления населением табачной продукции и т. н. менее вредных НСИ. Принятие Федерального закона № 15-ФЗ «Об охране здоровья граждан от воздействия окружающего табачного дыма и последствий потребления табака» обусловило существенное снижение потребления табачной продукции, однако явилось причиной появления новой, агрессивной политики производителей табачных изделий и электронных сигарет, связанной рекламой НСИ как «безопасных» продуктов. Этот факт должен быть учтен в рамках реализации антитабачной политики.

В статье *А.Г.Чучалина, Т.Г.Ким, М.Ю.Мартыновой и др.* «Синдром дыхательной недостаточности при остром инсульте: новые подходы к диагностике» представлен обзор публикаций по проблеме дыхательной недостаточности при остром инсульте. Отмечено, что при снижении летальности и улучшении реабилитационного потенциала важную роль играют такие факторы, как ранняя диагностика, профилактика и квалифицированная терапия.

В заключение на правах главного редактора разрешите поздравить всех членов редакционной коллегии и редсовета, редакцию, авторов, а также огромную аудиторию наших читателей с 30-летием журнала и пожелать Вам крепкого здоровья и благополучия, а журналу – новых интересных публикаций!

Главный редактор

А.Г.Чучалин



Всецарица (Пантанасса). XVII в.
Кафоликон афонского монастыря Ватопед

Научно-практический журнал «Пульмонология»

Официальный печатный орган Российского
респираторного общества

Свидетельство о регистрации № 75 от 14.09.90
Основан в 1990 году. Выходит 6 раз в год

<https://doi.org/10.18093/0869-0189>

Решением Президиума Высшей аттестацион-
ной комиссии Министерства образования
и науки Российской Федерации журнал
«Пульмонология» внесен в перечень ведущих
рецензируемых научных журналов и изданий,
в которых должны быть опубликованы
основные научные результаты диссертации
на соискание ученой степени доктора
и кандидата наук

<http://vak.ed.gov.ru>

Журнал индексируется в системах: SCOPUS,
Российский индекс научного цитирования,
EBSCO, Embase Elsevier, Ulrich's International
Periodicals Directory, INIS Collection Search,
NLM Catalog, OCLC WorldCat, The British Library,
CrossRef, Google Scholar, NLM LokatorPlus и др.

Адрес редакции: 105077, Москва,
ул. 11-я Парковая, 32, корп. 4, офис 657,
редакция журнала «Пульмонология»
тел.: (925) 744-72-98
e-mail: pulmo@pulmonology.ru
<http://journal.pulmonology.ru>

Ответственный редактор – Пархоменко Т.В.
Научный редактор – Авдеев С.Н.
Редактор – Чучвер Л.В.
Компьютерная верстка – Хавкина О.В.
Художественный редактор – Ефремов П.П.

Подписано в печать 12.10.2020
Формат 60 × 90 1/8. Печать офсет. Тираж 2 000 экз.
Цена свободная
Отпечатано в типографии ООО «Медиа-Гранд»
152900, Ярославская обл., Рыбинск,
ул. Орджоникидзе, 57
©Пульмонология, 2020

Содержание

Передовая статья

Солдатов Д.Г.

30 лет научно-практическому журналу «Пульмонология»: его роль
в развитии пульмонологической службы и науки в России391

Оригинальные исследования

Бяхова М.М., Минаков С.Н., Франк Г.А.

Заболеваемость раком легкого в Московской области (1998–2018)401

Максимов Г.Г., Азнабаева Ю.Г., Кириллова Э.В., Ахметов В.М.

Гендерно-экологические аспекты заболеваемости раком легкого в регионе
с развитой нефтехимической промышленностью408

**Шахтарина С.В., Даниленко А.А., Афанасова Н.В., Фалалеева Н.А., Иванов С.А.,
Каприн А.Д.**

Легочная токсичность, индуцированная блеомицином, у больных
лимфомой Ходжкина413

Шогенова Л.В., Чучалин А.Г., Панин А.А.

Эффекты термической гелий-кислородной смеси на транспорт кислорода,
центральную и легочную гемодинамику у пациентов с хронической
обструктивной болезнью легких с гиперкапнической острой
дыхательной недостаточностью421

Таран И.Н., Белевская А.А., Валиева З.С., Саидова М.А., Мартынюк Т.В.

«Портрет» пациентов с идиопатической легочной гипертензией и хронической
тромбоэмболической легочной гипертензией в зависимости от коморбидного
статуса: особенности течения заболевания и прогноз427

Сергеева Г.Р., Емельянов А.В., Лешенкова Е.В., Знахуренко А.А.

Биомаркеры воспаления дыхательных путей у пациентов с тяжелой
бронхиальной астмой в реальной клинической практике437

Стогова Н.А.

Иммунологические кожные пробы при дифференциальной диагностике
диссеминированных процессов в легких446

Салагай О.О., Сахарова Г.М., Антонов Н.С.

Структура потребления табачных и никотинсодержащих изделий
среди населения Российской Федерации453

Клиническая фармакология

Андреев Д.А., Завьялов А.А., Полякова К.И., Давыдовская М.В.

Ингибиторы тирозинкиназ в лечении распространенного рака легкого
на примере системы льготного лекарственного обеспечения города Москвы463

Авдеев С.Н., Айсанов З.Р.

Перспективы ингаляционной терапии бронхиальной астмы473

Обзоры

Чучалин А.Г., Ким Т.Г., Мартынов М.Ю., Гусев Е.И., Шогенова Л.В.

Синдром дыхательной недостаточности при остром инсульте:
новые подходы к диагностике485

Шапкин Ю.Г., Селиверстов П.А., Стекольников Н.Ю.

Факторы риска и профилактика нозокомиальной пневмонии при политравме ...493

Заметки из практики

Котляров П.М., Егорова Е.В., Сергеев Н.И.

Магнитно-резонансная томография в диагностике изолированного
бессимптомного цистицеркоза легкого (клиническое наблюдение)504

Юбилей

Светлана Келдибековна Соодаева. К 65-летию со дня рождения509

Александр Игоревич Синопальников. К 65-летию со дня рождения510

Кубатай Аскандарович Мацуев. К 65-летию со дня рождения511

Contents

Editorial

- Soldatov D.G.**
30th anniversary of the scientific and practical journal "Pul'monologiya"
("Russian Pulmonology"): the role in the development of the pulmonology service
and science in Russia391

Original studies

- Byakhova M.M., Minakov S.N., Frank G.A.**
The incidence of lung cancer in the Moscow region from 1998 to 2018401
- Maksimov G.G., Aznabaeva Yu.G., Kirillova E.V., Akhmetov V.M.**
Gender and age aspects of lung cancer incidence in a region with a developed
petrochemical industry408
- Shakhtarina S.V., Danilenko A.A., Afanasova N.V., Falaleeva N.A., Ivanov S.A.,
Caprin A.D.**
Bleomycin-induced pulmonary toxicity in Hodgkin's lymphoma patients413
- Shogenova L.V., Chuchalin A.G., Panin A.A.**
Effect of thermal helium oxygen mixture on central hemodynamics and oxygen
transport in patients with acute hypercapnic respiratory failure with chronic
obstructive pulmonary disease421
- Taran I.N., Belevskaya A.A., Valieva Z.S., Saidova M.A., Martynyuk T.V.**
"Portrait" of patients with idiopathic pulmonary hypertension and chronic
thromboembolic pulmonary hypertension depending on comorbid status:
current and prognosis features427
- Sergeeva G.R., Emel'yanov A.V., Leshenkova E.V., Znakhurenko A.A.**
Biomarkers of airways inflammation in patients with severe asthma
in a real clinical practice437
- Stogova N.A.**
Immunological skin tests in differential diagnostics disseminated processes
in the lungs446
- Salagay O.O., Sakharova G.M., Antonov N.S.**
The structure of consumption of tobacco and nicotine-containing products a
mong the population of the Russian Federation453

Clinical pharmacology

- Andreev D.A., Zav'yalov A.A., Polyakova K.I., Davydovskaya M.V.**
Tyrosine kinase inhibitors in the treatment of advanced lung cancer from example
of preferential medicine provision in Moscow city463
- Avdeev S.N., Aisanov Z.R.**
The new prospects of the inhalation therapy for bronchial asthma473

Reviews

- Chuchalin A.G., Kim T.G., Martynov M.Yu., Gusev E.I., Shogenova L.V.**
The syndrome of respiratory failure in acute stroke: new diagnostic approaches485

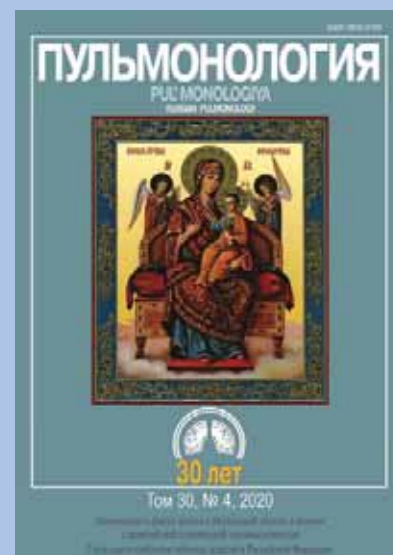
- Shapkin Yu.G., Seliverstov P.A., Stekol'nikov N.Yu.**
Risk factors and prevention of nosocomial pneumonia in polytrauma493

Notes

- Kotlyarov P.M., Egorova E.V., Sergeev N.I.**
Magnetic resonance imaging in the diagnosis of isolated asymptomatic
lung cysticercosis (clinical observation)504

Anniversaries

- Svetlana K. Soodaeva. To the 65th birthday509
- Aleksandr I. Sinopal'nikov. To the 65th birthday510
- Kubatay A. Masuev. To the 65th birthday511



Most Holy Mother of God (Pantassa).
XVII century.
Katholikon of the Vatopede Monastery of Athos

Scientific and practical journal PUL'MONOLOGIYA

The official printed publication of the Russian
Respiratory Society

Certificate No.75, received September 14, 1990
Established at 1990. Publishes 6 issues annually
<https://doi.org/10.18093/0869-0189>

According to a resolution
of the State Commission for Academic Degrees
and Titles PUL'MONOLOGIYA
was entered a list of Russian reviewed
scientific journals intended to issuing
principal scientific results
of PhD and MD dissertations

<http://vak.ed.gov.ru>

PUL'MONOLOGIYA journal is included
to the SCOPUS and to the Russian Science
Citation Index; Ulrich's Periodicals Directory
International database; EBSCO; Embase Elsevier;
Ulrich's International Periodicals Directory; INIS
Collection Search; NLM Catalog; OCLC WorldCat;
The British Library; CrossRef; Google Scholar;
NLM LokatorPlus, etc.

The Publications Office Address
ul. Odinnadtsataya Parkovaya 32, build. 4, office 657
Moscow, 105077, Russia
The PUL'MONOLOGIYA Editorial Office
tel.: (925) 744-72-98
e-mail: pulmo@pulmonology.ru
<http://journal.pulmonology.ru/pulm>

Executive Editor – Tat'yana V. Parkhomenko
Science Editor – Sergey N. Avdeev
Editor – Lyudmila V. Chuchvera
Computer-aided makeup – Oksana V. Khavkina
Art Editor – Petr P. Efremov

Passed for printing 17.10.2020
Format 60 × 90 1/8. Offset print. Circulation 2 000 copies
Price is free
LLC Scientific and practical journal "Pul'monologiya"
Printed at the printing house of "Media-Grand" LLC
ul. Ordzhonikidze 57, Rybinsk, Yaroslavl region,
152900, Russia
©Pulmonology, 2020

Редакционная коллегия

Главный редактор – Чучалин Александр Григорьевич,

д. м. н., профессор, академик Российской академии наук, заведующий кафедрой госпитальной терапии педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И.Пирогова, председатель правления Российского респираторного общества (Москва, Россия)

Заместитель главного редактора – Дидковский Николай Антонович,

д. м. н., профессор, зав. лабораторией клинической иммунологии Федерального научно-клинического центра физико-химической медицины ФМБА, профессор кафедры клинической иммунологии и аллергологии Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М.Сеченова, заслуженный врач России (Москва, Россия)

Ответственный секретарь – Солдатов Дмитрий Германович,

к. м. н., доцент, генеральный директор ООО «Научно-практический журнал «Пульмонология» (Москва, Россия)

Члены редакционной коллегии

Авдеев Сергей Николаевич, д. м. н., профессор, член-корр. РАН,

зав. кафедрой пульмонологии Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М.Сеченова, руководитель клинического отдела НИИ пульмонологии ФМБА, главный внештатный пульмонолог Минздрава России (Москва, Россия)

Айсанов Заурбек Рамазанович, д. м. н., профессор кафедры пульмонологии факультета дополнительного профессионального образования Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И.Пирогова (Москва, Россия)

Валипур Аршанг, доктор медицины, профессор, стипендиат

Американского колледжа торакальных врачей, доцент кафедры респираторной медицины и медицины критических состояний, Институт ХОБЛ и респираторной эпидемиологии им. Людвига Больцмана (Вена, Австрия)

Васильева Ирина Анатольевна, д. м. н., профессор, зав. отделом фтизиатрии Центрального НИИ туберкулеза, главный внештатный фтизиатр Минздрава России (Москва, Россия)

Васильева Ольга Сергеевна, д. м. н., профессор, зав. лабораторией экологически зависимых и профессиональных легочных заболеваний НИИ пульмонологии ФМБА (Москва, Россия)

Визель Александр Андреевич, д. м. н., профессор, зав. кафедрой фтизиопульмонологии Казанского государственного медицинского университета, член Российского и Европейского респираторных обществ, Научного медицинского общества фтизиатров и Всемирной ассоциации по саркоидозу (WASOG), главный внештатный специалист-эксперт пульмонолог Минздрава Республики Татарстан, заслуженный врач Республики Татарстан (Казань, Республика Татарстан, Россия)

Геппе Наталья Анатольевна, д. м. н., профессор, зав. кафедрой детских болезней Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М.Сеченова (Москва, Россия)

Гущин Игорь Сергеевич, д. м. н., профессор, член-корр. РАН, зав. отделом аллергологии и клинической иммунологии Государственного научного центра «Институт иммунологии ФМБА», вице-президент Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов, председатель проблемной комиссии «Аллергология и клиническая иммунология» РАН, член Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии, член Европейского общества по исследованию гистамина, эксперт научно-технической сферы НИИ – Республиканский исследовательский научно-консультационный центр экспертизы (Москва, Россия)

Дворецкий Леонид Иванович, д. м. н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии № 2 Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М.Сеченова (Москва, Россия)

Демко Ирина Владимировна, д. м. н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней № 2 с курсом постдипломного образования Красноярского государственного медицинского университета имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого, зав. легочно-аллергологическим центром Краевой клинической больницы (Красноярск, Россия)

Зайцева Ольга Витальевна, д. м. н., профессор, зав. кафедрой педиатрии Московского государственного медико-стоматологического университета имени А.И.Евдокимова, заслуженный врач России (Москва, Россия)

Игнатова Галина Львовна, д. м. н., профессор, зав. кафедрой терапии института дополнительного профессионального образования Южно-Уральского государственного медицинского университета (Челябинск, Россия)

Илькович Михаил Михайлович, д. м. н., профессор, зав. кафедрой пульмонологии факультета последипломного образования Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П.Павлова, директор клиники НИИ интерстициальных и орфанных заболеваний легких имени академика И.П.Павлова (Санкт-Петербург, Россия)

Editorial board

Chief Editor – Aleksandr G. Chuchalin,

Doctor of Medicine, Professor, Academician of Russian Science Academy, Head of department of Hospital Internal Medicine, Pediatric Faculty, N.I.Pirogov Russian State National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia; President of Russian Respiratory Society (Moscow, Russia)

Deputy Chief Editor – Nikolay A. Didkovskiy,

Doctor of Medicine, Professor, Head of Laboratory of Clinical Immunology, Federal Research Institute of Physico-Chemical Medicine, Federal Medical and Biological Agency of Russia; Professor at Department of Clinical Immunology and Allergology, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; Honored Physician of Russia (Moscow, Russia)

Associate Editor – Dmitriy G. Soldatov,

Candidate of Medicine, Assistant Professor, General Director of LLC PUL'MONOLOGIYA scientific journal (Moscow, Russia)

Editorial Members

Sergey N. Avdeev, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Head of Department of Pulmonology, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; Head of Clinical Division, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; Chief Pulmonologist, Healthcare Ministry of Russia (Moscow, Russia)

Zaurbek R. Aisanov, Doctor of Medicine, Professor, Department of Pulmonology, Faculty of Additional Professional Education, N.I.Pirogov Russian State National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia (Moscow, Russia)

Arschang Valipour, Doctor of Medicine, FCCP, Associate Professor, Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Ludwig-Boltzmann-Institute for COPD and Respiratory Epidemiology (Vienna, Austria)

Irina A. Vasil'eva, Doctor of Medicine, Professor, Head of Division of Phthysiology, Federal Central Research Institute of Tuberculosis, Chief Phthysiatrician, Healthcare Ministry of Russia (Moscow, Russia)

Ol'ga S. Vasil'eva, Doctor of Medicine, Professor, Head of Laboratory of Environmental and Occupational Pulmonary Diseases, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia (Moscow, Russia)

Aleksandr A. Vizeľ, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Phthysiology and Pulmonology, Kazan State Medical University; a member of Russian Respiratory Society and European Respiratory Society, Scientific Medical Society of Phthysiatricians, World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG), Chief Expert Pulmonologist of Healthcare Ministry of Tatarstan Republic, Honored Physician of Tatarstan Republic (Kazan, Tatarstan Republic, Russia)

Natal'ya A. Geppe, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Pediatric Diseases, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

Igor' S. Gushchin, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Head of Division of Allergy and Clinical Immunology, Federal Academic Center "Immunology Institute", Federal Medical and Biological Agency of Russia; Vice-President of Russian Association of Allergists and Clinical Immunologists; Chairman of Task Force on Allergy and Clinical Immunology, Russian Science Academy; a member of European Academy of Allergy and Clinical Immunology; a member of European Histamine Research Society; a Scientific and Technical Expert of Research institute and Republic Research Referral Center of Expertise (Moscow, Russia)

Leonid I. Dvoretzkiy, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department No.2 of Hospital Internal Medicine, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

Irina V. Demko, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department No.2 of Internal Medicine and Postgraduate Physician Training Course, V.F.Voyno-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; Head of Center of Pulmonology and Allergology; Krasnoyarsk Territorial Clinical Hospital (Krasnoyarsk, Russia)

Ol'ga V. Zaytseva, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Pediatrics, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Healthcare Ministry of Russia, Honored Physician of Russia (Moscow, Russia)

Galina L. Ignatova, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Therapy, Institute of Postgraduate Physician Training, South Ural State Medical University (Chelyabinsk, Russia)

Mikhail M. Il'kovich, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Pulmonology, Faculty of Postgraduate Physician Training, Academician I.P.Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University; Director of Clinic, Academician I.P.Pavlov Research Institute of Interstitial and Orphan Diseases (Saint-Petersburg, Russia)

Козлов Роман Сергеевич, д. м. н., член-корр. РАН, профессор, ректор Смоленского государственного медицинского университета, главный внештатный специалист по клинической микробиологии и антимикробной резистентности Минздрава России, руководитель Сотрудничающего центра ВОЗ по укреплению потенциала в сфере надзора и исследований антимикробной резистентности (Смоленск, Россия)

Котляров Петр Михайлович, д. м. н., профессор, руководитель научно-исследовательского отдела новых технологий и семиотики лучевой диагностики заболеваний органов и систем Российского научного центра рентгенорадиологии, член президиума Московского общества медицинских радиологов, Российской ассоциации радиологов, заслуженный врач России (Москва, Россия)

Маглакелидзе Тамаз, д. м. н., профессор Тбилисского государственного университета имени И.Джавахишвили, заведующий департаментом пульмонологии центра неотложной кардиологии имени академика Г.Чалидзе, президент Грузинской респираторной ассоциации, главный пульмонолог Тбилиси, член группы по планированию и национальный координатор Всемирного Альянса по борьбе с хроническими респираторными заболеваниями в Грузии (Тбилиси, Грузия)

Миравитлс Марк, доктор медицины, профессор, отделение пульмонологии, больница Университета Vall d'Hebron (Барселона), директор группы клинических рекомендаций Европейского респираторного общества (Барселона, Автономная область Каталония, Испания)

Невзорова Вера Афанасьевна, д. м. н., профессор, директор Института терапии и инструментальной диагностики Тихоокеанского государственного медицинского университета, главный внештатный терапевт-пульмонолог Дальневосточного федерального округа (Владивосток, Россия)

Овчаренко Светлана Ивановна, д. м. н., профессор кафедры факультетской терапии № 1 лечебного факультета Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М.Сеченова, член правления Российского респираторного общества, член Европейского респираторного общества (Москва, Россия)

Поппер Гельмут, доктор медицины, профессор, Грацкий медицинский университет, отделение патологии (Грац, Австрия)

Синопальников Александр Игоревич, д. м. н., профессор, зав. кафедрой пульмонологии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, вице-президент МАК-МАХ, заслуженный врач России, член исполкома Российского респираторного общества (Москва, Россия)

Соодаева Светлана Келдибековна, д. м. н., зав. лабораторией клинической и экспериментальной биофизики НИИ пульмонологии ФМБА, профессор кафедры патологии человека факультета послевузовского профессионального образования Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М.Сеченова (Москва, Россия)

Сооронбаев Талантбек Маратбекович, д. м. н., профессор, зав. отделением пульмонологии и аллергологии Национального центра кардиологии и терапии имени академика Мирсаида Миррахимова, научный руководитель лаборатории медицины сна медцентра Кыргызской государственной медицинской академии им. И.К.Ахунбаева, президент Кыргызского торакального общества, главный научный координатор Евро-Азиатского респираторного общества, главный внештатный пульмонолог Минздрава, руководитель экспертного центра заболеваний сосудов легких (PVR) (Бишкек, Кыргызстан)

Стручков Петр Владимирович, д. м. н., профессор, зав. отделением функциональной диагностики Клинической больницы № 85 ФМБА, зав. кафедрой клинической физиологии и функциональной диагностики Института повышения квалификации ФМБА (Москва, Россия)

Тарабрин Евгений Александрович, д. м. н., ведущий научный сотрудник отделения неотложной торакоабдоминальной хирургии НИИ скорой помощи имени Н.В.Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы, главный внештатный специалист – торакальный хирург Департамента здравоохранения г. Москвы (Москва, Россия)

Чернеховская Наталья Евгеньевна, д. м. н., профессор кафедры эндоскопии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования (Москва, Россия)

Черняев Андрей Львович, д. м. н., профессор, зав. отделом патологии НИИ пульмонологии ФМБА, заслуженный врач России (Москва, Россия)

Шмелев Евгений Иванович, д. м. н., профессор, руководитель отдела гранулематозных болезней легких Центрального НИИ туберкулеза, руководитель пульмонологической службы Городской поликлиники № 11 Департамента здравоохранения города Москвы (Москва, Россия)

Редакционный совет

Величковский Борис Тихонович, д. м. н., академик РАН, профессор, советник ректора Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И.Пирогова, член Межведомственных научных советов Российской Федерации по экологии человека и окружающей среды, гигиене и охране здоровья детей и подростков, проблемам гипоксии (Москва, Россия)

Roman S. Kozlov, Doctor of Medicine, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Professor, President of Smolensk State Medical University, Chief Specialist on Clinical Microbiology and Antimicrobial Resistance, Healthcare Ministry of Russia, Head of WHO Collaborating Centre for Capacity Building on Antimicrobial Resistance Surveillance and Research (Smolensk, Russia)

Petr M. Kotlyarov, Doctor of Medicine, Professor, Head of Research Department of Novel Technologies and Radiological Diagnosis of Diseases, Federal Russian Academic Radiology Center; member of the Presidium of Moscow Society of Medical Radiologists, Russian Association of Radiologists, Honored Physician of Russia (Moscow, Russia)

Tamaz Maglakelidze, Doctor of Medicine, Professor, I.Javakhishvili State University (Tbilisi, Georgia), Head of Department of Pulmonology academician G.Chapidze Emergency Cardiology Center, President of Respiratory Association of Georgia, Chief Pulmonologist of Tbilisi; GARD Planning Group GARD Country Coordinator of Georgia WHO GARD RegionI Planning Group, Europe Focal point (Tbilisi, Georgia)

Marc Miravitlles, Doctor of Medicine, Professor, Department of Pulmonology, Hospital Universitari Vall d'Hebron (Barcelona); ERS Guidelines Director (Barcelona, Catalonia, Spain)

Vera A. Nevzorova, Doctor of Medicine, Professor, Director of Institute of Therapy and Instrumental Diagnosis, Pacific State Medical University, Chief Therapist and Pulmonologist, Far Eastern Federal District (Vladivostok, Russia)

Svetlana I. Ovcharenko, Doctor of Medicine, Professor at Department of General Internal Medicine No.1, Medical Faculty, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

Helmut H. Popper, Doctor of Medicine, Professor, Research Unit for Molecular Lung and Pleura Pathology, Institute of Pathology, Medical University Graz (Graz, Austria)

Aleksandr I. Sinopal'nikov, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Pulmonology, Russian State Academy of Continued Medical Education; Vice-President of Interregional Association on Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy; Honored Physician of Russia; a member of Executive Committee of Russian Respiratory Society (Moscow, Russia)

Svetlana K. Soodaeva, Doctor of Medicine, Professor, Head of Laboratory of Clinical and Experimental Biophysics, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; Professor at Department of Human Pathology, Faculty of Postgraduate Physician Training, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

Talantbek M. Sooronbaev, Doctor of Medicine, Professor, Head of Division of Pulmonology and Allergology, Academician Mirsaid Mirrakhimov National Center of Cardiology and Therapy, Academic Advisor of Laboratory of Sleep Medicine, Medical Center of I.K.Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy; President of Kyrgyz Thoracic Society, Chief Research Chief Coordinator of European-Asian Respiratory Society; Chief Pulmonologist of Healthcare Ministry of Kyrgyzstan; Head of Expert Division of Pulmonary Vascular Diseases (Bishkek, Kyrgyzstan)

Petr V. Struchkov, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Functional Diagnostics, Clinical Hospital No.85, Federal Medical and Biological Agency of Russia (Moscow, Russia)

Evgeniy A. Tarabrin, Doctor of Medicine, the Leading Researcher of Department of Urgent Thoracoabdominal Surgery, N.V.Sklifosovskiy State Research Institute of Emergency Care; Chief Thoracic Surgeon of Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia)

Natal'ya E. Chernenkovskaya, Doctor of Medicine, Professor, Department of Endoscopy, Russian State Academy of Continued Medical Education, (Moscow, Russia)

Andrey L. Chernyaev, Doctor of Medicine, Professor, Head of Division of Pathology, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; Honored Physician of Russia (Moscow, Russia)

Evgeniy I. Shmelev, Doctor of Medicine, Professor, Head of Division of Lung Granulomatous Diseases, Central Research Institute of Tuberculosis; Head of Pulmonology Service, City Outpatient Clinic No.11, Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia)

Editorial Council

Boris T. Velichkovskiy, Doctor of Medicine, Academician of Russian Science Academy, Professor, Chancellor's Advisor; N.I.Pirogov Russian State National Research Medical University, a member of Intersectoral Academic Councils of Russian Federation on Human Ecology and Environment, Hygiene, Child and Adolescent Welfare, and Hypoxia (Moscow, Russia)

Диркесманн Райнер, доктор медицины, профессор, Университет Эберхарда и Карла (Тюбинген, Германия)

Кириллов Михаил Михайлович, д. м. н., профессор, почетный член отделения фундаментальных клинко-биологических исследований имени Лейбница Европейской академии естественных наук, действительный член Медико-технической академии России и Военной академии России, заслуженный врач России (Саратов, Россия)

Кокосов Алексей Николаевич, д. м. н., профессор, заслуженный деятель науки России, член-корр. РАЕ (Санкт-Петербург, Россия)

Лещенко Игорь Викторович, д. м. н., профессор кафедры фтизиопульмонологии Уральского государственного медицинского университета, главный пульмонолог Минздрава Свердловской области и Управления здравоохранения Екатеринбурга, президент Российского респираторного общества, заслуженный врач России (Екатеринбург, Россия)

Массард Жильбер, доктор медицины, профессор, Клинический центр, отделение торакальной хирургии (Страсбург, Франция)

Масуев Кубатай Аскандарович, д. м. н., профессор, проректор по научной работе Дагестанского государственного медицинского университета (Махачкала, Республика Дагестан, Россия)

Перельман Юлий Михайлович, д. м. н., профессор, зам. директора по научной работе Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания (Благовещенск, Россия)

Суханова Галина Ивановна, д. м. н., профессор кафедры госпитальной терапии с курсом фтизиопульмонологии Тихоокеанского государственного медицинского университета (Владивосток, Россия)

Трофимов Василий Иванович – д. м. н., профессор, заведующий кафедрой терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени академика М.В.Черноруцкого с клиникой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П.Павлова» (Санкт-Петербург, Россия)

Трубников Георгий Викторович, д. м. н., профессор кафедры факультетской терапии Алтайского государственного медицинского университета, действительный член (академик) Международной академии по экологии и безопасной жизнедеятельности, заслуженный деятель науки России (Алтайский край, Барнаул, Россия)

Шапорова Наталия Леонидовна – д. м. н., профессор, главный внештатный специалист по общей врачебной практике (семейной медицине) Ленинградской области, заведующая кафедрой общей врачебной практики (семейной медицины) Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П.Павлова» (Санкт-Петербург, Россия)

Шойхет Яков Нахманович, д. м. н., профессор, член-корр. РАН, заведующий кафедрой факультетской хирургии имени профессора И.И.Неймарка Алтайского государственного медицинского университета (Алтайский край, Барнаул, Россия)

Rainer Dierkesmann, Doctor of Medicine, Professor, Eberhard Karls University (Tübingen, Germany)

Mikhail M. Kirillov, Doctor of Medicine, Honored Member of G.Leibniz Department for Basic Clinical and Biological Research, European Academy of Natural Science; Full Member of Medico-Engineering Academy of Russia, Full Member of Military Academy of Russia, Honored Physician of Russia (Saratov, Russia)

Aleksey N. Kokosov, Doctor of Medicine, Professor, Honored Master of Sciences of Russian Federation, Corresponding Member of Russian Natural Science Academy (Saint-Petersburg, Russia)

Igor' V. Leshchenko, Doctor of Medicine, Professor, Department of Phthisiology and Pulmonology, Ural State Medical University, Chief Pulmonologist of Sverdlovsk region and Ekaterinburg, President of Russian Respiratory Society, Honored Physician of Russia (Ekaterinburg, Russia)

Gilbert Massard, Doctor of Medicine, Professor, Clinical Center, Department of Thoracic Surgery (Strasbourg, France)

Kubatay A. Masuev, Doctor of Medicine, Professor, Vice-rector for Academic Affairs, Dagestan State Medical University (Makhachkala, Dagestan Republic, Russia)

Yuliy M. Perel'man, Doctor of Medicine, Professor, Deputy Director for Science, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Respiratory Pathology (Blagoveshchensk, Russia)

Galina I. Sukhanova, Doctor of Medicine, Professor, Department of General Internal Medicine with the Course of Phthisiology and Pulmonology, Pacific State Medical University (Vladivostok, Russia)

Vasily I. Trofimov, Doctor of Medicine, Professor, Head of M.V.Chernorutskiy Department of Hospital Internal Medicine with Course in Allergology and Immunology, Academician I.P.Pavlov Federal First Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia (Saint-Petersburg, Russia)

Georgiy V. Trubnikov, Doctor of Medicine, Professor, Department of General Internal Medicine, Altay State Medical University, Full Member (Academician) of International Academy for Ecology and Life Protection Science, Honored Master of Sciences of Russia (Altay krai, Barnaul, Russia)

Nataliya L. Shapороva, Doctor of Medicine, Professor, Chief General Practitioner (Family Physician) of Leningrad region, Head of Department of General Medical Practice (Family Medicine), Academician I.P.Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia (Saint-Petersburg, Russia)

Yakov N. Shoykhet, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of Russian Science Academy, Head of I.I.Neymark Department of General Surgery, Altay State Medical University (Altay krai, Barnaul, Russia)

30 лет научно-практическому журналу «Пульмонология»: его роль в развитии пульмонологической службы и науки в России

Д.Г.Солдатов

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

Информация об авторе

Солдатов Дмитрий Германович — к. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии педиатрического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (925) 744-72-98; e-mail: d.g.soldatov@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5618-5671>)

Резюме

Статья посвящена знаменательному событию — 30-летию ведущего российского профессионального издания по болезням органов дыхания, официального печатного органа Российского респираторного общества (РРО) — научно-практического журнала «Пульмонология». Представлены краткая история, основные этапы становления журнала «Пульмонология», место журнала среди современных медицинских периодических изданий, основные библиометрические показатели и направления развития. История журнала неразрывно связана со становлением российской пульмонологической службы и РРО. В настоящее время журнал тесно интегрирован в информационное пространство периодической научной медицинской литературы. Журнал входит в ведущие международные и отечественные библиографические базы. Бессменным главным редактором журнала является академик Российской академии наук, профессор А.Г.Чучалин. Стремясь соответствовать повышенным требованиям к качеству научных публикаций и актуальности обсуждаемых тем, члены редакционной коллегии, редакционного совета и сотрудники редакции прикладывают немало усилий для развития журнала, внедряя в процесс издания новые электронные технологии.

Ключевые слова: журнал «Пульмонология», пульмонология, Российское респираторное общество, история, качество научных публикаций, двойное слепое рецензирование, web-сайт, YouTube.

Для цитирования: Солдатов Д.Г. 30 лет научно-практическому журналу «Пульмонология»: его роль в развитии пульмонологической службы и науки в России. *Пульмонология*. 2020; 30 (4): 391–399. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-4-391-399

30th anniversary of the scientific and practical journal “Pul'monologiya” (“Russian Pul'monologiya”): the role in the development of the pulmonology service and science in Russia

Dmitry G. Soldatov

N.I.Pirogov Federal Russian National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Ostrovityanova 1, Moscow, 117997, Russia

Author information

Dmitry G. Soldatov, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Hospital Therapy, Pediatric Faculty, N.I.Pirogov Federal Russian National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (925) 744-72-98; e-mail: d.g.soldatov@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5618-5671>)

Abstract

The article is devoted to an important event — the 30th anniversary of the scientific and practical journal “Pul'monologiya”, the leading Russian professional Journal on respiratory diseases and the official body of the Russian Respiratory Society (RRS). A brief history and the main stages of the evolution of the journal “Pul'monologiya”, its place in contemporary medical periodicals, the main bibliometric indicators and perspectives of development are presented. The history of the Journal is inextricably linked with the history of the Russian pulmonary service and the respiratory society (RRS). Currently, the Journal is closely integrated into the information network of periodic scientific medical literature, entering in the leading international and domestic bibliographic databases. The Chief-Editor Professor A.G.Chuchalin, Academician of the Russian Academy of Sciences, and the Editorial Board put a lot of effort into the development of new e-technologies in the development of the Journal, increasing the requirements for the quality of scientific publications, and the relevance of the topics discussed.

Key words: journal “Pul'monologiya”, Russian Pul'monologiya, Russian Respiratory Society, history, quality of scientific publications, double blind peer review, website, YouTube.

For citation: Soldatov D.G. 30th anniversary of the scientific and practical journal “Pul'monologiya” (“Russian Pul'monologiya”): the role in the development of the pulmonology service and science in Russia. *Pul'monologiya*. 2020; 30 (4): 391–399 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-4-391-399

Научно-практический журнал «Пульмонология» был основан 30 лет назад, в сентябре 1990 г. Вся его история неразрывно связана со становлением пульмонологической службы и специальности «пульмо-

нология» в России. Основной целью настоящей публикации явилось освещение истории становления и основных вех развития журнала «Пульмонология», подведение промежуточных итогов 30-летнего раз-

вития, анализ соответствия современным требованиям к научным периодическим изданиям, обсуждение дальнейших путей развития.

В конце 1980-х годов назрела объективная необходимость создания Всероссийского научного общества пульмонологов (ВНОП), способного объединить разрозненные региональные центры и клиники в единую врачебную ассоциацию с мощным научным и терапевтическим потенциалом. Стала очевидной неизбежность появления нового головного учреждения с объединяющими функциями — Научно-исследовательского института (НИИ) пульмонологии и создания официального печатного органа, основной миссией которого явилось бы последипломное образование врачей по вопросам диагностики и лечения заболеваний органов дыхания, изложение научной позиции ВНОП путем публикации результатов современных доказательных исследований и международных согласительных документов. Одной из важнейших задач нового журнала должна была стать унификация терминологии, классификаций и лечебно-диагностических подходов, что могло бы способствовать последующей интеграции отечественных врачей легочной медицины в международные профессиональные сообщества — Американское торакальное (*American Thoracic Society — ATS*) и Европейское респираторное (*European Respiratory Society — ERS*) общества и др.

Инициатором и движущей силой всех этих ключевых изменений, имеющих поистине историческое значение для сегодняшней российской пульмонологии, становится академик Александр Григорьевич Чучалин, занимавший в 1990 г. пост вице-президента Российской академии медицинских наук. В 1990 г. практически одновременно появляются ВНОП, НИИ пульмонологии при 2-м Московском ордена Ленина государственном медицинском институте (МОЛГМИ) имени Н.И.Пирогова и научно-практический журнал «Пульмонология». В этом же году в Киеве проходит I Всесоюзный конгресс по болезням органов дыхания. Итак, можно с уверенностью считать, что 1990 г. является точкой отсчета в истории отечественной пульмонологии, а журнал «Пульмонология» — ровесником и результатом этих исторических изменений.

Создание концепции журнала как профессионального научно-практического издания, являющегося официальным печатным органом ВНОП (в настоящее время — Российское респираторное общество — РРО), его дизайн, формирование первой редакционной коллегии и портфеля статей полностью принадлежат академику А.Г.Чучалину, ставшему главным редактором журнала. Заместителем главного редактора был избран профессор Николай Антонович Дидковский, возглавлявший в то время лабораторию клинической иммунологии ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины» ФМБА России. С 1990 г. по настоящее время профессор Н.А.Дидковский — бессменный заместитель главного редактора журнала «Пульмонология», один из наиболее активных авто-

ров и рецензентов журнала, при его непосредственном участии обеспечивается высокий научный уровень принимаемых к публикации статей и поддерживается доброжелательная атмосфера в редакционной коллегии. Редакционной колонкой Николая Антоновича открываются многие выпуски нашего журнала. Наконец, ответственным секретарем журнала, а в дальнейшем и генеральным директором ООО «Научно-практический журнал "Пульмонология"», отвечающим за процесс издания, стал доцент, к. м. н. Дмитрий Германович Солдатов.

Начало 1990-х годов сопряжено с распадом СССР, децентрализацией функций союзных министерств и ведомств и новыми процедурами регистрации печатных изданий. Научно-практический журнал «Пульмонология» становится одним из первых изданий, зарегистрированных Министерством печати и массовой информации РСФСР (регистрационное удостоверение от 14.09.90 № 75), а учредителем — Министерство здравоохранения (Минздрав) РСФСР. Значительную поддержку новому журналу оказывает академик Владимир Николаевич Шабалин, в то время — руководитель Главного научного управления Минздрава РСФСР. Изучив цели, задачи и профиль журнала, В.Н.Шабалин пришел к выводу о возможности участия Минздрава РСФСР в качестве учредителя нового печатного издания с последующим его включением в официальный Перечень медицинских журналов, издаваемых Минздравом РСФСР. К сожалению, последующие трансформации этого ведомства в Минздравсоцразвития (2004), а затем в Минздрав России (2012) привели к формализации, а затем и исчезновению этого Перечня.

Торжественная презентация нового журнала состоялась в октябре 1990 г. в Москве, в Музее истории медицины НИИ скорой помощи им. Н.В.Склифосовского, возглавляемом в то время академиком Борисом Шамильевичем Нуваховым.

Первый 64-страничный (8 из них — цветная вклейка) выпуск журнала «Пульмонология», запланированный как ежеквартальное издание, вышел свет в марте 1991 г. Его открывала передовая статья главного редактора — академика А.Г.Чучалина «Актуальные вопросы пульмонологии», во многом определившая тематику и приоритеты развития журнала на последующие годы. Другой знаковой публикацией этого номера стала лекция академика Б.Т.Величковского «Экологическая пульмонология».

В начале пути коллектив редакции журнала учился у ведущих научных медицинских журналов, таких как «Терапевтический архив», «Клиническая медицина» и др. Вероятно, поэтому первые сотрудники редакции были приглашены на работу из издательства «Медицина», а в качестве полиграфической базы был выбран Чеховский полиграфический комбинат, осуществлявший печать всех журналов этого издательства. Важным событием является приход в редакцию Ирины Владимировны Яшиной, блестяще проявившей себя в качестве научного и литера-

турного редактора журнала. Будучи выпускницей ординатуры кафедры госпитальной терапии педиатрического факультета 2-го МОЛГМИ имени Н.И.Пирогова, возглавляемой А.Г.Чучалиным, и получив затем второе, филологическое образование, Ирина Владимировна взяла на себя основную часть работы с авторами и рукописями статей. Профессионал высочайшего уровня, обладающий необыкновенной работоспособностью, Ирина Владимировна Яшина с 1990 г. и до самой смерти в 2002 г., наступившей после тяжелой болезни, работала над журналом, который стал настоящим делом ее жизни.

Значительный вклад в разработку дизайна журнала и его обложки вложил Петр Павлович Ефремов, член Союза художников России, сотрудничающий с журналом «Пульмонология» до настоящего времени. Им разработаны макеты обложек, дизайн внутреннего содержания.

В 1992 г. опубликовано первое Приложение к журналу (ISSN 0135-5449), посвященное вопросам рациональной антибактериальной терапии. В дальнейшем тематические приложения, дополнявшие основной контент журнала и посвященные актуальным событиям в жизни ВНОП (выпуск, посвященный Неделе французской респираторной медицины в России, 1992), международным руководствам по диагностике легочных заболеваний (русская версия рекомендательного документа Всемирной организации здравоохранения и Национального института здоровья США «Бронхиальная астма. Глобальная стратегия», 1996), российским руководствам (Формулярная система «Бронхиальная астма. Руководство для врачей России», 1999), региональной и педиатрической пульмонологии, вопросам клинической фармакологии, отдельным заболеваниям (тематические выпуски по муковисцидозу, туберкулезу, раку легких, внебольничной пневмонии, гриппу и др.), выпускались периодически.

Дальнейшее развитие журнала происходило стремительно и было ориентировано главным образом на повышение качества публикаций, совершенствование контента, улучшение качества полиграфического исполнения и доступности издания подписчикам. В 1994 г. объем журнала увеличивается сначала до 96, а в 2002 г. — до 128 полос; увеличивается и периодичность выхода — с 4 до 5 (2002), а затем — до 6 (2003) раз в год; изменяются красочность внутреннего содержания (полный офсет) и дизайн обложки. Меняется полиграфическая база, тираж обновленного журнала выпускается ОАО «Издательство «Рекламфильм» (зам. директора — главный технолог Нелли Григорьевна Иевлева), с которым журнал связывали плодотворные годы сотрудничества, и процесс непрерывного улучшения качества печатного издания. В связи с возросшим объемом работы создается ООО «Научно-практический журнал "Пульмонология"», генеральным директором которого становится ответственный секретарь, доцент Д.Г.Солдатов. В редакцию пришли новые сотрудники, привнесшие в развитие журнала новые интересные идеи. С работой Александра Сергеевича

Василейского связано создание *web*-сайта журнала *www.pulmonology.ru* и регистрация доменного имени. В дальнейшем этот домен становится адресом портала, который по просьбе РРО начинает использоваться как общий портал РРО, НИИ пульмонологии и журнала «Пульмонология». В 1996 г. журнал впервые был включен в один из индексов цитирования — ведущую европейскую библиографическую базу *Ulrich's Periodicals Directory*.

При создании ООО «Научно-практический журнал "Пульмонология"» потребовались четкий финансовый учет, отчетность, планирование и инвестиции в развитие журнала. Эту работу успешно берет на себя Наталия Леонидовна Жилина, выпускница Московской финансовой академии, присоединившаяся к коллективу редакции в 1995 г. Несмотря на отсутствие прямых инвестиций со стороны РРО и НИИ пульмонологии, журнал стабильно развивается. С момента своего прихода и до настоящего времени Наталия Леонидовна также курирует проведение подписных кампаний журнала, принимает участие в выставках и конгрессах, в течение последних 5 лет осуществляет взаимодействие с ключевыми клиентами по размещению рекламы в журнале. С приходом Наталии Леонидовны систематизируется договорная активность журнала, в частности с агентством «Роспечать» (с 2016 г. по настоящее время — «Книга-Сервис»), осуществляющим подписку и почтовую рассылку журнала.

В 2001 г. решением Высшей аттестационной комиссии (ВАК) Министерства науки и высшего образования Российской Федерации журнал «Пульмонология» впервые включен в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук. Следствием этого события явилось значительное увеличение числа поступающих в журнал статей, однако существенно снизилось их качество и увеличился период ожидания публикации. В этих условиях редакционная коллегия журнала принимает меры, направленные на жесткую селекцию статей согласно критериям научной новизны и качества, — вводится одностороннее слепое рецензирование всех поступающих материалов.

Начало XXI века сопровождается цифровизацией публикаций, активным развитием электронных библиографических баз данных и конкурсом журналов на вхождение в престижные индексы цитирования. В 2005 г. начинает свою работу Российская научная электронная библиотека (НЭБ) (*www.elibrary.ru*) — ведущая электронная библиотека научной периодики на русском языке в мире. Одним из наиболее востребованных продуктов НЭБ является Российский индекс научного цитирования (РИНЦ), предназначенный для оперативного обеспечения научных исследований актуальной справочно-библиографической информацией. РИНЦ является также мощным аналитическим инструментом, при помощи которого оценивается результативность и эффективность деятельности научно-исследовательских орга-

низаций, ученых, уровень научных журналов и т. д. На сегодняшний день РИНЦ аккумулирует более 12 млн публикаций российских авторов, а также информацию о цитировании этих публикаций из более чем 6 000 российских журналов, в т. ч. журнала «Пульмонология».

В 2015 г. стартовал новый совместный проект Российской академии наук (РАН), НЭБ (разработчики – *eLIBRARY.ru* и РИНЦ) и компании *Thomson Reuters* (в настоящее время – *Clarivate Analytics* (США), являющаяся разработчиком и оператором международной библиографической базы *Web of Science*). Из всех периодических изданий, индексируемых в РИНЦ, выделен ряд лучших российских научных журналов, по соглашению с компанией размещенных на платформе *Web of Science* в виде отдельной базы данных *Russian Science Citation Index* (RSCI) (рис. 1). В настоящее время (последний пересмотр – 2020 г.) в Перечень RSCI включены 792 издания, с 2015 г. по настоящее время журнал «Пульмонология» входит в этот список и ядро РИНЦ.

2015-й год ознаменован также регистрацией новой электронной версии журнала «Пульмонология» (ISSN 2541-9617), что позволило многим читателям уменьшить зависимость от подписки на журнал в отделениях «Почта России» и ожидания следующей доставки. С 2015 по 2020 гг. журнал интенсивно включается в европейские и североамериканские библиографические базы данных, среди которых *The British Library*, EBSCO, EMBASE, NLM (*National Library of Medicine*, США), *Google Scholar*, *WorldCat*, *Dimensions* и др.

В этот период проводится интенсивное обновление сайта в соответствии с действующими международными требованиями к реферируемым научным журналам, активно разрабатываются редакционные политики, обновляются требования к авторам и рецензентам. В октябре 2017 г. международная библиографическая база SCOPUS, являющаяся продуктом компании ELSEVIER B.V., принимает решение об индексации журнала «Пульмонология» в своей базе данных. SCOPUS – крупнейшая единая база данных, в которую включены аннотации и информация о цитируемости рецензируемой научной литературы со встроенными инструментами отслеживания, анализа и визуализации данных. В базе содержится 23 700 изданий от 5 000 международных издателей в области естественных, общественных и гуманитарных наук, техники, медицины и искусства.

Особые условия дистанционной работы в первой половине 2020 г., обусловленные пандемией новой коронавирусной инфекции, побуждают нас развивать новые коммуникационные возможности, в частности организовать *YouTube*-канал журнала «Пульмонология». Новый канал становится активной платформой распространения последних медицинских новостей в области диагностики и лечения COVID-19. Журнал получает разрешение на размещение ссылок на тематические страницы *New England Journal of Medicine*, *Intensive Care National Audit and Research Centre* (Великобритания), устанавливает информационное сотрудничество с Союзом педиатров России, Ассоциацией ревматологов России, Федерацией анестезиологов и реаниматологов России, Нацио-

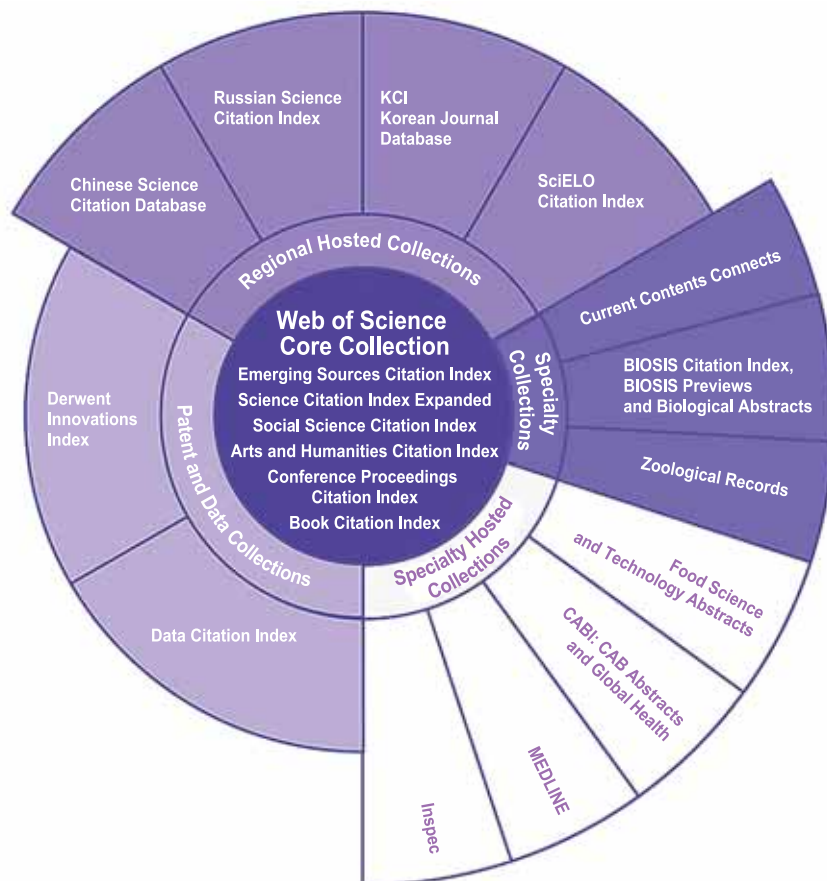


Рис. 1. Структура международной библиографической базы *Web of Science* (Clarivate Analytics, США)
Figure 1. The structure of the international bibliographic database *Web of Science* (Clarivate Analytics, USA)

нальной ассоциацией по тромбозу и гемостазу. Организуются *web*-интервью с ведущими экспертами в области пульмонологии, эпидемиологии и инфекционных заболеваний, патологической анатомии, лучевой диагностики, гематологии, педиатрии, медицинской реабилитации. Вся информация немедленно выкладывается на новостной ленте *web*-сайта журнала и отражается на *YouTube*-канале.

Эпидемия COVID-19 ускорила переход журнала на систему работы в режиме «электронной редакции», уже продемонстрировавшей свою эффективность и заслужившей высокую оценку рецензентов. Так, внедрена онлайн-форма подачи статей на сайте, при этом авторы получили возможность отслеживать ход редакционных работ, электронный документооборот, включая электронную регистрацию всех редакционных действий. Одновременно с этим введена система двойного слепого рецензирования, что позволяет объективизировать рецензирование статей и повысить качество публикаций.

Итак, по завершении обзора основных исторических этапов развития журнала перейдем к анализу факторов, обусловивших успех и высокую востребованность журнала на протяжении всей его истории, во многом определивших его сегодняшний облик.

Несомненно, фактором, определяющим популярность издания, является актуальность обсуждаемых тем и форма их подачи. Этот интерес стимулируется неблагоприятными эпидемиологическими трендами в отношении бронхолегочных заболеваний, высокой востребованностью доказательной научной информации в области болезней органов дыхания. С другой стороны, развитие РРО, появление врачебной специальности «пульмонолог» создают условия для появления врачебной аудитории, которая нуждается в этой информации и создает спрос на научные публикации журнала. Журнал смог удовлетворить эти потребности, предлагая научные публикации высокого качества, основу которого составляют современный подход, критерии доказательной медицины, тщательный подбор тематики выпусков, стабильность графика выхода в свет, высокое качество полиграфического исполнения, определенный консерватизм концепции, сочетающиеся с непрерывным развитием и внедрением современных коммуникационных технологий, удобных для читателей.

Вторым важнейшим фактором является безупречный профессиональный и человеческий авторитет главного редактора — академика А.Г.Чучалина, обеспечившего настоящий прорыв в развитии отечественной пульмонологии. На протяжении 30 лет Александр Григорьевич всегда был и остается первым читателем каждого нового выпуска еще до его публикации, лично проводит заседания редакционной коллегии, определяет стратегические задачи развития.

Огромной заслугой главного редактора стало привлечение в состав редакционной коллегии и редакционного совета ведущих ученых высочайшего уровня профессионализма и человеческой порядочности, прекрасных педагогов и наставников.

Большую роль в становлении журнала, его научного облика и стиля, формировании высоких требований к качеству публикаций сыграли выдающиеся пульмонологи, входившие в состав редакционной коллегии — академик АМН СССР, профессор Михаил Израилевич Перельман (1924–2013), член-корреспондент РАН профессор Глеб Борисович Федоссов (1930–2019), академик РАН профессор Лидия Дмитриевна Сидорова (1926–2013), академик РАН профессор Михаил Тимофеевич Луценко (1930–2017). Сложно переоценить вклад каждого из них в развитие журнала «Пульмонология», о каждом из этих замечательных людей можно много вспомнить и говорить, каждый из них — отдельная страница в истории отечественной медицины. Безусловно, нам выпала высокая честь быть с ними лично знакомыми и вовлеченными в работу над журналом. С уверенностью можно утверждать, что участие в работе журнала «Пульмонология» было для них интересным и значимым. Несмотря на высокую загруженность, они были частыми авторами и рецензентами статей, принимали участие в заседаниях редакционной коллегии и редакционного совета, активно обсуждали вопросы стратегии развития журнала.

Военное и послевоенное поколения профессоров отличает высокая научная целеустремленность, честность, высокая самоорганизация, требовательность к себе и окружающим, дисциплинированность. Это можно в полной мере отнести к профессору Самуилу Юрьевичу Каганову (1923–2005), многие годы курировавшему педиатрическое направление журнала; профессору Льву Михайловичу Клячкину (1925–2003), ведущему эксперту военно-полевой терапии, медицинской реабилитации, курортологии и физиотерапии; профессору Инне Григорьевне Даниляк (1931–2005), заведовавшей кафедрой Первого МГМУ имени И.М.Сеченова и воспитавшей целую плеяду известных отечественных пульмологов; профессору Алексею Алексеевичу Приймаку (1932–2018), директору московского, а затем российского НИИ фтизиопульмонологии; профессору Владимиру Евгеньевичу Ноникову (1938–2015), возглавлявшему отделение пульмонологии Центральной клинической больницы 4-го Главного управления при Минздрава СССР. К сожалению, рано ушли из жизни великолепные ученые и клиницисты послевоенного поколения, внесшие значительный вклад в историю отечественной пульмонологии и работавшие в составе редакционной коллегии журнала — профессор Борис Львович Медников (1944–2014), профессор Михаил Николаевич Зубков (1947–2009), профессор Владимир Николаевич Абросимов (1949–2019). Мы искренне скорбим об этой утрате и стараемся бережно сохранять память о них, так же, как и их публикации в нашем журнале.

В связи с этим же хотел бы вспомнить профессора Сира Вуазена (1926–2015), длительные годы входившего в состав редакционного совета журнала «Пульмонология». Выдающийся ученый и клиницист, пионер в изучении пневмокониозов и проведении бронхоальвеолярного лаважа, методов реби-

литации в пульмонологии, член Академии наук Франции, кавалер Ордена Почетного Легиона Сир Вуазен был большим другом нашего журнала, активным автором и соавтором оригинальных исследований легочной патологии у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС, редактором сборника «Французская респираторная медицина», опубликованных в журнале «Пульмонология».

На протяжении 30 лет своего существования руководство журнала не менялось и сегодня выглядит следующим образом: главный редактор — академик Александр Григорьевич Чучалин, заместитель главного редактора — профессор Николай Антонович Дидковский, ответственный секретарь — доцент Дмитрий Германович Солдатов. Огромную роль в повышении качества публикаций и индексов цитирования журнала играет научный редактор, роль которого на протяжении почти уже 20 лет успешно выполняет член-корреспондент РАН профессор Сергей Николаевич Авдеев, максимально объективно и критически оценивающий каждый новый научный материал, поступающий в редакцию. В состав нынешней международной редакционной коллегии входят 31 ведущий специалист в области заболеваний органов дыхания — 5 международных экспертов, 1 действительный член и 3 члена-корреспондента РАН, 30 докторов медицинских наук; международный редакционный совет представлен 13 ведущими экспертами, в т. ч. 2 иностранными профессорами, 1 действительным членом и 1 членом-корреспондентом РАН.

В составе действующих редакционных органов немало «ветеранов» журнала, которые продолжают поддерживать традиции высокого научного качества научных публикаций и являются достойными наставниками начинающих авторов — академик Борис Тихонович Величковский (редакционный совет), члены-корреспонденты РАН Игорь Сергеевич Гущин, Яков Нахманович Шойхет (редакционный совет), профессора Наталья Анатольевна Геппе, Леонид Иванович Дворецкий, Михаил Михайлович Илькович, Михаил Михайлович Кириллов (редакционный совет), Алексей Николаевич Кокосов (редакционный совет), Светлана Ивановна Овчаренко, Петр Михайлович Котляров, Василий Иванович Трофимов (редакционный совет), Андрей Львович Черняев, Георгий Викторович Трубников (редакционный совет), Галина Ивановна Суханова (редакционный совет). Значительную часть работы по рецензированию статей и подготовки номеров к выпуску выполняют профессора, присоединившиеся к работе редакционной коллегии немного позже, — Сергей Николаевич Авдеев, Заурбек Рамазанович Айсанов, Александр Андреевич Визель, Александр Игоревич Синопальников, Евгений Александрович Тарабрин, Наталия Леонидовна Шапорова (редакционный совет). Для журнала большой честью является участие ведущих иностранных экспертов в работе журнала — членами редакционной коллегии являются профессора *Arschang Valipour* (Австрия), Тамаз Маглакелидзе (Грузия), *Marc*

Miravittles (Испания), *Helmut H. Popper* (Австрия), Талантбек Маратбекович Сооронбаев (Кыргызстан). В состав редакционного совета входят профессора *Rainer Dierkesmann* (Германия) и *Gilbert Massard* (Франция).

Хотелось бы отметить, что как бы не менялось время, редакционную коллегию и редакционный совет журнала всегда отличали высокие профессионализм и компетентность, доброжелательность и интеллигентность, требовательность, сочетающаяся с лояльностью и уважением к авторам.

Я хотел бы с большой теплотой и признательностью отозваться о работе нынешнего состава редакции журнала, являющегося следующим важным условием успеха. Его отличает любовь к своей работе, компетентность, приверженность ценностям журнала, трудолюбие, доброжелательность и высокая мотивация. Ответственный редактор — Татьяна Валентиновна Пархоменко, пришедшая в наш коллектив в начале 2004 г., выполняет по настоящему огромную работу не только по организации и координации всей редакционной работы, но и переписке с авторами, литературной обработке статей, приведению в соответствие библиографических данных. Татьяна Валентиновна достойно продолжает дело, начатое предшествующими заведующими редакцией — Светланой Викторовной Ткаченко, Татьяной Николаевной Василейской, Ольгой Валерьевной Дергачевой. Преемственность традиций и сохранение высокого качества публикаций, обеспечение соответствия нормам русского языка по-прежнему являются приоритетом. В этом существенную помощь Татьяне Валентиновне оказывает корректор журнала Людмила Вячеславовна Чучвер.

На протяжении 15 последних лет журнал активно сотрудничает с Виталием Александровичем Мальцевым, с которым связаны развитие *web*-сайта и *YouTube*-канала, IT-администрирование и обеспечение компьютерной безопасности. Его отличают аналитический склад ума, инициативность, приверженность журналу и искреннее стремление сделать его современнее и лучше. Высокий профессионализм и компетентность позволили Виталию Александровичу внести значительный вклад в развитие новых интернет-проектов, технического обеспечения редакции, возможность организации бесперебойной работы в условиях удаленного доступа, сохранение архивов журнала.

Также хотелось бы выразить слова сердечной благодарности к. м. н. Светлане Юрьевне Чикиной, выполнявшей функции референта-переводчика медицинской литературы. Блестящее знание английского языка и профессиональной терминологии, чистота русского языка, навыки редактирования и высокая эрудиция позволяли Светлане Юрьевне на протяжении многих лет обеспечивать читателей журнала прекрасными переводами зарубежных статей и клинических рекомендаций.

Очередным важным фактором успеха является, на мой взгляд, заложенная изначально правильная модель организации журнала как официального

печатного органа РРО, максимально приближенно к клинической практике и практикующим врачам-пульмонологам. С самого начала работы было принято решение об организации работы редакции при московской ГКБ № 57 (ныне ГБУЗ города Москвы «Городская клиническая больница имени Д.Д.Плетнева ДЗМ», главный врач — И.А.Назарова), на базе которой находились офис ВНОП и НИИ пульмонологии. Близость к главному редактору и обществу врачей явились весомым аргументом в пользу создания редакции, работающей независимо от крупных издательств и издательских домов. И сейчас, спустя 30 лет, мы, оценивая высокие библиографические показатели издания, можем судить о правильности этого решения. В дальнейшем аффилиация с врачебным обществом, а не с издательским домом стали моделью для ряда успешных отечественных периодических изданий. На первых этапах становления журнала значительную помощь со стороны ВНОП оказала его исполнительный директор, профессор Галина Михайловна Сахарова, а со стороны НИИ пульмонологии — заместитель директора профессор Николай Сергеевич Антонов. В настоящее время сохраняются исторически тесные связи журнала с руководством РРО (президент — профессор Андрей Станиславович Белевский, исполнительный директор — Наталья Юрьевна Кравченко), которое продолжает оказывать существенную помощь в координации совместной деятельности.

Безусловно важным фактором, определившим высокие рейтинги журнала и его востребованность, явились его постоянное развитие и следование ориентирам соответствия международным требованиям к реферируемым научным периодическим изданиям. Постоянное стремление к улучшению качества научных публикаций, жесткий подбор статей по актуальности темы, введение двойного слепого рецензирования, двуязычность издания, развитие электронной версии журнала, стремление к включению в международные библиографические базы, мониторинг мнения читателей и подписчиков во многом способствовали формированию сегодняшнего облика журнала.

Итак, каково место научно-практического журнала «Пульмонология» в современном мире научной информации? Насколько предшествующее развитие подготовило его к достаточно жесткой конкуренции профессиональных средств массовой информации?

В настоящее время в России, помимо журнала «Пульмонология», выпускаются около 10 изданий по болезням органов дыхания, среди которых старейшим является журнал «Туберкулез и болезни легких» (главный редактор — д. м. н. профессор И.А.Васильева), основанный в 1923 г. В настоящее время выходят в свет журналы «Практическая пульмонология», «Астма и аллергия» (ООО «Издательское предприятие «Атмосфера»), «Бюллетень физиологии и патологии дыхания» (Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания), «Фтизиатрия и пульмонология» (Уральский НИИ фтизиопульмонологии), «Болезни органов дыхания»

(Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П.Павлова), «Эффективная фармакотерапия. Пульмонология и оториноларингология» (ООО «Медфорум»), «Респираторная медицина» (Издательский дом «Алтапресс»), «Болезни органов дыхания. Приложение к журналу *Consilium Medicum*» (ООО «Консилиум Медикум»), «Пульмонология детского возраста: проблемы и решения» (Московский НИИ педиатрии и детской хирургии Росмедтехнологий), «Дыхание & пульмонология и оториноларингология» (ООО «Медиа Медичи»), выходят тематические выпуски журналов «Терапевтический архив», «Российский медицинский журнал» и др.

По большинству доступных для анализа библиографических показателей РИНЦ за 2018 г. (состояние на 15.07.20) журнал «Пульмонология» занимает лидирующие позиции (см. таблицу).

По основному показателю *Science Index* (2018) журнал «Пульмонология» входит в топ-20 ведущих российских научных медицинских журналов по тематике «Медицина и здравоохранение».

Напротив, показатели журнала в международной библиографической базе SCOPUS пока невысоки, что связано с его недавним началом цитирования в этой базе. На сегодняшний день «Пульмонология» располагается в 4-м квартиле и характеризуется следующими показателями (2019): *Cite Score* — 0,5, *SJR* (*SCImago Journal Rank*) — 0,134. В то же время хочется отметить, что трекер 2020 г. демонстрирует тенденцию к росту этих показателей.

Авторская база журнала составляет 3 000 человек. По данным РИНЦ, за последние 5 лет (2015–2019) в журнале опубликована 471 статья. По данным анализа публикационной активности показано, что основными организациями, в которых работают авторы принятых к публикации статей, являются ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии» ФМБА (16,1 %), ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Минздрава России (8,7 %), ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Минздрава России (7,2 %), ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) (6,6 %), ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (4,7 %). Наибольшее число хороших работ, принятых к публикации из региональных вузов и клиник, поступили от сотрудников ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Минздрава России, ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н.Бурденко» Минздрава России, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет»

Минздрава России, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. Их общая доля составила 12,3 % всех публикаций. В целом, говоря о географии публикаций, хочется отметить безусловное расширение числа авторов за счет включения новых регионов и университетских клиник и процесс децентрализации научных исследований.

Изменился за 30 лет существования журнала и тематический спектр публикаций. Если в недавнем прошлом (2000–2009) почти половина опубликованных работ была посвящена бронхиальной астме, то за прошедшие 5 лет (2015–2019) соотношение тем публикаций претерпело существенные изменения. На долю хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) пришлось 28,9 % оригинальных исследований, бронхиальной астмы – 12,9 %, пневмонии – 11,7 %, туберкулеза – 4,2 %. Значительно возросло число публикаций по муковисцидозу (до 4,4 % в общем объеме), легочной гипертензии и легочным фиброзам (до 5,5 %).

Основную долю публикаций составили оригинальные исследования (72,8 %), на долю обзоров пришлось 11,3 %.

На протяжении последнего десятилетия следует отметить возросший уровень культуры и качества написания медицинских статей, а также их оформления при подаче в журнал. Эта общая тенденция не связана с географией авторов, а скорее является отражением общеобразовательного уровня врачей и их все большей интеграцией в систему научной медицинской периодики. Вместе с тем около 50 % всех поступивших в журнал статей получили отказ в публикации или были отправлены на серьезную доработку. Внедрение новой практики двойного сле-

пого рецензирования, безусловно, может привести к последующему росту числа статей, которым отказано в публикации на страницах нашего журнала.

Все большее внимание уделяется этическим аспектам публикаций, отсутствию конфликта интересов авторов. При анализе поступивших оригинальных статей обязательно принимается во внимание наличие одобрения этического комитета и информированного согласия пациентов на участие в исследовании. За последние годы журналом разработано достаточно много новых политик, опубликованных на сайте, в т. ч. «Этика научных публикаций», «Политика обмена исследовательскими данными», «Процесс управления случаями, требующими исправлений, отказов от публикации и редакционных выражений озабоченности», «Рекламная политика» и т. д. В своей деятельности журнал неукоснительно следует всем общепринятым международным нормам и требованиям к научным публикациям.

К сожалению, высокий рейтинг журнала обуславливает увеличение сроков публикации статей, превышающих на настоящем этапе 210 дней. Для улучшения доступности статей, принятых к печати, журнал планирует размещение на сайте специальных анонсов с опубликованием аннотаций.

Другой важной проблемой доступности опубликованных материалов является отсроченный открытый доступ (*Delayed Open Access*). Это означает, что новые опубликованные материалы доступны в течение первых 12 мес. лишь для подписчиков журнала и открываются для широкого круга читателей лишь по истечении этого срока. Для того чтобы максимально упростить доступ заинтересованных читателей к новым публикациям, сразу после выхода номера на сайте размещается его оглавление. Каждый чита-

Таблица
Сравнение библиометрических показателей российских научных медицинских журналов
по болезням органов дыхания (состояние на 15.07.20) (www.elibrary.ru)
Table
Comparison of bibliometric indicators of Russian Scientific Medical Journals
on respiratory diseases as of July 15, 2020 (www.elibrary.ru)

№	Название журнала	Science Index	Impact-factor 2Y	Impact-factor 5Y	Hirsh Index 10Y	Рейтинг*	Включение в SCOPUS	Включение в RSCI	Перечень ВАК
1	Пульмонология	2,456	0,994	0,939	28	3,196	+	+	+
2	Туберкулез и болезни легких	0,717	1,350	0,603	28	2,945	+	+	+
3	Практическая пульмонология	1,379	0,615	0,658	8	2,440	–	–	+
4	Бюллетень физиологии и патологии дыхания	0,660	0,551	0,413	18	2,473	–	–	+
5	Астма и аллергия	0,220	0,156	0,293	5	Нет данных	–	–	–
6	Болезни органов дыхания (приложение к журналу <i>Consilium Medicum</i>)	Нет данных	0,136	0,125	4	Нет данных	–	–	–
7	Фтизиатрия и пульмонология	Нет данных	Нет данных	Нет данных	5	Нет данных	–	–	–
8	Пульмонология детского возраста: проблемы и решения	Нет данных	Нет данных	Нет данных	4	Нет данных	–	–	–
9	Болезни органов дыхания	Нет данных	Нет данных	Нет данных	3	Нет данных	–	–	–
10	Респираторная медицина	Нет данных	Нет данных	Нет данных	1	Нет данных	–	–	–
11	Дыхание & пульмонология и оториноларингология	Нет данных	Нет данных	Нет данных	1	Нет данных	–	–	–

Примечание: * – рейтинг по результатам общественной экспертизы.

Note: *, public review rating.

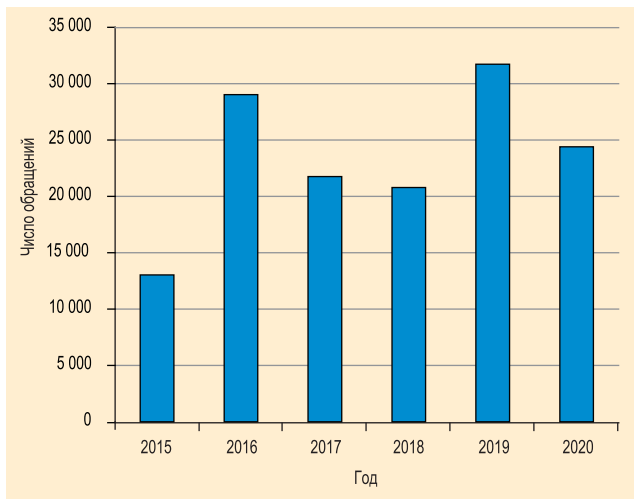


Рис. 2. Статистика открытия полных текстов статей за период 2015–2020 гг. (НЭИКОН, 2020)
Figure 2. Statistics of openings of full texts of articles for the period 2015 – 2020 (NEICON, 2020)

тель может приобрести на сайте отдельную статью или целый номер журнала.

В целом многое сделано для упрощения подписки. Сегодня подписаться на журнал возможно на сайте (только на электронную или на электронную и печатную версию), на национальном конгрессе по болезням органов дыхания, в отделениях «Почта России» (только на печатную версию). С 2021 г. подписка на электронную версию также будет осуществляться на сайте www.elibrary.ru. Мы также обсуждаем возможности восстановления подписки на журнал в рамках членского взноса РРО.

Объективной реальностью является рост числа читателей, предпочитающих знакомиться с материалами журнала в электронном виде. Это подтверждают данные счетчика нашего сайта. Число полных открытий статей за 6 мес. 2020 г. приблизилось к 25 000, что превышает количество обращений за полный 2017 г. (22 080), 2018 г. (21 383) и, вероятно, превысит таковое в 2019 г. (32 427) (рис. 2). Редакция проводит активную работу по модернизации сайта с целью развития его мобильной версии, удобной для просмотра на смартфонах, удобства расположения ключевых кнопок навигации, усовершенствования

ния карты сайта. Мы надеемся на завершение этого этапа работ до конца 2020 г.

Новым направлением развития является совершенствование *YouTube*-канала (<https://www.youtube.com/channel/UC2oWisdaCUIYskUu70y9rtA>). К сожалению, формат научно-практического журнала в значительной мере ограничивает возможности публицистической активности и быстрой реакции на происходящие события. Возможность *YouTube*-канала нивелирует эти сложности и является удачным видеодополнением к журналу. Многие периодические издания, такие как *Lancet*, *New England Journal of Medicine*, *JAMA* и др. активно развивают такие каналы, расширяя возможности общения с читательской аудиторией. В настоящее время мы активно работаем над концепцией дальнейшего развития нашего видеоканала с тем, чтобы сделать его регулярным и полезным для практикующих пульмонологов.

Заключение

В заключение краткого обзора истории, настоящего и перспектив развития журнала «Пульмонология», хотелось бы еще раз подчеркнуть, что его история неразрывно связана с развитием и становлением пульмонологической службы в России, а сам журнал — с РРО. Современные успехи представляют собой результат кропотливого труда целого поколения российских пульмонологов и редакции журнала «Пульмонология». Журнал бурно развивается, занимая ведущие позиции в рейтингах научных медицинских журналов и предлагая читателям все новые возможности для ознакомления с возрастающим потоком медицинской информации.

Я хотел бы выразить сердечную признательность всем нашим читателям и подписчикам за лояльность к нашему журналу и надежду на дальнейшее сотрудничество!

Конфликт интересов.

Конфликт интересов отсутствует.

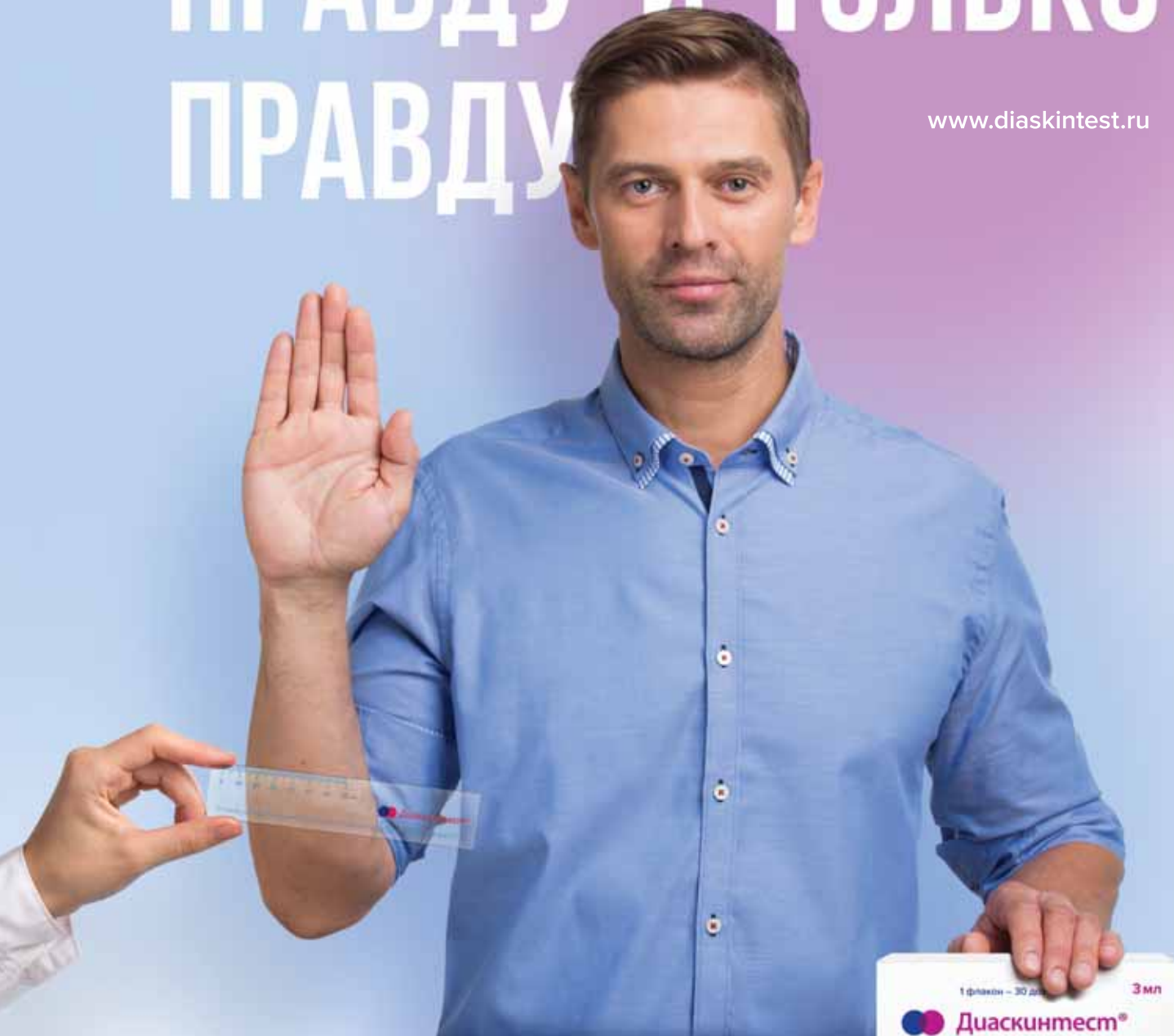
Conflict of interest

The author declare no conflict of interest.

Поступила 30.07.20
Received: July 30, 2020

ПРАВДУ И ТОЛЬКО ПРАВДУ

www.diaskintest.ru



 **Диаскинтест®**

**Высокая точность диагностики
туберкулезной инфекции в любом возрасте ¹**

**Входит в обязательные стандарты
диагностики туберкулеза у детей с 8 лет ²**

**Препарат не вызывает ложноположительных
реакций, связанных с БЦЖ вакцинацией ³**

Регистрационное удостоверение №ЛСР-006435/08



 **Generium**

АО «ГЕНЕРИУМ»
123112, г. Москва, ул. Тестовская, д. 10
тел./факс: +7 (495) 988-47-94

¹ Литвинов В.И., Слогодкая Л.В. Диаскинтест — новый иммунологический инструмент для диагностики туберкулеза // Физиология и патология иммунной системы. Иммунофармакогеномика. — 2011. - т. 15. — №2. — С. 11-21.

² Приказ Минздрава России №124н от 21 марта 2017 «Об утверждении порядка и сроков проведения профилактических осмотров населения на туберкулез» (зарегистрирован в Минюсте 31 мая 2017г.).

³ Слогодкая Л.В., Литвинов В.И., Кочетков Я.А., Сенчихина О.Ю. Возможности нового кожного теста «Диаскинтест» в диагностике туберкулезной инфекции у детей // Вопросы диагностики в педиатрии. — 2011 — № 2 — С. 20-24.

НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ

Заболеваемость раком легкого в Московской области (1998–2018)

М.М.Бяхова^{1, 2}, С.Н.Минаков³, Г.А.Франк²

- 1 – Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф.Владимирского»: 129110, Москва, ул. Щепкина, 61 / 2;
- 2 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2 / 1, стр. 1;
- 3 – Координационный онкологический центр: 129110, Москва, ул. Щепкина, 61 / 2, корп. 13

Информация об авторах

Бяхова Мария Михайловна – к. м. н. старший научный сотрудник отделения морфологической диагностики отдела онкологии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф.Владимирского», доцент кафедры патологической анатомии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (903) 785-62-19; e-mail: biakhovamm@mail.ru

Минаков Сергей Николаевич – к. м. н., руководитель Координационного онкологического центра; тел.: (916) 313-15-03; e-mail: sn.minakov@yandex.ru
Франк Георгий Авраамович – д. м. н., профессор, академик Российской академии наук, заведующий кафедрой патологической анатомии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 946-00-58; e-mail: pat.rmapo@gmail.com

Резюме

В статье рассматриваются основные данные официальной статистики по заболеваемости раком легкого (РЛ) в Московской области за последние 20 лет (1998–2018). **Материалы и методы.** Проведен анализ (1998–2018). **Результаты.** Установлено снижение показателей заболеваемости и увеличение 5-летней выживаемости. Улучшились показатели морфологической диагностики РЛ и выявляемости заболевания на ранних стадиях. Показано снижение как общей, так и однолетней летальности. **Заключение.** Снижению заболеваемости и летальности, а также улучшению выявляемости больных РЛ на ранних стадиях в Московской области способствовало введение противотабачных мер, реализация программ по борьбе с онкологическими заболеваниями, улучшение качества диагностики и оснащения поликлиник и стационаров, а также применение новых современных методов терапии, в частности, таргетной и иммунотерапии. **Ключевые слова:** рак легкого, заболеваемость, летальность, выявляемость на ранних стадиях.

Для цитирования: Бяхова М.М., Минаков С.Н., Франк Г.А. Заболеваемость раком легкого в Московской области (1998–2018). *Пульмонология*. 2020; 30 (4): 401–407. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-4-401-407

The incidence of lung cancer in the Moscow region from 1998 to 2018

Mariya M. Byakhova^{1, 2}, Sergey N. Minakov³, Georgiy A. Frank²

- 1 – M.F.Vladimirskiy State Moscow Regional Research Clinical Institute: ul. Shchepkina 61/2, Moscow, 129110, Russia;
- 2 – Russian Federal Academy of Continued Medical Education, Healthcare Ministry of Russia: ul. Barrikadnaya 2/1, build. 1, Moscow, 123995, Russia;
- 3 – Oncology Coordination Center: ul. Shchepkina 61/2, Moscow, 129110, Russia

Author information

Mariya M. Byakhova, Candidate of Medicine, Senior Researcher, Department of Morphological Diagnostics, M.F.Vladimirskiy State Moscow Regional Research Clinical Institute, Associate Professor, Department of Pathological Anatomy, Russian Federal Academy of Continued Medical Education, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (903) 785-62-19; e-mail: biakhovamm@mail.ru

Sergey N. Minakov, Candidate of Medicine, Head of Coordination oncological center; tel.: (916) 313-15-03; e-mail: sn.minakov@yandex.ru

Georgiy A. Frank, Doctor of Medicine, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Head of Department of Pathological Anatomy, Russian Federal Academy of Continued Medical Education, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 946-00-58; e-mail: pat.rmapo@gmail.com

Abstract

This review discusses the main statistical indicators for lung cancer (LC) in the Moscow region over the past 20 years from 1998 to 2018. **Methods.** The analysis of basic statistics was carried out on the basis of official statistics of the Moscow region in the period from 1998 to 2018. **Results.** A decrease in the incidence was revealed. The five-year survival rate increased. The morphological diagnostics of LC improved. The detection of the disease in the early stages improved. In addition, mortality has decreased, both overall, and one-year. **Conclusion.** The reduction of morbidity and mortality, as well as the improvement of early detection of patients with LC in the Moscow Region was facilitated by the introduction of tobacco control measures, the implementation of programs to fight cancer, improving the quality of diagnostics and improving the equipment of clinics and hospitals, as well as the use of new modern treatment methods, such targeted and immunotherapy.

Key words: lung cancer, incidence, mortality, detectability in the early stages.

For citation: Byakhova M.M., Minakov S.N., Frank G.A. The incidence of lung cancer in the Moscow region from 1998 to 2018. *Pul'monologiya*. 2020; 30 (4): 401–407 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-4-401-407

В 2018 г. в мире выявлено 2,09 млн новых случаев рака легкого (РЛ), что составляет 21,7 % всех диагностированных злокачественных новообразований [1, 2]. Пятилетняя выживаемость при РЛ на

17,8 % ниже, чем при других наиболее часто встречающихся онкологических заболеваниях. Это ситуация является важной проблемой общественного здравоохранения [3].

В России ежегодно регистрируется > 60 000 впервые выявленных случаев РЛ. Однако за последние 10 лет показатель заболеваемости мужчин снизился с 56,6 до 48,9 0 на 100 тыс. населения. Среди женского населения аналогичный показатель возрос на 13,0 % — с 6,7 до 7,7 0 на 100 тыс. населения [4].

В настоящем обзоре рассматриваются основные статистические показатели по РЛ в Московской области за последние 20 лет (1998–2018).

Материалы и методы

Анализ основных статистических показателей проведен по данным, содержащимся в ежегодной отчетной форме Федерального статистического наблюдения № 7 «Сведения о заболеваниях злокачественными новообразованиями» по Московской области. В работе использовались данные из областного канцерорегистра за 20 лет (1998–2018).

В программе *Microsoft Excel-2019* (*Microsoft corp.*, США) проведен расчет «грубых» и стандартизованных показателей заболеваемости. «Грубая» заболеваемость рассчитывалась как отношение числа пациентов с впервые установленным диагнозом рак легкого к численности постоянного населения на 1 января соответствующего года, умноженное на 100 000. Данные по численности и половозрастному

распределению населения Московской области взяты с сайта Федеральной службы государственной статистики (Росстат) (<https://showdata.gks.ru/>).

Стандартизованная заболеваемость рассчитывалась по рекомендациям Международного агентства по изучению рака (МАИР) (<https://ci5.iarc.fr/C15-XI/Pages/Chapter7.aspx>) на основании стандартного возрастного распределения согласно критериям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) [5] по следующей формуле:

$$\sum_i d_i w_i / y_i$$

где i — возрастная группа, d_i — число пациентов с впервые установленным диагнозом рак легкого в соответствующей возрастной группе, w_i — число пациентов в соответствующей возрастной группе в стандартном распределении ВОЗ из 100 тыс. человек, y_i — число людей в Московской области в соответствующей возрастной группе по данным Росстата на начало анализируемого года.

Показатель морфологической верификации рассчитывается как отношение числа злокачественных новообразований (ЗНО) с морфологически подтвержденным диагнозом к общему числу ЗНО, выявленных за конечный промежуток времени. Летальность рассчитывалась как процент умерших от общего числа пациентов с РЛ за определенный период.

Таблица 1
Заболеваемость жителей Московской области раком легкого за 20 лет (1998–2018)

Table 1
The incidence of lung cancer in the population of the Moscow region over 20 years (1998 – 2018)

	Год наблюдения																				
	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Число установленных диагнозов, <i>n</i>	2 695	2 652	2 651	2 588	2 415	2 502	2 374	2 274	2 130	2 162	2 093	2 092	2 049	2 043	1 995	1 956	2 012	2 110	2 229	2 283	2 225
«Грубая» заболеваемость	40,5	39,9	40,0	39,1	36,5	37,8	35,6	33,8	31,4	31,6	30,4	30,1	29,2	29,7	28,7	27,8	28,2	29,2	30,5	30,8	29,7
Стандартизованная заболеваемость	26,7	26,0	25,7	25,3	23,6	24,3	23,0	21,7	19,9	20,3	19,4	19,0	18,6	18,4	18,4	17,9	18,0	18,4	19,2	19,6	18,7
Пол, <i>n</i> :																					
• мужской	2 259	2 232	2 179	2 150	2 001	2 029	1 938	1 825	1 727	1 736	1 688	1 676	1 649	1 600	1 580	1 521	1 549	1 612	1 673	1 709	1 649
• женский	436	420	472	438	414	473	436	449	403	426	405	416	400	443	415	435	463	498	556	574	576

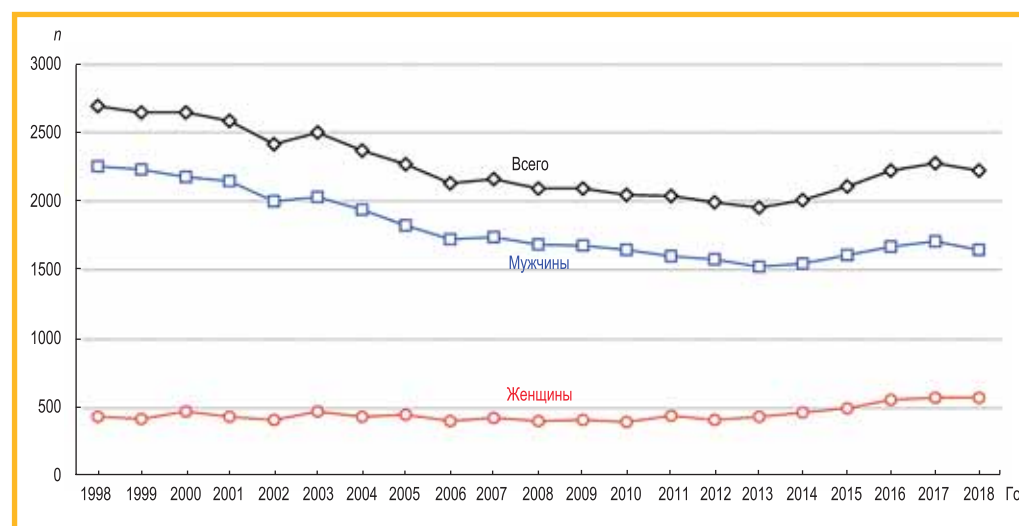


Рис. 1. Абсолютные показатели заболеваемости раком легкого в Московской области (1998–2018); n
Figure 1. Absolute numbers of the incidence of lung cancer in the Moscow region (1998 – 2018); n

Относительные риски (ОР) с 95%-ми двусторонними доверительными интервалами (ДИ) рассчитывались в программе *Microsoft Excel 2019* (*Microsoft corp.*, США) по алгоритму, описанному в статье *J.A. Morris et al.* (1988) [6]. Сравнение частот категориальных переменных проводилось в программе *IBM SPSS Statistics 25* (*IBM Corp.*, США) с помощью критерия χ^2 . Сравнение возрастных распределений по годам проводилось с помощью критерия Манна–Уитни. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты

В 2018 г. В Московской области зарегистрировано 2 225 случаев РЛ (17,54 на 100 тыс. населения), что

несколько ниже по сравнению с предыдущим годом (2 283 случая) — 17,72 на 100 тыс. населения (табл. 1, рис. 1), при этом «грубая» заболеваемость в 2018 г. статистически значимо снизилась по сравнению с показателем 1998 г. — с 40,5 до 29,7 случая на 100 тыс. ($\chi^2 = 119,1$; $df = 1$; $p < 0,001$).

В Московской области число мужчин, заболевших РЛ, в несколько раз выше, чем женщин. Однако если в 1998 г. мужчин было в 5,0 раз выше, чем женщин, то в 2018 г. эта разница сократилась до 2,8 раза (см. рис. 1). Также отмечено снижение ОР развития РЛ у лиц мужского пола — ОР (95%-ный ДИ) снизился с 6,07 (5,48; 6,73) до 3,33 (3,03; 3,66) (рис. 2).

При анализе возраста пациентов с впервые выявленным РЛ обращает внимание, что максимальное число заболевших приходится на возрастную

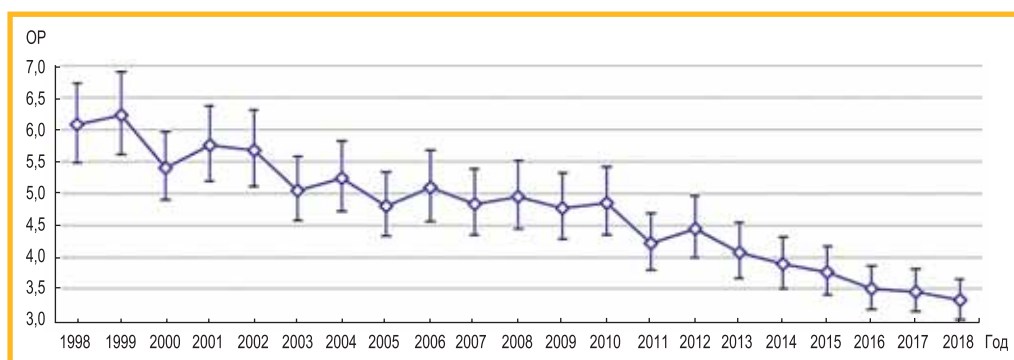


Рис. 2. Относительный риск (95%-ный доверительный интервал) развития рака легкого у лиц мужского пола (1998–2018) в популяции Московской области
Figure 2. Relative risk (95 % confidence interval) of developing lung cancer in male population (1998 – 2018) of the Moscow region

Таблица 2
Возраст пациентов с впервые выявленным раком легкого по годам; n
Table 2
Age of patients with newly diagnosed lung cancer by years; n

Возраст, годы	Год наблюдения																				
	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
0–19	1	0	1	2	0	1	1	1	0	1	0	0	1	1	0	2	2	0	2	0	0
20–29	5	4	5	4	3	3	6	5	5	4	7	8	3	3	1	9	5	0	1	1	0
30–39	15	27	28	24	14	23	22	22	14	24	13	11	18	17	20	11	18	24	17	27	17
40–49	189	179	191	196	145	178	173	138	129	125	124	109	109	120	97	111	106	122	107	108	110
50–59	539	488	439	436	458	515	550	530	559	536	527	517	539	544	503	475	506	507	521	497	461
60–69	1 053	1 075	987	1 016	910	820	806	733	673	682	605	617	645	608	637	662	712	757	873	897	931
70–79	767	761	884	798	757	860	687	694	601	613	632	637	565	524	531	485	476	510	513	544	508
Старше 80	126	118	116	112	128	102	129	151	149	177	185	193	169	226	206	201	187	190	195	209	198

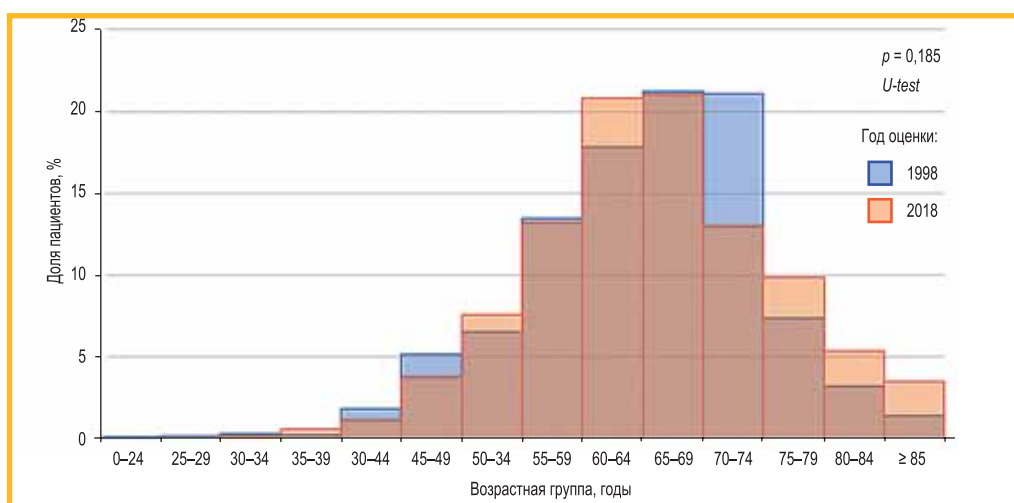


Рис. 3. Возраст пациентов с впервые выявленным раком легкого; годы
Figure 3. Age of patients with newly diagnosed lung cancer; years

Таблица 3
Пациенты, находящиеся под наблюдением > 5 лет; %
Table 3
Patients under observation for > 5 years; %

Год	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Доля больных	38,1	38,7	39,6	40,27	39,6	39,32	40,18	38,8	40,16	40,6	41,3	41,31	43,3	48,38	42,4	38,3	38,39	37,4	39,91	43,27	50,4

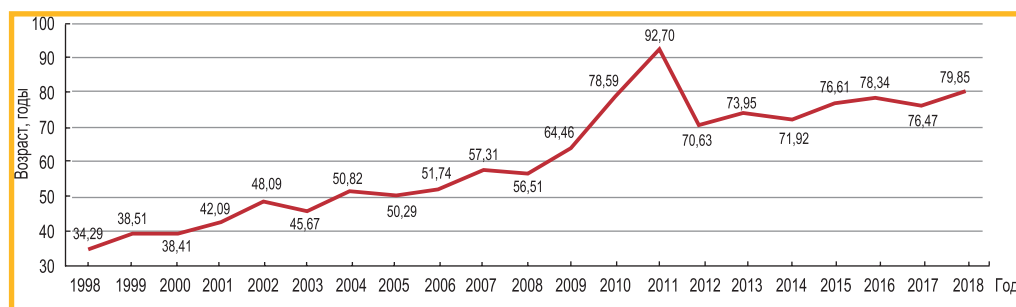


Рис. 4. Морфологическое подтверждение диагноза; %
Figure 4. Morphological confirmation of the diagnosis; %

группу старше 60 лет, подразделяясь еще на 3 возрастные подгруппы (табл. 2, рис. 3). При более детальном рассмотрении наибольшее число случаев РЛ приходится на возраст 60–70 лет. Вместе с тем число пациентов возрастной группы 70–80 лет имеет четкую неустойчивую тенденцию к снижению: если в 1998 г. выявлено 767 случаев, то в 2018 г. — 508. Статистически значимой динамики возрастного распределения пациентов в 2018 г. по сравнению с 1998 г. не выявлено ($p = 0,185$, U-test). В табл. 3 показан процент больных РЛ, находящихся под наблюдением > 5 лет. Так, если в 1998 г. таких больных наблюдалось всего 38,1 %, то к 2018 г. эта цифра возросла до 50,4 %.

По Московской области показатель морфологической верификации в 2018 г. составил 79,85 %, что значительно выше по сравнению с показателем 1998 г. (34,29 %) (рис. 4). Таким образом, данный показатель за 20 лет увеличился в 2,3 раза.

Один из показателей, определяющий тактику и прогноз течения РЛ, является стадия заболевания на момент постановки диагноза. В 2018 г. у 32 % больных установлена I–II стадия; у 30 % — III, у 36 % — IV стадия (табл. 4, рис. 5).

Обращает на себя внимание увеличение в 1,6 раза числа выявленных пациентов с РЛ I–II стадии (20,5 % — в 1998 г. и 32 % — в 2018 г.). Число больных РЛ на поздних стадиях все еще стабильно лидирует,

Таблица 4
Распределение больных раком легкого по стадиям (1998–2018); n
Table 4
Distribution of patients with lung cancer by stage (1998 – 2018); n

Стадия	Год наблюдения																				
	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
I–II	552	534	543	571	496	619	467	470	488	535	524	512	562	581	578	517	579	551	671	765	717
III	938	890	953	858	827	932	867	921	864	814	847	805	836	753	702	741	703	753	702	632	661
IV	1 205	1 214	1 138	1 087	1 081	935	979	849	751	767	699	730	646	697	698	663	712	785	845	836	790
Не установлена	0	0.53	0.64	2.79	0.46	0.6	2.6	1.5	1.27	2.13	1.1	2.16	0.24	0.59	0.86	1.8	0.9	1.0	0.5	2.18	2.6

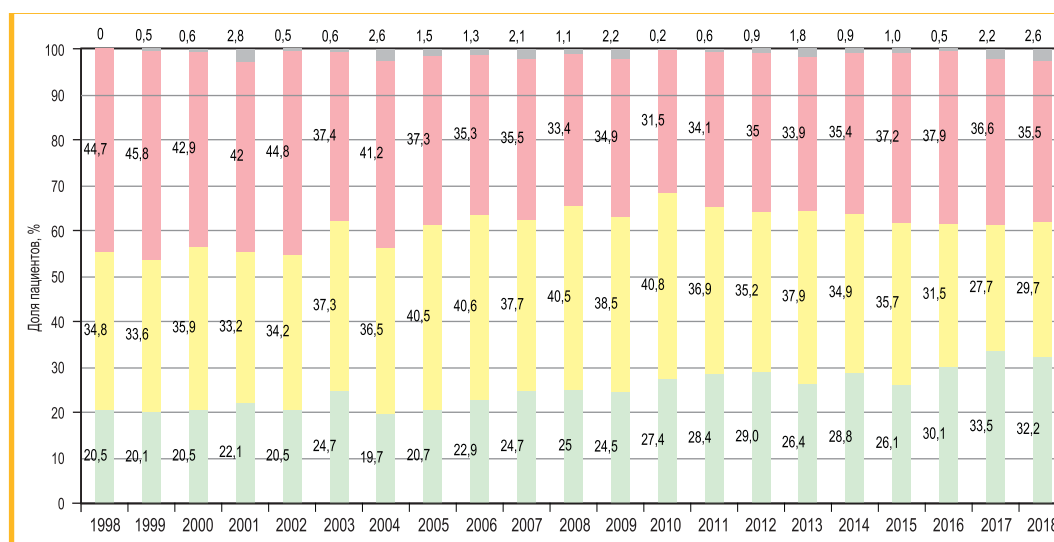


Рис. 5. Доля больных раком легкого по стадиям (1998–2018); %
Figure 5. Proportion of patients with lung cancer by stage (1998 – 2018); %

Таблица 5
Доля общей и одногодичной летальности при раке легкого; %
Table 5
The proportion of total and one-year mortality in lung cancer; %

Летальность	Год наблюдения																	
	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Общая	26,5	26,6	25,9	25,07	24,46	22,6	23,0	21,81	20,78	20,0	21,0	18,81	20,3	19,42	17,3	16,1	15,8	16,2
Одногодичная	48,8	49,4	47,9	49,28	45,08	47,6	44,9	46,39	43,23	43,4	43,1	43,59	41,04	38,95	35,6	32	32,4	41,3

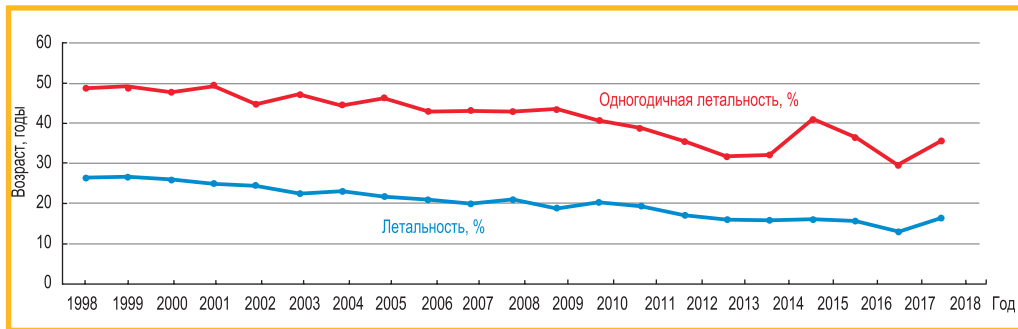


Рис. 6. Динамика показателей летальности при раке легкого; %
Figure 6. Dynamics of mortality rates in lung cancer; %

однако имеет недостоверную тенденцию к снижению. Распределение по стадии опухолевого процесса на момент выявления в 1998 г. статистически значимо отличалось от распределения в 2018 ($\chi^2 = 169,4$; $df = 3$; $p < 0,001$).

Показатель летальности в 2018 г. по данным отчетов районных онкологов Московской области составил 16,5 %, что ниже такового показателя в 1998 г. (26,5 %). Снизилась также одногодичная летальность: в 2018 г. — до 36,0 %, в 1998 г. — 48,8 %, однако выявить достоверность не удалось (табл. 5, рис. 6).

Обсуждение

Итак, за 20 лет в Московской области отмечается снижение общей заболеваемости РЛ, что можно связать с внедрением мер борьбы с курением, различных программ по ранней диагностике онкологических заболеваний и улучшением диагностики данного заболевания. Однако при анализе данных обращает на себя внимание факт, что заболеваемость снижалась до 2013 г., а затем наблюдается незначительный подъем. Скорее всего, это связано с улучшением диагностики в Московской области и, как следствие, увеличением выявляемости пациентов с РЛ на ранних стадиях.

Практически во всех странах заболеваемость РЛ среди женщин в 3–10 раз ниже, чем среди мужчин, кроме женщин маори (Новая Зеландия), у которых наблюдается самый высокий в мире стандартизованный показатель заболеваемости (72,9 на 100 тыс. населения) [4]. Однако за последние 20 лет в Московской области число женщин, у которых диагностировано данное заболевание, неуклонно растет. Этот факт также выявляется по данным мировой статистики [7].

При анализе возраста больных с впервые выявленным РЛ отмечается снижение числа пациентов старшей возрастной группы и увеличение такового средней возрастной группы. Такие изменения

обусловлены улучшением качества диагностики и как следствие — увеличением числа более молодых пациентов с РЛ на ранних стадиях. Все это обуславливает увеличение эффективности проводимой терапии, продолжительности жизни и ее качества. Полученные данные не противоречат данным мировой статистики, так, 53 % всех случаев РЛ приходится на возраст 55–75 лет, 37 % — старше 75 лет [8].

В 2008 г. G.V.Scagliotti et al. [9] применены патоморфологические критерии отбора пациентов с РЛ для разных схем дифференцированного подхода к лечению. Затем внедрены в практику таргетные и иммунотерапевтические препараты, требующие учета не только патоморфологических, но и молекулярно-биологических характеристик опухоли. Правильно и полно установленный диагноз позволяет объективно судить о прогнозе заболевания и выбрать оптимальную лечебную тактику [9]. В целом по России, по данным государственной отчетности, за десятилетие показатель морфологического подтверждения диагноза ЗНО статистически достоверно возрос на 10,9 % [10, 11], а в Московской области — в 2,3 раза. Однако остается еще некоторое число пациентов, у которых диагноз невозможно верифицировать по ряду причин.

Обращает на себя внимание увеличение в 1,6 раза числа выявленных пациентов с РЛ I–II стадии и (20,5 % — в 1998 г., 32 % — в 2018 г.), что связано с изменением методов и технологий диагностики и реализацией программ борьбы с онкологическими заболеваниями. Это позволяет улучшить выявляемость пациентов с РЛ на ранних стадиях, когда прогноз благоприятный и имеется достаточно возможностей для проведения лечения.

Отмечается снижение показателей общей и одногодичной летальности, чему способствует ранняя диагностика РЛ, своевременная и правильная верификация диагноза, полное морфологическое заключение с указанием типа опухоли и молекулярно-генетических характеристик. Все это позволяет

персонализировано подойти к лечению больного РЛ и получить максимальный ответ на терапию, улучшить прогноз и качество жизни.

Заключение

Таким образом, Московской области за 20 лет (1998–2018) общая заболеваемость РЛ снизилась, так же, как и число пациентов старшей возрастной группы (старше 70 лет). Показатель 5-летней выживаемости увеличился. Улучшилась полнота морфологической диагностики РЛ, выявляемость заболевания на ранних стадиях. Кроме того, в Московской области снизилась летальность — как общая, так и одногодичная. Данным позитивным изменениям способствовало введение противотабачных мер, реализация программ по борьбе с онкологическими заболеваниями, улучшение качества диагностики и оснащения поликлиник и стационаров, а также применение новых, современных методов терапии, таких как таргетная и иммунотерапия.

Источник финансирования

Работа выполнена в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» в рамках научно-исследовательской работы № 72 «Иммуногистохимические и молекулярно-генетические предикторы эффективности лечения и прогноза заболевания у пациентов с раком легкого».

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов

М.М.Бяхова — концепция и дизайн исследования, написание текста.

С.Н.Минаков — сбор и обработка данных, редактирование.

Г.А.Франк — концепция и дизайн исследования, редактирование.

Source of financing

The study was carried out at the M.F.Vladimirskiy State Moscow Regional Research Clinical Institute in the framework of research study No. 72 «Immunohistochemical and molecular genetic predictors of the effectiveness of treatment and prognosis of the disease in patients with lung cancer».

Conflict of interest

The authors declare no obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Contribution of authors

Mariya M. Byakhova — concept and design of the study, writing the text.

Sergey N. Minakov — data collection and processing, editing.

Georgiy A. Frank — research concept and design, editing.

Литература

1. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I. et. al Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: Cancer J. Clin.* 2018; 68 (6): 394–424. DOI: 10.3322/caac.21492.
2. Barta J.A., Powell C.A., Wisnivesky J.P. Global epidemiology of lung cancer. *Ann. Global Health.* 2019; 85 (1): 8. DOI: 10.5334/aogh.2419.
3. Wong M.C.S., Lao X.Q., Ho K.F. et al. Incidence and mortality of lung cancer: global trends and association with socioeconomic status. *Sci. Rep.* 2017; 7: 14300. DOI: 10.1038/s41598-017-14513-7.
4. Мерабишвили В.М., Арсеньев А.И., Тарков С.А. и др. Заболеваемость и смертность населения от рака легкого,

доверенность учета. *Сибирский онкологический журнал.* 2018; 17 (6): 15–26. DOI: 10.21294/1814-4861-2018-17-6-15-26.

5. Ahmad O.B., Boschi-Pinto C., Lopez A.D. et al. Age standardization of rates: a new WHO standard. Geneva: World Health Organization; 2001. Available at: <https://www.who.int/healthinfo/paper31.pdf?ua=1>
6. Morris J.A., Gardner M.J. Statistics in medicine: Calculating confidence intervals for relative risks (odds ratios) and standardised ratios and rates. *Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.)*. 1988; 296 (6632): 1313–1316. DOI: 10.1136/bmj.296.6632.1313.
7. Grimsrud T.K., Skaug H.K., Larsen I.K. Lung cancer — changes in incidence by gender, age and county of residence 1984–2013. *Tidsskr. Nor. Laegeforen.* 2015; 135 (20): 1844–1849. DOI: 10.4045/tidsskr.14.1424 (in English, Norwegian).
8. de Groot P.M., Wu C.C., Carter B.W., Munden R.F. The epidemiology of lung cancer. *Transl. Lung Cancer Res.* 2018; 7 (3): 220–233. DOI: 10.21037/tlcr.2018.05.06.
9. Scagliotti G.V., Parikh P., von Pawel J. et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26 (21): 3543–3551. DOI: 10.1200/JCO.2007.15.0375.
10. Грецова О.П., Петрова Г.В., Старинский В.В. и др. Оценка показателя морфологической верификации диагноза злокачественного новообразования по данным Государственного ракового регистра и формам государственной статистической отчетности. *Онкология. Журнал им. П.А.Герцена.* 2015; 4: 36–39. DOI: 10.17116/onkolog20154436-39.
11. Петрова Г.В., Грецова О.П., Каприн А.Д., Старинский В.В. Характеристика и методы расчета медико-статистических показателей, применяемых в онкологии: Методические рекомендации. М.: ФГБУ МНИОИ им. П.А.Герцена Минздрава РФ; 2014.

Поступила. 03.03.20

References

1. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I. et. al Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: Cancer J. Clin.* 2018; 68 (6): 394–424. DOI: 10.3322/caac.21492.
2. Barta J.A., Powell C.A., Wisnivesky J.P. Global epidemiology of lung cancer. *Ann. Global Health.* 2019; 85 (1): 8. DOI: 10.5334/aogh.2419.
3. Wong M.C.S., Lao X.Q., Ho K.F. et al. Incidence and mortality of lung cancer: global trends and association with socioeconomic status. *Sci. Rep.* 2017; 7: 14300. DOI: 10.1038/s41598-017-14513-7.
4. Merabishvili V.M., Arseniev A.I., Tarkov S.A. et al. [Lung cancer morbidity and mortality.] *Sibirskiy onkologicheskii zhurnal.* 2018; 17 (6): 15–26. DOI: 10.21294/1814-4861-2018-17-6-15-26 (in Russian).
5. Ahmad O.B., Boschi-Pinto C., Lopez A.D. et al. Age standardization of rates: a new WHO standard. Geneva: World Health Organization; 2001. Available at: <https://www.who.int/healthinfo/paper31.pdf?ua=1>
6. Morris J.A., Gardner M.J. Statistics in medicine: Calculating confidence intervals for relative risks (odds ratios) and standardised ratios and rates. *Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.)*. 1988; 296 (6632): 1313–1316. DOI: 10.1136/bmj.296.6632.1313.

7. Grimsrud T.K., Skaug H.K., Larsen I.K. Lung cancer – changes in incidence by gender, age and county of residence 1984–2013. *Tidsskr. Nor. Laegeforen.* 2015; 135 (20): 1844–1849. DOI: 10.4045/tidsskr.14.1424 (in English, Norwegian).
8. de Groot P.M., Wu C.C., Carter B.W., Munden R.F. The epidemiology of lung cancer. *Transl. Lung Cancer Res.* 2018; 7 (3): 220–233. DOI: 10.21037/tlcr.2018.05.06.
9. Scagliotti G.V., Parikh P., von Pawel J. et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26 (21): 3543–3551. DOI: 10.1200/JCO.2007.15.0375.
10. Gretsova O.P., Petrova G.V., Starinskiy V.V. et al. [Estimation of the morphological verification index for the diagnosis of malignant neoplasm according to the data of the State Cancer Registry and to state statistical accounting forms]. *Onkologiya. Zhurnal im. P.A.Gertsena.* 2015; 4: 36–39. DOI: 10.17116/onkolog20154436-39 (in Russian).
11. Petrova G.V., Gretsova O.P., Kaprin A.D., Starinskiy V.V. [Characteristics and methods of calculating medical and statistical indicators in oncology: Methodological guidelines]. Moscow: FGBU MNIOI im. P.A.Gertsena Minzdrava RF; 2014 (in Russian).

Received: March 03, 2020

Гелий-кислородная смесь: новое направление в медицине

18 сентября 2020 г. в Малом конференц-зале кафедры госпитальной терапии РНИМУ им. Н.И.Пирогова состоялась презентация новой российской разработки – интеллектуальной системы использования теплой (подогретой) гелий-кислородной смеси (гелиокс, t-He/O₂) при помощи аппарата «Гелиокс-Экстрим» (ООО «Медтехинновации», Россия).

На презентации присутствовали главный врач ГБУЗ г. Москвы «ГКБ им. Д.Д.Плетнева ДЗМ» И.А.Назарова; д. м. н., профессор, академик РАН, заведующий кафедрой госпитальной терапии РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России А.Г.Чучалин; разработчик технологии получения термического гелия А.А.Панин; заинтересованные бизнес-представители одной из турецких компаний-производителей медицинского оборудования; сотрудники больницы. И.А.Назарова отметила, что особенностью оказываемой медицинской помощи является т. н. кластерная, комплексная терапия, т. е. получение всех видов высокотехнологичной медицинской помощи в пределах одного стационара.

Темой короткого доклада академика РАН А.Г.Чучалина явились история создания гелиокса, уникальные свойства гелия и примеры успешного применения t-He/O₂, в частности при COVID-19. Гелий обладает способностью разрушать вирусные частицы, вызывая эффект «термовакцинации» и позволяя организму вырабатывать антитела. Резюмируя свое выступление, А.Г.Чучалин отметил: «... мы являемся свидетелями создания нового перспективного направления – медицинские газы».

Затем слово было предоставлено врачу анестезиологу-реаниматологу отделения реанимации и интенсивной терапии ГБУЗ г. Москвы «ГКБ им. Д.Д.Плетнева ДЗМ» к. м. н. Л.В.Шогеновой. Отметив основные моменты применяемого метода терапии, Л.В.Шогенова продемонстрировала на условной «пациентке», роль которой исполнила одна из сотрудниц, результаты 10-минутного воздействия t-He/O₂ – улучшение оксигенации крови и ее гемодинамики.

Итогом этой интересной и насыщенной встречи следует считать заинтересованность участников в изучении и дальнейшем применении данного метода в клинической практике.



Гендерно-экологические аспекты заболеваемости раком легкого в регионе с развитой нефтехимической промышленностью

Г.Г.Максимов¹, Ю.Г.Азнабаева¹, Э.В.Кириллова², В.М.Ахметов¹

1 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 450000, Республика Башкортостан, Уфа, Ленина, 3;

2 – Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Республиканский клинический онкологический диспансер» Министерства здравоохранения Республики Башкортостан: 450054, Республика Башкортостан, Уфа, Проспект Октября, 73 / 1

Информация об авторах

Максимов Геннадий Григорьевич – д. м. н., профессор кафедры терапии и профессиональных болезней с курсом дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (917) 373-90-33; e-mail: maksimov.40@list.ru

Азнабаева Юлия Геннадьевна – к. м. н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (987) 251-25-10; e-mail: 3251251@gmail.com

Кириллова Эльвира Вилевна – врач-радиолог Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Республиканский клинический онкологический диспансер» Министерства здравоохранения Республики Башкортостан; тел.: (919) 145-44-22; e-mail: e-kirillova.kirillova@yandex.ru

Ахметов Виль Мубаракovich – к. м. н., доцент кафедры мобилизационной подготовки здравоохранения и медицины катастроф Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (919) 145-44-33; e-mail: e-kirillova.kirillova@yandex.ru

Резюме

Целью исследования явилось изучение гендерно-возрастных аспектов заболеваемости раком легкого (РЛ) в Башкирии. **Материалы и методы.** Заболеваемость РЛ изучалась по учетным формам № 7 и № 35 Республиканского онкологического диспансера. **Результаты.** Показано, что за 2010–2017 гг. заболеваемость РЛ у мужчин встречалась чаще, в отдельных городах – от 2 до 7 раз в разных возрастных группах. РЛ у мужчин и женщин впервые регистрируется в основном в возрастной группе 30–39 лет. В других возрастных группах четкой гендерно-возрастной зависимости не выявлено, кроме тенденции к росту показателей заболеваемости у лиц старше 40 лет. **Заключение.** Установлено, что снижение выбросов канцерогенов разных групп в атмосферный воздух в Уфе и Стерлитамаке привело к снижению заболеваемости соответственно на 9,72 и 31,17 %, а увеличение выбросов в Салавате и Октябрьском – к повышению на 6,53 и 18,33 %.

Ключевые слова: заболеваемость, рак легкого, гендерно-возрастной аспект.

Для цитирования: Максимов Г.Г., Азнабаева Ю.Г., Кириллова Э.В., Ахметов В.М. Гендерно-экологические аспекты заболеваемости раком легкого в регионе с развитой нефтехимической промышленностью. *Пульмонология*. 2020; 30 (4): 408–412. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-4-408-412

Gender and age aspects of lung cancer incidence in a region with a developed petrochemical industry

Gennadiy G. Maksimov¹, Yuliya G. Aznabaeva¹, El'vira V. Kirillova², Vil' M. Akhmetov¹

1 – Bashkir State Medical University: ul. Lenina 3, Ufa, 450000, Bashkortostan Republic;

2 – Republican Clinical Oncological Dispensary Bashkir State Healthcare Institution: Prospekt Oktyabrya 73/1, Ufa, 450054, Bashkortostan Republic

Author information

Gennadiy G. Maksimov, Doctor of Medicine, Professor, Department of Therapy and Occupational Diseases with a course of additional professional education, Bashkir State Medical University; tel.: (917) 373-90-33; e-mail: maksimov.40@list.ru

Yuliya G. Aznabaeva, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Bashkir State Medical University; tel.: (987) 251-25-10; e-mail: 3251251@gmail.com

El'vira V. Kirillova, radiologist, Republican Clinical Oncological Dispensary, Bashkortostan Republic State Healthcare Institution; tel.: (919) 145-44-22; e-mail: e-kirillova.kirillova@yandex.ru

Vil' M. Akhmetov, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of mobilization training for healthcare and disaster medicine Bashkir State Medical University; tel.: (919) 145-44-33; e-mail: e-kirillova.kirillova@yandex.ru

Abstract

The aim of the study is to study the gender-age aspects of the incidence according to the materials of the Republican Oncologic Dispensary. **Methods.** For the observation period from 2010 to 2017 the incidence of lung cancer in men is more common – in some cities from 2 to 7 times in different age groups. **Results.** For the first time, lung cancer in men and women is mainly recorded in the age group of 30 – 39 years. In other age groups, no clear gender-age dependence has been identified, in addition to the upward trend in morbidity rates in persons over 40 years. **Conclusion.** It was found that the reduction of emissions of different groups of carcinogens in the air in Ufa and Sterlitamak led to a decrease in the incidence of respectively 9.72 and 31.17%, and an increase in emissions in Salavat and Oktyabrsky increased by 6.53 and 18.33%.

Key words: incidence, lung cancer, gender and age aspect.

For citation: Maksimov G.G., Aznabaeva Y.G., Kirillova E.V., Akhmetov V.M. Gender and age aspects of lung cancer incidence in a region with a developed petrochemical industry. *Pul'monologiya*. 2020; 30 (4): 408–412 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-4-408-412

В структуре онкологических заболеваний рак легкого (РЛ) занимает 2-е место в мире, включая Российскую Федерацию [1, 2], в т. ч. Республику Башкортостан [3]. Одной из основных причин является загрязнение среды обитания химическими веществами [4, 5], прежде всего канцерогенами [6] с выраженной тропностью к органам дыхания¹. Установлено, что на фоне снижения уровня содержания вредных веществ в атмосферном воздухе (по отношению к предельно допустимым концентрациям) сохраняется высокая заболеваемость РЛ. Однако на этом фоне выявлено сопряжение зависимости заболеваемости РЛ с объемами выбросов канцерогенов в атмосферу.

Целью исследования явилось изучение гендерно-возрастных аспектов заболеваемости РЛ в зависимости от экологических условий проживания.

Материалы и методы

Исследование проведено в Уфе и Стерлитамаке, где за период 2010–2017 гг. выявлена тенденция к падению показателей первичной заболеваемости РЛ на фоне снижения выбросов в атмосферный воздух канцерогенов, а также в Салавате и Октябрьском, где за этот период отмечена тенденция к росту показателей первичной заболеваемости РЛ на фоне увеличения выбросов в атмосферу канцерогенов. Гигиеническая оценка валовых выбросов промышленных предприятий и уровня загрязнения атмосферного воздуха проводились по материалам государственных

докладов «О состоянии окружающей природной среды Республики Башкортостан», статистической отчетности 2-ТП (воздух), «Сведения об охране атмосферного воздуха за 2010–2017 гг.» и руководства Р.2.1.10.1920-04². В структуре валовых выбросов анализировалось содержание 40 веществ, для которых органом-мишенью являются легкие, в т. ч. 12 канцерогенов, 58,3 % из которых составляют вещества с доказанной канцерогенной активностью. Изучение заболеваемости РЛ (С33 и С34 по Международной классификации болезней 10-го пересмотра) проводилось по учетным формам № 7 и № 35 Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Республиканский клинический онкологический диспансер» Министерства здравоохранения Республики Башкортостан за период 2010–2017 гг. Оценка влияния выбросов канцерогенов на заболеваемость РЛ проводилась методом, адекватным панельному анализу пространственно-динамических структур [7, 8], а также χ^2 по Пирсону³.

Результаты изучения первичной заболеваемости РЛ мужского и женского населения Республики Башкортостан и территориальных субъектах (Уфа, Стерлитамак, Салават, Октябрьский) представлены в табл. 1; структура и динамика выбросов канцерогенов в атмосферный воздух – в табл. 2; сравнительная оценка влияния динамики выбросов канцерогенов в атмосферный воздух на заболеваемость – в табл. 3; гендерно-возрастные аспекты заболеваемости РЛ – в табл. 4.

Таблица 1
Заболеваемость раком легкого мужского и женского населения промышленных городов Республики Башкортостан (2010–2017)

Table 1
The incidence of lung cancer in the male and female population of industrial cities of Bashkortostan Republic (2010 – 2017)

Территориальные субъекты		2010 г.		2017 г.	
		число случаев	на 100 тыс. населения	число случаев	на 100 тыс. населения
По Республике Башкортостан в целом	Всего	1 385	34,0	1 490	36,6
	Мужчины	1 147	60,3	1 241	65,1
	Женщины	238	10,9	249	11,5
Уфа	Всего	374	36,0	366	32,5
	Мужчины	292	61,9	291	57,6
	Женщины	82	14,4	75	12,1
Стерлитамак	Всего	100	36,9	71	25,4
	Мужчины	85	69,1	59	46,4
	Женщины	15	10,1	12	7,9
Салават	Всего	67	42,9	70	45,7
	Мужчины	57	77,0	54	76,0
	Женщины	10	11,5	16	19,7
Октябрьский	Всего	34	31,1	42	36,8
	Мужчины	23	46,0	35	49,2
	Женщины	11	18,6	7	11,7

¹ Азнабаева Ю.Г., Максимов Г.Г., Кириллова Э.В., Коротина Г.Ф. Этиопатогенетическое сопряжение заболеваемости раком легкого со структурой канцероопасных выбросов в атмосферный воздух. XXVIII Национальный конгресс по болезням органов дыхания, Москва, 16–19 октября 2018 года: Сборник трудов конгресса под ред. акад. РАН А.Г.Чучалина. М.: 2018. 99.

² Руководство по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду (Р 2.1.10.1920-04).

³ https://www.psycholok.ru/pearson/pearson_03.html

Таблица 2

Структура выбросов промышленных канцерогенов в регионе с развитой нефтехимической промышленностью

Table 2

The structure of emissions of industrial carcinogens in a region with a developed petrochemical industry

Территориальные субъекты	Структура выбросов	2010 г.		2017 г.		Динамика, %
		выбросы, т	%	выбросы, т	%	
Уфа	Всего канцерогенов	38 413,4	100	14 064,3	100	-63,39
	В т. ч. с воздействием на ОМЛ	37 550,86	97,75	13 177,4	3,69	-64,91
	Из них 1-й группы опасности	245,85	0,65	244,69	1,85	-0,47
Стерлитамак	Всего канцерогенов	292,04	100	300,26	100	+2,81
	В т. ч. с воздействием на ОМЛ	287,025	98,27	217,79	72,53	-24,12
	Из них 1-й группы опасности	256,54	89,38	35,55	16,32	-86,14
Салават	Всего канцерогенов	693,46	100	936,74	100	+35,08
	В т. ч. с воздействием на ОМЛ	529,84	76,4	101,19	10,8	-81,9
	Из них 1-й группы опасности	30,34	5,72	34,284	33,87	+13,0
Октябрьский	Всего канцерогенов	16,466	100	75,16	100	+356,46
	В т. ч. с воздействием на ОМЛ	16,386	99,5	66,74	88,78	+307,3
	Из них 1-й группы опасности	15,391	93,92	61,25	91,78	+297,96

Примечание: ОМЛ – орган-мишень легкие.

Таблица 3

Сравнительная оценка влияния динамики промышленных выбросов в атмосферный воздух на заболеваемость раком легких

Table 3

Comparative assessment of dynamics impact of industrial emissions into the air on the incidence of lung cancer

Территориальные субъекты	Структура выбросов	Динамика (2010–2017), %		Показатель соотношения заболеваемости раком легких у мужчин и женщин	
		выбросы, т	заболеваемость на 100 тыс. населения	2010 г.	2017 г.
Уфа	Всего канцерогенов	-63,39	-9,72	4,3	4,76
	В т. ч. с воздействием на ОМЛ	-64,91			
	Из них 1-й группы опасности	-0,47			
Стерлитамак	Всего канцерогенов	+2,81	-31,17	6,84	5,87
	В т. ч. с воздействием на ОМЛ	-24,12			
	Из них 1-й группы опасности	-86,14			
Салават	Всего канцерогенов	+35,08	+6,53	6,7	3,86
	В т. ч. с воздействием на ОМЛ	-81,9			
	Из них 1-й группы опасности	+13,0			
Октябрьский	Всего канцерогенов	+356,46	+18,33	2,47	4,21
	В т. ч. с воздействием на ОМЛ	+307,3			
	Из них 1-й группы опасности	+297,96			

Примечание: ОМЛ – орган-мишень легкие.

Результаты и обсуждение

В целом по Республике Башкортостан (2010–2017) отмечается прирост первичной заболеваемости РЛ с 34,0 до 36,6 на 100 тыс. населения, тогда как в Уфе и Стерлитамаке – соответственно снижение с 36,0 до 32,5 и с 36,9 до 25,4, а в Салавате и Октябрьском – повышение с 42,9 до 45,7 и с 31,1 до 36,8 (см. табл. 1). Разнонаправленность показателей заболеваемости РЛ в наблюдаемых территориальных субъектах объясняется соответствующей динамикой выбросов канцерогенов в атмосферный воздух (см. табл. 2).

В Уфе (2010–2017) снижен суммарный выброс канцерогенов на 63,39 %, а в Стерлитамаке – на 86,14 % снижен выброс канцерогенов 1-й группы опасности с доказанной для человека канцерогенной опасностью, тогда как в Салавате за этот период

увеличен суммарный выброс канцерогенов на 35,08 %, канцерогенов 1-й группы опасности – на 13,0 %, а в Октябрьском – примерно в 3 раза увеличен суммарный выброс канцерогенов и канцерогенов 1-й группы опасности.

Показатель соотношения гендерных показателей заболеваемости РЛ (см. табл. 1) свидетельствует о значительно более низкой (в 2–7 раз) заболеваемости у женщин по сравнению с мужчинами во всех наблюдаемых за этот период субъектах. Это подтверждает дополнительное усугубляющее влияние вредных привычек (курение, алкоголь и др.), типичных для мужчин. Однако четкая гендерная зависимость заболеваемости РЛ от объема выбросов в воздух канцерогенов не выявлена (см. табл. 3), за исключением в отдельных случаях приростов и падений этих показателей.

Так, в Уфе и Стерлитамаке за 7-летний период наблюдения на фоне снижения выбросов канцерогенов соотношение заболеваемости у мужчин и женщин, так же, как в Салавате и Октябрьском, где отмечено резкое увеличение выбросов канцерогенов, носит разнонаправленный характер. В Уфе и Стерлитамаке это соотношение возросло на 10,7 % и понизилось на 14,18 %, а в Салавате и Октябрьском — уменьшилось на 42,39 % и увеличилось на 70,45 % соответственно.

По результатам анализа заболеваемости РЛ в гендерно-возрастном аспекте (см. табл. 4) показано, что во всех рассматриваемых территориальных субъектах Республики Башкортостан первичные случаи заболеваемости независимо от половой принадлежности в основном выявляются в возрастной группе от 30 до 39 лет с последующим возрастанием и достижением максимальных значений данного показателя в возрасте 70–79 лет у мужчин и у женщин в воз-

расте 60–69 лет. В гендерно-возрастной группе старше 80 лет ни в одном из анализируемых субъектов не выявлено ни одного случая заболевания РЛ. Во всех промежуточных возрастных группах по гендерному признаку сохраняется приоритет прироста выявленных случаев заболевания РЛ мужского населения.

Заключение

Обобщая полученные результаты, следует отметить, что выявленная тенденция прироста и снижения уровней заболеваемости населения РЛ зависит от соответствующей динамики объемов и структуры выбросов канцерогенов в атмосферу. В Уфе и Стерлитамаке снижение объема выбросов канцерогенов за 2010–2017 гг. сопровождалось тенденцией к снижению заболеваемости РЛ на 9,72 и 31,17 % соответственно, а в Салавате и Октябрьском с увеличением выбросов канцерогенов отмечается тенденция к при-

Таблица 4
Гендерно-возрастные аспекты случаев заболевания раком легкого в регионе с развитой нефтехимической промышленностью

Table 4
Gender and age aspects of lung cancer incidence in a region with a developed petrochemical industry

Территориальные субъекты	Возраст, годы	Заболеваемость на 100 тыс. населения				Динамика, %		
		2010 г.		2017 г.		мужчины	женщины	Всего
		мужчины	женщины	мужчины	женщины			
Уфа	20–29	–	–	–	–	–	–	
	30–39	0,26	0,73	0,28	0,1	+7,7	–86,3	
	40–49	2,2	0,64	1,5	0,41	–31,8	–35,9	
	50–59	11,56	1,37	10,8	1,5	–6,6	+9,5	
	60–69	31,08	2,6	30,2	2,4	–2,8	–7,7	
	70–79	27,8	4,38	23,8	3,4	–14,4	–22,4	
	80 и старше	–	–	–	–	–	–	
	Всего	7,8	1,7	7,45	1,52	–4,5	–10,6	–9,72
Стерлитамак	20–29	–	0,37	–	–	–	–	
	30–39	–	0,48	0,43	–	+	–	
	40–49	4,81	–	1,81	–	–62,4	–	
	50–59	13,57	1,86	7,85	1,78	–42,8	–4,3	
	60–69	33,31	0,88	26,36	6,47	–20,9	+635,2	
	70–79	44,00	5,26	33,22	1,41	–24,5	–73,2	
	80 и старше	–	–	–	–	–	–	
	Всего	8,95	1,28	7,54	1,43	–15,8	+11,7	–31,17
Салават	20–29	–	–	–	0,99	–	+	
	30–39	–	–	0,76	–	+	–	
	40–49	0,90	0,85	1,93	0,95	+114,4	+11,7	
	50–59	13,68	0,80	13,62	0,81	–0,4	+1,2	
	60–69	32,73	2,66	28,80	5,97	–12,0	+124,4	
	70–79	42,97	5,01	38,11	2,11	–11,3	+57,9	
	80 и старше	–	–	–	–	–	–	
	Всего	9,93	1,50	9,92	2,46	–0,1	+64,0	+6,53
Октябрьский	20–29	–	–	–	–	–	–	
	30–39	–	–	–	1,07	–	+	
	40–49	1,43	1,22	1,62	2,84	+13,3	+132,8	
	50–59	8,81	4,21	10,72	–	+21,7	–	
	60–69	21,47	–	29,20	2,69	+36,0	+	
	70–79	21,75	7,07	28,55	1,59	+31,3	–77,5	
	80 и старше	–	–	–	–	–	–	
	Всего	5,99	2,36	8,92	1,47	+48,9	–37,7	+18,33

росту заболеваемости РЛ на 6,53 и 18,33 % соответственно. Во всех рассматриваемых территориальных субъектах Республики Башкортостан независимо от профиля промышленности РЛ у мужчин встречается в 2–7 раз чаще, чем у женщин. Регистрация первичных случаев заболевания РЛ независимо от гендерной принадлежности в основном отмечается в возрасте 30–39 лет с последующим приростом максимальных значений у женщин — в возрасте 60–69 лет, а у мужчин — в 70–79 лет. В разных возрастных группах какая-либо статистически значимая гендерная зависимость заболеваемости РЛ от экологических условий проживания населения не прослеживается. Однако учитывая отсроченный характер проявления эффекта при воздействии на организм канцерогенов, следует считать целесообразным продолжение аналогичных исследований в течение более длительного периода наблюдения — в пределах 2–3 десятилетий.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

Conflict of interest

There is no conflict of interest.

Литература

1. Мерабишвили В.М. Злокачественные новообразования в мире, России, Санкт-Петербурге. С.-Пб: Коста; 2007.
2. Мукерия А.Ф., Заридзе Д.Г. Эпидемиология и профилактика рака легкого. *Вестник РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН*. 2010; 21; (3): 3–12.
3. Кириллова Э.В., Ефимов Г.Е., Ганцев Ш.Х. и др. Особенности проявления заболеваемости раком легкого среди мужского населения на территориях, отличных по экологическим характеристикам. *Медицинский альманах*. 2011; (5): 99–104.
4. Азнабаева Ю.Г., Красовский В.О., Кириллова Э.В. и др. Канцерогенные риски и онкологическая заболеваемость населения промышленных городов. В кн.: *Фундаментальная наука и технологии — перспективные разработки: Материалы XIII Международной научно-практической конференции 17–18 октября 2017, North Charleston, USA*. North Charleston: spc Academic; 2017. Т. 1: 30–39.
5. Кутихин А.Г., Брусина Е.Б. Молекулярная эпидемиология рака: новые горизонты профилактики. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2011; (3): 27–32.
6. Максимов Г.Г., Азнабаева Ю.Г., Кириллова Э.В. и др. Эколого-эпидемиологическое сопряжение заболеваемости раком легкого с загрязнением канцерогенами атмосферного воздуха в регионах нефтехимического профиля. *Пермский медицинский журнал*. 2018; 35 (3): 45–57.
7. Hong J. Socio-economic inequalities in mental health and their determinants in South Korea. The London School of Economics and Political Science (LSE). 2012. Available at: <http://etheses.lse.ac.uk/id/eprint/494>
8. Kouser S., Qaim M. Impact of Bt cotton on pesticide poisoning in smallholder in smallholder agriculture: A panel data analysis. *Ecological Economics*. 2011; 70 (11): 2105–2113. Available at: <https://EconPapers.repec.org/RePEc:eee:ecolec:v:70:y:2011:i:11:p:2105-2113>

Поступила 25.12.18

References

1. Merabishvili V.M. [Malignant Neoplasms in the World, Russia, St. Petersburg]. St. Petersburg: Kosta; 2007 (in Russian).
2. Mukeriya A.F., Zaridze D.G. Lung cancer epidemiology and prevention. *Vestnik RONTs im. N.N.Blokhina RAMN*. 2010; 21; (3): 3–12 (in Russian).
3. Kirillova E.V., Efimov G.E., Gantsev Sh.Kh. et al. [The peculiarities of the manifestation of lung cancer among male population on the territories different by ecological characteristics]. *Meditsinskiy al'manakh*. 2011; (5): 99–104 (in Russian).
4. Aznabaeva Yu.G., Krasovskiy V.O., Kirillova E.V. et al. [Carcinogenic risks and cancer incidence in the population of industrial cities]. In: *Fundamental science and technology — promising developments XXIII. Vol. 1: Proceedings of the Conference. North Charleston, USA, 17–18 October, 2017*. North Charleston: spc Academic; 2017; 1: 30–39 (in Russian).
5. Kutikhin A.G., Brusina E.B. [Cancer molecular epidemiology: new horizons of prophylaxis]. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 2011; (3): 27–32 (in Russian).
6. Maksimov G.G., Aznabaeva Yu.G., Kirillova E.V. et al. [Ecologoepidemiological connection of lung cancer morbidity with atmospheric air pollution by carcinogens in petrochemical profile regions]. *Permskiy meditsinskiy zhurnal*. 2018; 35 (3): 45–57 (in Russian).
7. Hong J. Socio-economic inequalities in mental health and their determinants in South Korea. The London School of Economics and Political Science (LSE). 2012. Available at: <http://etheses.lse.ac.uk/id/eprint/494>
8. Kouser S., Qaim M. Impact of Bt cotton on pesticide poisoning in smallholder in smallholder agriculture: A panel data analysis. *Ecological Economics*. 2011; 70 (11): 2105–2113. Available at: <https://EconPapers.repec.org/RePEc:eee:ecolec:v:70:y:2011:i:11:p:2105-2113>

Received: December 25, 2018

Легочная токсичность, индуцированная блеомицином, у больных лимфомой Ходжкина

С.В.Шахтарина, А.А.Даниленко, Н.В.Афанасова, Н.А.Фалалеева, С.А.Иванов, А.Д.Каприн

Медицинский радиологический научный центр имени А.Ф.Цыба – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 249036, Калужская обл., Обнинск, ул. Королева, 4

Информация об авторах

Шахтарина Светлана Васильевна – д. м. н., ведущий научный сотрудник Медицинского радиологического научного центра имени А.Ф.Цыба – филиала Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (484) 399-31-01; e-mail: shakhtarina@mrrc.obninsk.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7056-0527>)

Даниленко Анатолий Александрович – д. м. н., старший научный сотрудник Медицинского радиологического научного центра имени А.Ф.Цыба – филиала Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (484) 399-31-01; e-mail: danilenkoanatom@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6798-6076>)

Афанасова Нина Васильевна – к. м. н., старший научный сотрудник Медицинского радиологического научного центра имени А.Ф.Цыба – филиала Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (484) 399-33-55; e-mail: shakhtarina@mrrc.obninsk.ru

Фалалеева Наталья Александровна – д. м. н., заведующая отделом лекарственного лечения злокачественных новообразований Медицинского радиологического научного центра имени А.Ф.Цыба – филиала Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (484) 399-31-17; e-mail: falaleeva-n@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0023-4216>)

Иванов Сергей Анатольевич – д. м. н., директор Медицинского радиологического научного центра имени А.Ф.Цыба – филиала Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (484) 399-31-30; e-mail: oncurolog@gmail.com

Каприн Андрей Дмитриевич – д. м. н., профессор, академик Российской академии наук, генеральный директор Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 945-19-35; e-mail: contact@nmicr.ru

Резюме

Блеомицин, входящий в большинство схем химиотерапии (ХТ) больных лимфомой Ходжкина (ЛХ), обладает легочной токсичностью. Также известны осложнения облучения области средостения. Синергический эффект сочетания лучевой терапии и блеомицина рассматривается в литературе значительно реже и преимущественно при использовании суммарных очаговых доз (СОД) облучения 36–40 Гр. С 1998 г. при химиолучевой терапии (ХЛТ) больных ЛХ используются субрадикальные СОД облучения 20–30 Гр. **Целью** исследования явилась оценка легочной токсичности у больных ЛХ при ХЛТ – сочетании ХТ в режиме АВВД и облучения средостения в СОД 20–30 Гр. **Материалы и методы.** Обследованы больные ЛХ ($n = 142$), получившие ХТ АВВД и облучение средостения в СОД 20–30 Гр. Проанализированы классические и цифровые обзорные рентгенограммы, линейные и цифровые компьютерные томограммы органов грудной клетки, выполненные на различных этапах лечения и процесса наблюдения. **Результаты.** Изменения в легких обнаружены у 39 (27,5 %) из 142 больных в виде патологического легочного рисунка (интерстициальный пульмонит). В 10 (25,6 %) случаях определялась инфильтрация очагового или сливного типов (очаговый, сливной пульмонит), (7 % пациентов всей группы). Клинические проявления блеомицинового пульмонита (БП) отмечены у 6 (15,4 %) больных. При сроках наблюдения до 60 мес. фиброзные изменения в легких вне полей облучения отсутствовали. Частота лучевого пульмонита (ЛП) составила 17,6 %, лучевого фиброза – 35,9 %. Отмечены также фиброзные изменения преимущественно I степени (94,1 %). У больных ЛХ, перенесших БП, частота ЛП составила 17 (43,6 %) из 39 пациентов, лучевого фиброза – 23 (58,9 %), у лиц, не перенесших БП, – 9 (8,7 %) и 28 (27,2 %) из 103 больных соответственно ($p < 0,001$). **Заключение.** Установлено достоверно значимое повышение частоты ЛП и лучевого фиброза у больных ЛХ, перенесших БП.

Ключевые слова: лимфома Ходжкина, блеомицин, пульмонит, фиброз.

Для цитирования: Шахтарина С.В., Даниленко А.А., Афанасова Н.В., Фалалеева Н.А., Иванов С.А., Каприн А.Д. Легочная токсичность, индуцированная блеомицином, у больных лимфомой Ходжкина. *Пульмонология*. 2020; 30 (4): 413–420. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-4-413-420

Bleomycin-induced pulmonary toxicity in Hodgkin's lymphoma patients

Svetlana V. Shakhtarina, Anatoliy A. Danilenko, Nina V. Afanasova, Natal'ya A. Falaleeva, Sergey A. Ivanov, Andrey D. Kaprin

A.F.Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center, Healthcare Ministry of Russia: ul. Koroleva 4, Kaluga Region, Obninsk, 249036, Russia

Author information

Svetlana V. Shakhtarina, Doctor of Medicine, Leading Researcher, A.F.Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (484) 399-31-01; e-mail: shakhtarina@mrrc.obninsk.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7056-0527>)

Anatoliy A. Danilenko, Doctor of Medicine, Senior Researcher, A.F.Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (484) 399-31-01; e-mail: danilenkoanatom@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6798-6076>)

Nina V. Afanasova, Candidate of Medicine, Senior Researcher, A.F.Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (484) 39-9-33-55; e-mail: shakhtarina@mrrc.obninsk.ru

Natal'ya A. Falaleeva, Doctor of Medicine, Head of the Department of Drug Treatment of Malignant Neoplasms, A.F.Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (484) 399-31-17; e-mail: falaleeva-n@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0023-4216>)

Sergey A. Ivanov, Doctor of Medicine, Director, A.F.Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (484) 39-9-31-30; e-mail: oncurolog@gmail.com

Andrey D. Kaprin, Doctor of Medicine, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, General Director, National Medical Research Radiological Center, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 945-19-35; e-mail: contact@nmicr.ru

Abstract

Bleomycin used as part of many chemo-therapeutic programs for treating Hodgkin lymphoma is associated with pulmonary toxicity. Development of complications after mediastinal radiotherapy is also well-known. However, the synergistic effect of the combination of radiotherapy and bleomycin is considered in the literature much less frequently and mainly when using the total focal doses (SOD) of 36 – 40 Gy. Since 1998 the chemo-radiotherapeutic regimens applied to the treatment of Hodgkin lymphoma in the MRRC (Obninsk) has involved subradical TTD of 20 – 30 Gy. The goal of the study is to evaluate pulmonary toxicity in Hodgkin lymphoma patients treated with chemo-radiotherapy involving ABVD and mediastinal treatment with TTD of 20 – 30 Gy. **Methods.** A series of 142 Hodgkin lymphoma patients received ABVD and mediastinal radiotherapy at the TTD 20 – 30 Gy. Conventional film and digital chest X-rays, linear and digital tomograms taken at different stages of treatment and follow up were analysed. **Results.** Changes in lungs in the form of a pathologic pulmonary pattern (interstitial pneumonitis) were seen in 39 (27.5%) of 142 patients. In 10 (25.6%) of 39 patients focal or confluent pneumonitis infiltration were found, that was 7% of the whole study group. Clinical evidence of bleomycin-induced pneumonitis was found in 6 (15.4%) of 39 patients. With follow-up terms up to 60 months fibrotic changes in lungs were absent. The occurrence of radiation pneumonitis was 17.6%, radiation fibrosis – 35.9%. Fibrotic changes were mainly grade 1 (94.1%). In HL patients with bleomycin-induced pneumonitis the occurrence of radiation pneumonitis was 43.6% (17 of 39 patients), radiation fibrosis – 58.9% (23 of 39 patients) while the corresponding figures for patients who did not have bleomycin-induced pneumonitis were 8.7% (9 of 103 patients) and 27.2% (28 of 103 patients), respectively ($p < 0.001$). **Conclusion.** A statistically significant increase in occurrence of radiation pneumonitis and radiation fibrosis was defined in HL patients who suffered bleomycin-induced pneumonitis.

Key words: Hodgkin lymphoma, bleomycin, pneumonitis, fibrosis.

For citation: Shakhhtarina S.V., Danilenko A.A., Afanasova N.V., Falaleeva N.A., Ivanov S.A., Caprin A.D. Bleomycin-induced pulmonary toxicity in Hodgkin's lymphoma patients. *Pul'monologiya*. 2020; 30 (4): 413–420 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-4-413-420

Блеомицин-содержащие схемы химиотерапии (ХТ) стали основными используемыми в лечении первичных больных лимфомой Ходжкина (ЛХ). Токсичность блеомицина хорошо известна. С применением блеомицина связано также развитие легочных синдромов – облитерирующего бронхолита, пневмонии, интерстициального пульмонита, который может завершиться фиброзом легких. Риск развития пульмонита, индуцированного блеомицином (БП), колеблется от 0 до 46 % [1–3]. Синергический эффект лучевой терапии (ЛТ) и блеомицина рассматривается значительно реже. При этом у больных ЛХ оцениваются осложнения ХТ и облучения средостения с применением суммарной очаговой дозы (СОД) 36–40 Гр [4–6]. Данные об осложнениях со стороны легких при применении уменьшенных СОД

облучения средостения и ХТ, содержащей блеомицин, у взрослых отсутствуют. В отделении лучевой и лекарственной терапии гемобластозов Медицинского радиологического научного центра имени А.Ф.Цыба – филиала Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации субрадикальные СОД облучения 20–30 Гр при химиолучевой терапии (ХЛТ) больных ЛХ используются с 1998 г.

Целью исследования явилась оценка легочной токсичности у больных ЛХ при ХЛТ – сочетании ХТ в режиме ABVD (*Adriablastin* (*Doxorubicin*), *Bleomycin*, *Vinblastin*, *Dacarbazine*) и облучения средостения с подведением СОД 20–30 Гр.

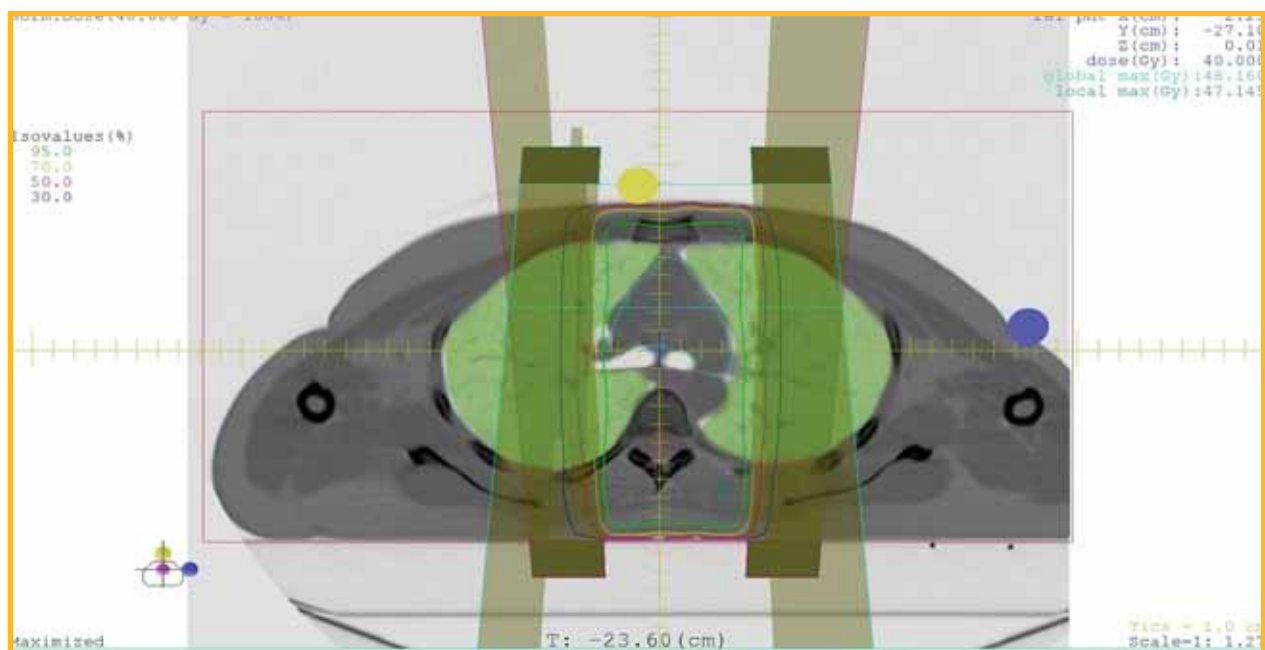


Рис. 1. Планирование облучения средостения с использованием блоков по краю поля облучения
Figure 1. Planning of mediastinal irradiation using blocks at the edge of the irradiation field

Материалы и методы

Анализ осложнений со стороны легких проведен у пациентов с ЛХ ($n = 142$), получивших комбинированную ХЛТ. ХТ проводилась по схеме ABVD в стандартных дозах (*Doxorubicin* — 25 мг / м², *Bleomycin* — 10 мг / м², *Vinblastin* — 6 мг / м², *Dacarbazine* — 375 мг / м²). Число циклов ХТ составляло 3–8 (медиана — 4,5).

ЛТ проводилась на γ -терапевтических аппаратах в традиционном режиме фракционирования дозы облучения. Область средостения облучалась с 2 противолежащих полей 5 раз в неделю. Разовая очаговая доза облучения составляла 1,8–2,0 Гр, СОД — 20–30 Гр.

Формирование поля облучения средостения проводилось в соответствии с рентгенологическими границами опухоли ко времени окончания ХТ. Клинико-дозиметрическое обеспечение облучения средостения проводилось с использованием 2D- и 3D-планирования (рис. 1).

Для изучения изменений в легких, обусловленных воздействием цитостатических препаратов и облучения, проанализированы классические и цифровые обзорные рентгенограммы (РГ), линейные и цифровые компьютерные томограммы (КТ) органов грудной клетки (ОГК), выполненные до лечения на различных его этапах, — после 2, 4, 6, 8 циклов ХТ, по окончании облучения средостения и в процессе наблюдения — через 3, 6, 12, 24, 36, 48, 60 мес. после завершения программы лечения.

Оценены клинические проявления легочной токсичности; ранние и поздние лучевые повреждения легких оценены и систематизированы в соответствии с классификацией RTOG / EORTC [7] и шкалой LENT-SOMA [8].

Результаты

По результатам анализа РГ-исследований ОГК больных ЛХ ($n = 142$) изменения в легких в виде патологического по структуре тяжистого легочного рисунка, что обусловлено измененными сосудами, увеличением их количества, уплотнением интерстициальной ткани по ходу сосудов, вплоть до сосудов IV–V порядка, обнаружены в процессе ХТ у 39 (27,5 %) больных. Патологические изменения стромы были диффузными, двусторонними, воздушные бронхограммы отсутствовали. Помимо этого, на фоне усиленного легочного рисунка у 10 (25,6 %) из этих 39 больных выявлена очаговая или сливная инфильтрация, у 3 (7,7 %) отмечались уплотнение междолевой плевры и наличие внутритканевых септ (линии Керли). Таким образом, частота пульмонита составила 39 (27,5 %) случаев, интерстициального — 39 (27,5 %), очагового, сливного — 10 (7 %) из 142 больных. По данным КТ может быть получена более четкая информация об изменениях в легких.

РГ-картина представлена на рис. 2, 3.

Клинические проявления пульмонита отмечены у 6 (15,4 %) из 39 пациентов. У 5 пациентов клинические проявления были умеренными. Отмечался



Рис. 2. Компьютерная томограмма органов грудной клетки больной В. 32 лет. Лимфома Ходжкина, стадия IIВ; 4 цикла химиотерапии по схеме ABVD. В задних отделах S3 обоих легких отмечено усиление легочного рисунка, сближение его элементов (области очерчены). Блеомициновый пульмонит

Figure 2. Computed tomography of the chest organs of patient V., 32 years old. Hodgkin's lymphoma, stage IIВ; 4 cycles of ABVD chemotherapy. In the posterior parts of S3 of both lungs, there was an increase in the pulmonary pattern, the convergence of its elements (areas are outlined). Bleomycin-induced pneumonitis

подобный пневмонии синдром — субфебрильная температура, сухой кашель, одышка легкой степени (I степень по шкале одышки (*Medical Research Council Dyspnea Scale* — MRC)). На РГ ОГК у этих больных определялась инфильтрация легочной ткани крупно-очагового или сливного характера в нижних долях легких. Особенности в показателях периферической крови не отмечено. У 1 больного после 6-го цикла ХТ развился двусторонний тотальный альвеолит, сопровождавшийся тяжелыми клиническими проявлениями. Отмечались кашель с незначительным количеством светлой мокроты, акроцианоз, выраженная одышка (IV степень по MRC), тахикардия (120–130 в минуту), фебрильная температура. На РГ ОГК в обоих легких по всем легочным полям на фоне усиленного легочного рисунка определялись многочисленные очаговые тени (рис. 3).

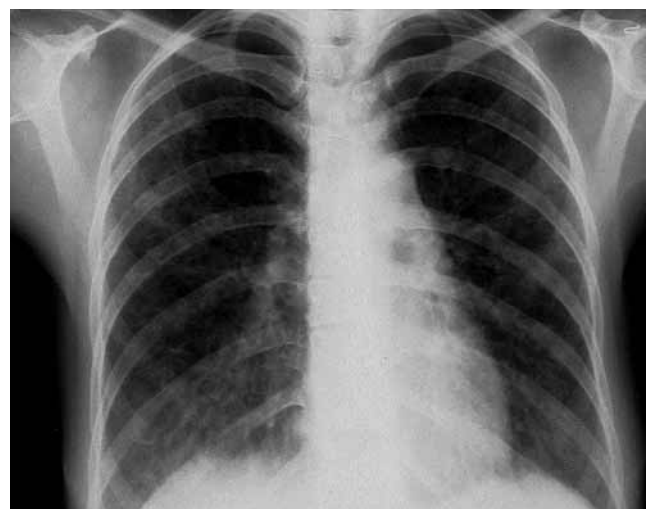


Рис. 3. Прямая обзорная рентгенограмма органов грудной клетки больной В. 33 лет. Лимфома Ходжкина, стадия ПЕА; 4 цикла ABVD. Блеомициновый пульмонит

Figure 3. Direct plain chest X-ray of patient V., 33 years old. Hodgkin's lymphoma, stage ПЕА; 4 cycles of ABVD. Bleomycin-induced pneumonitis

РГ-признаки лекарственного пульмонита регистрировались уже после 1–2 циклов ХТ, достигнув наибольшей частоты к 5-му циклу.

РГ-признаки лучевого пульмонита (ЛП) зарегистрированы у 25 (17,6 %) из 142 больных. На РГ ОГК в зоне облучения (прикорневые, парамедиастинальные отделы легких) отмечалось появление инфильтрации легочной ткани интерстициального (22 (15,5 %)) и сливного (3 (2,1 %)) характера (рис. 4).

ЛП, сопровождавшийся клиническими проявлениями (сухой кашель, субфебрильная температура, одышка I степени по MRC), наблюдался у 5 (20 %) из 25 больных. Таким образом, частота ЛП с клиническими проявлениями составила 5 (3,5 %) случаев из 142 больных. Изменения, характерные для ЛП, выявлялись непосредственно после ЛТ и в течение 3 мес. после ее окончания.

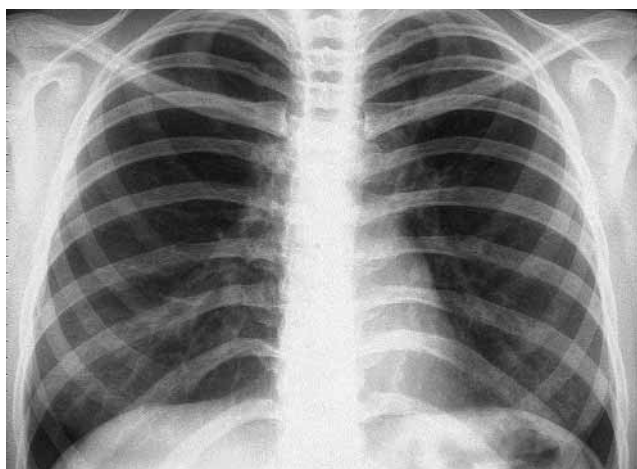


Рис. 4. Прямая обзорная рентгенограмма органов грудной клетки больной К. 20 лет. Лимфома Ходжкина, стадия IIA; химиотерапия + лучевая терапия области средостения, суммарная очаговая доза – 30 Гр. Лучевой пульмонит I степени

Figure 4. Direct plain chest X-ray of patient K., 20 years old. Hodgkin's lymphoma, stage IIA; chemotherapy + radiation therapy of the mediastinal region, the total focal dose is 30 Gy. Grade I radiation pneumonitis

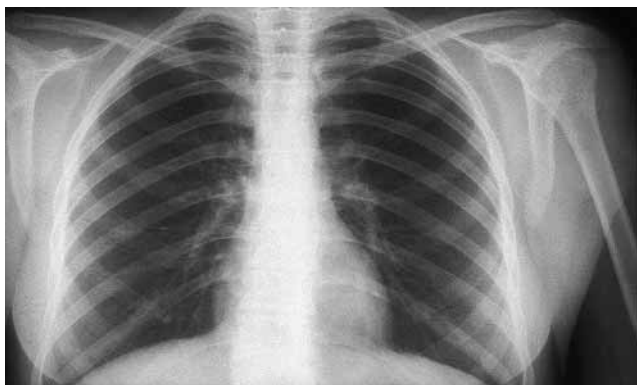


Рис. 5. Прямая обзорная рентгенограмма органов грудной клетки больной А. 22 лет. Лимфома Ходжкина, стадия IIХЕВ; химиотерапия + лучевая терапия области средостения, суммарная очаговая доза – 30 Гр; 26 мес. после лечения. Фиброз парамедиастинальных отделов легких I степени

Figure 5. Direct plain chest X-ray of patient A., 22 years old. Hodgkin's lymphoma, stage IIХЕВ; chemotherapy + radiation therapy of the mediastinal region, total focal dose – 30 Gy; 26 months after treatment. Fibrosis of the paramediastinal lungs of the 1st degree



Рис. 6. Прямая обзорная рентгенограмма органов грудной клетки больного А. 35 лет. Лимфома Ходжкина, стадия IIХА; химиотерапия + лучевая терапия области средостения, суммарная очаговая доза – 30 Гр; 37 мес. после лечения. Фиброз парамедиастинальных отделов легких II степени

Figure 6. Direct plain chest X-ray of patient A., 35 years old. Hodgkin's lymphoma, stage IIХА; chemotherapy + radiation therapy of the mediastinal region, total focal dose – 30 Gy; 37 months after treatment. Fibrosis of the paramediastinal lungs of the 2nd degree

Поздние лучевые изменения в легких были обнаружены у 51 (35,9 %) из 142 пациентов. На РГ ОГК через ≥ 1 года после лечения в зонах облучения (прикорневые и парамедиастинальные отделы легких) отмечалось усиление, деформация, сближение элементов легочного рисунка (фиброз I степени; рис. 5) или сочетание указанных изменений с некоторым

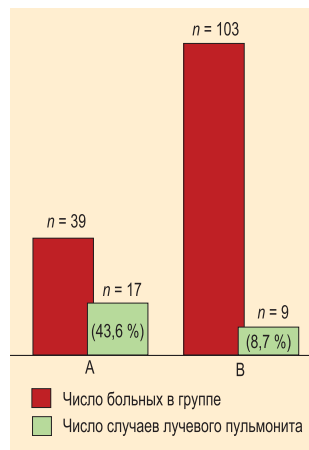


Рис. 7. Частота развития лучевого пульмонита в зависимости от наличия предшествовавшего блеомицинового пульмонита

Примечание: А – больные, перенесшие блеомициновый пульмонит, В – без предшествовавшего блеомицинового пульмонита.

Figure 7. The incidence of radiation pneumonitis, depending on the presence of preceding bleomycin-induced pneumonitis. Note: A, patients who have been exposed to bleomycin-induced pneumonitis; B, without previous bleomycin-induced pneumonitis.

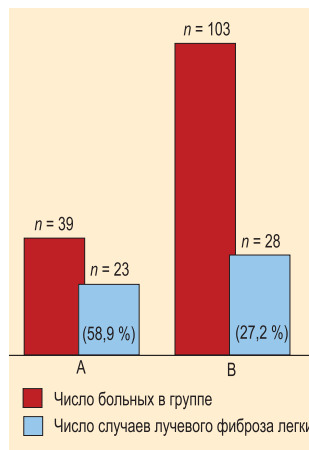


Рис. 8. Частота формирования лучевого фиброза легких в зависимости от предшествовавшего блеомицинового пульмонита

Примечание: А – больные, перенесшие блеомициновый пульмонит, В – без предшествовавшего блеомицинового пульмонита.

Figure 8. The frequency of formation of radiation pulmonary fibrosis depending on the preceding bleomycin-induced pneumonitis. Note: A, patients who have been exposed to bleomycin-induced pneumonitis; B, without previous bleomycin-induced pneumonitis.

смещением корней легких вверх и медиально (фиброз II степени; рис. 6).

Из общего числа фиброзов (48 (94,1 %) из 51 случая) составлял фиброз I степени. Таким образом, фиброзные изменения прикорневых и парамедиастинальных отделов легких I степени зарегистрированы у 48 (33,8 %) больных, II — у 3 (2,1 %) из 142 пациентов, получивших ХЛТ. Фиброзные изменения III степени отсутствовали. Клинических проявлений не отмечено.

При динамическом РГ-наблюдении до 60 мес. после лечения фиброзные изменения вне полей облучения средостения отсутствовали, в т. ч. у пациентов, перенесших БП.

Оценена вероятность влияния БП ($n = 43$) на развитие ЛП и лучевого фиброза легких после ХЛТ с применением ХТ ABVD и облучения средостения в СОД 20–30 Гр (рис. 7, 8).

Установлено повышение частоты ЛП ($p < 0,001$) и лучевого фиброза ($p < 0,001$) у больных ЛХ, перенесших БП.

Обсуждение

При анализе изменений в легких у больных ЛХ, получивших ХТ ABVD, установлено, что токсические изменения в легких, обусловленные воздействием цитостатических препаратов, регистрировались прежде всего рентгенологически (классическая цифровая РГ ОГК). Частота выявленных РГ-проявлений легочной токсичности ХТ ABVD в данном исследовании (27,5 %) оказалась в пределах значений, полученных по данным других исследований.

Вместе с тем клинические проявления БП у больных в настоящем исследовании по сравнению с данными других работ, встречались существенно реже (4,2 %) — у 1 (0,7 %) пациента из 142 больных с выраженными клиническими проявлениями.

Несмотря на наличие токсического поражения легких цитостатическими препаратами, прежде всего блеомицином, при динамическом РГ-наблюдении пациентов, перенесших БП и обследованных через 3–5 лет после лечения, случаев развития диффузного пневмофиброза не зарегистрировано на протяжении всего периода наблюдения.

Учитывая возможность выявления ранних субклинических проявлений легочной токсичности цитостатических препаратов при классической РГ ОГК, РГ-мониторинг состояния легких в процессе проведения ХТ (перед началом каждого цикла) является эффективным методом для предупреждения развития серьезных клинических проявлений лекарственного пульмонита.

В настоящее время схема ХТ ABVD является «золотым стандартом» лечения первичных больных ЛХ ранних стадий. Оптимальное количество циклов ХТ по схеме ABVD для этих больных составляет, как правило, 6, но может быть ограничено 4 и даже 2 без потери эффективности терапии [9]. В исследовании *W.G.Martin et al.* установлено, что при исключении блеомицина из схемы ABVD при развитии пульмони-

та 5-летняя выживаемость не ухудшилась [1]. Таким образом, выделение категории пациентов, у которых количество циклов ХТ по схеме ABVD может быть сокращено без ущерба эффективности лечения ЛХ, может способствовать уменьшению частоты БП.

Развитие БП происходит обычно в процессе лечения блеомицином, однако описано появление его и спустя 6 мес. после окончания цитотоксической терапии [10]. РГ-признаки лекарственного пульмонита могут появиться уже после 1-го цикла ХТ с включением блеомицина, достигая наибольшей частоты к 5-му циклу.

Проявление БП у пациентов начинается обычно с непродуктивного кашля, одышки при нагрузке, иногда — лихорадки. По мере развития пульмонита одышка может прогрессировать, проявляясь и в покое, может появиться цианоз. При физикальном обследовании в начальных фазах слышится двусторонняя базальная крепитация, при дальнейшей прогрессии пульмонита — «бронхиальное» дыхание и шум трения плевры.

Легочная токсичность блеомицина отличается от субклинического проявления до случаев со смертельным исходом. В исследовании *W.G.Martin et al.* (2005) БП развился в процессе проведения ХТ по схеме ABVD у 25 (18 %) из 141 больного ЛХ, причем в 6 случаях пульмонита отмечен летальный исход, а медиана выживаемости снизилась с 90 до 63 % [1]. Почти такая же частота БП — 28 (15 %) из 186 случаев, но без летальных случаев, показана *J.Ngeow et al.* [11].

Клиническая диагностика БП затруднена в связи с тем, что его проявления схожи с некоторыми другими возможными состояниями, такими как пневмония или поражение легких ЛХ, особенно в случаях прогрессии опухоли [12].

Типичные рентгенологические признаки — двусторонние инфильтраты в нижних отделах легких, состоящие из интерстициального и альвеолярного компонентов, захватывающие в конечном итоге всю долю легкого. Тем не менее БП может ограничиться одной стороной и лишь фокальным инфильтратом.

При КТ проявление БП регистрируется раньше, чем при обычной РГ ОГК. При этом у большинства пациентов можно увидеть небольшие линейные субплевральные поражения в нижних долях легких [13].

Результаты анализа гистологического материала, полученного с помощью трансбронхиальной биопсии, обычно неинформативны в связи с отсутствием каких-либо патогномоничных признаков БП. В большинстве случаев поражение характеризуется сквамозной метаплазией бронхиолярного эпителия, инфильтрацией альвеол и альвеолярных септ клетками воспаления, отеком и фокальными отложениями коллагена, участками фиброза. Тем не менее гистологическая оценка ткани легкого в совокупности с данными инструментальных и лабораторных исследований помогает решать вопросы сложной дифференциальной диагностики [14].

Из-за схожести симптомов БП с другими заболеваниями диагностика его строится путем исключе-

ния. Другие заболевания могут быть верифицированы путем культурального исследования мокроты, проведением полимеразной цепной реакции, исключающей наличие патогенных вирусов, или серологических реакций с определением антигенов возбудителей специфической пневмонии. Появление признаков БП часто относится на счет бактериальной пневмонии, однако назначаемые антибактериальные препараты не дают желаемого результата. После разрешения пульмонита пациенты обычно выздоравливают с полным регрессом симптомов [15].

Выявление БП в ранней фазе необходимо для своевременного прекращения дальнейших введений блеомицина. Полезными могут быть подсчет лейкоцитов в лаважной жидкости, РГ ОГК. Информативным методом является оценка дыхательной функции легких.

Нередко наличие БП (особенно при очаговой или сливной инфильтрации) принимается за прогрессию ЛХ и должно учитываться с целью дифференциальной диагностики.

Предполагалось, что комбинация блеомицина и радиотерапии может быть синергичной. По данным исследования *S.J.Horning et al.* показано, что спустя 3 года после лечения больных ЛХ, включавшего облучение средостения с медианой дозы 44 Гр и блеомицин (медиана кумулятивной дозы — 120 мг / м²), у 37 % пациентов жизненная емкость легких (ЖЕЛ) уменьшилась более чем на 20 %, в то время как такое же его снижение наблюдалось лишь у 32 и 19 % больных, получивших только медиастинальное облучение или только ХТ с блеомицином соответственно [5]. *A.Hirsch et al.* показано, что у больных ЛХ, получивших содержащую блеомицин (медиана кумулятивной дозы — 120 мг / м²) ХТ с последующим облучением средостения (медиана СОД — 36 Гр), легочные симптомы (кашель, одышка) появились в период лечения и до 6 мес. после его окончания у гораздо большего числа пациентов по сравнению с получившими только ХТ (50 и 21 % соответственно). Однако спустя 15 мес. такого различия между группами уже не отмечалось [4].

В исследовании *A.Macann et al.* также не выявлено усиления легочной токсичности за счет ЛТ, следовавшей за ХТ с включением блеомицина [16].

Влияние ХТ на частоту ЛП исследовано *A.Hirsch et al.* Оценивались ЖЕЛ и диффузионная способность легких (ДСЛ) (выделение окиси углерода) у больных ЛХ ($n = 60$) IA–IIIA стадии. Только ХТ ABVD получили 30 пациентов, остальные — комбинированную ХЛТ. В процессе проведения ХТ уменьшение дозы или исключение дальнейших введений блеомицина потребовалось по клиническому показанию у 14 (23,3 %). При последовавшем за ХТ мантиевидном облучении СОД области средостения составила 36 Гр. Уменьшение ЖЕЛ и ДСЛ зарегистрировано после окончания ХТ у 37 % пациентов. По завершении ЛТ у 8 % из них отмечено дальнейшее ухудшение этих показателей [4].

Противоположный вывод сделан *A.Macann et al.* По результатам исследования изучалась эффективность и токсичность ХТ по схеме BAGCORP (блеомицин, доксорубицин, циклофосфан, винкристин, прокарбазин, гемцитабин, преднизолон) у больных ЛХ II–IV стадии. Набор пациентов ($n = 27$) был прекращен досрочно в связи с развитием серьезных легочных осложнений в процессе или сразу по окончании ХТ ($n = 8$), в т. ч. со смертельным исходом ($n = 1$). Столь сильный токсический эффект со стороны легочной ткани отнесен на счет взаимного потенцирующего влияния блеомицина и гемцитабина. Консолидирующая ЛТ с подведением СОД 36 Гр выполнена у 15 пациентов, в т. ч. с предшествовавшим цитостатическим пульмонитом ($n = 4$). Период между окончанием ХТ и началом ЛТ составлял 4 нед. Развитие ЛП не зарегистрировано ни у одного из этих 4 больных, вследствие чего выдвинуто предположение, что ЛТ области средостения может быть вполне безопасной при условии соблюдения 4-недельного интервала между окончанием ХТ и началом ЛТ [16].

Похожие результаты получены *A.M.Fox et al.* В группе первичных больных ЛХ ($n = 75$), получивших комбинированную ХЛТ, ЛП развился в 10 % случаев. Развитие ЛП не связано с предшествовавшим БП. В группе пациентов, у которых ЛТ являлась консолидирующим аспектом высокодозовой ХТ ($n = 17$), рецидивов ЛХ с поддержкой трансплантацией аутологичных стволовых клеток, ЛП зарегистрирован у 35 %. При этом тяжесть претрансплантационных ЛП существенно превышала таковую при посттрансплантационных ЛП (ЛП III степени — у 57 и 0 % больных соответственно) [17].

В отличие от раннего, отдаленный эффект воздействия облучения на легочную ткань (пневмофиброз) может оказывать значительное влияние на качество жизни пациентов. Первые признаки лучевого пневмофиброза можно обнаружить в большинстве случаев не ранее чем через 6 мес. после завершения ЛТ средостения. Клиническая значимость пневмофиброза, как правило, обратно пропорциональна периоду между окончанием ЛТ и первой РГ-регистрацией пневмофиброза [18]. Рентгенологическая и клиническая характеристики впервые зарегистрированного пневмофиброза далеко не всегда являются окончательными, т. к. процесс фиброобразования развернут во времени. Завершение формирования фиброза происходит, как правило, в течение 2 лет после окончания ЛТ [19]. Вследствие лучевого пневмофиброза сокращается ЖЕЛ и ДСЛ, что сопровождается прогрессирующей одышкой. *R.Abratt et al.* показано, что смертность среди таких пациентов выше, по сравнению с получившими такую же терапию [20]. Хотя ЛП чаще всего предшествует лучевому пневмофиброзу, оба этих процесса могут развиваться независимо друг от друга.

В данном исследовании частота ЛП и фиброза прикорневых и парамедиастинальных отделов легких была существенно выше ($p < 0,001$) у пациентов с предшествовавшим БП.

Заключение

Таким образом, следует учитывать возможность развития блеомициновой токсической реакции легких в процессе применения ХТ по схемам, включающим блеомицин. Частота БП составила 27,5 %, с клиническими проявлениями — 15,4 %.

При выявлении рентгенологических изменений в легких в процессе лечения требуется дифференциальная диагностика между прогрессией ЛХ и БП.

Пациенты, перенесшие БП, представляют группу повышенного риска развития ЛП и фиброза легких.

Частота лучевого фиброза прикорневых и парамедиастинальных отделов легких у больных ЛХ при применении ХТ первой линии и облучении средостения в СОД 20–30 Гр составляет 35,9 %. Выявлены фиброзные изменения преимущественно (94,1 %) I степени.

Данная работа выполнена на базе Медицинского радиологического научного центра имени А.Ф.Цыба — филиала Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, на протяжении многих лет успешно сочетающего в своей работе экспериментальные исследования и их клиническое применение [21].

Конфликт интересов

Авторы сообщают об отсутствии конфликтов интересов. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest. The study was carried without sponsorship.

Литература

1. Martin W.G., Ristow K.M., Habermann T.M. et al. Bleomycin pulmonary toxicity has a negative impact on the outcome of patients with Hodgkin's lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23 (30): 7614–7620. DOI: 10.1200/JCO.2005.02.7243.
2. Santrack P.J., Askin F.B., Wells R.L. et al. Nodular form of bleomycin-related pulmonary injury in patients with osteogenic sarcoma. *Cancer.* 1989; 64 (4): 806–811. DOI: 10.1002/1097-0142(19890815)64:4<806::aid-cnrc2820640407>3.0.co;2-x.
3. Simpson A.B., Paul J., Graham J. et al. Fatal bleomycin pulmonary toxicity in the west of Scotland 1991–95: a review of patients with germ cell tumours. *Br. J. Cancer.* 1998; 78 (8): 1061–1066. DOI: 10.1038/bjc.1998.628.
4. Hirsch A., Vander Els N., Straus D.J. et al. Effect of ABVD chemotherapy with and without mantle or mediastinal irradiation on pulmonary function and symptoms in early-stage Hodgkin's disease. *J. Clin. Oncol.* 1996; 14 (4): 1297–1305. DOI: 10.1200/JCO.1996.14.4.1297.
5. Horning S.J., Adhikari A., Rizk N. et al. Effect of treatment for Hodgkin's disease on pulmonary function: results of a prospective study. *J. Clin. Oncol.* 1994; 12 (2): 297–305. DOI: 10.1200/JCO.1994.12.2.297.
6. Lund M.B., Kongerud J., Boe J. et al. [Late complications after treatment of Hodgkin's disease]. *Tidsskr. Nor. Laegeforen.* 1999; 119 (7): 933–937 (in Norwegian).
7. Cox J.D., Stetz J., Pajak T.F. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the

- European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1995; 31 (5): 1341–1346. DOI: 10.1016/0360-3016(95)00060-C.
8. LENT SOMA Tables. *Radiother. Oncol.* 1995; 35 (1): 17–60.
9. Engert A., Plutschow A., Eich H.T. et al. Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363 (7): 640–652. DOI: 10.1056/NEJMoa1000067.
10. White D.A., Stover D.E. Severe bleomycin-induced pneumonitis: clinical features and response to corticosteroids. *Chest.* 1984; 86 (5): 723–728. DOI: 10.1378/chest.86.5.723.
11. Ngeow J., Tan I.B., Kanesvaran R. et al. Prognostic impact of bleomycin-induced pneumonitis on the outcome of Hodgkin's lymphoma. *Ann. Hematol.* 2011; 90 (1): 67–72. DOI: 10.1007/s00277-010-1032-z.
12. Torrisi J.M., Schwartz L.H., Gollub M.J. et al. CT findings of chemotherapy-induced toxicity: what radiologists need to know about the clinical and radiologic manifestations of chemotherapy toxicity. *Radiology.* 2011; 258 (1): 41–56. DOI: 10.1148/radiol.10092129.
13. Flieder D.B., Travis W.D. Pathologic characteristics of drug-induced lung disease. *Clin. Chest Med.* 2004; 25 (1): 37–45. DOI: 10.1016/S0272-5231(03)00138-2.
14. Van Barneveld P.W.C., Sleijfer D.T., Van der Mark T.W. et al. The natural course of bleomycin induced pneumonitis (BIP): a follow-up study in eight patients. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1987; 135 (1): 48–51.
15. Jules-Elysee K., White D.A. Bleomycin-induced pulmonary toxicity. *Clin. Chest. Med.* 1990; 11 (1): 1–20.
16. Macann A., Bredenfeld H., Muller R.P. et al. Radiotherapy does not influence the severe pulmonary toxicity observed with the administration of gemcitabine and bleomycin in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma treated with the BAGCOPP regimen: a report by the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2008; 70 (1): 161–165. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2007.05.055.
17. Fox A.M., Dosoretz A.P., Mauch P.M. et al. Predictive factors for radiation pneumonitis in Hodgkin lymphoma patients receiving combined-modality therapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2012; 83 (1): 277–283. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2011.05.078.
18. Бардычев М.С., Цыб А.Ф. Местные лучевые повреждения. М.: Медицина; 1985.
19. Park K.J., Chung J.Y., Chun M.S., Suh J.H. Radiation-induced lung disease and the impact of radiation methods on imaging features. *Radiographics.* 2000; 20 (1): 83–98. DOI: 10.1148/radiographics.20.1.g00ja0483.
20. Abratt R.P., Morgan G.W. Lung toxicity following chest irradiation in patients with lung cancer. *Lung Cancer.* 2002; 35 (2): 103–109. DOI: 10.1016/S0169-5002(01)00334-8.
21. Kaprin A.D., Galkin V.N., Zavoronkov L.P. et al. [Synthesis of basic and applied research is the basis of obtaining high-quality findings and translating them into clinical practice]. *Radiatsiya i risk.* 2017; 26 (2): 26–40. DOI: 10.21870/0131-3878-2017-26-2-26-40 (in Russian).

Поступила 21.12.18

References

1. Martin W.G., Ristow K.M., Habermann T.M. et al. Bleomycin pulmonary toxicity has a negative impact on the outcome of patients with Hodgkin's lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23 (30): 7614–7620. DOI: 10.1200/JCO.2005.02.7243.

2. Santrack P.J., Askin F.B., Wells R.L. et al. Nodular form of bleomycin-related pulmonary injury in patients with osteogenic sarcoma. *Cancer*. 1989; 64 (4): 806–811. DOI: 10.1002/1097-0142(19890815)64:4<806::aid-cnrcr2820640407>3.0.co;2-x.
3. Simpson A.B., Paul J., Graham J. et al. Fatal bleomycin pulmonary toxicity in the west of Scotland 1991–95: a review of patients with germ cell tumours. *Br. J. Cancer*. 1998; 78 (8): 1061–1066. DOI: 10.1038/bjc.1998.628.
4. Hirsch A., Vander Els N., Straus D.J. et al. Effect of ABVD chemotherapy with and without mantle or mediastinal irradiation on pulmonary function and symptoms in early-stage Hodgkin's disease. *J. Clin. Oncol*. 1996; 14 (4): 1297–1305. DOI: 10.1200/JCO.1996.14.4.1297.
5. Horning S.J., Adhikari A., Rizk N. et al. Effect of treatment for Hodgkin's disease on pulmonary function: results of a prospective study. *J. Clin. Oncol*. 1994; 12 (2): 297–305. DOI: 10.1200/JCO.1994.12.2.297.
6. Lund M.B., Kongerud J., Boe J. et al. [Late complications after treatment of Hodgkin's disease]. *Tidsskr. Nor. Laegeforen*. 1999; 119 (7): 933–937 (in Norwegian).
7. Cox J.D., Stetz J., Pajak T.F. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1995; 31 (5): 1341–1346. DOI: 10.1016/0360-3016(95)00060-C.
8. LENT SOMA Tables. *Radiother. Oncol*. 1995; 35 (1): 17–60.
9. Engert A., Plutschow A., Eich H.T. et al. Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. *N. Engl. J. Med*. 2010; 363 (7): 640–652. DOI: 10.1056/NEJMoa1000067.
10. White D.A., Stover D.E. Severe bleomycin-induced pneumonitis: clinical features and response to corticosteroids. *Chest*. 1984; 86 (5): 723–728. DOI: 10.1378/chest.86.5.723.
11. Ngeow J., Tan I.B., Kanesvaran R. et al. Prognostic impact of bleomycin-induced pneumonitis on the outcome of Hodgkin's lymphoma. *Ann. Hematol*. 2011; 90 (1): 67–72. DOI: 10.1007/s00277-010-1032-z.
12. Torrisi J.M., Schwartz L.H., Gollub M.J. et al. CT findings of chemotherapy-induced toxicity: what radiologists need to know about the clinical and radiologic manifestations of chemotherapy toxicity. *Radiology*. 2011; 258 (1): 41–56. DOI: 10.1148/radiol.10092129.
13. Flieder D.B., Travis W.D. Pathologic characteristics of drug-induced lung disease. *Clin. Chest Med*. 2004; 25 (1): 37–45. DOI: 10.1016/S0272-5231(03)00138-2.
14. Van Barneveld P.W.C., Sleijfer D.T., Van der Mark T.W. et al. The natural course of bleomycin induced pneumonitis (BIP): a follow-up study in eight patients. *Am. Rev. Respir. Dis*. 1987; 135 (1): 48–51.
15. Jules-Elysee K., White D.A. Bleomycin-induced pulmonary toxicity. *Clin. Chest. Med*. 1990; 11 (1): 1–20.
16. Macann A., Bredenfeld H., Muller R.P. et al. Radiotherapy does not influence the severe pulmonary toxicity observed with the administration of gemcitabine and bleomycin in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma treated with the BAGCOPP regimen: a report by the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2008; 70 (1): 161–165. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2007.05.055.
17. Fox A.M., Dosoretz A.P., Mauch P.M. et al. Predictive factors for radiation pneumonitis in Hodgkin lymphoma patients receiving combined-modality therapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2012; 83 (1): 277–283. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2011.05.078.
18. Bardychev M.S., Tsyb A.F. [Local radiation damage]. M.: Meditsina; 1985 (in Russian).
19. Park K.J., Chung J.Y., Chun M.S., Suh J.H. Radiation-induced lung disease and the impact of radiation methods on imaging features. *Radiographics*. 2000; 20 (1): 83–98. DOI: 10.1148/radiographics.20.1.g00ja0483.
20. Abratt R.P., Morgan G.W. Lung toxicity following chest irradiation in patients with lung cancer. *Lung Cancer*. 2002; 35 (2): 103–109. DOI: 10.1016/S0169-5002(01)00334-8.
21. Kaprin A.D., Galkin V.N., Zhavoronkov L.P. et al. [Synthesis of basic and applied research is the basis of obtaining high-quality findings and translating them into clinical practice]. *Radiatsiya i risk*. 2017; 26 (2): 26–40. DOI: 10.21870/0131-3878-2017-26-2-26-40 (in Russian).

Received: December 21, 2018

Эффекты термической гелий-кислородной смеси на транспорт кислорода, центральную и легочную гемодинамику у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких с гиперкапнической острой дыхательной недостаточностью

Л.В.Шогенова^{1,2}, А.Г.Чучалин¹, А.А.Панин³

1 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1;

2 – Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени Д.Д.Плетнева Департамента здравоохранения города Москвы»: 105077, Москва, ул. 11-я Парковая, 32;

3 – Общество с ограниченной ответственностью «Медтехинновации»: 123001, Москва, Благовещенский пер., 3, стр. 1

Информация об авторах

Шогенова Людмила Владимировна — к. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии педиатрического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, врач анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени Д.Д.Плетнева Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (926) 215-37-06; e-mail: Luda_Shog@list.ru

Чучалин Александр Григорьевич — д. м. н., профессор, академик Российской академии наук, заведующий кафедрой госпитальной терапии педиатрического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, председатель правления Российского респираторного общества; тел.: (499) 780-08-50; e-mail: pulmomoskva@mail.ru

Панин Александр Андреевич — д. э. н., генеральный директор Общества с ограниченной ответственностью «Медтехинновации»: тел.: (499) 691-99-32; panin.alexander2009@yandex.ru

Резюме

Целью исследования явилась оценка быстрых эффектов термической гелий-кислородной смеси (t-He/O₂) в сравнении с эффективным уровнем высокопоточной оксигенотерапии (ВПО) на основные показатели транспорта кислорода, центральной и легочной гемодинамики у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) с гиперкапнической острой дыхательной недостаточностью (ОДН). **Материалы и методы.** В рандомизированное сравнительное исследование включены пациенты ($n = 33$: 29 мужчин, 4 женщины) с обострением ХОБЛ и ОДН, поступившие в отделение анестезиологии и реанимации Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени Д.Д.Плетнева Департамента здравоохранения города Москвы» в период с марта по май 2017 г. Пациенты были распределены на 2 группы. Больные 1-й группы ($n = 18$: 15 мужчин, 3 женщины) получали t-He/O₂ (He — 70 %, O₂ — 30 % при температуре 70 °C; 2-й ($n = 15$: 14 мужчин, 1 женщина) — ВПО (фракционная концентрация кислорода во вдыхаемой газовой смеси (FiO₂) — 30 %) через маску Вентури для терапии ОДН на фоне базисной терапии основного заболевания, согласно рекомендациям Глобальной инициативы по диагностике, лечению и профилактике ХОБЛ (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* — GOLD, 2016). Оценка транспорта кислорода, центральной и легочной гемодинамики проводилась через определение показателей насыщения гемоглобина артериальной крови кислородом (SaO₂), насыщения гемоглобина венозной крови кислородом (SvO₂), парциального напряжения кислорода артериальной крови (PaO₂), парциального напряжения углекислоты артериальной крови (PaCO₂), парциального напряжения кислорода смешанной венозной крови (PvO₂), парциального напряжения углекислоты смешанной венозной крови (PvCO₂), среднего давления в легочной артерии (MPAP), сердечного выброса (SV), сердечного индекса (CI), индекса ударного объема (SVI), индекса легочного сосудистого сопротивления (RVR_L), индекса ударной работы левого (LV_{sw}) и правого (RV_{sw}) желудочков, системной скорости доставки кислорода (DO₂), коэффициента экстракции кислорода (ExO₂), фракции шунта (венозного перемешивания) (Qs / Qt)). **Результаты.** Кратковременная терапия методом t-He / O₂ пациентов с ХОБЛ с гиперкапнической острой дыхательной недостаточностью по сравнению с ВПО достоверно сопровождалась повышением SaO₂ (94,1 (92,8; 97,5), исходно — 86,1 (85,9; 88,1)); PaO₂ (78,1 (74,8; 80,1), исходно — 55,2 (52,5; 65,3)); PaO₂ (78,1 (74,8; 80,1), исходно — 55,2 (52,5; 65,3)); снижением PaCO₂ (57,4 (54,2; 66,4), исходно — 65,4 (58,1; 67,2)); улучшением работы правых и левых отделов сердца — снижением MPAP (28,2 (24,3; 32,8), исходно — 43,3 (40,1; 49,5)); RVR_L (285,3 (258,4; 362,7), исходно — 592,1 (498,2; 623,5)); RV_{sw} (16,2 (14,1; 21,4), исходно — 25,8 (21,8; 32)); HR (91,1 (86,4; 98,7), исходно — 115 ((105; 118)); повышением LV_{sw} (58,2 (49,8; 62,4), исходно — 35,5 (28,9; 42,1)); SV_I (36,2 (31,8; 42,1), исходно — 31,5 (28,4; 36,2)). Устранение артериальной гипоксемии и положительное влияние на гемодинамику позволило обеспечить адекватный транспорт кислорода к тканям, что выражалось в нормализации значений DO₂ (980,4 (858,45; 1208), исходно — 280 (270,34; 387,4)); ExO₂ (27,8 (25,6; 34,5), исходно — 32,1 (30,7; 39,8)) и снижении Qs / Qt (28,7 (18,6; 35,4), исходно — 42,8 (39,2; 49,1)). **Заключение.** При кратковременной терапии пациентов с ХОБЛ с гиперкапнической острой дыхательной недостаточностью методом t-He/O₂ по сравнению с ВПО улучшается оксигенация крови, гемодинамика. Устранение артериальной гипоксемии и положительное влияние на гемодинамику позволили обеспечить адекватный транспорт кислорода к тканям, что выражалось в нормализации значений транспорта, доставки кислорода и снижении фракции шунта.

Ключевые слова: термическая гелий-кислородная смесь, гелиокс (t-He/O₂), острая гиперкапническая дыхательная недостаточность, хроническая обструктивная болезнь легких, центральная и легочная гемодинамика, катетер Swan—Ganz, транспорт кислорода.

Для цитирования: Шогенова Л.В., Чучалин А.Г., Панин А.А. Эффекты термической гелий-кислородной смеси на транспорт кислорода, центральную и легочную гемодинамику у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких с гиперкапнической острой дыхательной недостаточностью. *Пульмонология*. 2020; 30 (4): 421–426. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-4-421-426

Effect of thermal helium oxygen mixture on central hemodynamics and oxygen transport in patients with acute hypercapnic respiratory failure with chronic obstructive pulmonary disease

Lyudmila V. Shogenova^{1,2}, Aleksandr G. Chuchalin¹, Aleksandr A. Panin³

1 – N.I.Pirogov Federal Russian National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia; ul. Ostrovityanova 1, Moscow, 117997, Russia;

2 – D.D.Pletnev City Teaching Hospital, Moscow Healthcare Department; ul. Odinnadstaya Parkovaya 32, Moscow, 105077, Russia;

3 – «Medtekhinnovatsii» Limited Liability Company; Blagoveshchenskiy per. 3, build. 1, Moscow, 123001, Russia

Author information

Lyudmila V. Shogenova, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Hospital Therapy, Pediatric Faculty, N.I.Pirogov Federal Russian National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia; anesthesiologist-resuscitator, D.D.Pletnev Moscow Teaching Hospital; tel.: (926) 215-37-06; e-mail: Luda_Shog@list.ru

Aleksandr G. Chuchalin, Doctor of Medicine, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Head of Department of Hospital Internal Medicine, Pediatric Faculty, N.I.Pirogov Federal Russian National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia; Chairman of the Executive Board of Russian Respiratory Society; tel.: (499) 780-08-50; e-mail: pulmomoskva@mail.ru

Aleksandr A. Panin, Doctor of Economics, General Director, «Medtekhinnovatsii» Limited Liability Company; tel.: (499) 691 99-32; e-mail: panin.alexander2009@yandex.ru

Abstract

The aim of this study is to assessment of the rapid effects of t-He/O₂ in comparison with the effective level of high-flow oxygen therapy (HPO) on the main indicators of oxygen transport, central and pulmonary hemodynamics in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) with hypercapnic acute respiratory failure. **Methods.** A total of 33 (29 male, 4 female) patients were included in a randomized, comparative study with exacerbation of COPD and acute respiratory failure, admitted to the department of anesthesiology and intensive care of D.D.Pletnev City Teaching Hospital, Moscow Healthcare Department, between March and May 2017. Patients were divided into two groups: the 1st group – 18 patients (15 male, 3 female) receiving t-He/O₂ (He – 70%, O₂ – 30% at a temperature of 70 °C; the 2nd group – 15 patients (14 male, 1 female) receiving high-flow oxygen therapy with FiO₂ – 30% through a Venturi mask for the treatment of ODN against the background of basic therapy of the underlying disease, according to the recommendations of GOLD 2016. Assessment of oxygen transport, central and pulmonary hemodynamics was carried out through the definition of indicators: saturation of hemoglobin of arterial blood with oxygen (SaO₂), saturation of venous blood hemoglobin with oxygen (SvO₂), partial pressure of arterial blood oxygen (PaO₂), partial pressure of arterial blood carbon dioxide (PaCO₂), partial pressure of mixed venous blood oxygen (PvO₂), partial pressure of mixed venous blood carbon dioxide (PvCO₂), mean pulmonary artery pressure (MPAP), cardiac output (SV), heart index (CI), pulmonary vascular resistance (RVR_i), impact volume index (SV_i), pulmonary vascular resistance index (RVR_i), left ventricular shock index (LV_{sw}), right ventricular shock index (RV_{sw}), system speed of oxygen delivery (DO₂), the coefficient of extraction of oxygen (ExO₂), shunt fractions (venous mixing) (Qs / Qt)). **Results.** Short-term inhalation with a thermal helium-oxygen mixture in patients with COPD with hypercapnic acute respiratory failure is accompanied by an increase in SaO₂ 94,1 (92,8; 97,5) initially 86,1 (85,9; 88,1), PaO₂ (78,1 (74,8; 80,1) initially 55,2 (52,5; 65,3)), decline PaCO₂ (57,4 (54,2; 66,4) initially 65,4 (58,1; 67,2)). Thermal helium-oxygen mixture leads to stabilization of hemodynamics, improving the work of the right and left heart: decline MPAP 28,2 (24,3; 32,8) initially 43,3 (40,1; 49,5), RVR_i (285,3 (258,4; 362,7) initially 592,1 (498,2; 623,5)), RV_{sw} (16,2 (14,1; 21,4) initially 25,8 (21,8; 32)), HR 91,1 (86,4; 98,7) initially 115 ((105; 118) to increase LV_{sw} (58,2 (49,8; 62,4) initially 35,5 (28,9; 42,1)), SV_i 36,2 (31,8; 42,1) initially 31,5 (28,4; 36,2). Elimination of arterial hypoxemia and a positive effect on hemodynamics ensures adequate oxygen transport to tissues, which is expressed in the normalization of DO₂ values DO₂ (980,4 (858,45; 1208) initially 280,3 (270,34; 387,4)) и ExO₂ (27,8 (25,6; 34,5) initially 32,1 (30,7; 39,8) and decline Qs/Qt. (28,7 (18,6; 35,4) initially 42,8 (39,2; 49,1)). **Conclusion.** Short-term therapy of patients with COPD with hypercapnic acute respiratory failure using the t-He/O₂ method, in comparison with high-flow oxygen therapy, improves blood oxygenation and hemodynamics. Elimination of arterial hypoxemia and a positive effect on hemodynamics made it possible to ensure adequate oxygen transport to tissues, which was expressed in the normalization of transport values, oxygen delivery, and a decrease in the shunt fraction.

Key words: thermal helium-oxygen mixture, heliox, acute hypercapnic respiratory failure, COPD, Central and pulmonary hemodynamics, Swan-Ganz catheter, oxygen transport.

For citation: Shogenova L.V., Chuchalin A.G., Panin A.A. Effect of thermal helium oxygen mixture on central hemodynamics and oxygen transport in patients with acute hypercapnic respiratory failure with chronic obstructive pulmonary disease. *Pul'monologiya*. 2020; 30 (4): 421–426 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-4-421-426

Основной задачей терапии хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) в стадии обострения с гиперкапнической острой дыхательной недостаточностью (ОДН) является достижение адекватной оксигенации крови, уменьшение гиперкапнии и работы дыхания.

В наиболее тяжелых случаях ОДН требуется неотложная интубация и искусственная вентиляция легких (ИВЛ). Проведение ИВЛ при ХОБЛ ассоциировано с целым рядом осложнений, например, вентилятор-ассоциированной пневмонией, острым повреждением легких. Кроме того, вероятным является усталость дыхательной мускулатуры и увеличение работы дыхания. В настоящее время надеж-

ной альтернативой ИВЛ у таких пациентов признается теплая (подогретая) гелий-кислородная смесь (гелиокс, t-He/O₂) [1].

Основу использования t-He/O₂ составляют физические и медико-биологические свойства гелия:

- низкая плотность (в 7 раз ниже, чем у азота);
- высокая теплопроводность (в 5,8 раза выше, чем у азота);
- высокая диффузионная способность (в 7 раз выше, чем у кислорода);
- низкая растворимость в воде и биологических жидкостях.

Благодаря низкой плотности гелия поток газов в дыхательных путях становится ламинарным, при

этом снижается общее сопротивление дыхательных путей, что ведет к уменьшению перепадов внутригрудного давления и коррекции гемодинамических нарушений. При улучшении вентиляции и газообмена снижается нагрузка на дыхательную мускулатуру, что положительно сказывается на купировании синдрома утомления дыхательных мышц. Большую роль играет высокая диффузионная способность гелия. Именно поэтому при применении t-He/O₂ улучшаются газообменная функция, показатели парциального напряжения кислорода (PaO₂), возрастают сатурация крови (SaO₂), увеличивается элиминация углекислого газа (PaCO₂). Кроме того, при терапии t-He/O₂ ожидается снижение анаэробной фазы метаболизма и нормализация концентрации лактата.

В настоящее время в Российской Федерации (ООО «Медтехинновации») производится аппарат «Гелиокс-Экстрим» (регистрационное удостоверение на медицинское изделие № РЗН 2016/3988 от 20.04.16), позволяющий выполнить лечение методом t-He/O₂ пациентам с ХОБЛ с обострением и гиперкапнической ОДН. Аппаратный комплекс «Гелиокс-Экстрим» позволяет индивидуализировать терапию для каждого пациента путем персонального подбора соотношения кислорода, гелия и температуры.

Целью настоящего исследования явилась оценка быстрых эффектов t-He/O₂ (после 20 мин ингаляции) в сравнении с эффективным уровнем высокопоточной оксигенотерапии (ВПО) на основные показатели транспорта кислорода, центральной и легочной гемодинамики у пациентов с ХОБЛ с обострением и гиперкапнической ОДН.

Материалы и методы

Исследуемая группа. В рандомизированное сравнительное исследование включены пациенты ($n = 33$: 29 мужчин в возрасте $71,4 \pm 5,2$ года, 4 женщины в возрасте $73,1 \pm 4,1$ года) с ХОБЛ в стадии обострения и гиперкапнической ОДН, поступившие в отделение анестезиологии и реанимации Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени Д.Д.Плетнева Департамента здравоохранения города Москвы» в период с марта по май 2017 г. Пациенты методом случайного распределения были рандомизированы на 2 группы. Больные 1-й группы ($n = 8$: 15 мужчин, 3 женщины) получали t-He/O₂ (He – 70 %, O₂ – 30 % при температуре 70 °C; 2-й ($n = 15$: 14 мужчин, 1 женщина) – ВПО (фракционная концентрация кислорода во вдыхаемой газовой смеси (FiO₂) – 30 %) через маску Вентури для терапии ОДН на фоне базисной терапии основного заболевания согласно рекомендациям Глобальной инициативы по диагностике, лечению и профилактике ХОБЛ (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD*, 2016). Протокол исследования № 2017/03/12/1-э одобрен этическим комитетом Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пуль-

монологии» Федерального медико-биологического агентства. У всех пациентов наблюдались выраженные клинические симптомы (сумма баллов при выполнении теста оценки ХОБЛ (*COPD Assessment Test – CAT*) составила > 10 ; по модифицированной шкале выраженности одышки (*Medical Research Council – mMRC*) ≥ 2 балла; частота обострения ХОБЛ ≥ 2 раз в год; бронхитический фенотип; гиперкапническая ОДН с признаками легочной гипертензии).

Критерии включения в исследование:

- pH – 7,25–7,35;
- PaCO₂ > 45 мм рт. ст.;
- частота дыхательных движений (ЧДД) в покое > 25 в минуту;
- признаки дисфункции дыхательной мускулатуры (альтернирующий ритм дыхания, абдоминальный парадокс);
- PaO₂ – 45–60 мм рт. ст. при дыхании комнатным воздухом (FiO₂ – 21 %);
- ДЛА_{ср.} > 25 мм рт. ст.

Критерии исключения из исследования:

- выраженное нарушение сознания (сумма баллов по модифицированной прогностической шкале Глазго для оценки степени нарушения сознания (*The Glasgow Coma Scale – mGPS*) < 10);
- нестабильная гемодинамика (систолическое артериальное давление < 90 мм рт. ст.);
- частота сердечных сокращений (ЧСС) < 50 или > 160 в минуту;
- обильная секреция мокроты, рвота, препятствующие использованию маски.

Подробная характеристика пациентов представлена в табл. 1. Статистически значимых различий по всем параметрам не отмечено.

У всех пациентов исходно и на 20-й минуте оценивались ЧДД, ЧСС, состояние по визуальной аналоговой шкале (ВАШ); насыщение гемоглобина артериальной (SaO₂) и венозной (SvO₂) крови кислородом; парциальное напряжение: кислорода в артериальной крови (PaO₂), углекислого газа в артериальной крови (PaCO₂), кислорода в смешанной венозной крови (PvO₂), углекислого газа в смешанной венозной крови (PvCO₂); среднее давление в легочной артерии (MPAP), сердечный выброс (SV), сердечный индекс (C_i), легочное сосудистое сопротивление (RVR_i); индексы: ударного объема (SV_i), легочного сосудистого сопротивления (RVR_i), ударной работы левого (LV_{sw}) и правого (RV_{sw}) желудочков, системная скорость доставки с кровью кислорода (DO₂), коэффициент экстракции кислорода (ExO₂), фракция шунта (венозного перемешивания) (Qs / Qt) (см. рисунок).

Катетеризация пациентов. Пациентам, соответствующим критериям включения в исследование, проводилась катетеризация центральной вены термодилуционным катетером *Swan–Ganz* (модель *Baxter 131F7*, Irvine CA, США). Пробу смешанной венозной крови забирали непосредственно из легочной артерии через дистальный канал термодилуционного катетера типа *Swan–Ganz* одновременно с пробами артериальной крови. Исследование газового состава

Таблица 1
Общая характеристика пациентов
исследуемых групп ($M \pm SD$)

Table 1
General characteristics of patients in the study
groups ($M \pm SD$)

Показатель	1-я группа $n = 18$	2-я группа $n = 15$
Возраст, годы	72,6 (5,1)	71,4 (5,2)
Масса тела, кг	62,5 (4,1)	61,4 (4,2)
Рост, см	170,2 (4,8)	168,8 (4,1)
Пол, n:		
• мужской	15	14
• женский	3	1
ЧДД, в минуту	28 (6)	29 (4)
ЧСС, в минуту	115 (10)	118 (10)
САД, мм рт. ст.	142 (18)	149 (26)
ИМТ, кг / м ²	21,6 (1,8)	22,4 (1,7)
ВАШ	9,0 (1,5)	9,2 (1,8)
ДЛА _{ср.} , мм. рт. ст.	52 (4,7)	54 (2,5)
pH	7,27 (7,26; 7,28)	7,28 (7,28; 7,29,4)
PaO ₂ , мм рт. ст.	55,2* (52,5; 65,3)	56,2* (55,7; 62,4)
PaCO ₂ , мм рт. ст.	64,9* (59,1; 68,7)	64,2* (61,4; 68,3)
SaO ₂ , %	86,5 (85,2; 88,5)	87,1 (84,8; 88,7)
ФЖЕЛ	46,4 (43,1; 49,5)	45,3 (44,9; 51,2)
ОФВ ₁	30,8 (28,2; 43,1)	29,8 (28,4; 42,8)
ОФВ ₁ / ФЖЕЛ	66 (64,3; 68,5)	67 (63,8; 72,1)
МОС ₇₅	32,3 (28,7; 53,4)	30,2 (27,3; 56,2)
МОС ₂₅	15,8 (12,7; 34,6)	15,5 (13,2; 40,1)

Примечание: ЧДД – частота дыхательных движений; ЧСС – частота сердечных сокращений; САД – систолическое артериальное давление; ИМТ – индекс массы тела, ВАШ – визуальная аналоговая шкала; ДЛА_{ср.} – среднее давление в легочной артерии; pH – концентрация водородных ионов в крови; PaO₂ – парциальное напряжение кислорода в артериальной крови; PaCO₂ – парциальное напряжение углекислого газа артериальной крови; SaO₂ – насыщение гемоглобина артериальной крови кислородом; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; МОС₇₅ – объемная скорость после выдоха 75 % ФЖЕЛ; МОС₂₅ – объемная скорость после выдоха 25 % ФЖЕЛ; * – $p < 0,05$.
Note: * – $p < 0,05$.

артериальной и смешанной венозной крови осуществлялось экспресс-методом на автоматическом анализаторе ABL-500 (*Radiometer Copenhagen*, Дания). **Оценка гемодинамики.** Для анализа показателей гемодинамики в компьютерную программу (*HP Model 1350 A; Hewlett Packard*, США) вводились следующие параметры: давление заклинивания легочной артерии (PAWP), SaO₂, PaO₂, PaCO₂, SvO₂, PvO₂, PvCO₂. Показатель SV определялся термодилуционным методом как минимум трижды. Значения C₁, RVR₁, SV₁, RVR₁, LV_{sw}, RVSW, DO₂, ExO₂, Qs / Qt вычислялись путем автоматического расчета компьютерной программы на основании общепринятых формул и измерений, выполненных при катетеризации легочной артерии (*HP Model 1350 A; Hewlett Packard*, США).

Терапия газовыми смесями. Терапия t-He/O₂ (He – 70 %, O₂ – 30 % при температуре 70 °C) выполнялась на аппарате «Гелиокс-Экстрим» (ООО «Медтехинновации», Россия), через порт кислорода и порт гелия, где подавались кислород и гелий соответственно. Кислород поступал из централизованной стационарной кислородной разводки, гелий – из

50-литрового металлического баллона под давлением 150 атм, через регулятор давления на 6 атм (ООО «Акела-Н» Москва). В аппарате происходило смешивание гелия и кислорода соответственно заданной концентрации. Затем смесь He (70 %) и O₂ (30 %) подавалась в шланг *Flextube* (ЗАО «Интерседжикал», Россия) через дыхательный фильтр *Inter-Guard™* (ЗАО «Интерседжикал», Россия) в термистер аппарата «Гелиокс-Экстрим», к которому были подсоединены клапан выдоха (ЗАО «Интерседжикал», Россия) и лицевая анестезиологическая маска *QuadraLite* (ЗАО «Интерседжикал», Россия).

Терапия высокопоточным кислородом (ВПО) с FiO₂ 30 % проводилась через маску Вентури (*Apexmed International B.V.*, Нидерланды). Кислород также поступал из централизованной стационарной кислородной разводки через кислородный шланг (ЗАО «Интерседжикал» Россия) к маске Вентури. Контроль SaO₂ осуществлялся при помощи пульсоксиметра *OxyShuttle (Sensor Medics, США)*.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием программного пакета *SPSS 17.0 (SPSS Inc., США)*. До осуществления статистического анализа производилась оценка характера распределения отдельных показателей по критерию Колмогорова–Смирнова. Численные данные представлены в виде среднего значения (M) $\pm$ стандартное отклонение (SD). В случае неправильного распределения – в виде медианы (Me) и квартилей (1^{st} Quartili , 2^{nd} Quartili). Учитывая небольшой количественный состав групп, для оценки достоверности использовались методы непараметрической статистики с применением U-критерия Манна–Уитни (сравнение 2 независимых переменных). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Влияние высокопоточной оксигенотерапии и термической гелий-кислородной смеси на клиническое состояние. У пациентов 1-й группы на 20-й минуте от момента начала терапии t-He/O₂ отмечены статистически значимые положительные изменения клинического статуса по сравнению с больными 2-й группы. На всех 18 человек 1-й группы метод оказал положительное воздействие, в то время как при проведении ВПО положительный эффект отмечался лишь у 8 из 15 больных. Положительная динамика клинического состояния в 1-й группе проявлялась в снижении показателей ЧДД, тахикардии, в улучшении субъективного состояния по ВАШ. Во 2-й группе отмечена тенденция к повышению тахипноэ, сохранялась тахикардия. По оценке самих пациентов по ВАШ их самочувствие не изменилось (табл. 2).

Влияние высокопоточной оксигенотерапии и термической гелий-кислородной смеси на газовый состав артериальной крови. У пациентов 2-й группы на 20-й минуте после начала кислородотерапии наблюдалось увеличение SaO₂, со стороны pH статистически достоверных изменений не обнаружено, отмечалось

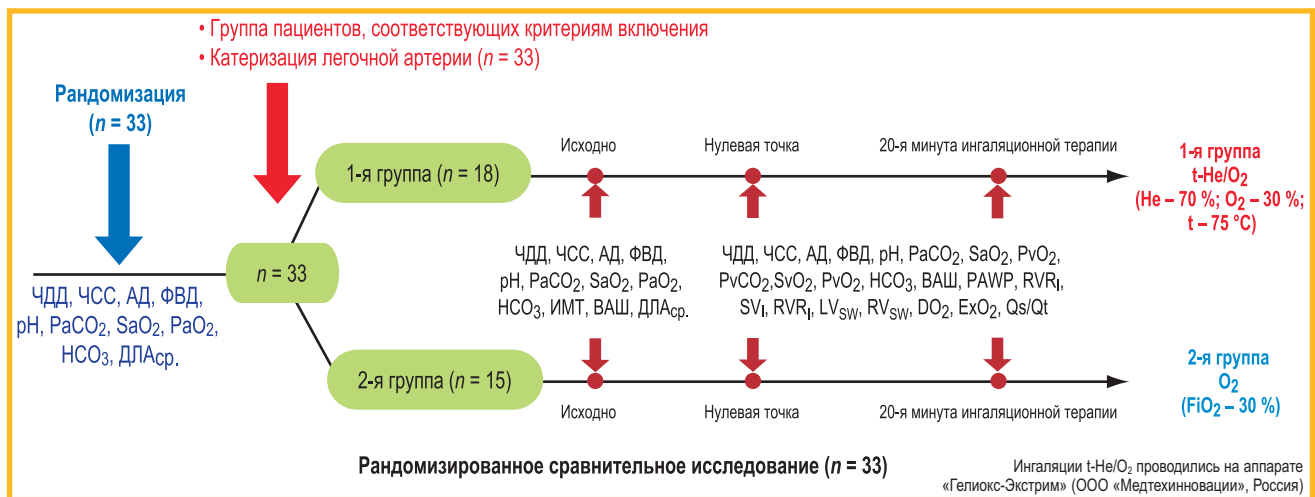


Рисунок. Дизайн исследования в параллельных группах

Примечание: ЧДД – частота дыхательных движений; ЧСС – частота сердечных сокращений; АД – артериальное давление; ФВД – функция внешнего дыхания; pH (*pondus Hydrogenii*) – мера кислотности водных растворов; SaO₂ – насыщение гемоглобина артериальной крови кислородом; PaO₂ – парциальное напряжение кислорода в артериальной крови; PaCO₂ – парциальное напряжение углекислого газа артериальной крови; HCO₃ – гидрокарбонаты; ДЛА_{ср.} – среднее давление в легочной артерии; ИМТ – индекс массы тела; БАШ – визуальная аналоговая шкала; насыщение гемоглобина: SaO₂ – кислородом артериальной крови, SvO₂ – кислородом венозной крови; парциальное напряжение: PaO₂ – кислорода в артериальной крови, PaCO₂ – углекислого газа в артериальной крови, PvO₂ – кислорода в смешанной венозной крови, PvCO₂ – углекислого газа в смешанной венозной крови; MPAP – среднее давление в легочной артерии; SV – сердечный выброс; C_i – сердечный индекс; RVR_l – легочное сосудистое сопротивление; индексы: SV_l – ударного объема, RVR_r – легочного сосудистого сопротивления, LV_{sw} – ударной работы левого, RV_{sw} – правого желудочков; DO₂ – системная скорость доставки с кровью кислорода; ExO₂ – коэффициент экстракции кислорода; Qs / Q_t – фракция шунта (венозного перемешивания); t-He/O₂ – термическая гелий-кислородная смесь; FiO₂ – фракционная концентрация кислорода во вдыхаемой газовой смеси.

Figure. The design of the study in parallel groups

Таблица 2
Динамика показателей транспорта кислорода и гемодинамики у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких исследуемых групп; Me (25–75-й перцентили)

Table 2
Dynamics of indicators of oxygen transport and hemodynamics in patients with COPD with hypercapnic acute respiratory failure; Me (25 – 75 percentile)

Показатель	1-я группа		2-я группа	
	t-He/O ₂ (He – 70 %; O ₂ = 30 %; t – 75 °C)		O ₂ (FiO ₂ – 30 %)	
	нулевая точка	на 20-й минуте	нулевая точка	на 20-й минуте
ЧДД в минуту	28 (25; 31)	19 (17; 21)	27,1 (26,1; 30,2)	30 (27,2; 30,8)
ЧСС в минуту	115 (105; 118)	91,1* (86,4; 98,7)	112,4 (105,2; 115,1)	110,4 (100; 115,2)
pH	7,27 (7,26; 7,28)	7,32 (7,30; 7,38)	7,28 (7,26; 7,29,1)	7,30 (7,29; 7,32)
PaO ₂ , мм рт. ст.	55,2 (52,5; 65,3)	78,1* (74,8; 80,1)	58,4 (56,8; 67,5)	65,38* (58,5; 72,1)
PaCO ₂ , мм рт. ст.	65,4 (58,1; 67,2)	57,4* (54,2; 66,4)	65,7 (61,4; 68,3)	69,3* (63,4; 68,3)
PvO ₂ , мм рт. ст.	31,2 (28,4; 35,7)	38,8* (34,3; 39,48)	30,5 (28,10; 35,2)	33,1 (30,1; 35,6)
PvCO ₂ , мм рт. ст.	18,2 (16,2; 24,5)	28,3* (24,1; 32,15)	19,3 (17,5; 22,4)	17,4* (16,2; 20,4)
SaO ₂ , %	86,1 (85,9; 88,1)	94,1* (92,8; 97,5)	87,5 (85,9; 90,1)	93,8* (91,1; 95,2)
SvO ₂ , %	62,2 (58,9; 70,4)	71,4 (68,4; 74,5)	63,8 (60,91; 70,4)	67,2 (64,1; 72,5)
MPAP, мм рт. ст.	43,3 (40,1; 49,5)	28,2* (24,3; 32,8)	38,5 (36,1; 42,5)	35,2 (28,3; 37,1)
PAWP, мм рт. ст.	18,1 (16,9; 23,4)	13,4* (10,2; 15,1)	20,3 (17,4; 22,5)	18,5 (17,1; 20,3)
C _i , л / мин / м ²	2,0 (1,8; 2,8)	2,2 (1,8; 3,1)	2,1 (1,8; 3,0)	2,6 (2,1; 3,2)
SV _l , мл / м ²	31,5 (28,4; 36,2)	36,2* (31,8; 42,1)	35,4 (28,9; 37,1)	30,4* (28,2; 35,8)
RVR _l , дин / с / см ⁻⁵	592,1 (498,2; 623,5)	285,3* (258,4; 362,7)	584,4 (410,2; 620)	453,4 (417,4; 520,3)
LV _{sw} , г / м / м ²	35,5 (28,9; 42,1)	58,2* (49,8; 62,4)	38,6 (36,4; 41,2)	45,6 (42,1; 5,2)
RV _{sw} , г / м / м ²	25,8 (21,8; 32)	16,2* (14,1; 21,4)	22,8 (18,1; 28,3)	18,7 (15,2; 22,9)
DO ₂ , мл / мин / м ²	280,3 (270,34; 387,4)	980,4* (858,45; 1 208)	320,3 (280,1; 420,3)	480 (450; 519,8)
ExO ₂ , %	32,1 (30,7; 39,8)	27,8* (25,6; 34,5)	34,2 (30,1; 42,8)	32,4 (29,1; 48,2)
Qs / Q _t , %	42,8 (39,2; 49,1)	28,7* (18,6; 35,4)	43,1 (38,9; 8,4)	37,5 (34,4; 49,5)
БАШ	9,3 (9,3; 9,5)	5,1* (4,8; 7,5)	9,2 (9,0; 9,5)	7,4 (6,1; 7,8)

Примечание: pH – концентрация водородных ионов в крови; PaO₂ – парциальное напряжение кислорода в артериальной крови; PaCO₂ – парциальное напряжение углекислого газа артериальной крови, SaO₂ – насыщение гемоглобина артериальной крови кислородом; ЧДД – частота дыхательных движений; ЧСС – частота сердечных сокращений; MPAP – среднее давление в легочной артерии; PAWP – давление заклинивания легочной артерии; C_i – сердечный индекс; SV_l – индекс ударного объема; RVR_l – индекс легочного сосудистого сопротивления; LV_{sw} – индекс ударной работы левого желудочка; RV_{sw} – индекс ударной работы правого желудочка; DO₂ – системная скорость доставки с кровью кислорода; ExO₂ – коэффициент экстракции кислорода; Qs / Q_t – фракция шунта; БАШ – визуальная аналоговая шкала; * – p < 0,05.

Note: * – p < 0,05.

нарастание PaCO_2 . У пациентов 1-й группы статистически достоверно увеличилось содержание pH , PaO_2 , нормализовался показатель SaO_2 , отмечалось снижение гиперкапнии. Результаты свидетельствуют о положительном влиянии кратковременной ингаляции на газообменную функцию легких у больных 1-й группы. Полученные данные у больных 1-й группы статистически значимо отличались от таковых 2-й группы и являлись следствием изменения способа доставки кислорода.

Влияние высокопоточной оксигенотерапии и термической гелий-кислородной смеси на транспорт кислорода и гемодинамику. У пациентов 1-й группы отмечалось статистически достоверное увеличение показателей SV_1 , LV_{sw} и RV_{sw} на фоне урежения ЧСС и статистически достоверное снижение MPAP , RVR_1 . Величина C_1 на фоне терапии t-He/O_2 не изменилась и сопровождалось статистически значимым повышением DO_2 и снижением PAWP , Qs / Qt , ExO_2 .

Гемодинамика незначительно изменилась при кислородотерапии. Наряду со статистически значимым повышением величин PaO_2 , DO_2 , SaO_2 наблюдалась тенденция к снижению ExO_2 . Уровень показателя PaCO_2 на фоне кислородотерапии незначительно нарастал. Величина Qs / Qt снижалась статистически недостоверно. Во 2-й группе отмечалось статистически достоверное снижение RVR_1 , RV_{sw} и повышение LV_{sw} , снижение MPAP было статистически недостоверным. Наблюдалось снижение C_1 до нижней границы нормы, что сопровождалось уменьшением SV_1 ниже нормального значения на фоне сохраняющейся тахикардии. Динамика показателей транспорта кислорода, показатели центральной и легочной гемодинамики у пациентов 1-й и 2-й групп представлены в табл. 2.

Обсуждение

Причинами улучшения показателей газообмена при применении t-He/O_2 по сравнению с ВПО при одинаковом уровне FiO_2 являются изменения способа доставки кислорода. При воздействии термического гелия снижается сопротивление в дыхательных путях [2], увеличивается альвеолярная вентиляция*, усиливается диффузионный компонент газообмена, снижается вентиляционно-перфузионный дисбаланс [3], оптимизируется дыхательный паттерн [4]. Полученные данные соотносятся с результатами исследования R.Andrews, J.E.Kass и M.Thiriet, которые использовали гелиокс для лечения ОДН [5–7].

Особенно ценными и обнадеживающими являются положительные результаты применения t-He/O_2 у больных, находящихся на грани декомпенсации дыхания с признаками гипоксемии и гиперкапнии, когда прямых показаний к проведению ИВЛ нет или она нежелательна, проведение неинвазивной ИВЛ затруднительно, а медикаментозная и кислородотерапия малоэффективны.

Увеличение показателей SV_1 , LV_{sw} и RV_{sw} на фоне урежения ЧСС связано с увеличением пропульсивной способности сердца, эффективности работы сердечной мышцы и уменьшением дисфункции и дисбаланса желудочков [7, 8].

Статистически достоверное снижение показателей MPAP , RVR_1 , PAWP , Qs / Qt , ExO_2 и повышение DO_2 на фоне ингаляции t-He/O_2 связаны с улучшением оксигенации и физиологическими механизмами, при помощи которых компенсируются последствия легочной вазоконстрикции [7, 8].

Заключение

Таким образом, при кратковременной терапии методом t-He/O_2 у пациентов с ХОБЛ с гиперкапнической ОДН улучшаются оксигенация крови и гемодинамика по сравнению с ВПО. Устранение артериальной гипоксемии и положительное влияние на гемодинамику позволило обеспечить адекватный транспорт кислорода к тканям, что выражалось в нормализации значений транспорта, доставки кислорода и снижении фракции шунта.

Конфликт интересов

Конфликт интересов авторами не заявлен. Финансовая поддержка исследования отсутствовала.

Conflict of interest

The authors have no conflict of interest. The study was not supported.

Литература / References

1. Abd-Allah S.A., Rogers M.S., Terry M. et al. Helium-oxygen therapy for pediatric acute severe asthma requiring mechanical ventilation. *Pediatr. Crit. Care Med.* 2003; 4 (3): 353–357. DOI: 10.1097/01.pcc.0000074267.11280.78.
2. Joliet P., Ouane-Besbes L., Abroug F. et al. A multicenter randomized trial assessing the efficacy of helium/oxygen in severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Care Med.* 2017; 195 (7): 871–880. DOI: 10.1164/rccm.201601-0083OC.
3. Swidwa D.M., Montenegro H.D., Goldman M.D. et al. Helium-oxygen breathing in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Chest.* 1985; 87 (6): 790–796. DOI: 10.1378/chest.87.6.790.
4. Valli G., Paoletti P., Savi D. et al. Clinical use of heliox in asthma and COPD. *Monaldi Arch. Chest Dis.* 2007; 67 (3): 159–164. DOI: 10.4081/monaldi.2007.488.
5. Andrews R., Lynch M. Heliox in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Emerg. Med. J.* 2004; 21 (6): 670–675. DOI: 10.1136/emj.2003.011486.
6. Kass J.E., Castriotta R.J. Heliox therapy in acute severe asthma. *Chest.* 1995; 107 (3): 757–760. DOI: 10.1378/chest.107.3.757.
7. Thiriet M., Douguet D., Bonnet J.C. et al. [The effect on gas mixing of a He-O₂ mixture in chronic obstructive lung diseases (author's transl)]. *Bull. Eur. Physiopathol. Respir.* 1979; 15 (5): 1053–1068 (in French).
8. Hashemian S.M., Fallahian F. The use of heliox in critical care. *Int. J. Crit. Illn. Inj. Sci.* 2014; 4 (2): 138–142. DOI: 10.4103/2229-5151.134153.

Поступила 04.06.20
Received: June 04, 2020

* Куценко М.А. Острая дыхательная недостаточность у больных с обострением хронической обструктивной болезни легких и ее лечение кислородно-гелиевой смесью: Дисс... канд. мед. наук. М.; 2000.

«Портрет» пациентов с идиопатической легочной гипертензией и хронической тромбоэмболической легочной гипертензией в зависимости от коморбидного статуса: особенности течения заболевания и прогноз

И.Н.Таран^{1,2}, А.А.Белевская¹, З.С.Валиева¹, М.А.Саидова¹, Т.В.Мартынюк^{1,3}

- 1 – Научно-исследовательский институт клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, 15А;
- 2 – Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»: Кемерово, 650002, Кемерово, Сосновый бульвар, 6;
- 3 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

Информация об авторах

Таран Ирина Николаевна – аспирант отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца Научно-исследовательского института клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, младший научный сотрудник лаборатории реабилитации отдела мультифокального атеросклероза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»; тел.: (923) 509-57-49; e-mail: zavirina@mail.ru

Белевская Анна Андреевна – к. м. н., младший научный сотрудник отдела ультразвуковых методов исследования Научно-исследовательского института клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (917) 594-30-28; e-mail: annabelevskaya@gmail.com

Валиева Зарина Солтановна – к. м. н., научный сотрудник отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца Научно-исследовательского института клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 414-68-33, e-mail: v.zarina.v@gmail.com

Саидова Марина Абдулатиповна – д. м. н., профессор, руководитель отдела ультразвуковых методов исследования Научно-исследовательского института клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 414-63-57, e-mail: m.saidova@gmail.com

Мартынюк Тамила Витальевна – д. м. н., руководитель отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца Научно-исследовательского института клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры кардиологии факультета дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 414-64-50; e-mail: trukhiniv@mail.ru

Резюме

Изменение «портрета» пациентов с идиопатической легочной гипертензией (ИЛГ) и хронической тромбоэмболической легочной гипертензией (ХТЭЛГ) за последнее десятилетие предполагает необходимость разработки моделей фенотипов у больных данной когорты. Целью исследования явилась оценка характера течения заболевания и прогноз пациентов с ИЛГ и неоперабельной ХТЭЛГ на основании формирования фенотипических групп в зависимости от коморбидного статуса. **Материалы и методы.** В исследование включены пациенты с ИЛГ ($n = 88$) и неоперабельной ХТЭЛГ ($n = 38$) в возрасте 38,5 [28,5; 51] и 53,5 [41; 58] года соответственно. На момент верификации диагноза и через 13 [12; 20] мес. выполнялись 6-минутный шаговый тест (6-МШТ) и спирометрия, трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ), катетеризация правых отделов сердца. Все пациенты были разделены на 5 групп согласно коморбидному статусу: 1-я группа ($n = 29$) – лица с ИЛГ / ХТЭЛГ без коморбидной патологии; 2-я группа ($n = 23$) – с индексом массы тела (ИМТ) $\geq 25 \text{ кг / м}^2$; 3-я ($n = 27$) группа – с ИМТ $\geq 25 \text{ кг / м}^2$ и дислипидемией; 4-я группа ($n = 30$) – с гипертонической болезнью, ИМТ $\geq 25 \text{ кг / м}^2$ и дислипидемией; 5-я группа ($n = 17$) – с перечисленными коморбидными патологиями и нарушениями углеводного обмена (НУО). **Результаты.** Исходно достоверно более тяжелый функциональный статус наблюдался у больных 4-й и 5-й групп по сравнению с лицами, распределенными в 1-ю и 3-ю группы. Согласно данным 3-мерной ЭхоКГ, у пациентов 4-й и 5-й групп выявлено достоверно более выраженное увеличение объемов правого желудочка по сравнению с таковыми показателями у больных 1-й и 3-й групп. При ИЛГ в 1-й и 3-й группах достоверно более часто отмечались положительные результаты теста на вазореактивность (34,5 и 48,2 %) по сравнению с 4-й (6,7 %) и 5-й (5,9 %) группами. Период с момента верификации диагноза до добавления 2-го специфического препарата был значимо короче у пациентов с ИЛГ / ХТЭЛГ 5-й группы по сравнению с больными 3-й группы. При ИЛГ в 1-й и 3-й группах достоверно реже отмечался высокий риск летального исхода через 13 [12; 30] мес. лечения по сравнению с таковым показателем в 5-й группе. **Заключение.** Сочетание ИМТ $\geq 25 \text{ кг / м}^2$, дислипидемии, гипертонической болезни, как и дополнительное наличие НУО, ассоциируется с менее благоприятным течением заболевания у пациентов с ИЛГ и неоперабельной ХТЭЛГ. **Ключевые слова:** идиопатическая легочная гипертензия, неоперабельная хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, фенотипы, коморбидная патология, прогноз.

Для цитирования: Таран И.Н., Белевская А.А., Валиева З.С., Саидова М.А., Мартынюк Т.В. «Портрет» пациентов с идиопатической легочной гипертензией и хронической тромбоэмболической легочной гипертензией в зависимости от коморбидного статуса: особенности течения заболевания и прогноз. *Пульмонология*. 2020; 30 (4): 427–436. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-4-427-436

“Portrait” of patients with idiopathic pulmonary hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension depending on comorbid status: current and prognosis features

Irina N. Taran^{1,3}, Anna A. Belevskaya¹, Zarina S. Valieva¹, Marina A. Saidova¹, Tamila V. Martynuk^{1,3}

- 1 – A.L.Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center for Cardiology, Healthcare Ministry of Russia: ul. 3-ya Cherepkovskaya 15A, Moscow, 121552, Russia;
- 2 – Federal Research Institute of Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Siberian Department of Russian Academy of Science: Sosnovyy bul'var 6, Kemerovo, 650002, Russia;
- 3 – N.I.Pirogov Federal Russian State National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Ostrovityanova 1, Moscow, 117997, Russia

Author information

Irina N. Taran, Postgraduate student, Division of Pulmonary Hypertension and Cardiac Diseases, A.L.Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center for Cardiology, Healthcare Ministry of Russia; Junior Researcher, Laboratory of Rehabilitation, Division of Multifocal Atherosclerosis, Federal Research Institute of Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Siberian Department of Russian Academy of Science; tel.: (923) 509-57-49; e-mail: zaviirina@mail.ru

Anna A. Belevskaya, Candidate of Medicine, Junior Researcher, Division of ultrasonic diagnostic techniques of Scientific research institute of clinical cardiology, A.L.Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center for Cardiology, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (917) 594-30-28; e-mail: annabelevskaya@gmail.com

Zarina S. Valieva, Candidate of Medicine, Researcher, Division of Pulmonary Hypertension and Cardiac Diseases, A.L.Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center for Cardiology, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 414-68-33; e-mail: v.zarina.v@gmail.com

Marina A. Saidova, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Division of ultrasonic diagnostic techniques of Scientific research institute of clinical cardiology, A.L.Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center for Cardiology, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 414-63-57; e-mail: m.saidova@gmail.com

Tamila V. Martynyuk, Doctor of Medicine, Head of Division of Pulmonary Hypertension and Cardiac Diseases, A.L. Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center for Cardiology, Healthcare Ministry of Russia; Professor, Department of Cardiology, Faculty of Postgraduate Medical Training, N.I.Pirogov Federal Russian State National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 414-64-50; e-mail: trukhiniv@mail.ru

Abstract

Changing the "portrait" of patients with idiopathic pulmonary hypertension (IPH) and chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTPH) over the past decade suggests the need to develop models of phenotypes in patients with this cohort. **The purpose** of the study was to estimate the nature of the disease course and prognosis of patients with IPH and inoperable CTPH based on the formation of phenotypic groups depending on the comorbid status. **Materials and Methods.** Patients with IPH ($n = 88$) and inoperable CTPH ($n = 38$) aged 38.5 [28.5; 51] and 53.5 [41; 58] years respectively were enrolled in the study. 6-minute step test (6-MST) and spirometry, transthoracic echocardiography (EchoCG), catheterization of the right side of the heart was performed at the moment of diagnosis verification and in 13 [12; 20] months. All patients were divided into 5 groups according to comorbid status: Group 1 ($n = 29$) – patients with IPH/CTPH without comorbid pathology; Group 2 ($n = 23$) with body mass index (BMI) ≥ 25 kg/m²; Group 3 ($n = 27$) – with BMI ≥ 25 kg/m² and dyslipidemia; Group 4 ($n = 30$) with hypertension, BMI ≥ 25 kg/m² and dyslipidemia; Group 5 ($n = 17$) with the listed comorbid pathologies and carbohydrate metabolic disorders. **Results.** Initially more severe functional status was observed in patients of the 4th and 5th groups as compared to those in the 1st and 3rd groups. According to the data of the 3-dimensional EchoCG, in patients of the 4th and 5th groups a reliably more expressed increase in the volume of the right ventricle was revealed in comparison with such values in the 1st and 3rd groups. In IPH groups 1 and 3, the positive results of the vasoreactivity test (34.5% and 48.2%) were significantly more frequent in comparison with groups 4 (6.7%) and 5 (5.9%). The period from the diagnosis verification to adding the 2nd specific drug was significantly shorter in patients with IPH/CTPH of the 5th group compared to patients of the 3rd group. a high risk of lethal outcome after 13 [12; 30] months of treatment was significantly less frequently observed with IPH in Groups 1 and 3 as compared to Group 5. **Conclusion.** The combination of BMI ≥ 25 kg/m², dyslipidemia, hypertension, as well as the additional presence of carbohydrate metabolism disorders is associated with a less favorable course of the disease in patients with IPH and inoperable CTPH.

Key words: idiopathic pulmonary hypertension, inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension, phenotypes, comorbid pathology, prognosis.

For citation: Taran I.N., Belevskaya A.A., Valieva Z.S., Saidova M.A., Martynyuk T.V. "Portrait" of patients with idiopathic pulmonary hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension depending on comorbid status: current and prognosis features. *Pulmonology*. 2020; 30 (4): 427–436 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-4-427-436

Идиопатическая легочная гипертензия (ИЛГ) является тяжелой формой легочной гипертензии (ЛГ) с верификацией диагноза на поздних сроках, характеризуется быстрым прогрессированием симптомов заболевания, декомпенсацией правожелудочковой недостаточности и неблагоприятным прогнозом при отсутствии лечения.

До появления препаратов патогенетической терапии продолжительность жизни пациентов с ИЛГ с момента верификации диагноза составляла около 2,8 года, при ИЛГ IV функционального класса (ФК) – около 6 мес. [1]. По данным современных регистров, одногодичная, 3- и 5-летняя выживаемость у больных ИЛГ составляет 91, 74 и 65 % соответственно [2].

Хроническая тромбоэмболическая (ХТЭ) ЛГ является редкой формой ЛГ, потенциально излечимой с помощью операции легочной тромбэндартерэктомии. Однако до 40 % пациентов с ХТЭ ЛГ считаются неоперабельными [3, 4]. У ряда пациентов с неоперабельной ХТЭ ЛГ установлен дистальный характер тромботического поражения с пораже-

нием ветвей легочной артерии (ЛА) субсегментарного типа (≤ 3 мм в диаметре) и / или дистальной васкулопатией с ремоделированием легочного сосудистого русла диаметром 0,1–0,5 мм [5]. У пациентов данной когорты подобно больным ИЛГ также возникает легочное сосудистое ремоделирование в виде гиперплазии интимы, выраженной гипертрофии меди, пролиферации адвентициального слоя и повышенной продукции экстрацеллюлярного матрикса в адвентиции [5, 6]. Схожие патофизиологические аспекты заболевания и особенности ремоделирования легочного сосудистого русла позволяют использовать специфическую терапию у пациентов с неоперабельной ХТЭ ЛГ, которая ранее доказала свою эффективность у пациентов с легочной артериальной гипертензией (ЛАГ) [3].

При отсутствии лечения прогноз пациентов с неоперабельной ХТЭ ЛГ неблагоприятный и зависит от степени ЛГ [7]. С момента появления специфической терапии, доказавшей свою эффективность у пациентов с неоперабельными и резидуальными / персистирующими формами ХТЭ ЛГ, прогноз у дан-

ной когорты пациентов улучшился и в реальных клинических условиях 3-летняя выживаемость на фоне терапии риоцигуатом составляет 94 % [8].

Клиническая картина ИЛГ и ХТЭ ЛГ является неспецифичной, что является основной причиной верификации диагноза на поздних сроках. Согласно зарубежным регистрам и данным Российского регистра период от дебюта симптомов до верификации диагноза ИЛГ не превышает 2,25 года [9, 10], тогда как средняя продолжительность времени от дебюта симптомов ХТЭ ЛГ до верификации диагноза в экспертных центрах составляет около 14 мес. [11], а по данным Российского регистра занимает до 2,6 года [12, 13].

За последнее десятилетие отмечается изменение «портрета» пациентов с ИЛГ и неоперабельной ХТЭ ЛГ с возникновением заболевания у лиц более старшего возраста, обширным спектром коморбидной патологии, что отражается на клинико-функциональном статусе, гемодинамике и характере течения заболевания, а также поздней верификации диагноза [14–17]. Однако на настоящий момент не разработаны определенные модели фенотипов пациентов с ИЛГ и неоперабельной ХТЭ ЛГ, что подразумевает необходимость проведения клинических исследований, посвященных их идентификации, что в свою очередь позволит улучшить понимание механизма заболевания, определить клинический прогноз и фенотипически персонализированную стратегию лечения.

Целью исследования явилась оценка характера течения заболевания и прогноза пациентов с ИЛГ и неоперабельной ХТЭ ЛГ на основании формирования фенотипических групп в зависимости от коморбидного статуса.

Материалы и методы

Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации по правам человека. Протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом Научно-исследовательского института клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации № 220 от 31.10.16. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных.

В исследование включены пациенты ($n = 126$) с верифицированным диагнозом ИЛГ ($n = 88$: 77 женщин, 11 мужчин; возраст — 38,5 [28,5; 51,0] года) и лица ($n = 38$: 29 женщин, 9 мужчин; возраст — 53,5 [41,0; 58,0] года) с неоперабельной ХТЭ ЛГ.

Критерии включения в исследование: возраст старше 18 лет; верифицированный диагноз ИЛГ или неоперабельная ХТЭ ЛГ, но с уровнем давления заклинивания в ЛА (ДЗЛА) < 12 мм рт. ст.; длительность наблюдения на фоне ЛАГ-специфической терапии > 12 мес. Критерии исключения: ДЗЛА по

данным катетеризации правых отделов сердца (КПОС) > 12 мм рт. ст.; ишемическая болезнь сердца (ИБС); цереброваскулярные события за последние 6 мес.; беременность, лактация; тяжелые нарушения функции печени / почек (> 9 баллов по шкале Чайлд–Пью, класс С / потребность в гемодиализе).

Статус операбельности пациентов с ХТЭ ЛГ оценивался экспертной комиссией в составе кардиолога, кардиохирурга, рентгенэндоваскулярного хирурга и пульмонолога. В исследование включены пациенты, не соответствующие критериям для проведения операции легочной тромбэндартерэктомии или баллонной ангиопластики ЛА.

При проведении сравнительного анализа исходных данных пациентов с ИЛГ и неоперабельной ХТЭ ЛГ, несмотря на выявленные различия по возрасту, ФК ЛГ согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и дистанции, пройденной при выполнении 6-минутного шагового теста (6-МШТ), пациенты были сопоставимы по другим параметрам, отражающим прогноз (площадь правого предсердия и систолическая функция правого желудочка (ПЖ), выраженность хронической сердечной недостаточности, значение сердечного индекса, сатурация смешанной венозной крови кислородом (SvO_2) и среднее давление в правом предсердии, уровень N-терминального промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) (табл. 1). Учитывая сопоставимость пациентов по исходному статусу и наличие схожих патофизиологических механизмов развития заболевания, для разработки фенотипов в зависимости от коморбидного статуса пациенты с ИЛГ и ХТЭ ЛГ были объединены.

Для оценки статуса пациентов с зависимости от коморбидности все лица с ЛГ были разделены на 5 групп: 1-я ($n = 29$) — пациенты с ИЛГ ($n = 23$) и неоперабельной ХТЭ ЛГ без коморбидной патологии ($n = 6$); 2-я ($n = 23$) — с ИЛГ ($n = 17$) и неоперабельной ХТЭ ЛГ с индексом массы тела (ИМТ) ≥ 25 кг / м² ($n = 6$); 3-я ($n = 27$) — пациенты с ИЛГ ($n = 21$) и неоперабельной ХТЭ ЛГ с ИМТ ≥ 25 кг / м² в сочетании с дислипидемией ($n = 6$); 4-я ($n = 30$) — пациенты с ИЛГ ($n = 19$) и неоперабельной ХТЭ ЛГ в сочетании с гипертонической болезнью (ГБ), ИМТ ≥ 25 кг / м² и дислипидемией ($n = 11$); 5-я ($n = 17$) — пациенты с ИЛГ ($n = 8$) и неоперабельной ХТЭ ЛГ в сочетании с нарушениями углеводного обмена (НУО) и ГБ, ИМТ ≥ 25 кг / м² и дислипидемией ($n = 9$).

На момент верификации диагноза, через 13,0 [12,0; 30,0] и 26,5 [16,25; 56,0] мес. наблюдения на фоне специфической терапии проводились 6-МШТ с определением одышки по Боргу, спирометрия (СВЭМ), двухмерная (2D) и трехмерная (3D) эхокардиография (ЭхоКГ), КПОС, определение уровня NT-proBNP, общий и биохимический анализы крови.

Трансторакальная ЭхоКГ проводилась на ультразвуковом приборе экспертного класса Vivid E9 (GE Healthcare, США) с использованием датчика M5S-D и 4V-D для регистрации изображений в 2D- и 3D-ре-

Таблица 1
Исходный статус пациентов в зависимости
от этиологии легочной гипертензии
Table 1
Initial status of patients depending on the etiology
of pulmonary hypertension

Показатель	Группа ИЛГ n = 88	Группа ХТЭ ЛГ n = 38
Демографическая характеристика		
Возраст на момент дебюта симптомов, годы	32,0 [21,0; 46,5]*	46,5 [39,0; 55,0]
Возраст на момент верификации диагноза, годы	38,5 [28,5; 51,0]*	53,5 [41,0; 58,0]
Женский пол, n (%)	77 (87,5)	29 (76,3)
Время от дебюта симптомов до установления диагноза, мес.	23,5 [10,5; 58,5]	28,0 [10,0; 81,0]
Клинико-функциональный статус		
ФК по ВОЗ	3,0 [2,0; 3,0]*	3,0 [3,0; 3,0]
Дистанция, пройденная при выполнении 6-МШТ, м	377,5 [412,0; 425,5]*	313,0 [250,0; 390,0]
Отеки нижних конечностей, n (%)	43 (48,9)	21 (55,3)
Трансторакальная ЭхоКГ		
Площадь ПП, см ²	23,0 [19,0; 28,0]	23,9 [18,4; 27,6]
TAPSE, см	1,5 [1,3; 1,6]	1,4 [1,3; 1,5]
Фракция выброса ПЖ, % (3D-ЭхоКГ)	34,0 [27,0; 41,0]	31,0 [24,0; 35,0]
Жидкость в полости перикарда, n (%)	25 (28,4)	8 (21,0)
Катетеризация правых отделов сердца		
Сердечный индекс, л / мин / м ²	2,0 [1,7; 2,4]	1,9 [1,6; 2,5]
SvO ₂ , %	59,0 [54,0; 66,0]	61,0 [54,0; 65,0]
Среднее давление в ПП, мм рт. ст.	5,0 [3,0; 10,0]	5,0 [2,0; 9,0]
Биомаркеры крови		
NT-proBNP, пг / мл	671,2 [128,7; 1519]	738,9 [208,7; 1472,0]

Примечание: ИЛГ – идиопатическая легочная гипертензия; ХТЭ ЛГ – хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия; ФК – функциональный класс; ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения; 6-МШТ – 6-минутный шаговый тест; ЭхоКГ – эхокардиография; ПП – правое предсердие; TAPSE – систолическая экскурсия кольца трикуспидального клапана; ПЖ – правый желудочек; SvO₂ – сатурация смешанной венозной крови кислородом; ИМТ – индекс массы тела; NT-proBNP – N-терминальный промозговой натрийуретический пептид; * – различия между пациентами с идиопатической легочной гипертензией и хронической тромбоэмболической легочной гипертензией ($p < 0,05$).
Note: *, differences between patients with idiopathic pulmonary hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension ($p < 0,05$).

жимах соответственно. Для оценки систолической функции ПЖ в 2D-режиме использовались показатели систолической экскурсии плоскости трикуспидального кольца (*Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion* – TAPSE) и фракционного изменения площади ПЖ. Анализ систолической функции ПЖ в 3D-режиме (фракция выброса ПЖ) и объемов ПЖ проводился в программе *Tomtec* на рабочей станции *EchoPac PC* (GE Healthcare, США).

КПОС проводилась с использованием аппарата *Allura Xper FD10* (Philips, Нидерланды). В рамках КПОС определялось давление в правом предсердии, ЛА (ДЛА) и ДЗЛА с помощью катетера Сван–Ганца, SvO₂, рассчитывался показатель сердечного выброса, ударный объем и легочное сосудистое сопротивление. Для определения вазореактивности легочных сосудов пациентам с ИЛГ на момент верификации диагноза проводилась острая фармакологическая проба (ОФП) с оксидом азота или ингаляционным ило-

простом. Критерием положительной ОФП являлось снижение среднего ДЛА (ДЛА_{ср.}) ≥ 10 мм рт. ст. с достижением абсолютного уровня ДЛА_{ср.} < 40 мм рт. ст. и отсутствием снижения показателя сердечного выброса. С целью оценки характера тромбогемического поражения и решения вопроса об операбельности пациентам с ХТЭ ЛГ проводилась селективная ангиопульмонография.

СВЭМ проводилась на электромагнитном спирометре SCHILLER CARDIOVIT CS-200 *Ergo-Spiro* с газоанализатором *Ganshorn Power Cube*.

Уровень NT-proBNP определялся электрохемилюминесцентным методом на анализаторе *Elecsys 2010, Roche* при использовании наборов proBNP II (Roche, Германия).

Определение риска летального исхода в течение 1 года у пациентов с ИЛГ и неоперабельной ХТЭ ЛГ проводилось на момент верификации диагноза и через 13,0 [12,0; 30,0], 26,5 [16,25; 56,0] мес. наблюдения на фоне специфической терапии на основании оценки комплекса данных клинического обследования, функциональных тестов (6-МШТ и СВЭМ), ЭхоКГ и КПОС, уровня NT-proBNP, представленных в шкале стратификации риска согласно Европейским рекомендациям по ЛГ [18].

Статистическая обработка данных. Количественные показатели представлены в виде медианы и межквартильного размаха (25-й и 75-й процентиль). При оценке различий количественных показателей использовались непараметрические критерии Манна–Уитни (при 2 группах сравнения) и Крускала–Уоллиса (при ≥ 3 группах сравнения). Критическим уровнем статистической значимости (p) принималась величина 0,05.

Результаты и обсуждение

При разделении пациентов с ИЛГ и ХТЭ ЛГ в зависимости от коморбидного статуса выявлено, что лица с обширным спектром коморбидной патологии из 4-й и 5-й групп на момент дебюта заболевания были достоверно старше по сравнению с таковыми без коморбидности (1-я группа). При оценке всего спектра клинических симптомов по сравнению с таковыми у больных 1-й группы у пациентов 2-й и 4-й групп достоверно чаще отмечались жалобы на боли в грудной клетке (отношение шансов (ОШ) – 4,39; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) – 1,1–17,44; $p = 0,03$; ОШ – 7,58; 95%-ный ДИ – 1,51–39,95; $p = 0,01$ соответственно), тогда как у пациентов 2-й и 5-й групп – отеки нижних конечностей на момент верификации диагноза. В 4-й и 5-й группах отмечены достоверно более тяжелый ФК по ВОЗ и меньшая дистанция, пройденная при выполнении 6-МШТ, по сравнению с таковыми показателями во 1-й и 3-й группах (табл. 2); при этом достоверных различий в параметрах СВЭМ не выявлено.

При оценке структурно-функционального состояния сердца у пациентов с ИЛГ и ХТЭ ЛГ по данным регрессионного анализа выявлено, что принадлежность ко 2-й, 4-й и 5-й группам ассоциируется с уве-

Таблица 2
Клинико-функциональный статус в зависимости от коморбидности
Table 2
Clinical-functional status depending on comorbidity

Параметр	Группа					Различия между группами
	1-я n = 29	2-я n = 23	3-я n = 27	4-я n = 30	5-я n = 17	
Возраст, годы	22,0 [15,0; 29,0]	38,0 [29,0; 46,0]	33,0 [24,0; 49,0]	45,5 [37,0; 53,0]	52,0 [44,0; 54,0]	p ₁₋₄ p ₁₋₅
ИМТ, кг / м ²	21,0 [19,0; 22,0]	27,0 [25,2; 30,0]	25,4 [25,0; 27,6]	28,5 [26,0; 32,6]	30,0 [28,0; 36,0]	p ₁₋₄ p ₁₋₅
Клинические симптомы						
Боли в грудной клетке, n (%)	8 (27,59)	15 (65,22)	9 (33,33)	16 (53,33)	7 (41,18)	p ₁₋₂ p ₁₋₄
Отеки НК, n (%)	10 (34,48)	16 (69,57)	12 (44,44)	15 (50,0)	11 (64,71)	p ₁₋₂ p ₁₋₅
Функциональный статус						
ФК по ВОЗ	2,0 [2,0; 3,0]	3,0 [2,0; 3,0]	3,0 [2,0; 3,0]	3,0 [3,0; 3,0]	3,0 [3,0; 3,5]	p ₁₋₄ p ₁₋₅ p ₃₋₅
6-МШТ, м	409,0 [341,0; 455,0]	379,0 [286,0; 432,0]	407,0 [357,0; 467,0]	314,0 [250,0; 340,0]	280,0 [205,0; 346,0]	p ₁₋₄ p ₁₋₅ p ₃₋₄ p ₃₋₅

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; НК – нижние конечности; 6-МШТ – 6-минутный шаговый тест; ФК – функциональный класс; ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения;
* – различия между группами (p < 0,05).
Note: *, differences between groups (p < 0.05).

личением переднезаднего размера левого предсердия, толщины задней стенки ЛЖ и толщины межжелудочковой перегородки, к 5-й группе со снижением ФВ ЛЖ, к 4-й группе с увеличением массы миокарда ЛЖ, конечного диастолического (КДО) и систолического объемов ПЖ по сравнению с больными без коморбидности (1-я группа). При этом достоверных различий в параметрах, отражающих систолическую функцию ПЖ, не выявлено.

При оценке биохимического анализа крови у пациентов с ИЛГ и ХТЭ ЛГ (3-я группа) выявлен достоверно более высокий уровень липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) (1,3 [1,2; 1,6] моль / л) по сравнению с таковыми показателями во 2-й группе (1,0 [0,0; 1,2]) и 5 (1,0 [0,8; 1,4] ммоль / л). Достоверных различий в уровне NT-proBNP между группами в зависимости от коморбидной патологии не отмечено.

По данным регрессионного анализа принадлежность к 5-й группе ассоциируется с увеличением систолического ДЛА (СДЛА) на В-коэффициент, составивший 23,62 мм рт. ст. (p = 0,01), уменьшением SpO₂ (по данным КПОС) на -4,37 % (p = 0,005) по сравнению с пациентами без коморбидности (1-я группа).

Положительный результат ОФП достоверно чаще наблюдался у пациентов с ИЛГ 3-й группы по сравнению с таковым во 2-й (p = 0,02), 4-й (p = 0,0004) и 5-й (p = 0,006) группах, а у больных 1-й группы – по сравнению с лицами 4-й (p = 0,007) и 5-й (p = 0,02) групп (рис. 1).

Отмечено, что у пациентов 5-й группы период до перехода с моно- на двойную комбинированную терапию был достоверно меньше (7,0 [5,0; 10,0]) по

Таблица 3
Ассоциация коморбидного статуса пациентов с идиопатической легочной гипертензией / тромбозмембранной легочной гипертензией с параметрами 2D- и 3D-эхокардиографии

Table 3
Comorbid status association of patients with idiopathic pulmonary hypertension/thromboembolic pulmonary hypertension with 2D and 3D echocardiography parameters

Показатели ЭхоКГ	В-коэффициент	p*	Группа
Правые отделы сердца (3D-ЭхоКГ)			
КДО ПЖ, мл	53,17	0,02	p ₁₋₄
КСО ПЖ, мл	35,7	0,01	p ₁₋₅
Левые отделы сердца (2D-ЭхоКГ)			
ПЗР ЛП, см	0,38	0,002	p ₁₋₂
	0,40	0,0009	p ₁₋₄
	0,32	0,002	p ₁₋₅
Толщина задней стенки ЛЖ, см	0,13	0,00002	p ₁₋₂
	0,05	0,02	p ₁₋₃
	0,09	0,001	p ₁₋₄
	0,08	0,04	p ₁₋₅
ТМЖП, см	0,02	0,00002	p ₁₋₂
	0,07	0,007	p ₁₋₃
	0,1	0,001	p ₁₋₄
	0,1	0,02	p ₁₋₅
Масса миокарда ЛЖ (ASE), г	27,2	0,009	p ₁₋₂
	23,1	0,001	p ₁₋₃
	31,4	0,003	p ₁₋₄

Примечание: * – различия между группами; ЭхоКГ – эхокардиография; КДО – конечный диастолический объем; ПЖ – правый желудочек; КСО – конечный систолический объем; ПЗР – переднезадний размер; ЛП – левое предсердие; ЛЖ – левый желудочек; ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки; ASE (American Society of Echocardiography) – Американское эхокардиографическое общество; данные регрессионного анализа представлены в виде В-коэффициента и уровня статистической значимости p.
Note: *, differences between groups; regression analysis data are presented as B-factor and statistical significance level p.

сравнению с пациентами 2-й (25,0 [17,0; 48,0]) и 3-й группы (30,0 [11,0; 60,0]) мес. Пациентам 1-й группы достоверно реже (34,48 %) назначалась диуретическая терапия исходно и через 13,0 [12,0; 30,0] мес. наблюдения по сравнению с больными 2-й (73,91 %), 4-й (63,33 %) и 5-й (70,59 %) групп, как и пациентам 3-й группы (44,4 %) по сравнению со 2-й (73,91 %).

Медиана продолжительности жизни с момента верификации диагноза у пациентов ИЛГ и ХТЭ ЛГ 1–5-й групп составила 4,4 [2,2; 8,0]; 4,4 [3,0; 7,5]; 5,0 [2,0; 7,0]; 3,0 [2,5; 4,0] и 2,9 [2,0; 3,5] года соответственно ($p > 0,05$).

Исходно и при повторных наблюдениях большинство пациентов с ИЛГ находились в зоне высокого риска развития летального исхода в течение 1 года. У больных ИЛГ 1-й и 3-й групп достоверно реже выявлялся высокий риск летального исхода через 13,0 [12,0; 30,0] мес. лечения по сравнению с пациентами 5-й группы (рис. 2). При оценке риска летального исхода у больных ИЛГ и неоперабельной ХТЭ ЛГ в зависимости от коморбидного статуса достоверных различий в риске на момент верификации диагноза и при повторных наблюдениях не выявлено.

С момента верификации диагноза 1-годичная выживаемость пациентов 1-й группы составила 89,6 %, 2-й – 95,6 %, 3-й – 96,2 и 4-й и 5-й групп – 100 %, тогда как 3-летняя выживаемость в 1-й группе составила 82,7 %, во 2-й – 86,8 %, 3-й – 88,6 %, в 4-й и 5-й группах – 97 и 98,3 % соответственно.

По данным современных регистров продемонстрировано изменение типичной картины ИЛГ и неоперабельной ХТЭ ЛГ с верификацией заболеваний у лиц более старшего возраста с обширным спектром коморбидной патологии [14–17]. Так, по данным Английского регистра и регистра США REVEAL, Европейского регистра COMPERA за последние 10 лет, средний возраст на момент верификации диагноза у пациентов с ИЛГ превышает 50 лет [15], тогда как по данным Российского регистра таковой показатель составил 41 год [10]. У пациентов с ХТЭ ЛГ на момент верификации диагноза средний возраст по данным регистра COMPERA превысил 63 года [17], по данным Российского регистра – 54,6 года [13]. Наиболее распространенными со-

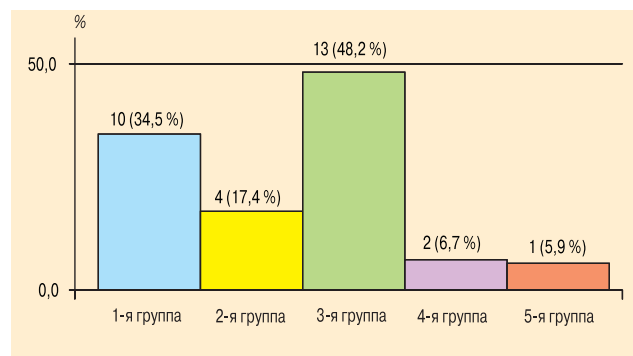


Рис. 1. Частота положительной пробы на вазореактивность у пациентов с идиопатической легочной гипертензией в зависимости от статуса коморбидности

Figure 1. Frequency of positive vasoreactivity test in patients with idiopathic pulmonary hypertension depending on comorbidity status

путствующими заболеваниями у пациентов с ИЛГ и ХТЭ ЛГ по данным Российского регистра являются артериальная гипертензия и ожирение [10].

Примечательно, что в настоящее время не существует разработанных моделей фенотипов пациентов с ИЛГ и ХТЭ ЛГ. В рамках настоящего исследования проводилась оценка фенотипических особенностей пациентов с ИЛГ и неоперабельной ХТЭ ЛГ в зависимости от коморбидного статуса. Согласно полученным результатам у пациентов без коморбидности (1-я группа), ИМТ ≥ 25 кг/м² и дислипидемией (3-я группа) наблюдался более сохраненный функциональный статус на момент верификации диагноза по сравнению с пациентами с ГБ в сочетании с ИМТ ≥ 25 кг/м² и дислипидемией (4-я группа) и в сочетании с НУО (5-я группа).

Наличие компонентов метаболического синдрома, в особенности ожирения, является дополнительным фактором, влияющим на прогрессирование одышки и снижение толерантности к нагрузкам у пациентов с ЛАГ [19–21]. В данном исследовании у больных 4-й и 5-й групп выявлено более выраженное повышение ИМТ с медианой 28,5 и 30,0 кг/м² соответственно, чем можно объяснить их более тяжелый функциональный статус по сравнению с пациентами 1-й и 3-й групп.

У пациентов 3-й группы медиана уровня ЛПВП была достоверно выше (1,3 ммоль/л) по сравнению с 5-й группой (1,0 ммоль/л). При этом в ряде работ

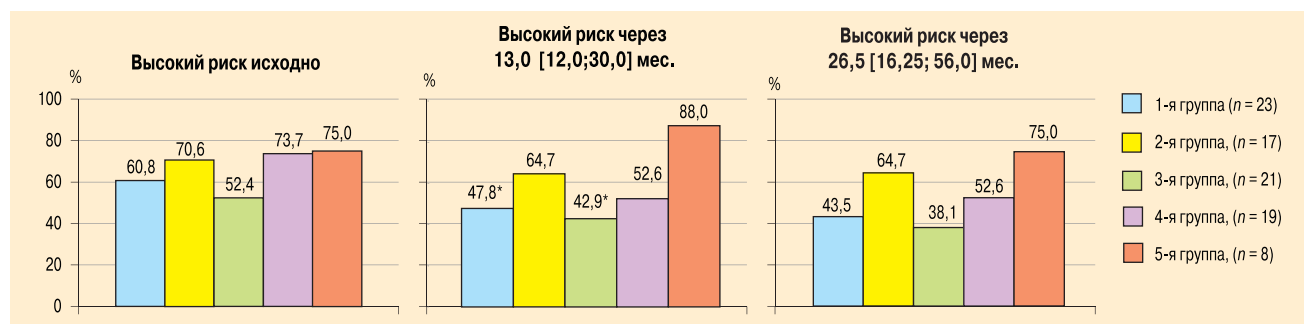


Рис. 2. Стратификация риска летального исхода у пациентов с идиопатической легочной гипертензией в зависимости от коморбидности

Примечание: * – различия между пациентами 1-й и 3-й групп с таковыми в 5-й группе ($p < 0,05$).
Figure 2. The death risk stratification in patients with idiopathic pulmonary hypertension depending on comorbidity

Note: *, differences between Group 1 and Group 3 patients with such patients in Group 5 ($p < 0.05$).

низкий уровень ЛПВП у пациентов с ЛАГ ассоциировался с более тяжелым ФК, высоким уровнем NT-proBNP и давления в правом предсердии [20], наибольшей вероятностью клинического ухудшения [20, 22], чем можно объяснить более сохранный статус пациентов 3-й группы.

При ИЛГ и ХТЭ ЛГ часто встречаются НУО, однако до конца не известно, играют ли они роль в патогенезе ЛГ или являются следствием прогрессирования заболевания. По данным регрессионного анализа наличие НУО, ИМТ ≥ 25 кг / м², ГБ и дислипидемии у пациентов с ИЛГ / ХТЭ ЛГ ассоциировалось с более выраженным увеличением СДЛА по сравнению с пациентами без коморбидности (1-я группа), что согласуется с работой *M.E. Whitaker et al.*, где показано, что факт наличия сахарного диабета (СД) 2-го типа у пациентов с ЛАГ ассоциируется с более тяжелыми параметрами центральной гемодинамики по сравнению с пациентами с ЛАГ без СД [23].

При оценке статуса вазореактивности более частое выявление положительной ОФП на момент верификации диагноза наблюдалось у пациентов с ИЛГ 1-й и 3-й группы по сравнению с 4-й и 5-й группами, что еще раз подтверждает менее благоприятное течение заболевания у лиц с ЛГ в сочетании с более выраженными метаболическими нарушениями.

Известно, что наличие ожирения приводит к гипертрофии ЛЖ, расширению полостей ЛЖ и левого предсердия за счет увеличения объема циркулирующей крови и гормональных нарушений, активности висцерального жира [24], что также может отражаться и на ремоделировании ПЖ [25] в связи с системной эндотелиальной дисфункцией с развитием вазоконстрикции и повышением сосудистого сопротивления [23, 25]. По результатам настоящей работы также подтверждены данные исследования MESA-RV, где у лиц с ожирением выявлено увеличение КДО ПЖ и более низкое значение ФВ ПЖ по данным ЭхоКГ по сравнению с больными с нормальной массой тела [25].

Проведена оценка клинических исходов и прогноза пациентов с ИЛГ / ХТЭ ЛГ в зависимости от коморбидного статуса. Так, у пациентов с ИЛГ без коморбидной патологии (1-я группа) и ИМТ ≥ 25 кг / м² и дислипидемией (3-я группа) достоверно реже наблюдался высокий риск летального исхода через 13,0 [12,0; 30,0] мес. лечения (47,83 и 42,85 %) по сравнению с пациентами 5-й группы (88 %), тогда как достоверных различий между риском пациентов с ИЛГ / ХТЭ ЛГ в зависимости от коморбидного статуса не выявлено. Медиана продолжительности жизни с момента верификации диагноза у лиц с обширным спектром коморбидной патологии (4-й и 5-й группы) была ниже (2,9 и 3,0 года соответственно) по сравнению с пациентами 1-й и 3-й групп (4,4 и 5,0 года соответственно), однако без достоверно значимых различий.

Более старший возраст пациентов на момент верификации диагноза и особенности коморбидного статуса также вносят вклад в выживаемость паци-

ентов с ИЛГ и неоперабельной ХТЭ ЛГ. Так, по данным регистра COMPERA, у больных ИЛГ старше 65 лет одногодичная и 3-летняя выживаемость составила 90 и 68 % [26], тогда как для пациентов с ХТЭ ЛГ — 92 и 75 % соответственно [17]. Согласно данным Шведского регистра, в который были включены пациенты с ЛАГ (медиана возраста — 67 лет) и неоперабельной ХТЭ ЛГ (медиана возраста — 70 лет) с наличием таких коморбидных состояний, как ГБ, СД, ИБС и фибрилляция предсердий, одногодичная, 3-летняя и 5-летняя выживаемость при ЛАГ составила 85, 71 и 59 %, при ХТЭ ЛГ — 91, 75 и 69 % соответственно [16]. Однако в настоящем исследовании наличие ИБС у пациентов с ИЛГ / ХТЭ ЛГ являлось критерием исключения, что также могло сказаться на прогнозе.

Известно, что наличие компонентов метаболического синдрома у больных ЛАГ ассоциировано с ухудшением прогноза, независимо от других сердечно-сосудистых факторов риска и степени тяжести [19, 20]. В ряде работ низкий плазменный уровень ЛПВП ассоциировался с повышенной смертностью и наибольшей вероятностью клинического ухудшения при ЛАГ [20, 22]. Примечательно, что у лиц с ИЛГ и избыточной массой тела летальность в течение 1 года ниже и составляет 12,7 % по сравнению с пациентами с недостаточной массой тела (46,4 %) или ожирением (ИМТ 30,0–34,9 — у 21,1 % больных; ИМТ ≥ 35 — у 38 %) [27]. Наличие НУО также вносит весомый вклад в снижение уровня долгосрочной выживаемости пациентов с ЛАГ [28].

Для когорты пациентов с ЛАГ и низким риском летального исхода уровень смертности в течение 1 года достигает 2,8 %, у лиц с промежуточным риском — 9,9 %, с высоким риском — 21,2 % [29].

При ИЛГ и обширной коморбидной патологии (5-я группа) наиболее часто выявлялся высокий риск летального исхода через 13,0 [12,0; 30,0] мес. лечения по сравнению с больными без коморбидности (1-я группа) и ИМТ ≥ 25 кг / м² в сочетании с дислипидемией (3-я группа). Полученные данные, вероятно, можно объяснить более высоким уровнем ЛПВП у пациентов 3-й группы и более низким ИМТ у лиц 1-й и 3-й групп по сравнению с таковыми показателями в 5-й группе.

Различия в одногодичной и 3-летней выживаемости в зависимости от коморбидного статуса пациентов с ИЛГ / ХТЭ ЛГ объясняются тем, что у 50 % умерших без коморбидности (1-я группа) диагноз был верифицирован в период с 2008 по 2010 гг., когда отмечалась крайне низкая доступность специфической терапии, что сопровождалось высокой летальностью в течение первых лет наблюдения, тогда как у больных из 4-й и 5-й групп, у которых диагноз верифицирован после 2013 г., отмечены лучшие показатели одногодичной и 3-летней выживаемости по сравнению с пациентами без коморбидности (1-я группа). Следует обратить внимание на большее значение медианы продолжительности жизни пациентов без коморбидности (1-я группа) по

сравнению с больными с обширной коморбидной патологией (4-й и 5-й группы).

Заключение

По результатам исследования установлено, что у лиц с ИЛГ и неоперабельной ХТЭ ЛГ без коморбидной патологии и ИМТ ≥ 25 кг / м² в сочетании с дислипидемией отмечается достоверно более сохраненный функциональный статус; чаще выявляется положительная реакция при проведении вазореактивного теста у лиц с ИЛГ на момент верификации диагноза (34,5 и 48,2 % соответственно); редко отмечается высокий риск летального исхода на фоне лечения (47,8 и 42,9 % соответственно); также наблюдается большая продолжительность жизни, однако без достоверных различий (4,4 и 5,0 года соответственно) по сравнению с пациентами с сопутствующими ГБ, ИМТ $\geq 25,0$ кг / м² и дислипидемией, НУО (5,9 и 88 %; 2,9 года соответственно).

Таким образом, сочетанный коморбидный статус как составляющий фенотипа пациентов с ИЛГ и неоперабельной ХТЭ ЛГ ассоциируется с менее благоприятным течением заболевания и прогнозом, что предполагает более раннее назначение комбинированной специфической терапии у пациентов данной когорты.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Данное исследование финансировалось в рамках темы научно-исследовательской работы № 85 на базе Научно-исследовательского института клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Финансирование процесса публикации статьи отсутствует.

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests.

This study was funded under the theme of research work No. 85 at the Lomonosov Clinical Cardiology Research Institute named after A.L. Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology of the Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center for Cardiology" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. There was no funding for the publication process.

Литература

1. D'Alonzo G.E., Barst R.J., Ayres S.M. et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann. Intern. Med.* 1991; 115 (5): 343–349. DOI: 10.7326/0003-4819-115-5-343.
2. Benza R.L., Miller D.P., Barst R.J. et al. An evaluation of long-term survival from time of diagnosis in pulmonary arterial hypertension from the REVEAL Registry. *Chest.* 2012; 142 (2): 448–456. DOI: 10.1378/chest.11-1460.
3. Lang I.M. Managing chronic thromboembolic pulmonary hypertension: pharmacological treatment options. *Eur. Respir. Rev.* 2009; 18 (111): 24–28. DOI: 10.1183/09059180.00011110.
4. Mayer E., Jenkins D., Lindner J. et al. Surgical management and outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an international prospective registry. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2011; 141 (3): 702–710. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2010.11.024.
5. Moser K.M., Bloor C.M. Pulmonary vascular lesions occurring in patients with chronic major vessel thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest.* 1993; 103 (3): 685–692. DOI: 10.1378/chest.103.3.685.
6. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В. Легочная гипертензия. М.: Практика; 2015.
7. Wilkens H., Lang I., Behr J. et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): Updated Recommendations of the Cologne Consensus Conference 2011. *Int. J. Cardiol.* 2011; 154 (Suppl. 1): S54–60. DOI: 10.1016/S0167-5273(11)70493-4.
8. van Thor M.C.J., ten Klooster L., Snijder R.J. et al. Long-term clinical value and outcome of riociguat in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *IJC Heart Vasculture.* 2019; 22: 163–168. DOI: 10.1016/j.ijcha.2019.02.004.
9. Humbert M., Sitbon O., Chaouat A. et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 173 (9): 1023–1030. DOI: 10.1164/rccm.200510-1668OC.
10. Чазова И.Е., Архипова О.А., Мартынюк Т.В. Легочная артериальная гипертензия в России: анализ шестилетнего наблюдения по данным Национального регистра. *Терапевтический архив.* 2019; 91 (1): 24–31. DOI: 10.26442/00403660.2019.01.000024.
11. Pepke-Zaba J., Delcroix M., Lang I. et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry. *Circulation.* 2011; 124 (18): 1973–1981. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.015008.
12. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В. Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (I часть). *Терапевтический архив.* 2016; 88 (9): 90–101.
13. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Валиева З.С. и др. Оценка бремени хронической тромбоэмболической легочной гипертензии в Российской Федерации. *Терапевтический архив.* 2018; 90 (9): 101–109. DOI: 10.26442/terarkh2018909101-109.
14. Dweik R.A., Rounds S., Erzurum S.C. et al. An official American Thoracic Society Statement: pulmonary hypertension phenotypes. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2014; 189 (3): 345–355. DOI: 10.1164/rccm.201311-1954ST.
15. McGoon M.D., Benza R.L., Escobedo-Subias P. et al. Pulmonary arterial hypertension: epidemiology and registries. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 62 (25, Suppl.): D51–59. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.10.023.
16. Radegran G., Kjellstrom B., Ekmeahag B. et al. Characteristics and survival of adult Swedish PAH and CTEPH patients 2000–2014. *Scand. Cardiovasc. J.* 2016; 50 (4): 243–250. DOI: 10.1080/14017431.2016.1185532.
17. Kramm T., Wilkens H., Fuge J. et al. Incidence and characteristics of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in Germany. *Clin. Res. Cardiol.* 2018; 107: 548–553. DOI: 10.1007/s00392-018-1215-5.
18. Galie N., Humbert M., Vachiery J.L. et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur. Heart J.* 2016; 37 (1): 67–119. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv317.
19. Zamanian R.T., Hansmann G., Snook S. et al. Insulin resistance in pulmonary arterial hypertension. *Eur. Respir. J.* 2009; 33 (2): 318–324. DOI: 10.1183/09031936.00000508.

20. Heresi G.A., Aytakin M., Newman J. et al. Plasma levels of high-density lipoprotein cholesterol and outcomes in pulmonary arterial hypertension. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 182 (5): 661–668. DOI: 10.1164/rccm.201001-0007OC.
21. Weatherald J., Huertas A., Boucly A. et al. Association between BMI and obesity with survival in pulmonary arterial hypertension. *Chest.* 2018; 154 (4): 872–881. DOI: 10.1016/j.chest.2018.05.006.
22. Larsen C.M., McCully R.B., Murphy J.G. et al. Usefulness of high-density lipoprotein cholesterol to predict survival in pulmonary arterial hypertension. *Am. J. Cardiol.* 2016; 118 (2): 292–297. DOI: 10.1016/j.amjcard.2016.04.028.
23. Whitaker M.E., Nair V., Sinari S. et al. Diabetes mellitus associates with increased right ventricular afterload and remodeling in pulmonary arterial hypertension. *Am. J. Med.* 2018; 131 (6): 702.e7–702.e13. DOI: 10.1016/j.amjmed.2017.12.046.
24. de Simone G., Izzo R., De Luca N., Gerds E. Left ventricular geometry in obesity: Is it what we expect? *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2013; 23 (10): 905–912. DOI: 10.1016/j.numecd.2013.06.012.
25. Wenger D.S., Kawut S.M., Ding J. et al. Pericardial fat and right ventricular morphology: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis – Right Ventricle Study (MESA-RV). *PLoS One.* 2016; 11 (6): e0157654. DOI: 10.1371/journal.pone.0157654.
26. Hoeper M.M., Huscher D., Ghofrani H.A. et al. Elderly patients diagnosed with idiopathic pulmonary arterial hypertension: results from the COMPERA registry. *Int. J. Cardiol.* 2013; 168 (2): 871–880. DOI: 10.1016/j.ijcard.2012.10.026.
27. Mazimba S., Holland E., Nagarajan V. et al. Obesity paradox in group 1 pulmonary hypertension: analysis of the NIH-Pulmonary Hypertension registry. *Int. J. Obes. (Lond).* 2017; 41 (8): 1164–1168. DOI: 10.1038/ijo.2017.45.
28. Benson L., Brittain E.L., Pugh M.E. et al. Impact of diabetes on survival and right ventricular compensation in pulmonary arterial hypertension. *Pulm. Circ.* 2014; 4 (2): 311–318. DOI: 10.1086/675994.
29. Hoeper M.M., Kramer T., Pan Z. et al. Mortality in pulmonary arterial hypertension: prediction by the 2015 European pulmonary hypertension guidelines risk stratification model. *Eur. Respir. J.* 2017; 50 (2): pii: 1700740. DOI: 10.1183/13993003.00740-2017.
30. pulmonary hypertension. *Chest.* 1993; 103 (3): 685–692. DOI: 10.1378/chest.103.3.685.
6. Chazova I.E., Martynyuk T.V. [Pulmonary hypertension]. Moscow: Praktika; 2015 (in Russian).
7. Wilkens H., Lang I., Behr J. et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): Updated Recommendations of the Cologne Consensus Conference 2011. *Int. J. Cardiol.* 2011; 154 (Suppl. 1): S54–60. DOI: 10.1016/S0167-5273(11)70493-4.
8. van Thor M.C.J., ten Klooster L., Snijder R.J. et al. Long-term clinical value and outcome of riociguat in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *IJC Heart Vasculture.* 2019; 22: 163–168. DOI: 10.1016/j.ijcha.2019.02.004.
9. Humbert M., Sitbon O., Chaouat A. et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 173 (9): 1023–1030. DOI: 10.1164/rccm.200510-1668OC.
10. Chazova I.E., Arkhipova O.A., Martynyuk T.V. [Pulmonary arterial hypertension in Russia: six-year observation analysis of the National Registry]. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2019; 91 (1): 24–31. DOI: 10.26442/00403660.2019.01.000024.
11. Pepke-Zaba J., Delcroix M., Lang I. et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry. *Circulation.* 2011; 124 (18): 1973–1981. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.015008.
12. Chazova I.E., Martynyuk T.V. [Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension (Part I)]. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2016; 88 (9): 90–101 (in Russian).
13. Chazova I.E., Martynyuk T.V., Valieva Z.S. et al. [The economic burden of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in Russian Federation]. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2018; 90 (9): 101–109. DOI: 10.26442/terarkh2018909101-109 (in Russian).
14. Dweik R.A., Rounds S., Erzurum S.C. et al. An official American Thoracic Society Statement: pulmonary hypertension phenotypes. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2014; 189 (3): 345–355. DOI: 10.1164/rccm.201311-1954ST.
15. McGoon M.D., Benza R.L., Escribano-Subias P. et al. Pulmonary arterial hypertension: epidemiology and registries. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 62 (25, Suppl.): D51–59. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.10.023.
16. Radegran G., Kjellstrom B., Ekmechag B. et al. Characteristics and survival of adult Swedish PAH and CTEPH patients 2000–2014. *Scand. Cardiovasc. J.* 2016; 50 (4): 243–250. DOI: 10.1080/14017431.2016.1185532.
17. Kramm T., Wilkens H., Fuge J. et al. Incidence and characteristics of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in Germany. *Clin. Res. Cardiol.* 2018; 107: 548–553. DOI: 10.1007/s00392-018-1215-5.
18. Galie N., Humbert M., Vachiery J.L. et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur. Heart J.* 2016; 37 (1): 67–119. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv317.
19. Zamanian R.T., Hansmann G., Snook S. et al. Insulin resistance in pulmonary arterial hypertension. *Eur. Respir. J.* 2009; 33 (2): 318–324. DOI: 10.1183/09031936.00000508.

Поступила 28.03.19

References

1. D'Alonzo G.E., Barst R.J., Ayres S.M. et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann. Intern. Med.* 1991; 115 (5): 343–349. DOI: 10.7326/0003-4819-115-5-343.
2. Benza R.L., Miller D.P., Barst R.J. et al. An evaluation of long-term survival from time of diagnosis in pulmonary arterial hypertension from the REVEAL Registry. *Chest.* 2012; 142 (2): 448–456. DOI: 10.1378/chest.11-1460.
3. Lang I.M. Managing chronic thromboembolic pulmonary hypertension: pharmacological treatment options. *Eur. Respir. Rev.* 2009; 18 (111): 24–28. DOI: 10.1183/09059180.00011110.
4. Mayer E., Jenkins D., Lindner J. et al. Surgical management and outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an international prospective registry. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2011; 141 (3): 702–710. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2010.11.024.
5. Moser K.M., Bloor C.M. Pulmonary vascular lesions occurring in patients with chronic major vessel thromboembolic

20. Heresi G.A., Aytakin M., Newman J. et al. Plasma levels of high-density lipoprotein cholesterol and outcomes in pulmonary arterial hypertension. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 182 (5): 661–668. DOI: 10.1164/rccm.201001-0007OC.
21. Weatherald J., Huertas A., Boucly A. et al. Association between BMI and obesity with survival in pulmonary arterial hypertension. *Chest.* 2018; 154 (4): 872–881. DOI: 10.1016/j.chest.2018.05.006.
22. Larsen C.M., McCully R.B., Murphy J.G. et al. Usefulness of high-density lipoprotein cholesterol to predict survival in pulmonary arterial hypertension. *Am. J. Cardiol.* 2016; 118 (2): 292–297. DOI: 10.1016/j.amjcard.2016.04.028.
23. Whitaker M.E., Nair V., Sinari S. et al. Diabetes mellitus associates with increased right ventricular afterload and remodeling in pulmonary arterial hypertension. *Am. J. Med.* 2018; 131 (6): 702.e7–702.e13. DOI: 10.1016/j.amjmed.2017.12.046.
24. de Simone G., Izzo R., De Luca N., Gerds E. Left ventricular geometry in obesity: Is it what we expect? *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2013; 23 (10): 905–912. DOI: 10.1016/j.numecd.2013.06.012.
25. Wenger D.S., Kawut S.M., Ding J. et al. Pericardial fat and right ventricular morphology: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis – Right Ventricle Study (MESA-RV). *PLoS One.* 2016; 11 (6): e0157654. DOI: 10.1371/journal.pone.0157654.
26. Hoeper M.M., Huscher D., Ghofrani H.A. et al. Elderly patients diagnosed with idiopathic pulmonary arterial hypertension: results from the COMPERA registry. *Int. J. Cardiol.* 2013; 168 (2): 871–880. DOI: 10.1016/j.ijcard.2012.10.026.
27. Mazimba S., Holland E., Nagarajan V. et al. Obesity paradox in group 1 pulmonary hypertension: analysis of the NIH-Pulmonary Hypertension registry. *Int. J. Obes. (Lond).* 2017; 41 (8): 1164–1168. DOI: 10.1038/ijo.2017.45.
28. Benson L., Brittain E.L., Pugh M.E. et al. Impact of diabetes on survival and right ventricular compensation in pulmonary arterial hypertension. *Pulm. Circ.* 2014; 4 (2): 311–318. DOI: 10.1086/675994.
29. Hoeper M.M., Kramer T., Pan Z. et al. Mortality in pulmonary arterial hypertension: prediction by the 2015 European pulmonary hypertension guidelines risk stratification model. *Eur. Respir. J.* 2017; 50 (2): pii: 1700740. DOI: 10.1183/13993003.00740-2017.

Received: March 03, 2019

Биомаркеры воспаления дыхательных путей у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой в реальной клинической практике

Г.Р.Сергеева, А.В.Емельянов, Е.В.Лешенкова, А.А.Знахуренко

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И.Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 195015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

Информация об авторах

Сергеева Галина Раисовна — к. м. н., доцент кафедры пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И.Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 970-72-14; e-mail: sergeevagr@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1544-4336>)

Емельянов Александр Викторович — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И.Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 970-71-88; e-mail: emelav@inbox.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8574-6869>)

Лешенкова Евгения Владиславовна — к. м. н., доцент кафедры пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И.Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 970-72-14; e-mail: leshenkova@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4616-3166>)

Знахуренко Антонина Александровна — ассистент кафедры пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И.Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 970-72-14; e-mail: znakhurenko@inbox.ru

Резюме

Тяжелая бронхиальная астма (БА) является гетерогенным заболеванием, представленным разными фенотипами и эндотипами, для диагностики которых используются различные биомаркеры. Частота фенотипов и эндотипов тяжелой БА в реальной клинической практике изучена недостаточно. **Целью** исследования явилась оценка биомаркеров Т2-воспаления дыхательных путей у пациентов с тяжелой БА. **Материалы и методы.** Обследованы взрослые амбулаторные пациенты ($n = 96$; 34 % — мужчины; возраст — 18–78 лет) с тяжелой БА. Исследование функции легких выполнялось методом спирометрии (спирограф 2120, Vitalograph, Великобритания) с оценкой обратимости обструкции. Оценка чувствительности к основным ингаляционным аллергенам осуществлялась с помощью кожных проб и / или уровней специфического иммуноглобулина (Ig) Е в сыворотке крови. Содержание эозинофилов в периферической крови определялось импедансным методом на автоматическом гемоанализаторе. Уровень оксида азота выдыхаемого воздуха (FeNO) измерялся при помощи хемилюминисцентного газоанализатора (Logan 4100, Великобритания), уровень общего IgE сыворотки крови определялся методом иммунофлуоресцентного анализа. Контроль над БА и качество жизни пациентов оценивались при помощи русскоязычных версий Опросника по контролю над БА (Asthma Control Questionnaire — ACQ-5) и респираторного вопросника Госпиталя Святого Георгия (St. George's Respiratory Questionnaire — SGRQ). Статистический анализ проводился с использованием параметрических и непараметрических методов пакета прикладных программ Statistica 10. **Результаты.** У подавляющего большинства (93 %) пациентов с тяжелой БА выявлен хотя бы один из критериев Т2-воспаления дыхательных путей (уровень эозинофилов ≥ 150 кл. / мкл и / или FeNO ≥ 20 ppb, клинически значимая гиперчувствительность к аллергенам или потребность в регулярной терапии системными глюкокортикостероидами. Уровни биомаркеров значимо не различались при наличии гормональной зависимости и ее отсутствии. Среди маркеров наиболее часто отмечались аллергия и уровень эозинофилов ≥ 150 кл / мкл. У 72 % больных выявлено одновременное повышение уровня нескольких биомаркеров. **Заключение.** В большинстве случаев тяжелой БА в реальной клинической практике отмечается Т2-эндотип заболевания, при выявлении которого назначается биологическая терапия. Более чем у половины больных установлен перекрест показаний для назначения разных препаратов моноклональных антител к основным цитокинам Т2-воспаления.

Ключевые слова: бронхиальная астма, биомаркеры, Т2-воспаление.

Для цитирования: Сергеева Г.Р., Емельянов А.В., Лешенкова Е.В., Знахуренко А.А. Биомаркеры воспаления дыхательных путей у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой в реальной клинической практике. *Пульмонология*. 2020; 30 (4): 437–445. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-4-437-445

Biomarkers of airways inflammation in patients with severe asthma in a real clinical practice

Galina R. Sergeeva, Aleksandr V. Emel'yanov, Evgeniya V. Leshenkova, Antonina A. Znakhurenko

I.I.Mechnikov State North-West Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Kirochnaya 41, Saint Petersburg, 191015, Russia

Author information

Galina R. Sergeeva, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Pulmonology, I.I.Mechnikov State North-West Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (812) 970-72-14; e-mail: sergeevagr@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1544-4336>)

Aleksandr V. Emel'yanov, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Pulmonology, I.I.Mechnikov State North-West Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (812) 970-71-88; e-mail: emelav@inbox.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8574-6869>)

Eugenia V. Leshenkova, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Pulmonology, I.I.Mechnikov State North-West Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (812) 970-72-14; e-mail: leshenkova@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4616-3166>)

Antonina A. Znakhurenko, Assistant Professor, Department of Pulmonology, I.I.Mechnikov State North-West Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (812) 970-72-14; e-mail: znakhurenko@inbox.ru

Abstract

Severe asthma is a heterogeneous disease consisting of several endotypes and phenotypes diagnosed due to different biomarkers. Frequency of different endotypes and phenotypes in real clinical practice needs further investigation. **The aim** of this study was to assess biomarkers of Т2-inflammation in patients with severe asthma in a single secondary care center. **Methods.** We examined 96 adult outpatients (34% male) with severe asthma. Data collected included demographics, smoking history, asthma exacerbations during previous 12 months, medication use, comorbidities. Lung

function tests were assessed by using the Spirograph 2120 (Vitalograph, Great Britain). Blood eosinophils (Eos) were measured by automatic haemo-analyser. Atopic status was determined by positive skin prick-test (> 3 mm) and/or serum specific IgE to common inhalant allergens. Serum total IgE levels were assessed by immunofluorescence assay. FeNO was measured by a chemiluminescence analyzer (Model LR4000; Logan Research, Rochester, UK). Presence of allergy, need for regular oral steroid use, blood Eos ≥ 150 cell/ μ l and FeNO ≥ 20 ppb were considered as markers of T2-driven inflammation. Asthma control and quality of life were assessed by using Russian versions of ACQ-5 and St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ). Statistical analyses were performed with Statistica Ver. 10.0 (StatSoft, Inc., USA). **Results.** The majority of patients with severe asthma (93%) have at least one or more elevated markers (presence of allergy, need for regular oral steroid use, Eos ≥ 150 cell/ μ l or FeNO ≥ 20 ppb) of T2-inflammation. Biomarkers levels did not differ in non-steroid-dependent and steroid-dependent patients. The most frequent markers were allergy and blood Eos ≥ 150 cell/ μ l. Two or more elevated biomarkers were revealed in 72% of patients. **Conclusion.** The majority of patients with severe asthma in real clinical practice have signs of T2-inflammation. It seems that many severe asthmatics have indications for prescription of biological and can be treated by more than one of monoclonal antibodies against major cytokines of T2-inflammation.

Key words: asthma, biomarkers, T2-inflammation.

For citation: Sergeeva G.R., Emel'yanov A.V., Leshenkova E.V., Znakhurenko A.A. Biomarkers of airways inflammation in patients with severe asthma in a real clinical practice. *Pul'monologiya*. 2020; 30 (4): 437–445 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-4-437-445

Бронхиальной астмой (БА) в мире страдают более 300 млн людей, тяжелая форма заболевания отмечается у 5–10 % из них. При тяжелом течении БА больные получают не только высокие дозы ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС) в совокупности с не менее чем одним контролирующим препаратом, в некоторых случаях требуется постоянный прием системных ГКС (сГКС) [1]. Несмотря на проводимое лечение, у части пациентов с тяжелой БА сохраняются жизнеугрожающие обострения, снижаются функция легких и качество жизни [2].

Тяжелая БА является гетерогенным заболеванием и представлена разными фенотипами и эндотипами (T2 и T1). Предполагается, что T2-эндотип выявляется у 50–80 % больных тяжелой БА. Он характеризуется увеличением уровня определенных цитокинов, таких как интерлейкин (IL)-5, IL-4, IL-13, которые могут продуцироваться как в процессе адаптивных иммунных реакций под действием аллергенов, так и в результате реакций врожденного иммунитета через IL-33, IL-25 и тимический стромальный лимфопоэтин [1, 3]. T2-воспаление дыхательных путей, как правило, характеризуется уровнем эозинофилов периферической крови ≥ 150 кл. / мкл и / или мокроты ≥ 2 %, повышением концентрации оксида азота выдыхаемого воздуха (FeNO ≥ 20 ppb) и нередко сопровождается развитием клинически значимой гиперчувствительности к аллергенам. При T1-эндотипе во многих случаях выявляется повышение уровня нейтрофилов мокроты.

Изучение маркеров воспаления дыхательных путей у пациентов с тяжелой неконтролируемой БА имеет большое практическое значение, поскольку в настоящее время для клинического применения зарегистрированы различные по показаниям для назначения иммунобиологические препараты. Вместе с тем частота фенотипов и эндотипов тяжелой БА в реальной клинической практике изучена пока недостаточно.

Целью настоящего исследования явилась оценка биомаркеров T2-воспаления дыхательных путей у пациентов с тяжелой БА в условиях специализированного центра.

Материалы и методы

В соответствии с этическими нормами Хельсинкской декларации с января 2018 г. по январь 2020 г. прове-

дено одноцентровое одномоментное ретроспективное исследование, в которое включались взрослые пациенты с тяжелой БА ($n = 96$). Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие и использование полученных медицинских данных, одобренное локальным этическим комитетом Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И.Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Протокол от 12.02.20 № 2). Получены демографические данные, сведения о курении и ранее выявленных сопутствующих заболеваниях (аллергический ринит, хронический синусит с полипозом или без такового, хроническая обструктивная болезнь легких – ХОБЛ). Анализировались данные об обострениях БА (ухудшение симптомов, при котором потребовалось незапланированное обращение за медицинской помощью, госпитализация и / или курс сГКС > 3 дней) за предшествующие 12 мес. Оценивался эффект от проводимой терапии БА, в схему которой были включены иГКС, длительно действующие β_2 -агонисты (ДДБА), длительно действующие антихолинергические препараты (ДДАХП), антагонисты лейкотриеновых рецепторов, сГКС. Дозы иГКС рассчитывались в микрограммах в пересчете на беклометазона дипропионат (БДП) [1], сГКС – в пересчете на преднизолон (мг). Пациенты не получали биологические препараты в течение последних 12 мес.

Критерии включения больных в исследование:

- наличие БА тяжелого течения [2];
- возраст пациента 18 лет и старше;
- продолжительность БА ≥ 1 года;
- корректное использование ингаляционных препаратов;
- отсутствие противопоказаний к проведению функциональных и лабораторных методов исследования;
- подписанное добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения:

- БА легкой и средней тяжести;
- любое значимое заболевание или расстройство, которое могло повлиять на результаты исследования или способность пациента участвовать в исследовании, в т. ч. потребность в приеме сГКС вследствие других заболеваний, кроме БА;

- беременность, грудное вскармливание или планируемая беременность в период исследования;
- любое ухудшение БА, при котором потребовалось изменение терапии, применение оральных или парентеральных форм ГКС и / или депо-инъекций ГКС за 30 дней до оценки уровня маркеров;
- перенесенная в течение последних 30 дней вирусная или бактериальная инфекция;
- отказ больного от участия в исследовании.

Больные, постоянно принимавшие пероральные ГКС (≥ 6 мес. в году), были включены в группу гормонозависимой (ГЗ) БА, а пациенты, не получавшие регулярно эти препараты, — в группу гормоннезависимой (ГНЗ) тяжелой БА. У всех обследованных выполнялась спирометрия с оценкой обратимости обструкции и соотношения объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) и форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) после ингаляции 400 мкг сальбутамола (спирограф 2120, *Vitalograph*, Великобритания), определялся индекс массы тела (ИМТ). Качество жизни пациентов и уровень контроля над БА исследовались при помощи русскоязычных версий теста по контролю над БА (*Asthma Control Questionnaire* — ACQ-5) и респираторного вопросника госпиталя Святого Георгия (*St. George's Respiratory Questionnaire* — SGRQ).

Оценка чувствительности к основным ингаляционным аллергенам (клещи домашней пыли, пыльца деревьев, трав и сорняков, аллергены животных (кошка, собака), грибковые аллергены) осуществлялась с помощью тестов уколом (размер волдыря > 3 мм) и / или уровня специфического иммуноглобулина (Ig) Е в сыворотке крови ($> 0,35$ kU / л; *Phadia AB*, Швеция). Концентрация общего IgE сыворотки

крови изучалась методом иммунофлюоресцентного анализа. Количество эозинофилов периферической крови определялось импедансным методом на автоматическом гемоанализаторе. Уровень FeNO измерялся согласно рекомендациям Американского торакального и Европейского респираторного обществ на хемилюминесцентном газоанализаторе (*Logan-4100*, Великобритания). Для оценки приверженности лечению у пациентов с ГЗ тяжелой БА ($n = 15$) определялся уровень утреннего кортизола сыворотки крови методом твердофазного хемилюминесцентного ферментного анализа. Повышенными маркерами считался уровень эозинофилов ≥ 150 кл. / мкл, FeNO ≥ 20 ppb [1], а также уровень общего IgE ≥ 30 ME / мл [4].

Статистический анализ полученных результатов проводился с использованием общепринятых параметрических и непараметрических методов. Для анализа и оценки полученных данных применялись стандартные методы описательной статистики. Нулевая гипотеза (ошибка первого рода) отвергалась при $p < 0,05$. Для расчетов использовался пакет прикладных статистических программ *Statistica Ver. 10.0* (*StatSoft, Inc.*, США).

Результаты

Характеристика включенных в исследование больных ($n = 96$) представлена в табл. 1. Большинство пациентов (65 %) были женского пола, у 72 % из них отмечен аллергический генез заболевания и анамнез курения (58 % курили ранее или курят в настоящее время). Наиболее частым (62 %) ингаляционным аллергеном являлись клещи домашней пыли. У большинства (70 %) установлены сопутствующий аллер-

Таблица 1
Характеристика пациентов с тяжелой бронхиальной астмой
Table 1
Characteristics of patients with severe asthma

Показатель	Все пациенты с тяжелой БА $n = 96$	ГНЗ тяжелая БА $n = 81$	ГЗ тяжелая БА $n = 15$	p_{1-2}
		1	2	
Женский пол, n (%)	63 (65)	55 (68)	8 (53)	0,375
ИМТ, кг / м ²	26,8 (23,2–31,6)	28,1 (24,1–31,9)	24,9 (22,8–26,8)	0,074
Возраст, годы	57 (46–62)	58 (48–63)	48 (44–60)	0,102
Длительность БА, годы	12 (5–25)	13 (5–24)	11 (6–31)	0,546
Начало БА, n (%):				
• раннее (до 12 лет)	11 (12)	7 (9)	5 (33)	0,020
• позднее (≥ 40 лет)	57 (59)	49 (60)	8 (53)	0,776
Атопия, n (%)	69 (72)	58 (72)	11 (73)	0,999
Сенсибилизация к клещам домашней пыли, n (%)	59 (62)	48 (60)	11 (73)	0,393
Сенсибилизация к аллергенам животных (кошки, собаки и др.), n (%)	42 (44)	36 (45)	6 (40)	0,785
Пыльцевая сенсибилизация, n (%)	26 (27)	21 (26)	5 (33)	0,541
Сенсибилизация к плесневым грибам, n (%)	8 (8)	5 (6)	3 (20)	0,107
Полисенсибилизация (сенсибилизация к ≥ 3 неродственным аллергенам), n (%)	31 (33)	25 (31)	6 (40)	0,552
Наследственность, отягощенная по атопии, n (%)	55 (58)	49 (61)	6 (43)	0,164
Аспириновая БА, n (%)	10 (10)	4 (5)	6 (40)	0,001

Продолжение табл. 1 см. на стр. 440

Окончание табл. 1. Начало см. на стр. 439

Статус курения, n (%):				
• курят в настоящее время	25 (26)	21 (26)	4 (27)	0,999
• курили ранее	31 (32)	27 (33)	4 (27)	0,768
Индекс курящего человека, пачко-лет	27 (10–40)	25 (10–40)	30 (10–33)	0,958
Вредные условия на производстве, n (%)	26 (28)	22 (27)	4 (29)	0,999
Стойкая утрата трудоспособности, n (%)	54 (56)	43 (53)	11 (71)	0,169
Сопутствующая ХОБЛ, n (%)	29 (30)	24 (30)	5 (33)	0,767
Аллергический ринит, n (%)	67 (70)	56 (69)	11 (73)	0,999
Хронический риносинусит, n (%):				
• с полипозом	16 (17)	11 (13)	6 (40)	0,024
• без полипоза	32 (33)	26 (32)	6 (40)	0,562
Число больных, перенесших обострения БА в течение предшествующего года, n (%)	94 (98)	79 (98)	15 (100)	0,999
Число обострений, n	2,0 (1,0–2,0)	2,0 (1,0–2,0)	3,0 (1,0–3,0)	0,031
Число обострений, требующих назначения сГКС, n	1,0 (1,0–2,0)	1,0 (1,0–2,0)	2,0 (1,0–3,0)	0,022
Обострения, требующие госпитализации, n	0,0 (0,0–1,0)	0,0 (0,0–1,0)	2,0 (0,0–2,0)	0,008*
ОФВ ₁ , % _{доп.}	51 (43–59)	52 (44–59)	46 (35–58)	0,245
Положительный бронходилатационный тест, n (%)	64 (67)	55 (68)	9 (60)	0,562
ОФВ ₁ / ФЖЕЛ < 0,70 после пробы с бронхолитическим препаратом, n (%)	78 (81)	66 (81)	12 (80)	0,999
Оценка по ACQ-5, баллы:				
• в среднем	2,54 (2,0–3,2)	2,57 (2,0–3,0)	2,50 (2,2–3,8)	0,341
• ≥ 1,5, n (%)	80 (83)	68 (84)	12 (80)	0,711
Общий балл по SGRQ	45 (30–58)	43 (30–55)	57 (41–74)	0,030
иГКС, суточная доза (мкг по БДП)	1 000 (1 000–2 000)	1 000 (1 000–1 500)	2 000 (1 000–2 000)	0,001
иГКС / ДДБА, n (%)	92 (96)	77 (95)	15 (100)	0,999
иГКС / ДДБА / ДДАХП, n (%)	40 (42)	27 (33)	13 (87)	0,0003
Получавшие антагонисты лейкотриеновых рецепторов, n (%)	12 (13)	9 (11)	3 (20)	0,3931
Биологическая терапия (омализумаб, меполизумаб, бенрализумаб, дупилумаб) ≥ 12 мес. назад, n (%)	44 (46)	33 (41)	11 (73)	0,025
Суточная доза сГКС, мг преднизолона	10,0 (10,0–20,0)	–	10,0 (10,0–20,0)	–
Длительность приема сГКС, годы	5,0 (3,0–8,0)	–	5,0 (3,0–8,0)	–

Примечание: ГЗ – гормонозависимая; ГНЗ – гормонезависимая; БА – бронхиальная астма; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ИМТ – индекс массы тела; сГКС – системные, иГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ACQ (Asthma Control Questionnaire) – тест по контролю над бронхиальной астмой; SGRQ (St. George's Respiratory Questionnaire) – респираторный вопросник госпиталя Святого Георгия; БДП – беклометазона дипропионат; ДДБА – длительно действующие β₂-агонисты; ДДАХП – длительно действующие антихолинергические препараты; количественные данные представлены в виде медианы и интерквартильного интервала (Q1–Q3), где Q1 – 25-й перцентиль, Q3 – 75-й перцентиль; качественные переменные описаны абсолютными и относительными частотами (%); нормальность распределения признаков определялась по методу Колмогорова–Смирнова. При сравнительном анализе групп применялись непараметрические критерии Манна–Уитни (для количественных данных) и χ²-тест (для качественных данных).

Note: quantitative data are presented as median and interquartile range (Q1–Q3), where Q1 is the 25th percentile and Q3 is the 75th percentile; qualitative variables are described by absolute and relative frequencies (%). The normality of the distribution of features was determined using the Kolmogorov–Smirnov method. In the comparative analysis of the groups, the non-parametric Mann–Whitney tests (for quantitative data) and the χ²-test (for qualitative data) were used.

гический ринит и хронический риносинусит с полипами или без таковых (50 %). У 29 (30 %) пациентов отмечена сопутствующая ХОБЛ.

У пациентов с тяжелой БА выявлен низкий уровень ОФВ₁ (медиана – 51 %_{доп.}), у 81 % отмечена фиксированная обструкция дыхательных путей (постбронходилатационное отношение ОФВ₁ / ФЖЕЛ < 0,7). У 64 (67 %) больных отмечена положительная проба с бронхолитическим препаратом (прирост ОФВ₁ – 12 % и ≥ 200 мл после ингаляции 400 мкг салбутамола).

Все пациенты получали высокие дозы иГКС (в среднем 1 323 мкг по БДП), у 15 (16 %) больных ГЗ БА регулярно использовались пероральные сГКС. Биологическая терапия какими-либо препаратами моноклональных антител (омализумаб, меполизумаб, бенрализумаб, дупилумаб) за ≥ 12 мес. до включения в исследование проводилась у 44 (46 %) пациентов; 98 % больных, несмотря на проводимую терапию, в течение предшествующего года перенес-

ли в среднем 2 обострения БА, у 56 % установлена стойкая утрата трудоспособности.

У больных ГЗ тяжелой БА чаще, чем у не принимающих таблетированные ГКС (см. табл. 1), встречалось раннее начало заболевания, непереносимость ацетилсалициловой кислоты и полипозный риносинусит. В этой группе отмечались большее число обострений в течение предшествующего года, низкое качество жизни, более высокая доза иГКС и чаще применялась тройная терапия (иГКС / ДДБА / ДДАХП), а ранее (за 12 мес. до включения в исследование) проводилась биологическая терапия.

Не выявлено различий по полу, возрасту, длительности БА и частоте позднего начала заболевания (в возрасте 40 лет и старше), частоте атопии и спектру сенсibilизации к распространенным ингаляционным аллергенам, распространенности курения и вредных условий производства, частоте сочетания с ХОБЛ и доли инвалидизированных пациентов между больными с ГЗ и ГНЗ тяжелой БА. В обеих

Таблица 2
Маркеры воспаления дыхательных путей у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой
Table 2
Biomarkers of airway inflammation in patients with severe asthma

Показатель	Все пациенты с тяжелой БА n = 96	ГНЗ тяжелая БА n = 81	ГЗ тяжелая БА n = 15	p ₁₋₂
Общий IgE, МЕ / мл	164 (64–357)	162 (61–411)	179 (82–229)	0,528
Число пациентов, уровень общего IgE у которых составил, n (%):				
• ≥ 100 МЕ / мл	61 (64)	52 (64)	9 (60)	0,776
• ≥ 30 МЕ / мл	79 (82)	67 (83)	12 (80)	0,726
Уровень эозинофилов, кл. / мкл	256 (129–561)	246 (128–450)	370 (129–660)	0,496
Число пациентов, уровень эозинофилов у которых составил, n (%):				
• ≥ 400 кл. / мкл	31 (32)	24 (30)	7 (47)	0,234
• ≥ 300 кл. / мкл	45 (47)	37 (46)	8 (53)	0,779
• ≥ 150 кл. / мкл	67 (70)	57 (70)	10 (67)	0,767
FeNO, ppb	18 (10–39)	18 (10–40)	18 (10–36)	0,946
Число больных, уровень FeNO у которых составил, n (%):				
• ≥ 50 ppb	17 (18)	15 (19)	2 (13)	0,999
• ≥ 25 ppb	37 (39)	31 (38)	6 (40)	0,999
• ≥ 20 ppb	43 (45)	37 (46)	6 (40)	0,782

Примечание: количественные данные представлены в виде медианы и интерквартильного интервала (Q1–Q3), где Q1 – 25-й перцентиль, Q3 – 75-й перцентиль.
Note: quantitative data are presented as median and interquartile range (Q1–Q3), where Q1 is the 25th percentile and Q3 is the 75th percentile.

группах определялись сопоставимо низкие показатели легочной функции и значительная доля пациентов с неконтролируемым течением БА (средний показатель ACQ-5 ≥ 1,5 балла).

Уровень изучаемых маркеров и число больных, у которых отмечено его повышение, представлены в табл. 2.

У подавляющего числа (93 %) из наблюдаемых больных имелись ≥ 1 критерия Т2-воспаления, при

этом наиболее часто отмечались повышенная гиперчувствительность к аллергенам и количество эозинофилов крови ≥ 150 кл. / мкл. Не выявлено достоверных различий между частотой маркеров у пациентов в зависимости от приема таблетированных ГКС (рис. 1). Комбинации повышенных биомаркеров эозинофильного воспаления дыхательных путей у пациентов с тяжелой БА представлены на рис. 2.

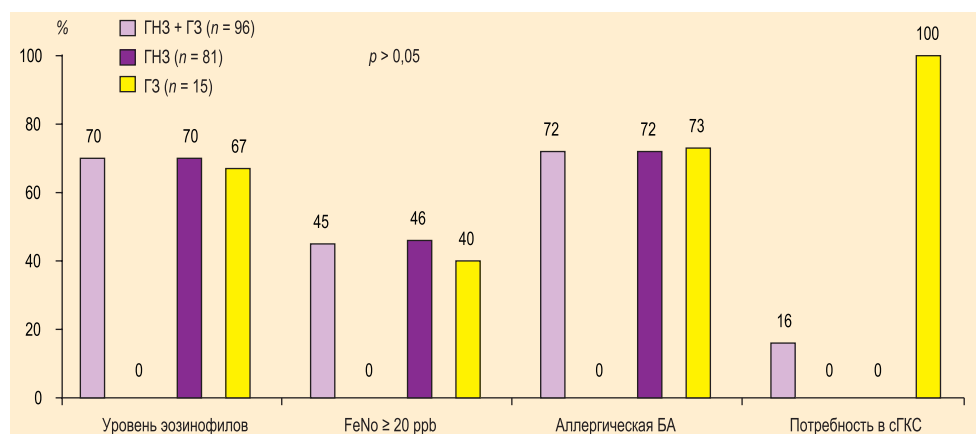


Рис. 1. Частота маркеров Т2-воспаления дыхательных путей у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой; %
Figure 1. Frequency of T2-airway inflammation markers in patients with severe asthma, %

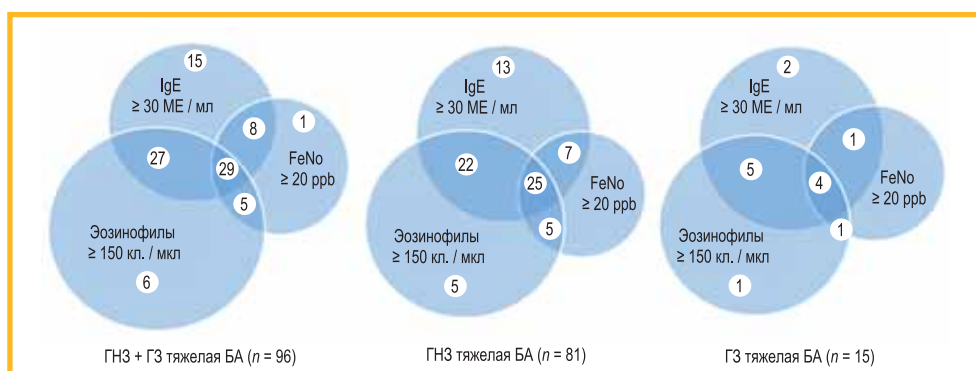


Рис. 2. Комбинации повышенных биомаркеров эозинофильного воспаления дыхательных путей у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой
Примечание: БА – бронхиальная астма; ГЗ – гормонозависимая, ГНЗ – гормонезависимая бронхиальная астма; в белых кружках – число пациентов.

Figure 2. Combinations of elevated biomarkers of eosinophilic airways inflammation in patients with severe asthma
Note: in white circles – number of patients.

У 29 (30 %) больных отмечено одновременное повышение уровня 3 маркеров (уровень эозинофилов ≥ 150 кл. / мкл, FeNO ≥ 20 ppb, общий IgE ≥ 30 МЕ / мл), у 40 (42 %) – 2 повышенных маркера Т2-воспаления. Наиболее частой комбинацией, выявленной у 27 (28 %) больных, явилось сочетание уровня эозинофилов ≥ 150 кл. / мкл и общего IgE ≥ 30 МЕ / мл. У 8 (8 %) пациентов ($p < 0,05$) отмечено одновременно повышение общего IgE ≥ 30 МЕ / мл и FeNO ≥ 20 ppb. Реже встречалось сочетание повышения FeNO ≥ 20 ppb и уровня эозинофилов ≥ 150 кл. / мкл, отмеченное у 5 (5 %) больных ($p < 0,01$) относительно уровня эозинофилов ≥ 150 кл. / мкл и общего IgE ≥ 30 МЕ / мл. Только 1 повышенный маркер (уровень эозинофилов ≥ 150 кл. / мкл и / или FeNO ≥ 20 ppb, или общий IgE ≥ 30 МЕ / мл) выявлен в 22 (23 %) случаях. Чаше других единственным маркером был общий IgE ≥ 30 МЕ / мл, который встретился у 15 (16 %) больных. Изолированное повышение уровня эозинофилов ≥ 150 кл. / мкл отмечено у 6 (6 %) пациентов ($p > 0,05$), а уровня FeNO ≥ 20 ppb – у 1 пациента ($p < 0,05$) по сравнению с частотой общего IgE ≥ 30 МЕ / мл. Не выявлено значимых различий между частотой комбинаций маркеров в зависимости от приема сГКС (см. рис. 2). У 69 (72 %) пациентов отмечено ≥ 2 повышенных маркеров Т2-воспаления дыхательных путей.

Обсуждение

Тяжелая БА гетерогенна и представлена несколькими различными фенотипами и эндотипами [4–8]. В практической работе встречается значительное число пациентов, которые в силу разных причин не включались в клинические исследования (курильщики без обратимой обструкции с сопутствующими заболеваниями и т. д.). В данной работе в условиях реальной практики оценивались уровни биомаркеров Т2-воспаления и определялась доля пациентов с тяжелой БА, которым может быть назначена биологическая терапия.

Характеристика обследованных по большинству показателей согласуется с данными национального и международных регистров [9–11]. Среди больных выявлена значительная часть активно курящих (26 %) что существенно выше, чем у пациентов в странах Европы (0–9,5) [10]. Отмечены более низкие показатели функции легких (медиана ОФВ₁ – 51 %_{долж.}) [9–11]. Возможно, последнее можно объяснить более высокой частотой курения, сочетанием БА с ХОБЛ (30 % больных), а также поздним назначением регулярной терапии у части пациентов.

Средняя суточная доза иГКС составила 1 323 мкг по БДП – ниже, чем в других странах [10, 11]. Частота ГЗ БА в выборке была ниже (16 %), чем в регистрах других стран (17–71 %) [10, 11]. Средняя суточная доза в расчете по преднизолону составила 12,8 мг и примерно соответствовала таковой у больных в европейских странах [10].

Биомаркеры при тяжелой БА используются для диагностики Т2-воспаления, предсказания эффективности иГКС и биологической терапии, прогнозирования риска обострений и снижения легочной функции. Диагностическими маркерами Т2-эндотипа являются общий IgE сыворотки крови, эозинофилия крови и мокроты, уровень FeNO [12–16].

В настоящем исследовании оценивались уровни маркеров не ранее чем через 30 дней после очередного тяжелого обострения в связи с тем, что они возвращаются к своим обычным значениям примерно через 1 мес. [17]. Биологическую терапию часть пациентов получали ранее, но она отменялась не менее чем за 1 год до включения в исследование и не оказала влияния на изучаемые показатели.

У обследованных больных уровень общего IgE (медиана) составил 164 МЕ / мл, а доля пациентов с общим IgE ≥ 30 МЕ / мл – 82 %. Медиана уровня эозинофилов составила 256 кл. / мкл, а доли пациентов с уровнем эозинофилов ≥ 150 и ≥ 300 кл. / мкл – 70 и 47 % соответственно. Эти результаты сопоставимы с данными российского и международных регистров [9–11].

Медиана FeNO 18 ppb и число пациентов с FeNO ≥ 25 ppb (39 %) и ≥ 50 ppb (18 %) были ниже, чем в российском и европейском регистрах [9–11], что, вероятно, связано с большей частотой активного курения и сопутствующей ХОБЛ у российских пациентов.

Обращает на себя внимание факт, что уровни исследованных маркеров (общий IgE, эозинофилы, FeNO) при сходной частоте курения и сопутствующей ХОБЛ не различались при ГЗ и ГНЗ тяжелой БА. Причины этого неясны. Возможно, это связано с локальным синтезом IgE, соотношением субпопуляций эозинофилов с отличающимися свойствами (воспалительные и резидентные) в дыхательных путях [18, 19]. Другой причиной может быть низкая комплаентность больных приему таблетированных ГКС, однако это маловероятно, т. к. прием этих препаратов подтверждался снижением уровня кортизола в сыворотке крови.

Следует отметить, что сохраняющиеся повышенными уровни эозинофилов, FeNO, несмотря на прием иГКС и сГКС, неоднократно были описаны ранее [20] и в числе прочих являлись критериями включения в некоторые клинические исследования по применению биологических препаратов у пациентов с ГЗ тяжелой БА.

У 93 % обследованных выявлен Т2-эндотип, что подтверждает его высокую частоту у больных тяжелой БА [1, 3, 8–11, 20–22]. Практически важно, что наиболее частыми диагностическими маркерами эндотипа являются клинически значимая гиперчувствительность к аллергенам и уровень эозинофилов крови ≥ 150 кл. / мкл. Интересно, что у 72 % обследованных оказались одновременно повышены несколько маркеров Т2-воспаления дыхательных путей (см. рис. 2). Вероятно, это обусловлено общностью механизмов регуляции продукции IgE (IL-4, -13), эозинофилов (IL-5, -4, -13) и синтеза FeNO (IL-4, -13) [23, 24].

Таблица 3
Показания к назначению биологических препаратов у больных бронхиальной астмой; n (%)
Table 3
Indications for biologic treatment in patients with asthma; n (%)

Препарат	Показания к применению [4]	Число пациентов, соответствующих критериям выбора
Омализумаб (анти-IgE)	Тяжелая аллергическая БА, которая не контролируется лечением, соответствующим ступени IV (GINA). Комментарии: наличие клинически значимой атопии с подтвержденной связью между экспозицией аллергенов и развитием симптомов / обострений БА; уровень общего IgE (30–1 500 МЕ / мл) и масса тела пациента находятся в рамках возможного режима дозирования; умеренная эозинофилия крови	48 (50)
Меполизумаб (анти-IL-5)	Тяжелая эозинофильная БА (число эозинофилов в периферической крови ≥ 150 кл. / мкл на момент начала терапии или ≥ 300 кл. / мкл, наблюдаемые в течение предыдущих 12 мес.) и обострения в анамнезе	44 (46)
Реслизумаб (анти-IL-5)	Тяжелая БА с эозинофильным типом воспаления (персистирующая эозинофилия крови ≥ 400 кл. / мкл)	31 (32)
Бенрализумаб (анти-IL-5-рецептор)	Тяжелая БА с эозинофильным фенотипом (уровень эозинофилов крови ≥ 300 кл. / мкл)	44 (46)
Дупилумаб (анти-IL-4 / IL-13-рецептор)	Эозинофильный фенотип БА (число эозинофилов в периферической крови ≥ 150 кл. / мкл) или гормонозависимая БА (независимо от числа эозинофилов в периферической крови)	71 (74)

Примечание: Ig – иммуноглобулин; IL – интерлейкин; БА – бронхиальная астма; GINA (Global Initiative for Asthma) – Глобальная инициатива по профилактике и лечению бронхиальной астмы.

На основании клинических данных и уровней маркеров Т2-эндотипа проанализированы показания для назначения биологических препаратов у обследованных пациентов (табл. 3) [4]. У 81 (84 %) обследованного пациента установлены предпосылки для назначения моноклональных антител. Любой из зарегистрированных препаратов биологической терапии мог быть назначен 13 (16 %) пациентам. Показания к назначению одного из 4 препаратов (меполизумаб, бенрализумаб, дупилумаб, омализумаб или реслизумаб) отмечены у 28 (35 %). В 1 (1,2 %) случае можно было выбирать из 3 препаратов (меполизумаб, бенрализумаб или дупилумаб), у 15 (19 %) – из 2 (омализумаб или дупилумаб). У 22 (27 %) больных выявлены показания для назначения только 1 препарата (у 10 пациентов – омализумаб, у 12 – дупилумаб). Таким образом, > 1 препарата в качестве стартового (перекрест показаний) могли бы получать 59 (61 %) больных тяжелой БА, что, вероятно, является отражением сочетания различных фенотипов. Известно, например, что частота одновременно выявляемой аллергической и эозинофильной БА может достигать 68 %, если ориентироваться на уровень эозинофилов ≥ 150 кл. / мкл [25].

По результатам наблюдательного когортного исследования IDEAL [22] с участием пациентов ($n = 670$) с тяжелой БА и перекрестом показаний из 6 стран (Австралия, Канада, Франция, Германия, Великобритания и США) показано, что 20 % больных могла быть назначена терапия меполизумабом, 5 % – реслизумабом и 31–41 % (в зависимости от содержания инструкции препарата в разных странах) – омализумабом. Среди больных, подходящих для лечения меполизумабом, примерно 1/3 могли получать и омализумаб; среди пациентов-кандидатов для лечения омализумабом от 35 до 73 % могли получать меполизумаб. Возможность назначения реслизумаба составила 18 % среди пациентов, подходящих для терапии меполизумабом, и 11–14 % – среди больных, у которых планировалось лечение омализумабом. Отмечено, что 65–76 % больных не соответствовали критериям назначения ни одного

из биологических препаратов. Вероятно, основные отличия от полученных результатов связаны с популяцией пациентов в исследовании IDEAL. У включенных в него больных отмечено меньше обострений за предшествующие 12 мес. (в среднем 1,2), более низкое содержание эозинофилов крови (в среднем 186 кл. / мкл), более высокие показатели функции легких (средний ОФВ₁ – 69 %_{долж.}) и лучший контроль над БА (средний показатель ACQ-5 – 2,08 балла).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что у значительного числа пациентов с тяжелой БА имеются показания для назначения нескольких биологических препаратов. Их выбор должен осуществляться на основании анализа особенностей клинической картины заболевания (возраст начала болезни, сопутствующие заболевания и др.) и уровня маркеров Т2-воспаления. Частота перекрестов последних, вероятно, является одним из объяснений возможности перевода пациентов с одного препарата на другой при отсутствии клинического эффекта стартовой терапии [26, 27]. Следует отметить, что маркеры воспаления в ряде случаев позволяют прогнозировать эффективность терапии. Так, FeNO позволяет выявить лиц, у которых будут эффективны ИГКС, терапия анти-IgE, анти-IL-4, -13. Он используется для мониторингирования течения БА и выявления пациентов с низкой приверженностью лечению [13, 14]. Показатели уровня эозинофилов крови помогают выделить больных с наилучшим ответом на анти-IL-5, -4, -13 и анти-IgE-терапию и мониторировать их состояние в ходе лечения биологическими препаратами [13].

Заключение

Таким образом, у подавляющего большинства (93 %) пациентов с тяжелой БА установлен Т2-эндотип заболевания, наиболее частыми маркерами наличия которого являются клинически значимая гиперчувствительность к аллергенам и уровень эозинофилов периферической крови ≥ 150 кл. / мкл. Концент-

рации и профиль повышенных биомаркеров у больных значительно не различались в зависимости от постоянного лечения таблетированными ГКС. Критериям назначения биологической терапии соответствовали 86 % пациентов с тяжелой БА. В 61 % случаев отмечен перекрест показаний для назначения разных препаратов. С целью выявления предикторов и наиболее эффективного и безопасного лечения каждого конкретного больного необходимы дальнейшие исследования и длительные наблюдения.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует. Исследование проводилось без участия спонсоров.

Conflict of interest

There is no conflict of interest. The study was performed without any sponsorship.

Литература

- Global Initiative for Asthma. Updated 2020. Available at: www.ginasthma.org [Accessed: June 20, 2020].
- Chung K.F., Wenzel S.E., Brozek J.L. et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur. Respir. J.* 2014; 43 (2): 343–373. DOI: 10.1183/09031936.00202013.
- de Carvalho-Pinto R.M., Cukier A., Angelini L. et al. Clinical characteristics and possible phenotypes of an adult severe asthma population. *Respir. Med.* 2012; 106 (1): 47–56. DOI: 10.1016/j.rmed.2011.08.013.
- Российское респираторное общество. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению бронхиальной астмы. Пересмотр 2019. Доступно на: <https://spulmo.ru> [Дата обращения: 20.06.20].
- Федосеев Г.Б., Успенская Е.П., Коровина О.В. Клинико-этиопатогенетические варианты бронхиальной астмы: диагностика и лечение. *Проблемы пульмонологии*. 1980; 8: 275.
- Haldar P., Pavord I.D., Shaw D.E. et al. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 178 (3): 218–224. DOI: 10.1164/rccm.200711-1754OC.
- Wenzel S. Severe asthma: from characteristics to phenotypes to endotypes. *Clin. Exp. Allergy*. 2012; 42 (5): 650–658. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2011.03929.x.
- Schleich F., Brusselle G., Louis R. et al. Heterogeneity of phenotypes in severe asthmatics. The Belgian Severe Asthma Registry (BSAR). *Respir. Med.* 2014; 108 (12): 1723–1732. DOI: 10.1016/j.rmed.2014.10.007.
- Nenasheva N., Belevsky A., Kravchenko N. et al. Preliminary analysis of the data of patients with severe bronchial asthma included in the Russian National Register of Severe Asthma (RSAR). *Eur. Respir. J.* 2019; 54 (Suppl. 63): PA4261. DOI: 10.1183/13993003.congress-2019.PA4261.
- van Bragt J.J.M.N., Adcock I.M., Bel E.H. et al. Characteristics and treatment regimens across ERS SHARP severe asthma registries. *Eur. Respir. J.* 2020; 55 (1): 1901163. DOI: 10.1183/13993003.01163-2019.
- Wang E., Wechsler M.E., Tran T.N. et al. Characterization of severe asthma worldwide. Data from the International Severe Asthma Registry. *Chest*. 2020; 157 (4): 790–804. DOI: 10.1016/j.chest.2019.10.053.
- Woodruff P.G., Modrek B., Choy D.F. et al. T-helper type 2-driven inflammation defines major subphenotypes of asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 180 (5): 388–395. DOI: 10.1164/rccm.200903-0392OC.
- Pavord I.D., Afzalnia S., Menzies-Gow A., Heaney L.G. The current and future role of biomarkers in type 2 cytokine-mediated asthma management. *Clin. Exp. Allergy*. 2017; 47 (2): 148–160. DOI: 10.1111/cea.12881.
- Dweik R.A., Boggs P.B., Erzurum S.C. et al. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FeNO) for clinical applications. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 184 (5): 602–615. DOI: 10.1164/rccm.9120-11ST.
- Malinovschi A., Janson C., Borres M., Alving K. Simultaneously increased fraction of exhaled nitric oxide levels and blood eosinophil counts relate to increased asthma morbidity. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016; 138 (5): 1301–1308.e2. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.01.044.
- Holguin F., Cardet J.C., Chung K.F. et al. Management of severe asthma: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline. *Eur. Respir. J.* 2020; 55 (1): 1900588. DOI: 10.1183/13993003.00588-2019.
- Busby J., Holweg C.T.J., Chai A. et al. Change in type-2 biomarkers and related cytokines with prednisolone in uncontrolled severe oral corticosteroid dependent asthmatics: an interventional open-label study. *Thorax*. 2019; 74 (8): 806–809. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2018-212709.
- Mesnil C., Raulier S., Paulissen G. et al. Lung-resident eosinophils represent a distinct regulatory eosinophil subset. *J. Clin. Invest.* 2016; 126 (9): 3279–3295. DOI: 10.1172/JCI85664.
- Januskevicius A., Jurkeviciute E., Janulaityte I. et al. Blood eosinophils subtypes and their survivability in asthma patients. *Cells*. 2020; 9 (5): 1248. DOI: 10.3390/cells9051248.
- Peters M.C., Kerr Sh., Dunican E.M. et al. Refractory airway type 2 inflammation in a large subgroup of asthmatic patients treated with inhaled corticosteroids. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2019; 143 (1): 104–113.e14. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.12.1009.
- Сергеева Г.Р., Емельянов А.В. Коровина О.В. и др. Тяжелая бронхиальная астма: характеристика пациентов в клинической практике. *Терапевтический архив*. 2015; (12): 26–31. DOI: 10.17116/terarkh2015871226-31.
- Albers F.C., Müllerová H., Gunsoy N.B. et al. Biologic treatment eligibility for real-world patients with severe asthma: the IDEAL study. *J. Asthma*. 2018; 55 (2): 152–160. DOI: 10.1080/02770903.2017.1322611.
- Wynn T.A. Type 2 cytokines: mechanisms and therapeutic strategies. *Nat. Rev. Immunol.* 2015; 15 (5): 271–282. DOI: 10.1038/nri3831.
- Agache I., Cojanu C., Laculiceanu A., Rogozia L. Critical points on the use of biologicals in allergic diseases and asthma. *Allergy Asthma Immunol. Res.* 2020; 12 (1): 24–41. DOI: 10.4168/aaair.2020.12.1.24.
- Tran T.N., Zeiger R.S., Peters S.P. et al. Overlap of atopic, eosinophilic, and TH2-high asthma phenotypes in a general population with current asthma. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2016; 116 (1): 37–42. DOI: 10.1016/j.anai.2015.10.027.
- Chapman K.R., Albers F.C., Chipps B. et al. The clinical benefit of mepolizumab replacing omalizumab in uncontrolled severe eosinophilic asthma. *Allergy*. 2019; 74 (9): 1716–1726. DOI: 10.1111/all.13850.
- Pérez de Llano L.A.P., Cosío B.G., Domingo C. et al. Efficacy and safety of reslizumab in patients with severe asthma with inadequate response to omalizumab: a multicenter, open-label pilot study. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2019; 7 (7): 2277–2283.e2. DOI: 10.1016/j.jaip.2019.01.017.

Поступила 29.06.20

References

1. Global Initiative for Asthma. Updated 2020. Available at: www.ginasthma.org [Accessed: June 20, 2020].
2. Chung K.F., Wenzel S.E., Brozek J.L. et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur. Respir. J.* 2014; 43 (2): 343–373. DOI: 10.1183/09031936.00202013.
3. de Carvalho-Pinto R.M., Cukier A., Angelini L. et al. Clinical characteristics and possible phenotypes of an adult severe asthma population. *Respir. Med.* 2012; 106 (1): 47–56. DOI: 10.1016/j.rmed.2011.08.013.
4. Russian Respiratory Society. Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of bronchial asthma. Updated 2019. Available at: <https://spulmo.ru> [Accessed: June 20, 2020] (in Russian).
5. Fedoseev G.B., Uspenskaya E.P., Korovina O.V. [Clinical and etiopathogenetic variants of bronchial asthma: diagnosis and treatment]. *Problemy pul'monologii*. 1980; 8: 275 (in Russian).
6. Haldar P., Pavord I.D., Shaw D.E. et al. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 178 (3): 218–224. DOI: 10.1164/rccm.200711-1754OC.
7. Wenzel S. Severe asthma: from characteristics to phenotypes to endotypes. *Clin. Exp. Allergy*. 2012; 42 (5): 650–658. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2011.03929.x.
8. Schleich F., Brusselle G., Louis R. et al. Heterogeneity of phenotypes in severe asthmatics. The Belgian Severe Asthma Registry (BSAR). *Respir. Med.* 2014; 108 (12): 1723–1732. DOI: 10.1016/j.rmed.2014.10.007.
9. Nenasheva N., Belevsky A., Kravchenko N. et al. Preliminary analysis of the data of patients with severe bronchial asthma included in the Russian National Register of Severe Asthma (RSAR). *Eur. Respir. J.* 2019; 54 (Suppl. 63): PA4261. DOI: 10.1183/13993003.congress-2019.PA4261.
10. van Bragt J.J.M.N., Adcock I.M., Bel E.H. et al. Characteristics and treatment regimens across ERS SHARP severe asthma registries. *Eur. Respir. J.* 2020; 55 (1): 1901163. DOI: 10.1183/13993003.01163-2019.
11. Wang E., Wechsler M.E., Tran T.N. et al. Characterization of severe asthma worldwide. Data from the International Severe Asthma Registry. *Chest*. 2020; 157 (4): 790–804. DOI: 10.1016/j.chest.2019.10.053.
12. Woodruff P.G., Modrek B., Choy D.F. et al. T-helper type 2-driven inflammation defines major subphenotypes of asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 180 (5): 388–395. DOI: 10.1164/rccm.200903-0392OC.
13. Pavord I.D., Afzalnia S., Menzies-Gow A., Heaney L.G. The current and future role of biomarkers in type 2 cytokine-mediated asthma management. *Clin. Exp. Allergy*. 2017; 47 (2): 148–160. DOI: 10.1111/cea.12881.
14. Dweik R.A., Boggs P.B., Erzurum S.C. et al. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FeNO) for clinical applications. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 184 (5): 602–615. DOI: 10.1164/rccm.9120-11ST.
15. Malinovschi A., Janson C., Borres M., Alving K. Simultaneously increased fraction of exhaled nitric oxide levels and blood eosinophil counts relate to increased asthma morbidity. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016; 138 (5): 1301–1308.e2. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.01.044.
16. Holguin F., Cardet J.C., Chung K.F. et al. Management of severe asthma: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline. *Eur. Respir. J.* 2020; 55 (1): 1900588. DOI: 10.1183/13993003.00588-2019.
17. Busby J., Holweg C.T.J., Chai A. et al. Change in type-2 biomarkers and related cytokines with prednisolone in uncontrolled severe oral corticosteroid dependent asthmatics: an interventional open-label study. *Thorax*. 2019; 74 (8): 806–809. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2018-212709.
18. Mesnil C., Raulier S., Paulissen G. et al. Lung-resident eosinophils represent a distinct regulatory eosinophil subset. *J. Clin. Invest.* 2016; 126 (9): 3279–3295. DOI: 10.1172/JCI85664.
19. Januskevicius A., Jurkeviciute E., Janulaityte I. et al. Blood eosinophils subtypes and their survivability in asthma patients. *Cells*. 2020; 9 (5): 1248. DOI: 10.3390/cells9051248.
20. Peters M.C., Kerr Sh., Dunican E.M. et al. Refractory airway type 2 inflammation in a large subgroup of asthmatic patients treated with inhaled corticosteroids. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2019; 143 (1): 104–113.e14. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.12.1009.
21. Sergeeva G.R., Emel'yanov A.V., Korovina O.V. et al. [Severe asthma: characteristics of patients in clinical practice]. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2015; (12): 26–31. DOI: 10.17116/terarkh2015871226-31 (in Russian).
22. Albers F.C., Müllerová H., Gunsoy N.B. et al. Biologic treatment eligibility for real-world patients with severe asthma: the IDEAL study. *J. Asthma*. 2018; 55 (2): 152–160. DOI: 10.1080/02770903.2017.1322611.
23. Wynn T.A. Type 2 cytokines: mechanisms and therapeutic strategies. *Nat. Rev. Immunol.* 2015; 15 (5): 271–282. DOI: 10.1038/nri3831.
24. Agache I., Cojanu C., Laculiceanu A., Rogozia L. Critical points on the use of biologicals in allergic diseases and asthma. *Allergy Asthma Immunol. Res.* 2020; 12 (1): 24–41. DOI: 10.4168/aaair.2020.12.1.24.
25. Tran T.N., Zeiger R.S., Peters S.P. et al. Overlap of atopic, eosinophilic, and TH2-high asthma phenotypes in a general population with current asthma. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2016; 116 (1): 37–42. DOI: 10.1016/j.anai.2015.10.027.
26. Chapman K.R., Albers F.C., Chipps B. et al. The clinical benefit of mepolizumab replacing omalizumab in uncontrolled severe eosinophilic asthma. *Allergy*. 2019; 74 (9): 1716–1726. DOI: 10.1111/all.13850.
27. Pérez de Llano L.A.P., Cosío B.G., Domingo C. et al. Efficacy and safety of reslizumab in patients with severe asthma with inadequate response to omalizumab: a multicenter, open-label pilot study. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2019; 7 (7): 2277–2283.e2. DOI: 10.1016/j.jaip.2019.01.017.

Received: June 29, 2020

Иммунологические кожные пробы при дифференциальной диагностике диссеминированных процессов в легких

Н.А. Стогова

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н.Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 394036, Воронеж, ул. Студенческая, 10

Информация об авторе

Стогова Наталья Аполлоновна — д. м. н., профессор кафедры фтизиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н.Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (473) 237-28-53; e-mail: stogova.51@mail.ru

Резюме

Заболевания, рентгенологически проявляющиеся синдромом легочной диссеминации, являются одной из наиболее сложных дифференциально-диагностических проблем пульмонологии и фтизиатрии. Данные литературы об эффективности использования нового внутрикожного теста с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР) Диаскинтест® при диссеминированных процессах в легких единичны и противоречивы. **Целью** исследования явилось изучение диагностических возможностей внутрикожного теста с АТР при диссеминированных процессах в легких различной этиологии. **Материалы и методы.** По данным сравнительного анализа архивных материалов пациентов ($n = 204$: 85 (41,67 %) женщин, 119 (58,33 %) мужчин; возраст — 19–87 лет) с диссеминированными процессами в легких различной этиологии, поступивших в диагностические отделения Казенного учреждения здравоохранения Воронежской области «Воронежский областной клинический противотуберкулезный диспансер им Н.С.Похвисневой» (2011–2019), изучены данные иммунологического обследования с помощью внутрикожных проб Манту с 2 ТЕ очищенным туберкулином в модификации Линниковой (ППД-Л) и АТР. **Результаты.** Установлено, что при диссеминированных туберкулезных процессах в легких доля лиц, положительно реагирующих на пробу Манту, была больше только по сравнению с таковой при саркоидозе ($p < 0,01$) без существенных различий с результатами, полученными у больных других групп ($p > 0,05$). В то же время доля пациентов, положительно реагирующих на пробу с АТР, при туберкулезе была больше таковой при пневмонии и саркоидозе ($p < 0,01$) и в некоторой степени — опухолевых процессах. Отмечено также, что доля здоровых лиц с положительной реакцией на АТР по сравнению с таковой при проведении пробы Манту была меньше ($p < 0,01$). При активном диссеминированном туберкулезе легких отмечены гиперергические реакции (11,9 %) на пробу с АТР, не наблюдавшиеся при пробе Манту. При неспецифических процессах в легких на пробу с АТР реже выявлялись положительные, но чаще — отрицательные реакции ($p < 0,05$) по сравнению с таковыми на пробу Манту с 2 ТЕ. **Заключение.** Полученные данные свидетельствуют о целесообразности использования пробы с АТР в дифференциальной диагностике туберкулеза и неспецифических заболеваний легких у взрослых пациентов при рентгенологическом синдроме диссеминации.

Ключевые слова: диагностика, диссеминированные процессы в легких, кожный тест с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (Диаскинтест®).

Для цитирования: Стогова Н.А. Иммунологические кожные пробы при дифференциальной диагностике диссеминированных процессов в легких. *Пульмонология*. 2020; 30 (4): 446–452. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-4-446-452

Immunological skin tests in differential diagnostics disseminated processes in the lungs

Natal'ya A. Stogova

N.N.Burdenko Voronezh State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Studencheskaya 10, Voronezh, 394622, Russia

Author information

Natal'ya A. Stogova, Doctor of Medicine; professor, Department of Phthisiology, N.N.Burdenko Voronezh State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (473) 237-28-53; e-mail: stogova.51@mail.ru

Abstract

Diseases that manifest as X-ray syndrome of pulmonary dissemination are one of the most complex differential diagnostic problems in pulmonology and Phthisiology. Literature data on the effectiveness of using a new intradermal test with tuberculosis recombinant allergen (ATR, Diaskintest®) for disseminated processes in the lungs are single and contradictory. **The aim.** To study the diagnostic capabilities of intradermal test with tuberculosis recombinant allergen in disseminated lung processes of various etiologies. **Methods.** The analysis of archival materials of 204 patients with disseminated lung processes of various etiologies who were admitted to diagnostic departments of the N.S.Pokhvisneva Voronezh regional anti-tuberculosis dispensary in 2011 – 2019 was carried out. There were 85 (41.67%) women and 119 (58.33%) men aged 19 to 87 years. The data of immunological examination of patients using intradermal Mantoux samples with 2 TE PPD-L and with ATR were studied, and their comparative analysis was performed. **Results.** In disseminated pulmonary processes in tuberculosis, the proportion of individuals who respond positively to the Mantoux test was greater only in comparison with the group of people with sarcoidosis ($p < 0.01$) and did not significantly differ from the results in other groups of patients ($p > 0.05$). At the same time, the proportion of people who respond positively to a test with ATR in tuberculosis was greater than in patients with pneumonia, sarcoidosis ($p < 0.01$) and, to some extent, with a tumor. In healthy individuals, a lower proportion of positive reactions to ATR was established compared to the Mantoux test ($p < 0.01$). With active disseminated pulmonary tuberculosis, a hyperergic reaction (11.9%) was observed in the sample with ATR, which was not observed with the Mantoux test. In non-specific processes in the lungs, less often than negative

reactions ($p < 0.05$) were detected on the sample with ATR less often than on the Mantoux test with 2 TE. **Conclusion.** The ATR sample compared to the Mantoux test indicates that it is appropriate to use it in the differential diagnosis of tuberculosis and non-specific lung diseases in adult patients with radiological dissemination syndrome.

Key words: diagnostics, disseminated processes in the lungs, test with recombinant tuberculosis allergen (Diaskintest®).

For citation: Stogova N.A. Immunological skin tests in differential diagnostics disseminated processes in the lungs. *Pul'monologiya*. 2020; 30 (4): 446–452 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-4-446-452

Своевременная диагностика туберкулеза является одной из ключевых задач глобальных программ борьбы с туберкулезом [1]. Заболевания, проявляющиеся рентгенологическим синдромом легочной диссеминации, представляют собой одну из наиболее сложных дифференциально-диагностических проблем в пульмонологии и фтизиатрии, которая характеризуется ошибочной интерпретацией выявляемых на рентгенограммах двусторонних изменений в 80 % случаев [2]. У 60,4 % больных диагноз диссеминированный туберкулез легких (ДТЛ) устанавливается в сроки > 1 мес. с момента выявления рентгенологического синдрома диссеминации, у 42,4 % его распознавание является несвоевременным, т. е. выявляются деструкция в легких и бактериовыделение с мокротой [3], нередко – посмертно [4]. В последние годы ДТЛ часто стал встречаться у больных, получающих препараты группы ингибиторов фактора некроза опухоли- α [5, 6], а также инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), который явился основной причиной их смерти [7, 8]. Так, по данным анализа патологоанатомических исследований, проведенных у умерших ВИЧ-инфицированных пациентов ($n = 3\,237$), показано, что туберкулез явился причиной смерти в 37,2 % случаев, 87,9 % из них – ДТЛ [4]. Сложность диагностики диссеминированных процессов объясняется сходством клинических и рентгенологических признаков, трудностью получения материала для гистологической верификации диагноза, малой информативностью туберкулиновых проб и микроскопического метода выявления микобактерий туберкулеза (МБТ), используемых в учреждениях общей лечебной сети [9–11]. В ряде случаев встречаются атипичные клинические проявления ДТЛ, маскирующие этиологическую сущность заболевания [12–15]. Наиболее часто ДТЛ первоначально трактуется как саркоидоз [16] и канцероматоз [17]. В ряде случаев ошибки при диагностике ДТЛ приводят к генерализации процесса и летальному исходу [18].

В последние годы для иммунологической и дифференциальной диагностики туберкулеза в России внедрен внутрикожный тест с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР) – Диаскинтест®, показавший высокую специфичность при туберкулезе [19–21]. Данные литературы об эффективности его использования при диссеминированных процессах в легких единичны [3, 22].

Целью исследования явилось изучение диагностических возможностей внутрикожного теста с АТР при диссеминированных процессах в легких различной этиологии.

Материалы и методы

Проведен анализ архивных данных пациентов ($n = 204$: 85 (41,67 %) женщин, 119 (58,33 %) мужчин; возраст – 19–87 лет; 162 (79,41 %) – городские жители, 42 (20,59 %) – сельские) с диссеминированными процессами в легких различной этиологии, взятых методом простой случайной выборки. Больные поступили в диагностические отделения Казенного учреждения здравоохранения Воронежской области «Воронежский областной клинический противотуберкулезный диспансер им. Н.С.Похвисневой» в 2011–2019 гг. Дизайн исследования – ретроспективное когортное. В исследование не включались больные с милиарным и хроническим ДТЛ. По истории болезни изучены данные иммунологического обследования больных с помощью внутрикожных проб Манту с 2 ТЕ очищенным туберкулином в модификации Линниковой (ППД-Л) и АТР, проведен их сравнительный анализ. Пробы с туберкулином и АТР производились в течение первых 7 дней от поступления больных в стационар. У всех пациентов проводилось стандартное клиничко-рентгенологическое и микробиологическое обследование с использованием при необходимости пункционной биопсии париеальной плевры ($n = 10$), компьютерной томографии, фибробронхоскопии, фиброгастроскопии, ультразвукового исследования грудной клетки, почек и органов брюшной клетки; выполнялся также анализ данных внутрикожных иммунологических тестов у здоровых добровольцев ($n = 124$) в возрасте 22–68 лет. Всем обследуемым одновременно выполнялись на разных руках проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л и Диаскинтест® (внутрикожное введение 0,2 мкг в 0,1 мл). Оценка реакций на пробу Манту проводилась согласно Приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 21.03.03 № 109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации», на Диаскинтест® – согласно Приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации и социального развития Российской Федерации № 855 от 29.10.09 «О внесении изменения в приложение № 4» и Приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 21.03.03 № 109 (Приложение № 2 к Инструкции по применению туберкулиновых проб «Рекомендации по применению аллергена туберкулезного рекомбинантного в стандартном разведении»).

По этиологии патологического процесса в легких выделены 5 групп пациентов: 1-ю группу составили 42 (20,59 %) больных ДТЛ (у 27 из них – в фазе распада, у 7 – в сочетании с экссудативным плевритом,

у 1 – в сочетании с инфильтративно-язвенным туберкулезом нёбной миндалины). Средний возраст больных составил $48,31 \pm 2,67$ года (медиана (*Me*) – 44,50; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) – 42,93–53,69). Туберкулез выявлен впервые у 39 (92,86 %) и являлся рецидивом у 3 (7,14 %) больных. МБТ или ДНК МБТ в мокроте или плевральном экссудате обнаружены у 32 (76,19 %), при этом в мокроте МБТ выявлены методом посева на твердые и жидкие питательные среды ($n = 31$), ДНК МБТ – методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) ($n = 23$). МБТ в плевральном экссудате обнаружены у 2, ДНК МБТ методом ПЦР – еще у 2 больных. Кроме того, обнаружены эпителиоидные гигантоклеточные гранулемы с казеозным некрозом в биоптатах легочной ткани ($n = 3$) и нёбной миндалины ($n = 1$). В целом диагноз туберкулез верифицирован микробиологическими методами путем обнаружения МБТ или ДНК МБТ в мокроте или плевральном экссудате, а также гистологическим методом (обнаружение эпителиоидной гигантоклеточной гранулемы) у 36 (85,71 %) пациентов. Из 32 больных с наличием выделенных из мокроты или плеврального экссудата МБТ или ДНК МБТ первичная лекарственная устойчивость возбудителя установлена у 14 (43,75 %), в т. ч. к изониазиду ($n = 3$), стрептомицину ($n = 1$), рифампицину ($n = 1$), одновременно к изониазиду и стрептомицину ($n = 4$), изониазиду и рифампицину (множественная лекарственная устойчивость) ($n = 4$), изониазиду, рифампицину, стрептомицину, этамбутолу, протионамиду и офлоксацину ($n = 1$).

Во 2-ю группу включены 52 (25,49 %) пациента с двусторонней пневмонией, проявляющейся синдромом диссеминации в легких при рентгенографии, в т. ч. у 9 (17,31 %) больных при пневмонии обнаружена деструкция легочной ткани, у 16 (30,77 %) – в сочетании с экссудативным плевритом, в т. ч. двусторонним ($n = 9$). Средний возраст больных составил $50,12 \pm 2,52$ года (*Me* – 49,00; 95%-ный ДИ – 45,06–55,17).

В 3-ю группу включены 33 (16,18 %) больных с опухолевым процессом в легких, в т. ч. канцероматоз как метастатический процесс установлен у 32 (96,97 %) пациентов, бронхиолоальвеолярный рак легких – у 1 (3,03 %). Средний возраст больных составил $64,85 \pm 1,77$ года (*Me* – 64,85; 95%-ный ДИ – 61,24– 68,46). Чаще всего метастазы наблюдались при раке легких – у 15 (46,88 %) из 32 больных; центральный рак диагностирован у 7, периферический – у 8 больных. Метастазы рака из желудка определены у 3, молочной железы – у 3, кишечника – у 2, почки – у 1, тканей глаза – у 1, матки – у 1, гортани – у 1, щитовидной железы – у 1 больного; у 4 пациентов первичный источник метастазирования в легкие не установлен. Все пациенты были переведены для дальнейшего обследования и лечения в онкологический диспансер. Диагноз рак верифицирован гистологическим методом у 17 (51,52 %) из 33 больных; опухолевая ткань была обнаружена ранее в операционном материале опухоли первичной локализа-

ции ($n = 8$) и при биопсиях патологически измененных тканей ($n = 9$), в т. ч. биопсии слизистой бронха ($n = 3$), пункционной биопсии париетальной плевры ($n = 3$), биопсии слизистой желудка ($n = 3$). Опухолевые клетки при цитологическом исследовании плеврального экссудата обнаружены в 2 случаях. Плоскоклеточный рак установлен у 3 (27,27 %), аденокарцинома – у 8 (72,73 %) из 11 больных с впервые установленным диагнозом рак. У остальных пациентов диагноз опухолевого процесса в легких установлен на основании характерных рентгенологических данных, наличия метастазов в другие органы (печень, позвоночник, надпочечник) и отрицательной клинко-рентгенологической динамики процесса.

В 4-ю группу включен 61 (29,90 %) пациент с саркоидозом. Саркоидоз легких установлен у 6 (9,84 %), саркоидоз легких и внутригрудных лимфатических узлов – у 55 (90,16 %) больных. Средний возраст больных составил $42,52 \pm 1,88$ года (*Me* – 44,00; 95%-ный ДИ – 38,77–46,28).

В 5-ю группу включены 16 (7,84 %) пациентов с такими редкими заболеваниями, как идиопатический фиброзирующий альвеолит ($n = 7$), септические эмболии ($n = 4$), пневмокониозы ($n = 3$), неспецифический фиброз легких ($n = 1$) и бронхоэктатическая болезнь ($n = 1$). Средний возраст больных составил $51,38 \pm 4,03$ года (*Me* – 49,00; 95%-ный ДИ – 42,79–59,96).

Статистическая обработка материала проводилась с помощью программы *Microsoft Office Excel 2010* и *Statistica 10*. Для сравнения различий данных в 2 группах использовался критерий соответствия Пирсона χ^2 , для сравнения средних величин – критерий Стьюдента. Статистически значимым считалось значение $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Характеристика реакций и средний размер инфильтрата на внутрикожные иммунологические пробы у обследуемых лиц представлены в табл. 1.

По результатам анализа внутрикожных проб при ДТЛ установлено преобладание положительных реакций как при пробе Манту (66,67 %), так и АТР (52,38 %) при отсутствии статистически достоверной разницы. При введении туберкулина не отмечено гиперергических реакций, в то время как на АТР таковые регистрировались у 11,90 % больных. Установлена высокая доля отрицательных реакций (отрицательная анергия) при ДТЛ как при пробе Манту (26,19 %), так и АТР (45,24 %), что, вероятно, обусловлено значительным угнетением клеточного иммунитета, характерного для больных ДТЛ.

По результатам сравнительного анализа реакций на внутрикожные пробы у больных ДТЛ (1-я группа) и здоровых лиц установлено, что в настоящее время целесообразно использовать пробу Манту с 2 ТЕ для диагностики туберкулеза у взрослых вследствие высокого уровня инфицированности населения МБТ. По данным табл. 1 показано, что по сравне-

Таблица 1
Результаты внутрикожных проб с очищенным туберкулином в модификации Линниковой
и аллергеном туберкулезным рекомбинантным; n (%)
Table 1
Results of intradermal tests with purified tuberculin modified by Linnikova
and recombinant tuberculosis allergen; n (%)

Группа больных	Проба	Результаты внутрикожных проб с туберкулином ППД-Л и АТР							
		положительный			сомнитель- ный	отрицатель- ный	инфильтрат*, мм	95%-ный ДИ	медиана
		нормергический	гиперергический	всего					
1-я (n = 42)									
ДТЛ	Манту	28 (66,67)	0	28 (66,67)	3 (7,14)	11 (26,19)	7,93 ± 0,92	6,08–9,78	8,00
	АТР	17 (40,48)	5 (11,90)	22 (52,38)	1 (2,38)	19 (45,24)	6,07 ± 1,06	3,94–8,21	5,50
2-я (n = 52)									
Пневмония	Манту	25 (48,07)	2 (3,85)	27 (51,92)	3 (5,77)	22 (42,31)	5,87 ± 0,84	4,19–7,54	5,00
	АТР	5 (9,62)	3 (5,77)	8 (15,39)	1 (1,92)	43 (82,69)	1,69 ± 0,60	0,49–2,89	0
3-я (n = 33)									
Злокачественные опухоли	Манту	16 (48,48)	0	16 (48,48)	5 (15,15)	12 (36,37)	5,42 ± 0,92	3,55–7,29	4,00
	АТР	7 (21,21)	3 (9,09)	10 (30,30)	0	23 (69,70)	3,36 ± 1,03	1,27–5,46	0
4-я (n = 61)									
Саркоидоз	Манту	15 (24,59)	0	15 (24,59)	6 (9,84)	40 (65,57)	2,57 ± 0,57	1,43–3,72	0
	АТР	4 (6,56)	0	4 (6,56)	0	57 (93,44)	0,57 ± 0,31	0,04–1,19	0
5-я (n = 16)									
Прочие заболевания легких	Манту	9 (56,25)	0	9 (56,25)	0	7 (43,75)	5,50 ± 1,34	2,65–8,35	7,00
	АТР	2 (12,50)	3 (18,75)	5 (31,25)	0	11 (68,75)	4,19 ± 1,73	0,51–7,87	0
Здоровые лица (n = 124)	Манту	101 (81,45)	1 (0,81)	102 (82,26)	10 (8,06)	12 (9,68)	10,83 ± 0,52	9,81–11,85	12,00
	АТР	6 (4,84)	5 (4,03)	11 (8,87)	1 (0,81)	112 (90,32)	1,14 ± 0,37	0,42–1,86	0

Примечание: ДТЛ – диссеминированный туберкулез легких; АТР – аллерген туберкулезный рекомбинантный; ППД-Л – очищенный туберкулин в модификации Линниковой; * – средний размер инфильтрата.

нию с высокой долей положительных реакций на пробу Манту в группе здоровых лиц (82,26 %) при всех диссеминированных процессах в легких наблюдается угнетение туберкулиновой чувствительности, что следует учитывать при дифференциальной диагностике заболеваний у лиц с рентгенологическим синдромом диссеминации. Так, доля лиц, положительно реагирующих на пробу Манту, среди здоровых была больше, чем при туберкулезе ($\chi^2 = 6,37$; $p < 0,05$), пневмонии ($\chi^2 = 17,22$; $p < 0,01$), опухолевых процессах ($\chi^2 = 15,92$; $p < 0,01$), саркоидозе ($\chi^2 = 58,49$; $p < 0,01$) и прочих заболеваниях легких с синдромом диссеминации ($\chi^2 = 5,83$; $p < 0,05$).

При сравнительном анализе реакций на пробу с АТР оказалось, что доля лиц, положительно реагирующих на пробу с АТР, среди здоровых была значительно меньше, чем в группах больных туберкулезом ($\chi^2 = 24,14$; $p < 0,01$), лиц с опухолевым процессом ($\chi^2 = 10,33$; $p < 0,05$) и прочими заболеваниями ($\chi^2 = 7,01$; $p < 0,05$). Различия долей положительных реакций на АТР у здоровых людей и в группах больных пневмонией ($\chi^2 = 1,61$; $p > 0,05$) и саркоидозом ($\chi^2 = 0,29$; $p > 0,05$) были незначительными. Кроме того, установлено, что при туберкулезе гиперергические реакции на АТР наблюдаются значительно чаще, чем у здоровых лиц ($\chi^2 = 11,09$; $p < 0,01$). Таким образом, в связи с тем, что доля положительных реакций на АТР у здоровых лиц по сравнению с пробой Манту ($\chi^2 = 134,62$; $p < 0,01$) была меньшей, сделан вывод о том, что кожная проба с АТР может быть успешно использована при

диагностике туберкулеза у взрослых в условиях учреждений общей лечебной сети. Однако следует учитывать, что у больных ДТЛ могут наблюдаться отрицательные реакции как на туберкулин, так и на АТР, наличие которых не исключает диагноз туберкулеза.

При сравнении информативности кожных иммунологических тестов в группах лиц с различной патологией (1–5-я группы) установлено, что при туберкулезе доля лиц, положительно реагирующих на пробу Манту, была больше только по сравнению с группой больных саркоидозом ($\chi^2 = 18,11$; $p < 0,01$) без существенных различий результатов в группах пациентов с пневмонией ($\chi^2 = 2,08$; $p > 0,05$), опухолевыми процессами ($\chi^2 = 2,52$; $p > 0,05$) и прочими заболеваниями ($\chi^2 = 0,54$; $p > 0,05$). В то же время доля лиц, положительно реагирующих на пробу с АТР, при туберкулезе была больше по сравнению с таковой при пневмонии ($\chi^2 = 14,64$; $p < 0,01$), саркоидозе ($\chi^2 = 27,68$; $p < 0,01$) и в некоторой степени – при опухолевых процессах ($\chi^2 = 2,52$; $p = 0,055$). Таким образом, информативность пробы с АТР оказалась выше таковой при пробе Манту для дифференциальной диагностики туберкулеза с рядом неспецифических диссеминированных процессов в легких.

По результатам анализа реакции на кожные пробы (инфильтрат средних размеров) (см. табл. 1) показано, что при ДТЛ размер инфильтрата на пробу Манту был даже меньше ($t = 2,74$; $p < 0,05$), чем у здоровых, а на пробу с АТР – значительно больше

Таблица 2
Результаты иммунологических проб ($n = 193$) при диссеминированном туберкулезе легких и неспецифических заболеваниях легких; n (%)
Table 2
Results of immunological tests ($n = 193$) for tuberculosis and non-specific lung diseases; n (%)

Группа больных	Внутрикожная проба	Результаты внутрикожных проб							
		положительный			сомнительный	отрицательный			
		нормергический	гиперергический	всего					
1-я ($n = 42$)									
ДТЛ	Манту	28 (66,67)	0	28 (66,67)	3 (7,14)	11 (26,19)			
	АТР	17 (40,48)	5 (11,90)	22 (52,38)	1 (2,38)	19 (45,24)			
2-я ($n = 162$)									
Неспецифические процессы в легких (пневмония, опухоль, саркоидоз и т. п.)	Манту	65 (40,12)	2 (1,24)	67 (41,36)	14 (8,64)	81 (50,00)			
	АТР	18 (11,11)	9 (5,56)	27 (16,67)	1 (0,62)	134 (82,71)			
Достоверность различий по пробам группам:		χ^2	p	χ^2	p	χ^2	p	χ^2	p
• Манту		9,47	< 0,01	0,52	> 0,05	8,59	< 0,01	0,10	> 0,05
• АТР		20,24	< 0,01	2,10	> 0,05	23,31	< 0,01	1,07	> 0,05

Примечание: ДТЛ – диссеминированный туберкулез легких; ППД-Л – очищенный туберкулин в модификации Линникова; АТР – аллерген туберкулезный рекомбинантный.

($t = 4,40$; $p < 0,01$), что позволяет использовать этот тест при диагностике туберкулеза у взрослых. При сравнении инфильтрата средних размеров на пробу Манту при ДТЛ и другой неспецифической патологии легких показано, что при туберкулезе они существенно не отличались от таковых при пневмонии ($t = 1,65$; $p > 0,05$), злокачественных опухолях ($t = 1,93$; $p > 0,05$) и прочих редких заболеваниях ($t = 1,49$; $p > 0,05$) и были более выражены только по сравнению с группой больных саркоидозом ($t = 4,96$; $p < 0,01$). При использовании пробы с АТР средний размер инфильтрата у больных ДТЛ был больше, чем при пневмонии ($t = 3,59$; $p < 0,01$) и саркоидозе ($t = 5,00$; $p < 0,01$), что может учитываться при дифференциальной диагностике диссеминированных процессов в легких. При этом средний размер инфильтрата существенно не отличался от такового при злокачественных опухолях ($t = 1,83$; $p > 0,05$) и прочих заболеваниях ($t = 0,93$; $p > 0,05$).

Проведено сравнение результатов внутрикожных проб при активном ДТЛ и всех вместе взятых нетуберкулезных заболеваниях легких (табл. 2). Показано, что при активном ДТЛ (1-я группа) на пробу с АТР реже, чем на пробу Манту с 2 ТЕ, выявлялись положительные нормергические ($\chi^2 = 5,791$; $p < 0,05$) реакции, а также отмечались гиперергические реакции, которые не наблюдались при пробе Манту. При неспецифических процессах в легких (2-я группа) на пробу с АТР реже, чем на пробу Манту с 2 ТЕ, выявлялись положительные ($\chi^2 = 35,780$; $p < 0,05$) и чаще ($\chi^2 = 38,836$; $p < 0,05$) – отрицательные реакции.

По данным анализа положительных реакций на внутрикожные пробы при активном туберкулезе и отрицательных и сомнительных реакций при нетуберкулезных заболеваниях показано, что проба Манту при активном ДТЛ является положительной в 66,67 % случаев, проба с АТР несколько ниже – 52,38 % ($\chi^2 = 1,779$; $p > 0,05$). Реакция на пробу Манту была отрицательной или сомнительной у 95 (58,64 %) пациентов, на пробу с АТР – у 135

(83,33 %) из 162 пациентов с такими неспецифическими заболеваниями легких, как пневмония, опухоли, саркоидоз и прочими более редкими заболеваниями ($\chi^2 = 23,978$; $p < 0,01$). Таким образом, простота выполнения и оценки результатов применения пробы с АТР может оказать существенную помощь в процессе дифференциальной диагностики диссеминированных процессов легких в условиях учреждений общей лечебной сети.

Заключение

Таким образом, продемонстрировано, что при ДТЛ доля лиц, положительно реагирующих на пробу Манту, была больше только по сравнению с больными саркоидозом ($p < 0,01$) и не имела существенных различий с результатами, полученными у пациентов других групп ($p > 0,05$). В то же время доля лиц, положительно реагирующих на пробу с АТР, при туберкулезе была больше по сравнению с таковой больных пневмонией, саркоидозом ($p < 0,01$) и, в некоторой степени, при опухолевых процессах. Доля здоровых лиц с положительной реакцией на АТР по сравнению с пробой Манту ($p < 0,01$) была меньшей. При активном ДТЛ на пробу с АТР отмечались гиперергические реакции (11,9 %), которые не наблюдались при пробе Манту. При неспецифических процессах в легких на пробу с АТР реже, чем на пробу Манту с 2 ТЕ, выявлялись положительные и чаще – отрицательные реакции ($p < 0,05$).

Полученные данные свидетельствуют о целесообразности использования пробы с АТР при дифференциальной диагностике туберкулеза и неспецифических заболеваний легких у взрослых пациентов с рентгенологически установленным синдромом диссеминации.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

Conflict of interest

There is no conflict of interest.

Литература

- World Health Organization. IRIS. Licence CC BY-NC-SA 3.0 IGO. 2018. Available at: <http://apps.who.int/iris> [Accessed: January 02, 2020].
- Илькович М.М., ред. Диссеминированные заболевания легких. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011.
- Салина Т.Ю., Морозова Т.И., Балашов Д.В. Трудности дифференциальной диагностики диссеминированных поражений легких в условиях противотуберкулезного диспансера и пути их решения. *Туберкулез и болезни легких*. 2013; 90 (12): 50–54.
- Gupta R.K., Lucas S.B., Fielding K.L., Lawn S.D. Prevalence of tuberculosis in post-mortem studies of HIV-infected adults and children in resource-limited settings: a systematic review and meta-analysis. *AIDS*. 2015; 29 (15): 1987–2002. DOI: 10.1097/QAD.0000000000000802.
- Cortez de Almeida R.F., Cortez Cardoso Penha R., do Nascimento Barbosa L. Two cases of disseminated tuberculosis after negative screening before adalimumab treatment for immune-mediated inflammatory diseases. *JAAD Case Rep*. 2019; 5 (11): 1002–1005. DOI: 10.1016/j.jidcr.2019.09.008.
- Ikuta K., Ota Y., Kuroki S. et al. Development of disseminated tuberculosis with intestinal involvement due to adalimumab administration despite latent tuberculosis treatment. *Intern. Med*. 2020; 59 (6): 849–853. DOI: 10.2169/internalmedicine.3295-19.
- Abdi-Liae Z., Moradnejad P., Alijani N. et al. Disseminated tuberculosis in an AIDS/HIV-infected patient. *Acta Med. Iran*. 2013; 51 (8): 587–589.
- Corleis B., Bucsan A.N., Deruaz M. et al. HIV-1 and SIV infection are associated with early loss of lung interstitial CD4⁺ T cells and dissemination of pulmonary tuberculosis. *Cell Rep*. 2019; 26 (6): 1409–1418. DOI: 10.1016/j.celrep.2019.01.021.
- Аверьянов А.В., Лесняк В.Н., Коган Е.А. Редкие заболевания легких: диагностика и лечение. М.: Медицинское информационное агентство; 2016.
- Лепшина С.М., Миндрул М.А., Мирошниченко Д.С. и др. Сложности диагностики диссеминированных заболеваний легких. *Университетская клиника*. 2016; 12 (3): 60–63.
- Sharma S.K., Mohan A., Sharma A. Challenges in the diagnosis & treatment of miliary tuberculosis. *Indian J. Med. Res*. 2012; 135 (5): 703–730.
- Li J.C.H., Fong W., Wijaya L., Leung Y.Y. Disseminated tuberculosis masquerading as a presentation of systemic lupus erythematosus. *Int. J. Rheum. Dis*. 2018; 21 (1): 352–355. DOI: 10.1111/1756-185X.13195.
- Elzein F., Elzein A., Mohammed N., Alswailem R. Miliary tuberculosis mimicking systemic lupus erythematosus flare. *Respir. Med. Case Rep*. 2018; 25: 216–219. DOI: 10.1016/j.rmcr.2018.09.005.
- Dev N., Bhowmick M., Chaudhary S., Kant J. Tuberculous encephalopathy without meningitis: A rare manifestation of disseminated tuberculosis. *Int. J. Mycobacteriol*. 2019; 8 (4): 406–408. DOI: 10.4103/ijmy.ijmy_131_19.
- Mondoni M., Centola M., Viganò O. et al. Chest pain and a left parasternal soft tissue swelling in an immunocompetent refugee with disseminated tuberculosis. *Int. J. Infect. Dis*. 2020; 90: 116–118. DOI: 10.1016/j.ijid.2019.10.033.
- Hansen K.C., Jensen-Fangel S., Hønge B.L. Contribution to differential diagnosis of sarcoidosis and disseminated tuberculosis. *BMJ Case Rep*. 2019; 12 (11): e230652. DOI: 10.1136/bcr-2019-230652.
- Voit F.M., Abdelhafez M., Rothe K. et al. [Disseminated tuberculosis mimicking metastatic gastric cancer – a case report]. *Z. Gastroenterol*. 2019; 57 (12): 1487–1492. DOI: 10.1055/a-1030-4781 (in German).
- Barbosa O.A., Teles F.M., Maia A.C.C. et al. Disseminated hematogenous tuberculosis in puerperium-case report. *Oxf. Med. Case Reports*. 2019; 2019 (11): 479–481. DOI: 10.1093/omcr/omz116.
- Аксенова В.А., Барышников Л.А., Клевно Н.И., Кудлай Д.А. Скрининг детей и подростков на туберкулезную инфекцию в России – прошлое, настоящее, будущее. *Туберкулез и болезни легких*. 2019; 97 (9): 59–67. DOI: 10.21292/2075-1230-2019-97-9-59-67.
- Старшинова А.А., Кудлай Д.А., Довгало И.Ф. и др. Эффективность применения новых методов иммунодиагностики туберкулезной инфекции в Российской Федерации. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н.Сперанского*. 2019; 98 (4): 229–235.
- Слогоцкая Л.В., Синицын М.В., Кудлай Д.А. Возможности иммунологических тестов в диагностике латентной туберкулезной инфекции и туберкулеза. *Туберкулез и болезни легких*. 2019; 97 (11): 46–58.
- Slogotskaya L.V., Litvinov V., Kudlay D.A. et al. New skin test with recombinant protein CFP10-ESAT6 in patients (children and adults) with tuberculosis, non-tuberculosis disease and latent TB infection. *Eur. Respir. J*. 2012; 40 (Suppl. 56): P416.

Поступила 23.06.20

References

- World Health Organization. IRIS. Licence CC BY-NC-SA 3.0 IGO. 2018. Available at: <http://apps.who.int/iris> [Accessed: January 02, 2020].
- Il'kovich M.M., ed. [Disseminated Lung Diseases]. Moscow: GEOTAR-Media; 2011 (in Russian).
- Salina T.Yu., Morozova T.I., Balashov D.V. [Difficulties of differential diagnosis of disseminated lung lesions in an anti-tubercular dispensary and ways to solve them]. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2013; 90 (12): 50–54 (in Russian).
- Gupta R.K., Lucas S.B., Fielding K.L., Lawn S.D. Prevalence of tuberculosis in post-mortem studies of HIV-infected adults and children in resource-limited settings: a systematic review and meta-analysis. *AIDS*. 2015; 29 (15): 1987–2002. DOI: 10.1097/QAD.0000000000000802.
- Cortez de Almeida R.F., Cortez Cardoso Penha R., do Nascimento Barbosa L. Two cases of disseminated tuberculosis after negative screening before adalimumab treatment for immune-mediated inflammatory diseases. *JAAD Case Rep*. 2019; 5 (11): 1002–1005. DOI: 10.1016/j.jidcr.2019.09.008.
- Ikuta K., Ota Y., Kuroki S. et al. Development of disseminated tuberculosis with intestinal involvement due to adalimumab administration despite latent tuberculosis treatment. *Intern. Med*. 2020; 59 (6): 849–853. DOI: 10.2169/internalmedicine.3295-19.
- Abdi-Liae Z., Moradnejad P., Alijani N. et al. Disseminated tuberculosis in an AIDS/HIV-infected patient. *Acta Med. Iran*. 2013; 51 (8): 587–589.
- Corleis B., Bucsan A.N., Deruaz M. et al. HIV-1 and SIV infection are associated with early loss of lung interstitial CD4⁺ T cells and dissemination of pulmonary tuberculosis. *Cell Rep*. 2019; 26 (6): 1409–1418. DOI: 10.1016/j.celrep.2019.01.021.
- Aver'yanov A.V., Lesnyak V.N., Kogan E.A. [Rare lung diseases: diagnosis and treatment]. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2016 (in Russian).

10. Lepshina S.M., Mindrul M.A., Miroschnichenko D.S. et al. [Difficulties in diagnosing of disseminated lung diseases]. *Universitetskaya klinika*. 2016; 12 (3): 60–63 (in Russian).
11. Sharma S.K., Mohan A., Sharma A. Challenges in the diagnosis & treatment of miliary tuberculosis. *Indian J. Med. Res.* 2012; 135 (5): 703–730.
12. Li J.C.H., Fong W., Wijaya L., Leung Y.Y. Disseminated tuberculosis masquerading as a presentation of systemic lupus erythematosus. *Int. J. Rheum. Dis.* 2018; 21 (1): 352–355. DOI: 10.1111/1756-185X.13195.
13. Elzein F., Elzein A., Mohammed N., Alswailem R. Miliary tuberculosis mimicking systemic lupus erythematosus flare. *Respir. Med. Case Rep.* 2018; 25: 216–219. DOI: 10.1016/j.rmcr.2018.09.005.
14. Dev N., Bhowmick M., Chaudhary S., Kant J. Tuberculous encephalopathy without meningitis: A rare manifestation of disseminated tuberculosis. *Int. J. Mycobacteriol.* 2019; 8 (4): 406–408. DOI: 10.4103/ijmy.ijmy_131_19.
15. Mondoni M., Centola M., Viganò O. et al. Chest pain and a left parasternal soft tissue swelling in an immunocompetent refugee with disseminated tuberculosis. *Int. J. Infect. Dis.* 2020; 90: 116–118. DOI: 10.1016/j.ijid.2019.10.033.
16. Hansen K.C., Jensen-Fangel S., Hønge B.L. Contribution to differential diagnosis of sarcoidosis and disseminated tuberculosis. *BMJ Case Rep.* 2019; 12 (11): e230652. DOI: 10.1136/bcr-2019-230652.
17. Voit F.M., Abdelhafez M., Rothe K. et al. [Disseminated tuberculosis mimicking metastatic gastric cancer – a case report]. *Z. Gastroenterol.* 2019; 57 (12): 1487–1492. DOI: 10.1055/a-1030-4781 (in German).
18. Barbosa O.A., Teles F.M., Maia A.C.C. et al. Disseminated hematogenous tuberculosis in puerperium-case report. *Oxf. Med. Case Reports.* 2019; 2019 (11): 479–481. DOI: 10.1093/omcr/omz116.
19. Aksenova V.A., Baryshnikova L.A., Klevno N.I., Kudlay D.A. [Screening for tuberculosis infection in children and adolescents in Russia – past, present, future]. *Tuberkulez i bolezni legkikh.* 2019; 97 (9): 59–67. DOI: 10.21292/2075-1230-2019-97-9-59-67 (in Russian).
20. Starshinova A.A., Kudlay D.A., Dovgalyuk I.F. et al. [Efficacy of new methods of tuberculosis infection immunodiagnosics in the Russian Federation]. *Pediatrics. Zhurnal im. G.N.Speranskogo.* 2019; 98 (4): 229–235 (in Russian).
21. Slogotskaya L.V., Sinitsyn M.V., Kudlay D.A. [Possibilities of immunological tests in the diagnosis of latent tuberculosis infection and tuberculosis]. *Tuberkulez i bolezni legkikh.* 2019; 97 (11): 46–58 (in Russian).
22. Slogotskaya L.V., Litvinov V., Kudlay D.A. et al. New skin test with recombinant protein CFP10-ESAT6 in patients (children and adults) with tuberculosis, non-tuberculosis disease and latent TB infection. *Eur. Respir. J.* 2012; 40 (Suppl. 56): P416.

Received: June 23, 2020

Структура потребления табачных и никотинсодержащих изделий среди населения Российской Федерации

О.О.Салагай¹, Г.М.Сахарова^{2,3}, Н.С.Антонов^{2,3}

1 – Министерство здравоохранения Российской Федерации: 127994, Москва, Рахмановский пер., 3;

2 – Федеральное государственное бюджетное учреждение «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 127254, Москва, ул. Добролюбова, 11;

3 – Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»: 107564, Москва, Яузская аллея, 2

Информация об авторах

Салагай Олег Олегович — к. м. н., заместитель министра здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 627-24-00; e-mail: SalagayOO@rosminzdrav.ru

Сахарова Галина Михайловна — д. м. н., профессор, главный научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ведущий главный научный сотрудник Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»; тел.: (495) 618-07-92; e-mail: pulm@mail@gmail.com

Антонов Николай Сергеевич — д. м. н., профессор, главный научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ведущий научный сотрудник Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»; тел.: (495) 618-07-92; e-mail: pulm@mail@gmail.com

Резюме

В Российской Федерации (РФ) после принятия Федерального закона № 15-ФЗ «Об охране здоровья граждан от воздействия окружающего табачного дыма и последствий потребления табака» распространенность потребления курительного табака существенно снизилась. Снижение потребления курительных табачных изделий привело к появлению новой, агрессивной политики табачных компаний, в результате которой стали появляться новые, «инновационные», продукты и понятия «менее вредное табачное изделие» или «менее вредное никотинсодержащее изделие» (НСИ). Безусловно, агрессивные рекламные кампании производителей табачных изделий и электронных сигарет (ЭС) оказали воздействие на курительное поведение потребителей табака, которое в последние годы начало меняться. Целью настоящего исследования явилось изучение новых тенденций в структуре потребления табачной продукции и НСИ в различных возрастных группах населения Российской Федерации, в частности, среди мужчин и женщин. **Материалы и методы.** Анализ структуры потребления табачной продукции и НСИ проводился в рамках интернет-опроса общественного мнения по изучению уровня осведомленности о мерах по снижению распространенности потребления табачной продукции в РФ, инициированного Министерством здравоохранения Российской Федерации (2019). В опросе приняли участие респонденты ($n = 1\,282: 447$ (34,9 %) мужчин и 835 (65,1 %) женщин в возрасте от ≤ 18 –70 лет) из 73 регионов РФ. Для проведения сравнительного анализа структуры потребления табачной продукции и НСИ рассчитывалась частота их потребления в разных возрастных группах, в т. ч. среди мужчин и женщин. Статистически значимое различие между группами подтверждалось с помощью анализа зависимости в таблице сопряженности признаков с использованием критерия χ^2 . **Результаты.** О потреблении табачной продукции и НСИ сообщили 432 (33,7 %) респондента. Наиболее востребованными изделиями являлись курительный табак (57,64 %), ЭС (34,03 %) и кальян (33,80 %). Однако в различных возрастных группах структура их потребления статистически значимо различалась ($p < 0,05$). Наибольшая частота (58,82 %) потребления ЭС, включая никотинсодержащие вейпы и электронные средства доставки никотина, выявлена в возрастной группе 18 лет и моложе. В более старших возрастных группах наблюдалось существенное снижение уровня их потребления. Жевательный и нюхательный табак использовался существенно реже, чем другие табачные изделия. Бездымный табак в основном (20,58 %) использовался лицами в возрасте 18 лет и моложе. Наиболее высокий уровень курения кальяна (53,85 %) выявлен у лиц возрастной группы 19–29 лет, немного ниже (44,11 %) — в группе 18 лет и моложе. Среди женщин выявлена существенно более высокая (40,35 %) распространенность курения кальяна, чем среди мужчин (26,47 %). Многими участниками опроса указано потребление нескольких видов табачной продукции и НСИ. Наиболее частое комбинированное потребление изделий выявлено среди лиц моложе 30 лет, 20,59 % участников в возрасте 18 лет и моложе применяли одновременно практически все представленные на рынке виды табачной продукции и НСИ. **Заключение.** По результатам исследования выявлены новые тенденции в предпочтениях потребления табачной продукции и НСИ, что существенно меняет структуру их использования среди всего населения.

Ключевые слова: табак, борьба против табака, антитабачная политика в Российской Федерации, распространенность потребления табака в Российской Федерации, потребление никотинсодержащей продукции в Российской Федерации.

Для цитирования: Салагай О.О., Сахарова Г.М., Антонов Н.С. Структура потребления табачных и никотинсодержащих изделий среди населения Российской Федерации. *Пульмонология*. 2020; 30 (4): 453–462. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-4-453-462

The structure of consumption of tobacco and nicotine-containing products among the population of the Russian Federation

Oleg O. Salagay¹, Galina M. Sakharova^{2,3}, Nikolay S. Antonov^{2,3}

1 – Healthcare Ministry of the Russian Federation: Rakhmanovskiy per., 3, Moscow, 127994, Russia;

2 – Central Research Institute of Healthcare Organization and Informatization, Healthcare Ministry of the Russian Federation: ul. Dobrolyubova, 11, Moscow, 127254, Russia;

3 – Federal Central Research Institute of Tuberculosis: Yauzskaya alleya 2, Moscow, 107564, Russia

Authors Information

Oleg O. Salagay, Candidate of Medicine, Deputy Minister, Healthcare Ministry of the Russian Federation; tel.: (495) 627-24-00; e-mail: SalagayOO@rosminnz-drav.ru

Galina M. Sakharova, Doctor of Medicine, Professor, Chief Researcher, Central Research Institute of Healthcare Organization and Informatization, Healthcare Ministry of the Russian Federation, Leading Researcher, Federal Central Research Institute of Tuberculosis; tel.: (495) 618-07-92; e-mail: pulmomail@gmail.com

Nikolay S. Antonov, Doctor of Medicine, Professor, Chief Researcher, Central Research Institute of Healthcare Organization and Informatization, Healthcare Ministry of the Russian Federation, Leading Researcher, Federal Central Research Institute of Tuberculosis; tel.: (495) 618-07-92; e-mail: pulmomail@gmail.com

Abstract

In the Russian Federation, after the adoption of Federal Law “On the Protection of Citizens' Health from the Effects of Tobacco Smoke and the Consequences of Tobacco Use”, the prevalence of smoking tobacco has significantly decreased. Reducing the consumption of smoking tobacco products led to the emergence of a new aggressive policy of tobacco companies, which resulted in the emergence of new “innovative” products and the concepts of “less harmful tobacco product” or “less harmful nicotine-containing product”. The undoubtedly aggressive advertising campaigns of tobacco companies and manufacturers of electronic cigarettes have affected the smoking behavior of tobacco consumers, which has begun to change in recent years. **The purpose** of this study was to study new trends in the structure of consumption of tobacco and nicotine-containing products in various age groups of the Russian Federation, as well as among men and women. **Methods.** Analysis of the structure of consumption of tobacco and nicotine-containing products was carried out as part of an online public opinion poll to study the level of awareness of measures to reduce the prevalence of tobacco products in the Russian Federation, initiated in 2019 by the Ministry of Health of the Russian Federation. A total of 1 282 respondents from 73 regions of the Russian Federation took part in the survey. Among the respondents there were 447 (34.9%) men and 835 women (65.1%) aged 18 years and younger to 70 years. To conduct a comparative analysis of the structure of use of tobacco and nicotine-containing products, the frequencies of their use in different age groups, among men and women, were calculated. A statistically significant difference between the groups was confirmed by analyzing the dependence in the contingency table using the χ^2 criterion. **Results.** A total of 432 respondents reported the use of tobacco and nicotine-containing products, which amounted to 33.7% of all respondents. The most used products were smoking tobacco (57.64%), electronic cigarettes (34.03%) and waterpipe (33.80%). However, in different age groups, the structure of their use was significantly different ($p < 0.05$). The highest level of electronic cigarette use, including vapors containing nicotine and electronic nicotine delivery product, were found in the age group of 18 years and younger (58.82%). In the older age groups, a significant decrease in the level of consumption was observed. Chewing tobacco and snuff were consumed by consumers significantly less than other tobacco products. Smokeless tobacco was mainly consumed by consumers aged 18 years and younger, its level was 20.58%. The highest level of waterpipe consumption was found among consumers in the age group of 19 – 29 years (53.85%), it was slightly less in the group of 18 years and younger (44.11%). The higher level of waterpipe consumption was detected (40.35%) among women than it was among men (26.47%). Many consumers indicated that they consumed several types of tobacco and nicotine-containing products. The most popular combination of products was found among consumers under the age of 30, and 20.59% of consumers aged 18 and younger consumed at the same time almost all the types of tobacco and nicotine-containing products that were presented on the market. **Conclusion.** The study revealed new trends in preferences for consumption of tobacco and nicotine-containing products. The new trends have significantly changed the structure of the consumption of these products among the population of Russian Federation.

Key words: tobacco, tobacco control, state policy on tobacco control in Russian Federation, prevalence of tobacco consumption in Russian Federation, consumption of nicotine-containing products in Russian Federation.

For citation: Salagay O.O., Sakharova G.M., Antonov N.S. The structure of consumption of tobacco and nicotine-containing products among the population of the Russian Federation. *Pul'monologiya*. 2020; 30 (4): 453–462 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-4-453-462

Роль потребления табака в развитии хронических неинфекционных заболеваний в настоящее время полностью доказана [1, 2]. Основными хроническими заболеваниями, связанными с курением табака, являются злокачественные опухоли, сердечно-сосудистые заболевания и болезни дыхательной системы [3]. Имеются также доказательства причинно-следственной связи между хроническими заболеваниями и пассивным курением [4]. В настоящее время накоплены многочисленные данные из разных стран по эффективности профилактических мер как на популяционном, так и на индивидуальном уровне. Благодаря борьбе против табака, инициированной в 1995 г. Всемирной организацией здравоохранения, отмечается значительное снижение не только распространенности курения табака во многих странах, но и связанной с табакокурением заболеваемости. В Российской Федерации после принятия Федерального закона № 15-ФЗ «Об охране здоровья граждан от воздействия окружающего табачного дыма и последствий потребления табака»¹ распространенность потребления курительного табака существен-

но снизилась. По данным Глобального опроса взрослого населения о потреблении табака (*Global Adult Tobacco Survey – GATS*; 2009–2016) относительное снижение распространенности табакокурения составило 21,5 %, пассивного курения в домах – 33,4 %, на рабочих местах – 37,3 %, в ресторанах – 74,7 %, в общественном транспорте – 56,7 % [5–8]. Данная тенденция подтверждена результатами Выборочного наблюдения состояния здоровья населения, проводимого Федеральной службой государственной статистики (Росстат) с 2013 г.², а также рядом независимых эпидемиологических исследований, проведенных в Российской Федерации [9, 10]. Сокращение распространенности активного и пассивного курения привело к снижению заболеваемости хроническим бронхитом среди населения Российской Федерации после 2014 г. [11]. По данным Росстата, в последние годы также наблюдается устойчивое падение продаж сигарет и папирос в Российской Федерации, при этом снижаются показатели их производства. Снижение потребления курительных табачных изделий привело к появлению новой агрессивной политики табачных

¹ Федеральный закон «Об охране здоровья граждан от воздействия окружающего табачного дыма и последствий потребления табака» от 23.02.13 № 15-ФЗ. Доступно на: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_142515/

² Федеральная служба государственной статистики. Доступно на: http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/

компаний, в результате которой стали появляться новые «инновационные» продукты и понятия «менее вредное табачное изделие» или «менее вредное никотинсодержащее изделие» (НСИ). К «инновационным безвредным» продуктам были отнесены электронные средства нагревания табака (ЭСНТ) и электронные средства доставки никотина (ЭСДН), получившие название электронные сигареты (ЭС) [12, 13]. Такие изделия как сосательный табак (снюс) и кальян также стали рекламироваться как менее вредные на основании того, что первое изделие не содержит табачного дыма, а второе может не содержать никотин [14]. В России первый интернет-магазин ЭС появился в 2011 г., а вейп-шопы, в которых не только продаются ЭС и аксессуары для них, но и навязывается вейп-культура общения молодежи. Так, в 2015 г. табачная компания «Филип Морис» стала работать как на удовлетворение спроса потребителей обычных сигарет, так и на тех, кто хочет бросить курить табак, продвигая свой инновационный продукт – ЭСНТ в качестве средства для отказа от табака. Безусловно, агрессивные рекламные кампании производителей табачных изделий и ЭС оказали воздействие на курительное поведение потребителей табака, которое в последние годы начало меняться.

Целью настоящего исследования явилось изучение новых тенденций в структуре потребления табачной продукции и НСИ в различных возрастных группах населения РФ, а также среди мужчин и женщин.

Материалы и методы

В опросе приняли участие респонденты ($n = 1\,282$: 447 (34,9 %) мужчин, 835 (65,1 %) женщин) из 73 регионов РФ.

Анализ структуры потребления табачной продукции и НСИ проводился в рамках интернет-опроса общественного мнения с целью изучения уровня осведомленности о мерах по снижению распространенности потребления табачной продукции в Российской Федерации, инициированного в 2019 г. Министерством здравоохранения Российской Федерации. Опросник, доступный для ответов в течение 2 мес., был валидизирован на группе 50 случайно выбранных респондентов и размещен в социальных сетях с приглашением принять активное участие в опросе в декабре 2019 г. Поскольку у потребителей табачных изделий существуют различные представления как о самих изделиях и их вреде, так и о том, кто является потребителем табака, в анкету опроса включены 2 вопроса, на которые предлагалось ответить всем респондентам:

- 1-й: «Вы потребляете табачную продукцию?» (варианты ответов: «Да», «Нет», «Курил, но бросил (не курю < 6 мес.)», «Курил, но бросил (не курю > 6 мес.)», «Другое»). По ответам на 1-й вопрос определялось, относит ли себя респондент к потребителям табачных изделий.
- 2-й: «Если Вы потребляете табачную продукцию, то какого рода?» (варианты ответов: «Куритель-

Таблица 1
Распределение респондентов по возрасту; n (%)
Table 1
Age distribution of respondents; n (%)

Возраст респондентов, годы	Число респондентов
18 и моложе	141 (11,0)
19–29	362 (28,2)
30–39	341 (26,6)
40–49	254 (19,8)
50–59	135 (10,5)
60–69	44 (3,5)
70 и старше	5 (0,5)

ный табак (сигареты, сигары, сигариллы, трубки, самокрутки)», «Жевательный (ротовой) табак (снюс, насвай)», «Нюхательный табак», «Кальян», «Электронные сигареты, вейпы, содержащие никотин», «Электронные средства нагревания табака (iQOS, glo)», «Другое»). По ответам на 2-й вопрос определялось, какую табачную продукцию или НСИ потребляли респонденты.

На 2-й вопрос можно было выбрать несколько ответов, что позволило выявить наиболее предпочтительные для потребления изделия, а также их комбинации среди респондентов разных возрастных групп.

Для анализа по ответам на 1-й вопрос были выделены 3 группы респондентов: 1-я группа – ответившие «Да», 2-я группа – ответившие «Курил, но бросил (не курю < 6 мес.)» и «Курил, но бросил (не курю > 6 мес.)», 3-я группа – ответившие «Нет». Выделена также группа потребителей, в которую были включены респонденты, использовавшие на момент опроса любую табачную продукцию и НСИ.

Распределение респондентов по возрасту представлено в табл. 1.

Поскольку данный опрос относился к SLOP-исследованиям среди пользователей социальных сетей, число респондентов разных возрастных групп отражало общую картину популярности социальных сетей среди пользователей. Как видно из табл. 1, доля респондентов в возрасте 60–69 лет, принявших участие в опросе, составила только 3,5 % в отличие от 26,6 % в группе 30–39 лет. В связи с этим при дальнейшем анализе возрастные группы 60–69 лет и 70 лет и старше были исключены.

Для проведения сравнительного анализа структуры потребления табачной продукции и НСИ рассчитывалась частота их потребления в разных возрастных группах среди мужчин и женщин. Статистически значимое различие между группами подтверждалось с помощью анализа зависимости в таблице сопряженности признаков с использованием критерия χ^2 .

Результаты

Результаты ответов респондентов на 1-й вопрос о статусе потребления табачной продукции и НСИ

представлены в табл. 2, ответы на 2-й вопрос о видах потребляемых изделий — в табл. 3.

Как видно из табл. 2, среди всех респондентов 27,6 % (1-я группа) ответили, что они потребляют табачную продукцию, 57,5 % (3-я группа) — не используют, 14,9 % (2-я группа) — отказались от этой привычки. Однако при анализе ответов респондентов о видах табачной продукции и НСИ (см. табл. 3), которую они использовали, выявлены дополнитель-

Таблица 2
Результаты ответов о потреблении табачных и никотинсодержащих изделий; n (%)

Table 2
Results of responses on consumption of tobacco and nicotine-containing products; n (%)

Ответы	Число ответов
Да	353 (27,6)
Нет	738 (57,5)
Бросили потреблять:	191 (14,9)
• < 6 мес.	50 (3,91)
• > 6 мес.	141 (11,03)
Всего	1 282 (100)

Таблица 3
Виды и частота потребления табачных и никотинсодержащих изделий в группах респондентов; n (%)

Table 3
Types and frequency of consumption of tobacco and nicotine-containing products in respondent groups; n (%)

Изделия	1-я группа	2-я группа	3-я группа
Курительные табачные изделия	67,99 (248)	0	0
Жевательный табак	15 (4,3)	3 (1,6)	2 (0,27)
Нюхательный табак	4 (1,13)	0	1 (1,14)
Кальян	87 (24,65)	18 (9,42)	41 (5,59)
ЭС,вейпы, содержащие никотин	47 (13,31)	7 (3,66)	8 (1,1)
ЭСНТ (iQOS, g/o)	74 (20,96)	5 (2,62)	6 (0,82)
Всего	353 (100)	32 (16,8)	47 (6,4)

Примечание: ЭС — электронные сигареты; ЭСНТ — электронные средства нагревания табака.

ные потребители табака. Среди респондентов 2-й группы 16,8 % указали, что они курят кальян, бездымный табак и ЭС (53,13 % женщин и 46,87 % мужчин); 6,4 % респондентов 3-й группы также указали, что они потребляют табачные изделия (77,0 % женщин и 23,0 % мужчин соответственно). В этих группах уровень потребления кальяна по сравнению с другими изделиями был самым высоким (9,42 и 5,59 % соответственно). Во 2-й группе 6,82 % респондентов указали, что они курили ЭС, а 1,6 % использовали жевательный табак. В 3-й группе ЭС использовали 1,92 % респондентов, а жевательный табак — 0,82 %. Это может свидетельствовать о том, что многие относят кальян, ЭС и бездымный табак к изделиям, потребление которых не является вредным для их здоровья, причем среди респондентов 3-й группы женщин было в 2 раза больше, чем мужчин.

Таким образом, в целом по результатам ответов на 2 вопроса 432 респондента (33,7 % всех потребителей) сообщили об использовании табачной продукции и НСИ.

Использование различных видов изделий в зависимости от возраста и пола приведено в табл. 4. В связи с тем, что возрастные группы 60–69 лет и 70 лет и старше были малочисленными (5 и 1 респондент соответственно), при статистической обработке данных эти группы были исключены.

Как видно из табл. 4, разные виды табачной продукции и НСИ пользовались различной популярностью у респондентов. Кроме того, многие указали, что они использовали комбинации нескольких изделий.

Наиболее потребляемыми изделиями являлись курительный табак (57,64 %), ЭС (ЭСДН, ЭСНТ) (34,03 %) и кальян (33,80 %). Однако в различных возрастных группах структура их потребления статистически значимо ($p < 0,05$) различалась (рис. 1).

На рис. 1 продемонстрировано, что в каждой возрастной группе > 50 % респондентов использовали курительный табак, причем в возрастных группах

Таблица 4
Потребление различных видов табачных изделий в зависимости от возраста и пола, %

Table 4
The use of various types of products depending on age and gender, %

Табачное изделие	Все респонденты	Возраст, годы					Пол	
		18 и моложе	19–29	30–39	40–49	50–59	мужской	женский
	n = 432	n = 34	n = 156	n = 130	n = 77	n = 29	n = 204	n = 228
Курительный табак (сигареты, сигары, сигариллы, трубки, самокрутки)	57,64	61,76	51,28	54,61	68,83	68,97	65,69	50,44
Жевательный (ротовой) табак (снюс, насвай)	4,63	17,65	5,77	1,54	2,60	3,45	6,86	2,63
Нюхательный табак	1,16	2,94	2,56	0	0	0	1,47	0,88
Кальян	33,80	44,11	53,85	25,38	12,99	13,79	26,47	40,35
ЭС (ЭСДН, ЭСНТ):	34,03	58,82	37,82	32,31	23,38	31,03	36,76	31,58
• ЭС,вейпы, содержащие никотин	14,35	38,29	16,03	10,77	9,09	6,9	17,65	11,40
• ЭСНТ (iQOS, g/o)	19,68	20,59	21,79	21,54	14,29	17,20	19,12	20,18

Примечание: ЭС — электронные сигареты; ЭСНТ — электронные средства нагревания табака; ЭСДН — электронные средства доставки никотина.

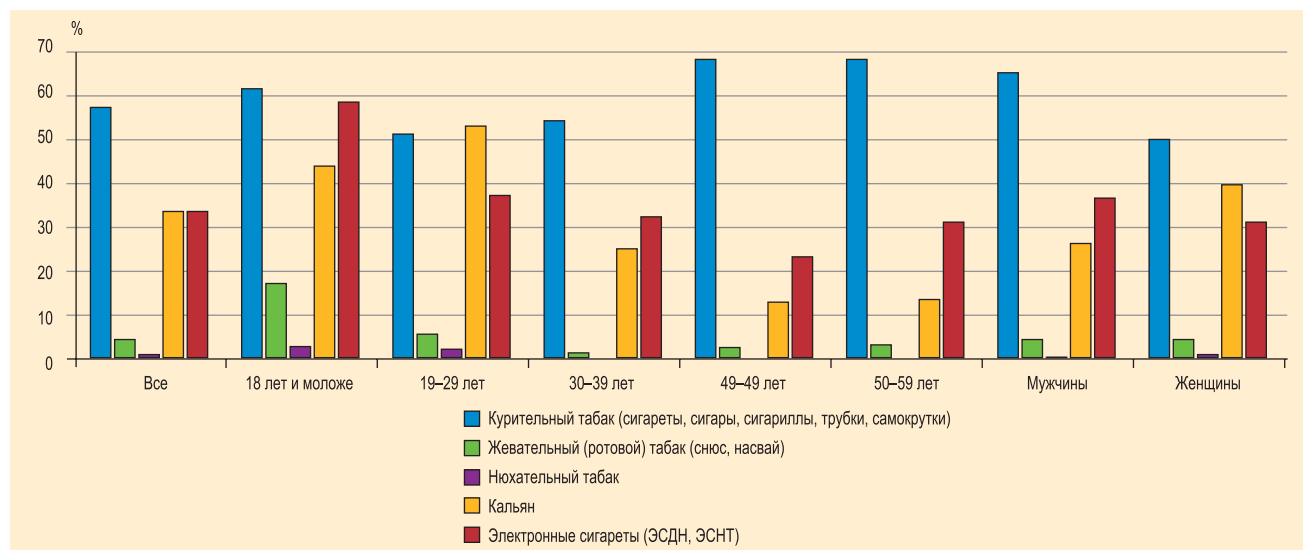


Рис. 1. Потребление разных видов табачных и никотинсодержащих изделий в зависимости от возраста и пола

Примечание: ЭСНТ – электронные средства нагревания табака; ЭСДН – электронные средства доставки никотина.

Figure 1. The use of different types of tobacco and nicotine-containing products, depending on age and gender

старше 40 лет уровень потребления курительного табака был самым высоким и составил почти 69 %, существенно превышая таковой других видов табачной продукции и НСИ. Наибольший уровень потребления ЭС, включая вейпы, содержащие никотин, и ЭСДН выявлен в возрастной группе 18 лет и моложе (58,82 %), в более старших возрастных группах наблюдалось существенное его снижение (19–29 лет – 37,82 %, 30–39 лет – 32,31 %, 40–49 лет – 23,38 %, 50–59 лет – 31,03 %). В разных возрастных группах, а также среди мужчин и женщин также выявлены статистически значимые ($p < 0,05$) различия применения ЭСДН и ЭСНТ, при этом молодые люди предпочитали ЭСДН, а женщины – ЭСНТ (рис. 2).

Как видно из рис. 2, респонденты 18 лет и моложе предпочитали ЭС и вейпы, содержащие никотин, (38,23 %), в более старших возрастных группах их потребление существенно снижалось. Так, в группе

респондентов 19–29 лет уровень потребления ЭСДН был ниже, чем в группе 18 лет и старше, более чем в 2 раза, в более старших возрастных группах он также снижался. Уровень потребления ЭСНТ для возрастных групп 18 лет и моложе и 19–29 лет был приблизительно одинаковым и составлял около 20 %, в более старших возрастных группах он снижался. Все виды ЭС больше использовали мужчины (36,76 %) по сравнению с женщинами (31,58 %), при этом потребление ЭСДН и ЭСНТ среди мужчин было одинаковым (17,65 и 19,12 % соответственно), а женщины в 2 раза чаще предпочитали ЭСНТ (20,18 %) по сравнению с ЭСДН (11,40 %).

Жевательный и нюхательный табак использовался существенно реже, чем другие табачные изделия. В основном (20,58 %) бездымный табак использовали лица в возрасте 18 лет и моложе.

Кальян курили 33,80 % опрошенных (2-е место) (табл. 4). Среди различных возрастных групп, а так-

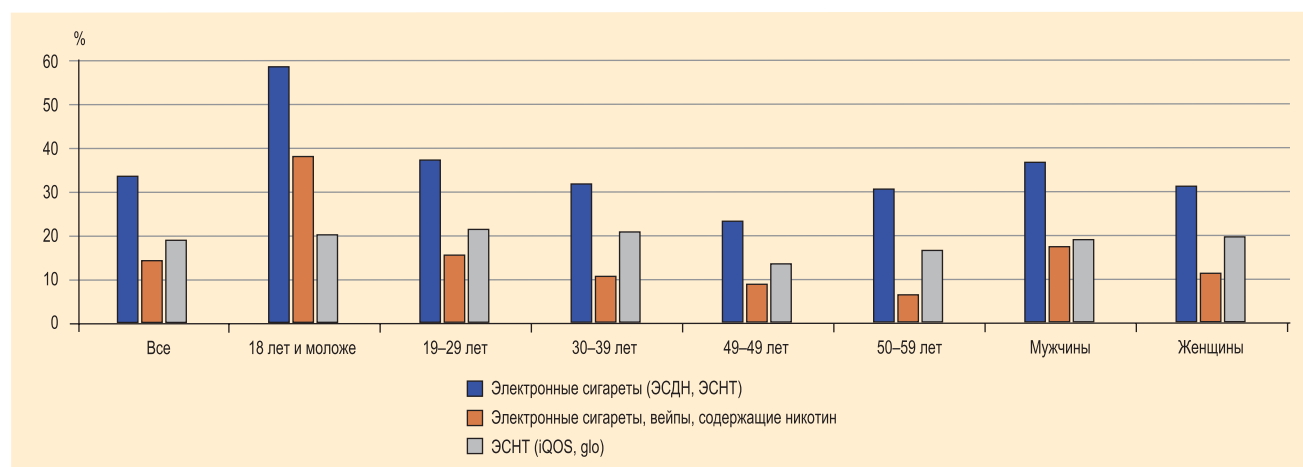


Рис. 2. Структура потребления электронных сигарет, вейпов, содержащих никотин, и электронных средств нагревания табака в зависимости от возраста и пола

Примечание: ЭСНТ – электронные средства нагревания табака; ЭСДН – электронные средства доставки никотина.

Figure 2. The structure of the use of electronic cigarettes, vapes containing nicotine, and electronic tobacco heating systems, depending on age and gender

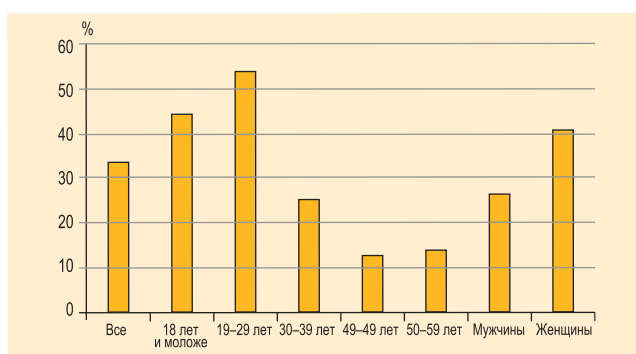


Рис. 3. Использование кальяна в группе потребителей в зависимости от возраста и пола

Figure 3. The use of water pipe in the consumer group, depending on age and gender

же мужчин и женщин, этот показатель существенно статистически значимо ($p < 0,05$) различался (рис. 3).

На рис. 3 показано, что наиболее высокий уровень потребления кальяна выявлен среди лиц возрастной группы 19–29 лет (53,85 %), немного меньше (44,11 %) – в группе 18 лет и моложе. В более старших возрастных группах уровень потребления кальяна резко – в 2 раза – снижался в группе 30–39 лет и в 4 раза – 40–49 и 50–59 лет. Среди женщин выявлен существенно более высокий уровень потребления кальяна (40,35 %), чем среди мужчин (26,47 %).

Многие респонденты указали, что они потребляли несколько видов табачной продукции и НСИ, а также кальян (табл. 5).

Как видно из табл. 5, 58,34 % опрошенных предпочитали использовать только по одному продукту, самыми распространенными из которых являлись курительный табак (40,52 %), кальян (20,83 %)

и ЭС (16,66 %). Однако частота их потребления оказалась разной в различных возрастных группах (рис. 4). Также четко выявлялись различия в потреблении комбинаций изделий по возрастным группам, а также среди мужчин и женщин. На рис. 4 продемонстрировано, что опрошенные в возрасте старше 40 лет отдавали предпочтение только одному НСИ, среди которых наиболее распространенным был курительный табак (около 60 %), < 10 % респондентов возрастных групп 40–49 и 50–59 лет использовали комбинации изделий и практически это была только 1 комбинация – курительный табак и ЭС.

Наиболее популярным комбинированное потребление изделий выявлено среди лиц моложе 30 лет. 41,17 % потребителей в возрасте 18 лет и моложе использовали различные комбинации изделий, среди которых наиболее распространенными были комбинации курительного табака, кальяна и ЭС (11,76 %) и курительного, бездымного табака, кальяна и ЭС (8,83 %). Таким образом, 20,59 % опрошенных в возрасте 18 лет и моложе потребляли одновременно практически все представленные на рынке виды табачных и НСИ. Также довольно популярными в этой группе была комбинация кальяна либо с курительным табаком (5,88 %), либо с ЭС (5,88 %). Фактически 73 % курящих кальян в возрасте 18 лет и моложе сочетали его с табачной продукцией или НСИ.

На высоком уровне комбинированное потребление табачной продукции и НСИ наблюдалось также в возрасте 19–29 лет (32,69 %). Однако в этой возрастной группе по сравнению с лицами 18 лет и моложе популярность комбинаций была другой. Наиболее распространенной была комбинация курительного табака и кальяна (10,26 %). Снизилась

Таблица 5
Структура потребления различных комбинаций табачной и никотинсодержащей продукции
в зависимости от возраста и пола, %
Table 5
The structure of consumption of various combinations of tobacco and nicotine-containing products,
depending on age and gender, %

Табачная продукция	Все потребители	Возраст, годы					Пол	
		18 и моложе	19–29	30–39	40–49	50–59	мужской	женский
	n = 432	n = 34	n = 156	n = 130	n = 77	n = 29	n = 204	n = 228
Курительный табак	40,52	29,41	25,0	44,61	61,03	58,63	46,57	35,08
Бездымный табак	1,16	2,94	0	0,77	2,6	3,45	1,96	0,44
ЭС	16,66	14,71	12,18	23,08	16,89	13,79	16,18	17,11
Кальян	20,83	11,76	30,13	19,23	11,69	13,79	12,75	28,07
Курительный + бездымный табак	0,69	2,94	1,28	0,77	1,3	0	0,98	0,44
Курительный табак + ЭС	5,09	2,94	3,85	6,15	5,19	10,34	6,37	3,95
Курительный табак + кальян	4,86	5,88	10,26	1,54	0	0	2,94	6,14
Курительный табак + кальян + ЭС	4,4	11,76	7,69	1,54	1,3	0	5,88	3,07
Курительный + бездымный табак + кальян + ЭС	1,86	8,83	3,2	0	0	0	2,94	1,75
Кальян + ЭС	3,01	5,88	5,13	2,31	0	0	1,96	3,95
Бездымный табак + ЭС	0,69	2,94	0,64	0	0	0	0,98	0
Бездымный табак + кальян	0,23	0	0,64	0	0	0	0,49	0

Примечание: курительный табак – сигареты, сигары, сигариллы, трубки, самокрутки; бездымный табак – жевательный (ротовой) табак (снюс, насвай) и нюхательный табак; электронные сигареты – вейпы, содержащие никотин и электронные средства нагревания табака; ЭС – электронные сигареты.

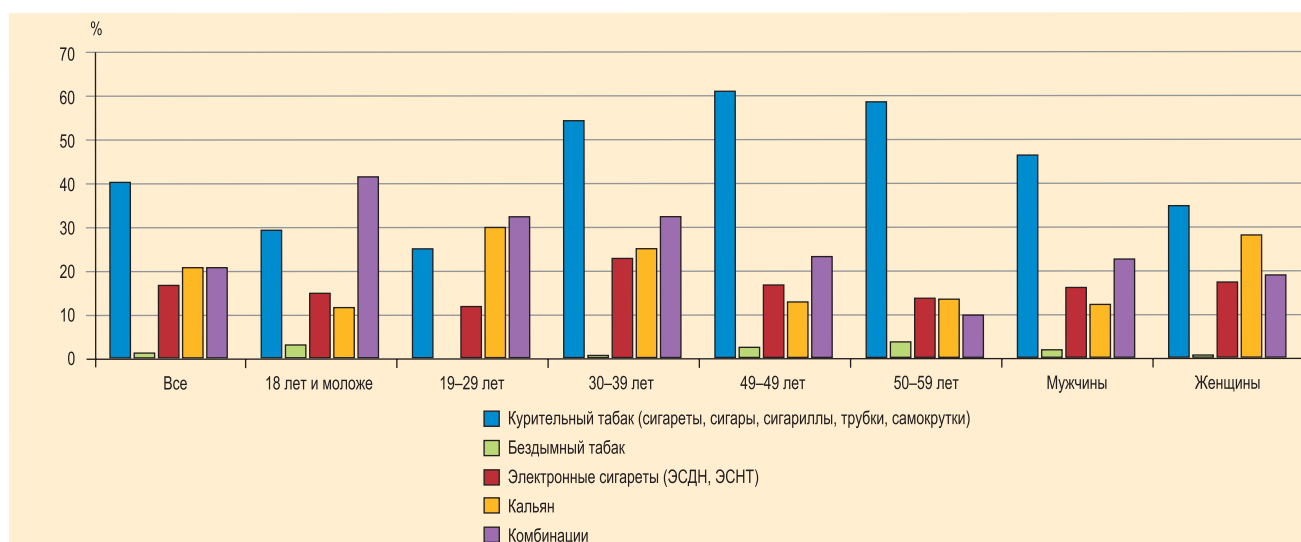


Рис. 4. Структура потребления отдельных форм табачных и никотинсодержащих изделий и их комбинаций в зависимости от возраста и пола

Примечание: ЭСНТ – электронные средства нагревания табака; ЭСДН – электронные средства доставки никотина.

Figure 4. The structure of consumption of individual forms of tobacco and nicotine-containing products and their combinations depending on age and gender

доля потребителей, которые использовали практически все виды изделий одновременно, она составила 10,89 %, т. е. была в 2 раза меньше, чем в группе 18 лет и моложе.

Среди всех опрошенных старше 30 лет комбинированное потребление табачной продукции и НСИ было на уровне около 10 %, что в 4 раза ниже, чем в группе 18 лет и моложе. В основном это была комбинация курительного табака и ЭС. Комбинированное потребление всех изделий в этих возрастных группах практически не установлено. В возрастной группе 50–59 лет доля потребляющих курительный табак и ЭС была почти в 2 раза выше, чем в возрасте 40–49 лет. Учитывая, что это сопровождалось увеличением использования ЭС (23,32 % – в группе 40–49 лет, 31,03 % – 50–59 лет) и небольшим снижением потребления курительного табака (61,03 % – в группе 40–49 лет, 58,83 % – 50–59 лет), можно предположить, что увеличение доли комбинированного курения связано с неудачными попытками бросить курить с помощью ЭС.

Среди мужчин и женщин комбинирование табачной продукции и НСИ было приблизительно одинаковым (22,54 и 19,30 % соответственно), однако предпочтительные комбинации были разными. Женщины предпочитали использовать курительный табак и кальян (6,14 %), мужчины – курительный табак и ЭС (6,37 %), а также комбинации нескольких видов изделий, включая кальян (5,88 %).

Обсуждение

Несмотря на существенные успехи по снижению распространенности использования табачных изделий, в Российской Федерации общее потребление различных НСИ остается на достаточно высоком уровне. В первую очередь это связано с тем, что в последние 5 лет наряду с курением сигарет широкое распространение получили другие табачные

изделия (жевательный и нюхательный табак), ЭС, включая ЭСНТ и ЭСДН, а также кальян. По данным GATS (2016) [7], в структуре потребления табачных изделий лидирующую позицию занимало курение сигарет. Среди всех потребителей табака 98,7 % курили сигареты и только 9,2 % – кальян. Различий в курении сигарет среди мужчин (98,7 %) и женщин (98,8 %) не выявлено, кальян женщины курили немного чаще (11,8 %), чем мужчины (8,4 %). По данным исследования выявлена новая тенденция в предпочтениях табачных изделий среди потребителей табака, которая выразилась в снижении доли лиц, курящих сигареты (64,84 %) и существенном увеличении курения кальяна (31,64 %) и ЭС (16,99 %). Изменилось также соотношение потребления этих изделий среди мужчин и женщин. Так же, как и прежде, большинство мужчин (65,69 %) и женщин (50,44 %) курят сигареты, а среди курящих кальян стало выявляться существенно больше женщин (40,36 %), чем мужчин (26,47 %). ЭС немного больше потребляют мужчины (36,8 %), чем женщины (31,4 %). Выявляются также существенные различия в предпочтениях табачной продукции и НСИ среди лиц разных возрастных групп. Сигаретам отдают предпочтение курящие возрастной группы старше 40 лет. Бездымные табачные изделия, особенно сосательный табак (снюс) чаще применяют лица 18 лет и моложе и 19–29 лет, люди более старшего возраста его практически не используют. Кальян курят лица всех возрастов, но наиболее распространено его потребление среди молодых людей 19–29 лет (53,85 %) и 18 лет и моложе (41,18 %). Среди опрошенных старше 30 лет курение кальяна существенно снижается и лица старше 40 лет его практически не курят. ЭСДН (вейпы) предпочитают лица 18 лет и моложе (38,23 %). В группе респондентов 19–29 лет использование ЭСДН снижается более чем в 2 раза (16,03 %), а в старших возрастных группах остаются только его отдельные потребители. ЭСНТ исполь-

зуют лица в возрасте до 40 лет (около 20 %), а в более старших возрастных группах оно существенно снижается. Таким образом, бездымный табак и ЭСДН (вейпы) являются наиболее популярными изделиями среди курящих 18 лет и моложе, их потребление в группе 19–30 лет снижается, а в более старших группах эти изделия практически не используются. Кальян наиболее популярен среди лиц в возрасте до 30 лет, в более старших группах его использование значительно снижается. При этом с возрастом увеличивается доля курящих сигареты. Полученные данные свидетельствуют о том, что, вовлекаясь активной рекламой «молодежной социальной вейп-культуры» и начиная потреблять ЭС, а также бездымный табак, молодежь подвергается воздействию никотина с последующим развитием никотиновой зависимости. С возрастом предпочтения и привычки меняются и остается только необходимость снятия симптомов отмены, являющихся проявлением развившейся болезни, поэтому потребители отказываются от молодежных вейпов и снюса и переходят к курению обычных сигарет, которые позволяют быстро снимать симптомы отмены. Полученные данные согласуются с результатами и выводами национального многолетнего мониторинга потребления психоактивных веществ среди старшеклассников и выпускников средней школы в возрасте 19–55 лет *Monitoring the Future* (MTF), проводимого Институтом социологических исследований Мичиганского университета США, начиная с 1975 г. [15].

Меняется структура потребления табачных изделий среди женщин – $\frac{1}{3}$ потребляющих табачные изделия курили только кальян и чуть больше $\frac{1}{3}$ – только обычные сигареты. Возможно, это связано с восприятием женщинами кальяна как менее вредного для здоровья изделия, которое они курят в основном в кальянных и ресторанах. Среди мужчин, потребляющих табачные изделия, 50 % указали, что курят только обычные сигареты, 20 % – только кальян.

Другой новой тенденцией, установленной по результатам данного исследования, является комбинирование потребления различных видов табачной продукции и НСИ в основном среди лиц моложе 30 лет. Так, 41,18 % опрошенных в возрасте 18 лет и моложе и 32,69 % в возрасте 19–29 лет использовали различные комбинации изделий. При этом в соответствующих возрастных группах у 20,58 и 11,54 % потребителей отмечено одновременное использование ≥ 3 видов табачной продукции и НСИ. Вероятно, это является результатом агрессивной рекламы производителей всех видов табачной продукции и НСИ, направленной в первую очередь на молодежь. Данная тенденция является очень тревожным фактом, поскольку при комбинированном курении риски, являющиеся специфическими для различных изделий, суммируются. Так, по данным исследования [16] ($n = 30\,272$; возраст – 20–75 лет), проведенного в Швеции, показано, что при одновременном курении обычных и ЭС в 2 раза увеличивается риск

развития респираторных симптомов по сравнению с курением только обычных сигарет. Лицами старше 30 лет значительно реже использовались комбинации изделий. В возрастной группе старше 40 лет единственной комбинацией явилось курение обычных и ЭС, причем ее доля была выше, чем для респондентов моложе 30 лет. Вероятно, это связано с тем, под воздействием рекламы ЭС в качестве средства для отказа от обычных сигарет курильщики пытались бросить курить, но в результате стали потребителями обоих продуктов.

Агрессивная политика табачных компаний, связанная с рекламированием ЭС, бездымного табака и кальяна как «безопасных» продуктов, приносит свои результаты – отмечено появление потребителей этих изделий, которые не относят себя к использующим вредные продукты. Так, в данном исследовании 6,2 % всех респондентов отнесли себя к лицам, не потребляющим табачные изделия, хотя указали, что на момент опроса курили бездымный табак, ЭС или кальян.

Заключение

По результатам исследования выявлены новые тенденции в предпочтениях использования табачной продукции и НСИ, что существенно меняет структуру их потребления среди всего населения. Подростки 18 лет и моложе курят все виды изделий (курительный табак, бездымный табак, ЭСДН, ЭСНТ, кальян), причем половина потребителей предпочитают комбинированное использование этих изделий. Молодые люди от 19 до 30 лет бездымный табак практически не используют, снижается потребление ЭС, но возрастает частота курения кальяна и курительного табака. Опрошенные этой возрастной группы также предпочитают комбинированное потребление изделий, хотя реже, чем более молодые респонденты. Лица старше 30 лет, как правило, переходят на использование только 1 табачного продукта, комбинирование изделий для них нехарактерно. Респонденты старше 40 лет практически не курят кальян, а уровень использования курительного табака с возрастом увеличивается. Небольшая часть потребителей старших возрастных групп используют комбинацию курения обычных и ЭС. Возможно, это связано с использованием ЭС как средства для отказа от табака. Женщины в 1,5 раза чаще курят кальян, ЭС мужчины и женщины используют практически одинаково. Каждая 3-я женщина и каждый 10-й мужчина курят только кальян, а каждый 6-й опрошенный – только ЭС, причем большая их часть не считает себя потребителями вредных продуктов. Вероятно, что все выявленные тенденции в потреблении табачной продукции и НСИ являются результатом асимметричного информирования населения об их воздействии на здоровье человека, которое сформировалось за счет рекламной политики табачных компаний. Этот факт должен быть учтен в рамках реализации антитабачной политики.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует. Участие спонсора при проведении исследования не предусмотрено.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest. This study was not sponsored.

Литература

1. WHO global report: mortality attributable to tobacco. Geneva: World Health Organization; 2012. Available at: https://www.who.int/tobacco/publications/surveillance/rep_mortality_attributable/en/
2. ВОЗ. Глобальные факторы риска для здоровья: Смертность и бремя болезней, обусловленные некоторыми основными факторами риска. Всемирная организация здравоохранения; 2015. Available at: <https://www.who.int/publications/list/2015/global-health-risks/ru/>
3. Office of the Surgeon General (US); Office on Smoking and Health (US). The Health Consequences of Smoking: A Report of the Surgeon General. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention (US); 2004.
4. Office on Smoking and Health (US). The Health Consequences of Involuntary Exposure to Tobacco Smoke: A Report of the Surgeon General. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention (US); 2006.
5. Сахарова Г.М., Антонов Н.С., Салагай О.О. Глобальный опрос взрослого населения о потреблении табака в Российской Федерации: GATS 2009 и GATS 2016. *Наркология*. 2017; 16 (7): 8–12.
6. Глобальный опрос взрослого населения о потреблении табака, Российская Федерация, 2009. Доступно на: <https://www.who.int/>
7. Опрос GATS, Российская Федерация. Глобальный опрос взрослого населения о потреблении табака: Краткий обзор, 2016. Доступно на: <https://www.who.int/>
8. Салагай О.О., Сахарова Г.М., Антонов Н.С. Результаты государственной политики по борьбе против табака в Российской Федерации. *Панорама общественного здравоохранения*. 2018; 4 (3): 299–309. Доступно на: <https://www.euro.who.int/ru/publications/public-health-panorama/journal-issues/volume-4,-issue-3,-september-2018/download-volume-4,-issue-3>
9. Левшин В.Ф. Слепченко Н.И. Тренды изменений характеристик курительного поведения среди населения и последствия принятия законодательных мер борьбы с табачной эпидемией. *Профилактическая и клиническая медицина*. 2020; 1 (74): 18–26.
10. Козырева П.М., Смирнов А.И., Соколова С.Б. Распространенность практик здорового образа жизни. *Вестник Российского мониторинга экономического положения и здоровья населения НИУ ВШЭ (RLMS-HSE)*. 2016; (6): 96–117.
11. Салагай О.О., Антонов Н.С., Сахарова Г.М. и др. Динамика заболеваемости хроническим бронхитом в Российской Федерации под влиянием государственной политики, направленной на снижение потребления табака. *Профилактическая медицина*. 2020; 22 (6–2): 7–13. DOI: 10.17116/profmed2019220627.
12. Салагай О.О., Сахарова Г.М., Антонов Н.С., Электронные системы доставки никотина и нагревания табака (электронные сигареты): обзор литературы. *Наркология*. 2019; 18 (9): 77–100.
13. Гамбарян М.Г., Калинина А.М., Попович М.В. и др. Вся правда об электронных сигаретах: российская реальность. Часть II. Потребление электронных сигарет в России: связь с демографическими факторами, рекламой и продвижением, курением табака и попытками бросить курить. Результаты репрезентативного опроса взрослого населения ЭПОХА-РФ. *Профилактическая медицина*. 2019; 22 (6–2): 14–27. DOI: 10.17116/profmed20192206214
14. Centers for Disease Control and Prevention (US); National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (US); Office on Smoking and Health (US). How Tobacco Smoke Causes Disease: The Biology and Behavioral Basis for Smoking-Attributable Disease: A Report of the Surgeon General. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention (US); 2010.
15. Schulenberg J.E., Johnston L.D., O'Malley P.M. et al. Monitoring the future national survey results on drug use, 1975–2017: Volume II, College students and adults ages 19–55. Institute for Social Research, The University of Michigan; 2018. DOI: 10.3998/2027.42/146531.
16. Mohammadi L., Derakhshandeh R., Han D.D. et al. Relative endothelial toxicity of tobacco smoke and E-cigarette aerosol: a functional and mechanistic assessment. *Circulation*. 2018; 138 (Suppl. 1): A16844. Available at: https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/circ.138.suppl_1.16844

Поступила 17.06.20

References

1. WHO global report: mortality attributable to tobacco. Geneva: World Health Organization; 2012. Available at: https://www.who.int/tobacco/publications/surveillance/rep_mortality_attributable/en/
2. WHO. [Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks]. World Health Organization; 2015. Available at: <https://www.who.int/publications/list/2015/global-health-risks/ru/> (in Russian).
3. Office of the Surgeon General (US); Office on Smoking and Health (US). The Health Consequences of Smoking: A Report of the Surgeon General. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention (US); 2004.
4. Office on Smoking and Health (US). The Health Consequences of Involuntary Exposure to Tobacco Smoke: A Report of the Surgeon General. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention (US); 2006.
5. Sakharova G.M., Antonov N.S., Salagay O.O. [Global survey of the adult population on tobacco consumption in the Russian Federation: GATS 2009 and GATS 2016]. *Narkologiya*. 2017; 16 (7): 8–12 (in Russian).
6. [Global Adult Tobacco Survey, Russian Federation, 2009, Country Report]. Available at: <https://www.who.int/> (in Russian).
7. [Global Adult Tobacco Survey, Russian Federation, 2016: Country Report]. Available at: <http://www.who.int/> (in Russian).
8. Salagay O.O., Sakharova G.M., Antonov N.S. [Results of state policy on tobacco control in the Russian Federation]. *Panorama obshchestvennogo zdravookhraneniya*. 2018; 4 (3): 299–309 (in Russian).
9. Levshin V.F. Slepchenko N.I. [Changes in smoking behavior among population and evaluation of the impact of the anti-smoking law tobacco epidemic]. *Profilakticheskaya i klinicheskaya meditsina*. 2020; 1 (74): 18–26 (in Russian).
10. Kozyreva P.M., Smirnov A.I., Sokolova S.B. [Bulletin of the Russian monitoring of the economic situation and public health of the NRU HSE (RLMS-HSE)]. *Vestnik Rossiyskogo monitoringa ekonomicheskogo polozheniya i zdorov'ya naseleniya NIU VShE (RLMS-HSE)*. 2016; (6): 96–117 (in Russian).

11. Salagay O.O., Antonov N.S., Sakharova G.M. et al. [Trends in the incidence of chronic bronchitis in the Russian Federation, which are influenced by government policy aimed at reducing tobacco use]. *Profilakticheskaya meditsina*. 2020; 22 (6-2): 7–13. DOI: 10.17116/profmed2019220627 (in Russian).
12. Salagay O.O., Sakharova G.M., Antonov N.S. [Electronic nicotine delivery and tobacco heating systems (e-cigarettes): literature review]. *Narkologia*. 2019; 18 (9): 77–100 (in Russian).
13. Gambaryan M.G., Kalinina A.M., Popovich M.V. et al. [The whole truth of Electronic cigarettes: the Russian reality. Part II. Use of Electronic cigarettes in Russia: associations with demographic factors, advertisement and promotion, tobacco smoking and quit smoking attempts. Results from adult population representative survey EPOCH-RF]. *Profilakticheskaya meditsina*. 2019; 22 (6-2): 14–27. DOI: 10.17116/profmed20192206214 (in Russian).
14. Centers for Disease Control and Prevention (US); National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (US); Office on Smoking and Health (US). *How Tobacco Smoke Causes Disease: The Biology and Behavioral Basis for Smoking-Attributable Disease: A Report of the Surgeon General*. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention (US); 2010.
15. Schulenberg J.E., Johnston L.D., O'Malley P.M. et al. *Monitoring the future national survey results on drug use, 1975–2017: Volume II, College students and adults ages 19–55*. Institute for Social Research, The University of Michigan; 2018. DOI: 10.3998/2027.42/146531.
16. Mohammadi L., Derakhshandeh R., Han D.D. et al. Relative endothelial toxicity of tobacco smoke and E-cigarette aerosol: a functional and mechanistic assessment. *Circulation*. 2018; 138 (Suppl. 1): A16844. Available at: https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/circ.138.suppl_1.16844

Received: June 17, 2020

Ингибиторы тирозинкиназ в лечении распространенного рака легкого на примере системы льготного лекарственного обеспечения города Москвы

Д.А.Андреев¹, А.А.Завьялов¹, К.И.Полякова¹, М.В.Давыдовская^{1,2}

1 – Государственное бюджетное учреждение города Москвы «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы»: 115088, Москва, Шарикоподшипниковская ул., 9;

2 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

Информация об авторах

Андреев Дмитрий Анатольевич — ученая степень «доктор», присужденная в *Erasmus University Medical Center* (Нидерланды, Роттердам), врач-дерматовенеролог, ведущий аналитик отдела методологии и эффективности деятельности учреждений здравоохранения по профилю «онкология» Государственного бюджетного учреждения города Москвы «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (985) 724-05-10; e-mail: dmitry.email08@gmail.com (ORCID: 0000-0003-0745-9474)

Завьялов Александр Александрович — д. м. н., профессор, врач-онколог, заведующий научно-клиническим отделом Государственного бюджетного учреждения города Москвы «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (499) 144-00-30; e-mail: azav06@mail.ru

Полякова Ксения Игоревна — ведущий аналитик отдела методологии и эффективности деятельности учреждений здравоохранения по профилю онкология Государственного бюджетного учреждения города Москвы «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (499) 144-00-30; e-mail: kseniia.poliakova93@gmail.com

Давыдовская Мария Вафаевна — д. м. н., профессор, врач-невропатолог; главный научный сотрудник научно-клинического отдела Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 144-00-30; e-mail: mdavydovskaya@gmail.com

Резюме

Рак легкого (РЛ) является наиболее частой причиной смерти от онкологических заболеваний. Терапия РЛ остается на сегодняшний день серьезной проблемой онкологии. Широкое распространение в практической онкологии получают таргетные препараты, включающие ингибиторы тирозинкиназ (ИТК), которые применяются при лечении распространенного немелкоклеточного РЛ. Работа выполнена в рамках задачи, поставленной Департаментом здравоохранения города Москвы (ДЗМ) по совершенствованию механизмов финансового расходования средств ДЗМ с целью улучшения льготного лекарственного обеспечения москвичей. Обзор посвящен клиническим аспектам применения тирозинкиназных ингибиторов. В статье обобщены результаты ключевых клинических исследований эффективности ИТК, представлен анализ потребления этих препаратов в системе льготного лекарственного обеспечения жителей Москвы, обсуждаются перспективы дальнейшего развития таргетной терапии в лечении РЛ. Наиболее востребованными в системе льготного лекарственного обеспечения москвичей в 2018 г. оказались такие таргетные препараты, как гефитиниб, эрлотиниб и афатиниб. Выбор таргетных препаратов напрямую зависит от молекулярно-генетического типа опухоли. В целях дальнейшего совершенствования расходования финансовых ресурсов, в т. ч. ДЗМ, важно установить молекулярный профиль опухоли у пациента и назначить наиболее эффективные ИТК в каждом конкретном случае.

Ключевые слова: рак легкого, тирозинкиназные ингибиторы, таргетная терапия, клинические исследования, лекарственное обеспечение.

Для цитирования: Андреев Д.А., Завьялов А.А., Полякова К.И., Давыдовская М.В. Ингибиторы тирозинкиназ в лечении распространенного рака легкого на примере системы льготного лекарственного обеспечения города Москвы. *Пульмонология*. 2020; 30 (4): 463–472. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-4-463-472

Tyrosine kinase inhibitors in the treatment of advanced lung cancer from example of preferential medicine provision in Moscow city

Dmitry A. Andreev¹, Aleksandr A. Zav'yalov¹, Kseniya I. Polyakova¹, Maria V. Davydovskaya^{1,2}

1 – Research Institute of Healthcare Organization and Medical Management, Moscow Department of Healthcare: ul. Sharikopodshipnikovskaya 9, Moscow, 115088, Russia;

2 – N.I.Pirogov Federal Russian National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Ostrovityanova 1, Moscow, 117997, Russia

Author information

Dmitry A. Andreev, scientific degree “doctor”, awarded at the Erasmus University Medical Center (Netherlands, Rotterdam), Lead Analyst, Dermatologist, Venereologist, Leading Analyst, Department of Methodology and Efficiency of Cancer Care Institutions, Research Institute of Healthcare Organization and Medical Management, Moscow Department of Healthcare; tel.: (985) 724-05-10; e-mail: dmitry.email08@gmail.com (ORCID: 0000-0003-0745-9474)

Aleksandr A. Zav'yalov, Doctor of Medicine, Professor, Oncologist, Head of the Scientific – Clinical Department, Department of Methodology and Efficiency of Cancer Care Institutions, Research Institute of Healthcare Organization and Medical Management, Moscow Department of Healthcare; tel.: (499) 144-00-30; e-mail: azav06@mail.ru

Kseniya I. Polyakova, Lead Analyst, Department of Methodology and Efficiency of Cancer Care Institutions, Department of Methodology and Efficiency of Cancer Care Institutions, Research Institute of Healthcare Organization and Medical Management, Moscow Department of Healthcare; tel.: (499) 144-00-30; e-mail: kseniia.poliakova93@gmail.com

Maria V. Davydovskaya, Doctor of Medicine, Professor, Neuropathologist; Chief Researcher, Clinical Research Department, Department of Methodology and Efficiency of Cancer Care Institutions, Research Institute of Healthcare Organization and Medical Management, Moscow Department of Healthcare, Professor, Neurology Department, Neurosurgery and Medical Genetics, N.I.Pirogov Federal Russian National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (499) 144-00-30; e-mail: mdavydovskaya@gmail.com

Abstract

Lung cancer is leading cause of death across oncological diseases. Nowadays, the therapy of lung cancer remains most serious problem of oncology. Targeted therapy including tyrosine kinase inhibitors (TKIs) is widely used in current clinical practice to treat advanced or metastatic non-small cell lung cancer. This paper reviews the clinical aspects of TKIs application in practical medicine. The article summarizes the results and outcomes of key clinical trials focused on efficiency and safety of TKIs, describes the results of analysis for TKIs need within the Moscow City Department of Healthcare system providing preferential medicines. The perspectives of future clinical developments of targeted treatments for lung cancer are postulated and discussed as well. Our previously unpublished data clearly demonstrate that gefitinib, erlotinib and afatinib turned out to be the most used TKIs for treatment of non-small cell lung cancer in the system of preferential medicine supply for Moscow population in 2018. The choice of targeted drugs directly depends on the molecular genetic profile of the tumor. To further improve the use of financial resources of the Moscow City Department of Healthcare it is essential to define accurately the molecular profile of the tumor specimens and prescribe the most effective TKIs for each individual case of lung cancer.

Key words: lung cancer, tyrosine kinase inhibitors, targeted therapy, clinical trials, medicine provision.

For citation: Andreev D.A., Zav'yalov A.A., Polyakova K.I., Davydovskaya M.V. Tyrosine kinase inhibitors in the treatment of advanced lung cancer from example of preferential medicine provision in Moscow city. *Pul'monologiya*. 2020; 30 (4): 463–472 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-4-463-472

Рак легкого (РЛ), являясь наиболее частой причиной смерти от онкологических заболеваний, относится к категории социально-значимых болезней. Во всем мире в 2015 г. от РЛ скончались около 1,69 млн человек [1].

В России (2016) абсолютное число впервые в жизни установленных диагнозов злокачественных опухолей трахеи, бронхов и легкого составило 48 058 случаев среди мужчин и 12 409 – среди женщин [2]. Стандартизованный показатель заболеваемости в 2016 г. достигал 23,77 на 100 тыс. населения (оба пола) [2]. Стандартизованные показатели смертности от нозологий этой группы в 2016 г. в России достигли 42,74 и 5,49 на 100 тыс. населения среди мужчин и женщин соответственно [2].

До 80 % выявленных опухолей приходится на долю немелкоклеточного РЛ (НМРЛ) [3]. Среди пациентов с НМРЛ около 70 % составляют лица с местнораспространенной нерезектабельной формой (стадия IIIb) или наличием отдаленных метастазов (стадия IV). Медиана выживаемости больных этой группы составляет 4–5 мес. и только 10 % из них выживают в течение 1 года с момента установления диагноза [4].

Тяжесть течения заболевания и высокая смертность от РЛ требуют применения эффективных алгоритмов выбора существующих и поиска новых подходов к лекарственной терапии с учетом гистологических и молекулярных особенностей опухоли.

В стратегии лечения распространенного НМРЛ активно используются пациентоориентированные подходы, основанные на определении молекулярно-генетических опухолевых маркеров [5].

Мутации, приводящие к неконтролируемому росту, пролиферации и устойчивости к противоопухолевому воздействию, обнаруживаются в 60 % случаев легочной аденокарциномы и 50–80 % случаев плоскоклеточного РЛ [6–8]. В 15–20 % всех аденокарцином легких, диагностированных в США, встречаются мутации в рецепторе эпидермального фактора роста (EGFR) [9]. Патологические перестройки (слияние) гена киназы анапластической лимфо-

мы (ALK) наблюдаются приблизительно у 2–7 % пациентов с НМРЛ [10]. В 1,5–4 % случаев НМРЛ определяются мутации в гене *B-Raf* – серин / треонинкиназы (BRAF). Около 50 % мутаций в BRAF составляет мутация V600E [11].

В настоящее время для лечения распространенного НМРЛ все шире используется таргетная терапия, воздействующая на сигнальные пути, опосредованные мутантными формами EGFR, ALK, BRAF.

Таргетными препаратами для лечения НМРЛ являются антитела, взаимодействующие с сосудистым эндотелиальным фактором роста или его рецептором (бевацизумаб и рамацизумаб соответственно), а также ингибиторы тирозинкиназ (ИТК) (афатиниб, алектиниб, бригатиниб, церитиниб, кризотиниб, эрлотиниб, gefitinib, осимертиниб, дабрафениб, траметиниб и др.).

Таргетная терапия позволила добиться значительных преимуществ при лечении распространенного РЛ при условии тщательного отбора пациентов по молекулярному фенотипу опухоли [12]. В отличие от НМРЛ, прогресс в разработке таргетной терапии мелкоклеточного РЛ (МРЛ) не настолько значителен.

Социальные медицинские программы Москвы и система обязательного медицинского страхования предусматривают льготное лекарственное обеспечение граждан, страдающих онкологическими заболеваниями. Разработка способов совершенствования системы льготного лекарственного обеспечения жителей Москвы представляется целесообразной и актуальной. Для достижения поставленных Департаментом здравоохранения города Москвы (ДЗМ) целей и решения сопутствующих клинико-экономических задач в настоящей статье проведен анализ эффективности и безопасности таргетной терапии РЛ ИТК с акцентом на лечение НМРЛ, также выполнена оценка потребления отдельных таргетных препаратов на примере Москвы.

В табл. 1 содержится информация о регистрации ИТК для лечения распространенного или метастатического НМРЛ.

Таблица 1
Данные по регистрации ингибиторов
тирозинкиназ для лечения метастатического
немелкоклеточного рака легкого

Table 1
Data on registration of tyrosine kinase inhibitors for the
treatment of metastatic non-small cell lung cancer

Группа / препарат	Зарегистрирован FDA	Зарегистрирован в РФ
Ингибиторы тирозинкиназы EGFR		
Гефитиниб	Да	Да
Эрлотиниб	Да	Да
Афатиниб	Да	Да
Осимертиниб	Да	Да
Роцелитиниб	Нет	Нет
Ингибиторы ALK		
Кризотиниб	Да	Да
Церитиниб	Да	Да
Алектиниб	Да	Да
Бригатииниб	Да	Нет
Лорлатиниб	Нет	Нет
Ингибиторы BRAF-мутации		
Дабрафениб	Да	Да
Траметиниб	Да	Да

Примечание: FDA (Food and Drug Administration) – Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США

Материалы и методы

Для сбора актуальной клинической информации о ИТК использовались базы данных *PubMed*, *Medline*, *Cochrane Library*, другие электронные ресурсы. Поиск проводился по ключевым словам «таргетная терапия», «ингибиторы тирозинкиназ», «рак легкого» и др.

Анализ потребления ИТК проводился на основании данных, полученных из электронных ресурсов ГБУ «Центр лекарственного обеспечения Департамента здравоохранения города Москвы» за период 01–31.01.18. Показатели потребности рассчитывали как отношение числа пациентов, обеспеченных конкретным препаратом, к суммарному числу пациентов, получивших препараты изучаемой группы лекарственных средств для лечения РЛ (НМРЛ и МРЛ).

Таргетная терапия немелкоклеточного рака легкого

Ингибиторы тирозинкиназы EGFR I и II поколения

ИТК EGFR представляют собой небольшие молекулы, которые селективно взаимодействуют с тирозинкиназной областью внутриклеточного домена EGFR, предотвращая связывание аденозинтрифосфата и аутофосфорилирование EGFR, что приводит к ингибированию трансдукции сигнала, опосредованного EGFR [13]. В ранних исследованиях ИТК гефитиниба и эрлотиниба показано, что определенные клинические характеристики коррелируют с чувствительностью к таргетным препаратам. Эти характеристики включали принадлежность к азиатской этнической группе, наличие аденокарциномы, женский пол, неинтенсивное курение или отсут-

ствие курения в анамнезе [14]. При наличии определенных сенсбилизирующих мутаций в EGFR рекомендуемые режимы системной паллиативной терапии первой линии 3 одобренными к применению ИТК следующие:

- гефитиниб в дозе 250 мг внутрь ежедневно;
- эрлотиниб в дозе 150 мг внутрь ежедневно;
- афатиниб в дозе 40 мг внутрь ежедневно (NCCN, 2015).

Гефитиниб и эрлотиниб – это ИТК I поколения, которые обратимо связываются с мутантной формой EGFR. ИТК II поколения афатиниб необратимо связывается с EGFR дикого типа и мутантной формой EGFR. В ряде рандомизированных исследований показано, что при применении обратимых ИТК I поколения (гефитиниб, эрлотиниб) и необратимых ингибиторов II поколения (афатиниб) при НМРЛ с мутантной формой EGFR отмечаются высокая частота ответа, лучшее качество жизни (КЖ), увеличивается общая выживаемость (ОВ) и выживаемость без прогрессирования (ВБП).

В ранних рандомизированных исследованиях INTACT-1 и -2 эффективности гефитиниба в общей группе пациентов с распространенным НМРЛ сравнивался дублет химиотерапии с включением платины в комбинации с гефитинибом и только химиотерапии [15, 16]. Преимуществ гефитиниба в этих исследованиях не продемонстрировано. В исследовании INTEREST сравнивалась химиотерапия доцетакселом с гефитинибом у пациентов с НМРЛ ($n = 1\,466$), получавших лечение ранее. В этом исследовании достигнута первичная конечная точка путем получения доказательств меньшей эффективности гефитиниба по сравнению с доцетакселом [17]. Наоборот, в небольшом японском исследовании с участием пациентов ($n = 489$), получавших лечение ранее, не удалось продемонстрировать меньшую эффективность гефитиниба по сравнению с доцетакселом, в то время как в корейском исследовании показано значительное увеличение ВБП на гефитинибе [18, 19]. В исследовании ISEL рандомизированы пациенты ($n = 1\,692$) с распространенным НМРЛ и рефрактерностью или непереносимостью химиотерапии в группы гефитиниба и плацебо [20]. Первичной конечной точкой являлась медиана ОВ, которая не показала преимуществ гефитиниба. Несмотря на результаты запланированного заранее анализа в подгруппах, в который были включены никогда не курившие пациенты и лица азиатского происхождения, показавшие улучшение выживаемости в этих подгруппах, регистрационное разрешение на применение гефитиниба в качестве терапии второй линии у пациентов с НМРЛ отозвано Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration – FDA) на основании исследования ISEL. Напротив, в исследовании BR21 (Северная Америка) с участием пациентов ($n = 731$), ранее получавших лечение, в результате сравнения эрлотиниба с плацебо показаны лучшие результаты выживаемости на эрлотинибе по

сравнению с плацебо, что привело к предпочтительному использованию эрлотиниба, а не гефитиниба в качестве терапии второй линии [21]. Результаты перечисленных и других исследований свидетельствуют о том, что выбор ИТК EGFR должен проводиться по итогам анализа биомаркеров чувствительности опухоли. На основании существующих данных ИТК гефитиниб (с 2009 г. — в Европе / Азии и с 2015 г. — в США), эрлотиниб (с 2011 г.) и афатиниб (с 2013 г.) одобрены для лечения аденокарциномы легких при наличии делеций в 19-м экзоне или мутации L858R в EGFR [22].

В табл. 2 обобщены результаты ключевых клинических исследований применения ИТК при наличии делеции 19-го экзона или мутации L858R в EGFR опухолевых клеток. По результатам рандомизированных сравнительных исследований ИТК гефитиниба, эрлотиниба или афатиниба с цитотоксической терапией первой линии показано, что на ИТК частота ответа превышает 60–70 %, ВБП на 42–84 % выше, а КЖ выше, чем на традиционной цитотоксической химиотерапии [23]. По данным исследования III фазы установлено, что применение этих препаратов приводит к достижению медианы ВБП длительностью 9–13 мес. и ОВ > 24–30 мес. [24–28]. ИТК EGFR I и II поколения обычно хорошо переносятся при применении в начальных дозах (гефитиниб — 250 мг ежедневно; эрлотиниб — 150 мг ежедневно; афатиниб — 40 мг ежедневно). Обычно проявления токсичности / нежелательные явления (НЯ) заключаются в появлении сыпи в виде акне, паронихии, диареи, нарушений функции печени, а также редких случаев пневмонита / фиброза легких при применении ИТК EGFR I поколения; при применении ИТК

EGFR II поколения более часто наблюдается сыпь, диарея и мукозиты. Установлено, что при снижении доз гефитиниба, эрлотиниба и афатиниба у большинства пациентов с аденокарциномами при наличии мутации в EGFR могут уменьшиться НЯ без значительной потери эффективности [29].

Ингибиторы тирозинкиназы EGFR III поколения

При терапии ИТК III поколения (осимертиниб и роцелитиниб) достигнуты выгодные клинические эффекты при применении у пациентов с T790M-мутацией в EGFR опухолевых клеток. Опубликованы результаты исследований I и II фазы осимертиниба и роцелитиниба, по данным которых показано, что при применении этих препаратов частота объективного ответа (ЧОО) составляет около 60 % у пациентов с мутацией T790M. Следует отметить, что ЧОО и ВБП оказывались статистически значимо выше в когорте пациентов с мутацией T790M, получавших ранее лечение другими ИТК (ЧОО — 61 %, ВБП — 9,6 мес. на осимертинибе; ЧОО — 59 % на роцелитинибе) по сравнению с когортой пациентов без мутации T790M (ЧОО — 21 %, ВБП — 2,8 мес. на осимертинибе; ЧОО — 29 % на роцелитинибе) [30, 31]. В перечисленных исследованиях доза осимертиниба составляла от 20 до 240 мг ежедневно.

В недавнем исследовании AURA I–II фазы подводились итоги применения осимертиниба в качестве терапии первой линии у пациентов с мутациями T790M. Пациенты получали осимертиниб в дозе 80 или 160 мг ежедневно. Частота общего ответа составила 67 и 87 % в группе получавших препарат в дозе 80 и 160 мг соответственно. Медиана ВБП составила 22,1 и 19,3 мес. в группах, получавших осимертиниб

Таблица 2
Ключевые исследования III фазы эффективности ингибиторов тирозинкиназы EGFR (гефитиниба, эрлотиниба и афатиниба) по сравнению с химиотерапией на основе дублетных комбинаций с включением платины у пациентов с немелкоклеточным раком легкого и мутантной формой EGFR (адапт. из [22])

Table 2
Key studies of phase III efficacy of tyrosine kinase inhibitors EGFR (Gefitinib, Erlotinib and Afatinib) in comparison with chemotherapy based on doublet combinations with the inclusion of platinum in patients with non-small-cell lung cancer and mutant form of EGFR (adapt. from [22])

Исследование	Число пациентов	Режимы	Частота ответа, %	p	ВБП, мес.	ОР для ВБП	p	ОВ, мес.	ОР для ОВ	p
IPASS	437	Гефитиниб	71	< 0,001	9,5	0,48	< 0,001	21,6	1	0,99
		Карбоплатин паклитаксел	47		6,3			21,9		
WJTOG	177	Гефитиниб	62	< 0,001	9,2	0,49	< 0,001	30,9	1,64	0,21
		Цисплатин доцетаксел	32		6,3			НД		
NEJ 002	230	Гефитиниб	74	< 0,001	10,8	0,30	< 0,001	30,5	НД	
		Карбоплатин паклитаксел	31		5,4			23,6		
OPTIMAL	154	Эрлотиниб	83	< 0,001	13,1	0,16	< 0,001	22,6	1,06	0,68
		Карбоплатин гемцитабин	36		4,6			28,8		
EURTAC	173	Эрлотиниб	58	< 0,001	9,7	0,37	< 0,001	19,3	1,04	0,87
		Дублет на основе препаратов платины	15		5,2			19,5		
LUX-Lung3	345	Афатиниб	69	< 0,001	11,1	0,58	< 0,001	28,2	1,12	0,60
		Цисплатин пеметрексед	44		6,9			28,2		
LUX-Lung6	364	Афатиниб	74	< 0,001	11,0	0,28	< 0,001	23,1	0,95	0,76
		Цисплатин гемцитабин	31		5,6			23,5		

Примечание: ВБП – выживаемость без прогрессирования; ОВ – общая выживаемость; ОР – отношение рисков; НД – нет данных; НД – конечная точка в исследовании не достигнута.

в дозе 80 и 160 мг соответственно [32]. Таким образом, при применении осимертиниба в качестве препарата первой линии продемонстрированы надежные результаты, ассоциированные с увеличением ВБП у пациентов с НМРЛ.

Осимертиниб и роцилетиниб обычно хорошо переносятся. Среди выраженных проявлений токсичности следует назвать диарею, сыпь, тошноту, анорексию (на осимертинибе); гипергликемию, диарею, тошноту, сердечно-сосудистые события, утомляемость (на роцилетинибе). Осимертиниб и роцилетиниб получили статус прорывных инновационных препаратов. Осимертиниб одобрен FDA для применения в качестве терапии первой линии у пациентов с метастатическим НМРЛ при наличии делеций в 19-м экзоне или мутаций L858R в 21-м экзоне EGFR при условии использования молекулярного теста, одобренного FDA. Препарат также одобрен FDA для лечения пациентов с метастатическим НМРЛ при наличии мутации T790M в случае прогрессирования во время или после терапии ингибиторами EGFR*

Ингибиторы киназы анапластической лимфомы

Клинические данные свидетельствуют, что таргетная терапия ингибиторами анапластической лимфомы (ALK) при ALK-позитивном НМРЛ оказалась эффективной и более выгодной по сравнению с химиотерапией первой и второй линии у пациентов с перестройками в гене ALK [10]. Результаты ключевых клинических исследований ингибиторов ALK представлены в табл. 3.

Кризотиниб — мультинаправленный ингибитор ALK, c-ros онкогена-1, митоген-активируемой протеинкиназы. В 2010 г. По данным первого накопленного опыта применения кризотиниба у пациентов с распространенным НМРЛ и молекулярными перестройками ALK показаны клинически выгодные эффекты препарата, включающие уменьшение объема опухоли или стабилизацию опухолевого процесса [33]. В последующих исследованиях ЧОО на ALK-таргетной терапии составила 60–75 %, а ВБП — 7,7–11 мес. [34–36]. В ретроспективных анализах среди пациентов, включенных в первичные исследования I фазы, 1-летняя и 2-летняя ОВ составила 74 и 54 % соответственно.

В исследовании III фазы PROFILE 1007 подтвердилось, что при терапии кризотинибом улучшились исходы заболевания и КЖ пациентов по сравнению со стандартной химиотерапией (ЧОО — 65 % vs 20 %; ВБП: 7,7 мес. vs 3,0 мес.) [22]. В исследовании III фазы PROFILE 1014, по данным которого сравнивались результаты лечения кризотинибом с режимом химиотерапии на основе препаратов платины и пеметрекседа, однозначно продемонстрировано преимущество ИТК по сравнению с химиотерапевтическими дублетами на основе платины по показателям объективного ответа, ВБП и КЖ. В случае применения у пациентов с перестройками в гене ALK кризотиниба медиана ОВ превышала 24–36 мес. На основании перечисленных результатов лечение кризотинибом включено в стандарты паллиативной системной терапии первой линии у пациентов с перестройками в гене ALK [22]. Несмотря на успехи в разработке кризотиниба, у пациентов в течение 12 мес. развивается резистентность к проводимой терапии, при этом часто выявляются метастазы в головной мозг.

В 2014 г. FDA одобрен церитиниб — ингибитор ALK II поколения. Одобрение получено по результатам многоцентровых открытых клинических исследований с участием пациентов ($n = 163$) с метастатическим раком и перестройками в гене ALK, у которых отмечено прогрессирование на кризотинибе или непереносимость этого препарата. В расширенном исследовании I фазы отмечено, что применение церитиниба ассоциировано с общей ЧОО 58 % и медианой ВБП 7 мес. Кроме того, наблюдался ответ у пациентов с метастазами в центральную нервную систему [37].

Интересны результаты исследования ASCEND-4. В открытом рандомизированном исследовании III фазы ASCEND-4 сравнивалась эффективность церитиниба в дозе 750 мг в день в первой линии с эффективности химиотерапии на основе препаратов платины (цисплатин в дозе 75 мг / м² или карбоплатин AUC 5–6 в комбинации с пеметрекседом 500 мг / м²) каждые 3 нед. (4 цикла) у пациентов с распространенным НМРЛ (стадии IIIB и IV) и молекулярными перестройками в гене ALK. Медиана ВБП составила 16,6 и 8,1 мес. в группе церитиниба и химиотерапии соответственно. Среди НЯ на церитинибе наиболее

Таблица 3
Ключевые клинические исследования ингибиторов анапластической лимфомы (адапт. из [1])

Table 3
Key clinical trials of inhibitors of anaplastic lymphoma (adapt. from [1])

Препарат	Исследование	Фаза	Популяция (n)	Сравнение	ВБП, мес.	ЧОО, %	Источник
Кризотиниб	PROFILE 1014	III	Не получавшие лечение ранее (n = 343)	Препараты платины + пеметрексед	10,9 vs 7,0	74 vs 45	[37]
Церитиниб	ASCEND-4	III	Не получавшие лечение ранее (n = 376)	Препараты платины + пеметрексед	16,6 vs 8,1	72,5 vs 26,7	[39]
Алектиниб	ALEX	III	Не получавшие лечение ранее (n = 303)	Кризотиниб	25,7 vs 10,4	82,9 vs 75,5	[41]
Бригатииниб	ALTA	II	Ранее получали кризотиниб	90 мг vs 180 мг ежедневно	9,2 vs 12,9	–	[42]

Примечание: ВБП — выживаемость без прогрессирования; ЧОО — частота объективного ответа.

* https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/208065s008lbl.pdf

часто отмечались диарея, тошнота, рвота, повышение уровня аланинаминотрансферазы [38].

В целях снижения риска развития НЯ, связанных с лекарственными взаимодействиями, рекомендуется до начала лечения церитинибом проанализировать историю назначения лекарств, а также наладить диалог между пациентом и онкологом во время лечения церитинибом в целях обсуждения подходов к минимизации потенциальной токсичности. Следует своевременно проводить анализ симптомов, указывающих на НЯ, чтобы избежать неоправданного снижения дозы или отмены этого клинически эффективного препарата на ранних этапах лечения [10].

Схожий с церитинибом профиль системной и интракраниальной активности наблюдается у алектиниба. Следует отметить, что оба препарата (церитиниб и алектиниб) вызывают ответ при использовании у пациентов с метастазами в головной мозг или лептоменингеальными метастазами [39]. Алектиниб одобрен к применению во многих странах.

К ингибиторам ALK II поколения также относятся бригатиниб и лорлатиниб. Бригадиниб ускоренно одобрен FDA в апреле 2017 г. по результатам ключевого рандомизированного клинического исследования ALTA для лечения больных метастатическим ALK-позитивным НМРЛ, получавших терапию кризотинибом [1]. В данном исследовании пациентам назначался бригадиниб в дозе 90 мг ежедневно (1-я группа) или 90 мг ежедневно на протяжении 7 дней, а затем 180 мг ежедневно (2-я группа). Лечение продолжалось до прогрессирования или неприемлемой токсичности. ЧОО составила 45 % (1 полный ответ) в группе, получавших бригадиниб в дозе 90 мг и 54 % (4 полных ответа) — в группе с эскалацией дозы до 180 мг. Медиана времени до развития ответа составила 1,8 мес. (1-я группа) и 1,9 мес. (2-я группа) с продолжительностью ответа 13,8 мес. (1-я группа) и 11,1 мес. (2-я группа). Медиана ВБП составила 9,2 (1-я группа) и 12,9 мес. (2-я группа). Однолетняя ОВ составила 71 % (1-я группа) и 80 % (2-я группа). Среди НЯ наиболее часто отмечались тошнота, диарея, головная боль, кашель. Наиболее часто отмечались такие НЯ $\geq$ III степени тяжести, как повышение уровня креатинфосфокиназы и липазы, пневмония [1].

В настоящее время FDA решается вопрос относительно одобрения экспериментального препарата лорлатиниб.

Ингибиторы мутации BRAF

Дабрафениб является ингибитором различных мутантных форм BRAF-киназы. В исследованиях *in vitro* установлена высокая селективная активность дабрафениба в отношении BRAF. Клиническое значение дабрафениба при лечении НМРЛ впервые оценено в многоцентровом нерандомизированном открытом исследовании II фазы (2016), результаты которого опубликованы в работе [42]. Исследование проводилось с участием пациентов ($n = 78$) с НМРЛ IV стадии, получавших ранее терапию первой линии.

Пациентам назначался дабрафениб в дозе 150 мг внутрь 2 раза в день ежедневно. Первичной конечной точкой являлся общий ответ (частичный и полный ответ), а в качестве вторичных конечных точек выбраны ОВ, ВБП, продолжительность ответа, достижение контроля над заболеванием в период > 12 нед., фармакокинетические показатели, профиль безопасности и переносимость лечения препаратом. При медиане наблюдения 10,7 мес. медиана лечения дабрафенибом составила 4,6 мес. Общий ответ наблюдался у 26 (33 %) из 78 пациентов, получавших лечение ранее. В каждом случае ответ был частичным. В 73 % случаев ответа на лечение ответ зарегистрирован во время первой оценки, т. е. через 6 нед. Медиана ВБП составила 5,5 мес. У 58 % пациентов удалось достичь контроля над течением заболевания.

Среди НЯ отмечалось развитие плоскоклеточного (12 %) или базальноклеточного (5 %) рака кожи. Только у 6 % пациентов наблюдались НЯ, которые привели к прекращению лечения дабрафенибом. Наиболее часто отмечались такие НЯ, как лихорадка I–II степени (33 %) и гиперкератоз (29 %) [42].

В данном исследовании также проводилась оценка эффективности комбинации дабрафениба и траметиниба у пациентов с мутацией BRAF V600E. В анализ включены пациенты ($n = 57$), получавшие дабрафениб в дозе 150 мг 2 раза в день ежедневно внутрь, и траметиниб в дозе 2 мг ежедневно внутрь. По предварительным результатам, общий ответ на комбинированную терапию наблюдался у 36 (63,2 %) из 57 пациентов [43].

В другой анализ включены пациенты ($n = 36$), медиана продолжительности наблюдения у которых составила 15,9 мес. Пациенты получали комбинацию дабрафениба и траметиниба в качестве терапии первой линии. Общий ответ отмечен у 23 (64 %) больных — у 2 (6 %) полный, у 21 (58 %) — частичный ответ. У всех пациентов регистрировались ≥ 1 НЯ любой степени. Среди серьезных НЯ, которые наблюдались у ≥ 2 пациентов, отмечены повышение уровня аланинаминотрансферазы (14 %), аспартатаминотрансферазы (8 %), лихорадка (11 %) и снижение фракции выброса (8 %). Кроме того, зарегистрировано 1 фатальное НЯ (кардиопульмональный шок), связь которого с лечением полностью не установлена [44]. Учитывая перечисленные результаты, в июне 2017 г. FDA одобрено применение дабрафениба и траметиниба в комбинированной схеме для лечения метастатического НМРЛ при наличии мутации BRAF V600E.

Анализ потребления ингибиторов тирозинкиназ для лечения немелкоклеточного рака легкого в системе здравоохранения Москвы

По результатам проведенного анализа показателей потребления отдельных ИТК среди всех таргетных препаратов для лечения РЛ в системе ДЗМ продемонстрировано наиболее широкое использование gefitiniba, erlotiniba, afatiniba (см. рисунок, А).

В структуре частоты потребления всех изучаемых ИТК суммарная доля этих 3 препаратов составляет около 85 %. Перечисленные препараты могут применяться в 15–20 % случаев аденокарцином, характеризующихся мутациями в EGFR. Отмечены очень низкие показатели использования дабрафениба и траметиниба, что обусловлено в т. ч. редкой встречаемостью опухолей с мутантными формами BRAF (1,5–4 %). Таким образом, потребление таргетных препаратов напрямую зависит от частоты обнаружения мутаций в популяции московских пациентов, определяющих лекарственную чувствительность опухоли. Многие современные ИТК, такие как церитиниб, алектиниб, бригагиниб и т. д., зарегистрированные FDA, пока только внедряются на российском рынке. Для информации: потребность в базовых химиопрепаратах (препараты сравнения, перечисленные в табл. 2) при терапии РЛ (НМРЛ и МРЛ) оказалась самой высокой для карбоплатина, паклитаксела и гемцитабина и наименьшей — для доцетаксела и пеметрекседа, что также определяется, в т. ч. распространенностью конкретных клинических форм РЛ в московской популяции больных (см. рисунок).

Таргетная терапия мелкоклеточного рака легкого

МРЛ характеризуется более сложным и многообразным молекулярным профилем, поэтому прогресс

в разработке препаратов не такой значительный, как в случае с НМРЛ. Мишенями действия лекарств часто являются молекулы, влияющие на опухолевый рост. На практике в 100 % случаев МРЛ обнаруживаются мутации или функциональные изменения в таких молекулах, как p53 и Rb, в 20 % случаев определяются функциональные изменения в гене *Мус* [45].

Выбор *Мус* в качестве мишени привел к активным исследованиям, т. к. считается, что это перспективная целевая молекула. В ряде исследований *in vitro* установлены выгодные свойства отдельных препаратов, воздействующих на опухолевые клетки МРЛ с измененной активностью *Мус* [45].

Другой перспективной молекулой-мишенью является AURORA-киназа, относящаяся к классу тирозинкиназ. По результатам ранних клинических исследований мультинаправленного ингибитора AURORA-киназы данусертиба с участием пациентов ($n = 18$) с рецидивами МРЛ терапевтическая активность препарата не продемонстрирована [46]. Тем не менее получены отдельные обнадеживающие результаты доклинических исследований специфического ингибитора AURORA-киназы типа А алисертиба [47].

Среди потенциальных молекул-мишеней в литературе также упоминаются протеины, ассоциированные с *Notch*-сигнальным и PARP — сигнальным путями. Однако исследования находятся главным образом на доклиническом этапе [45].

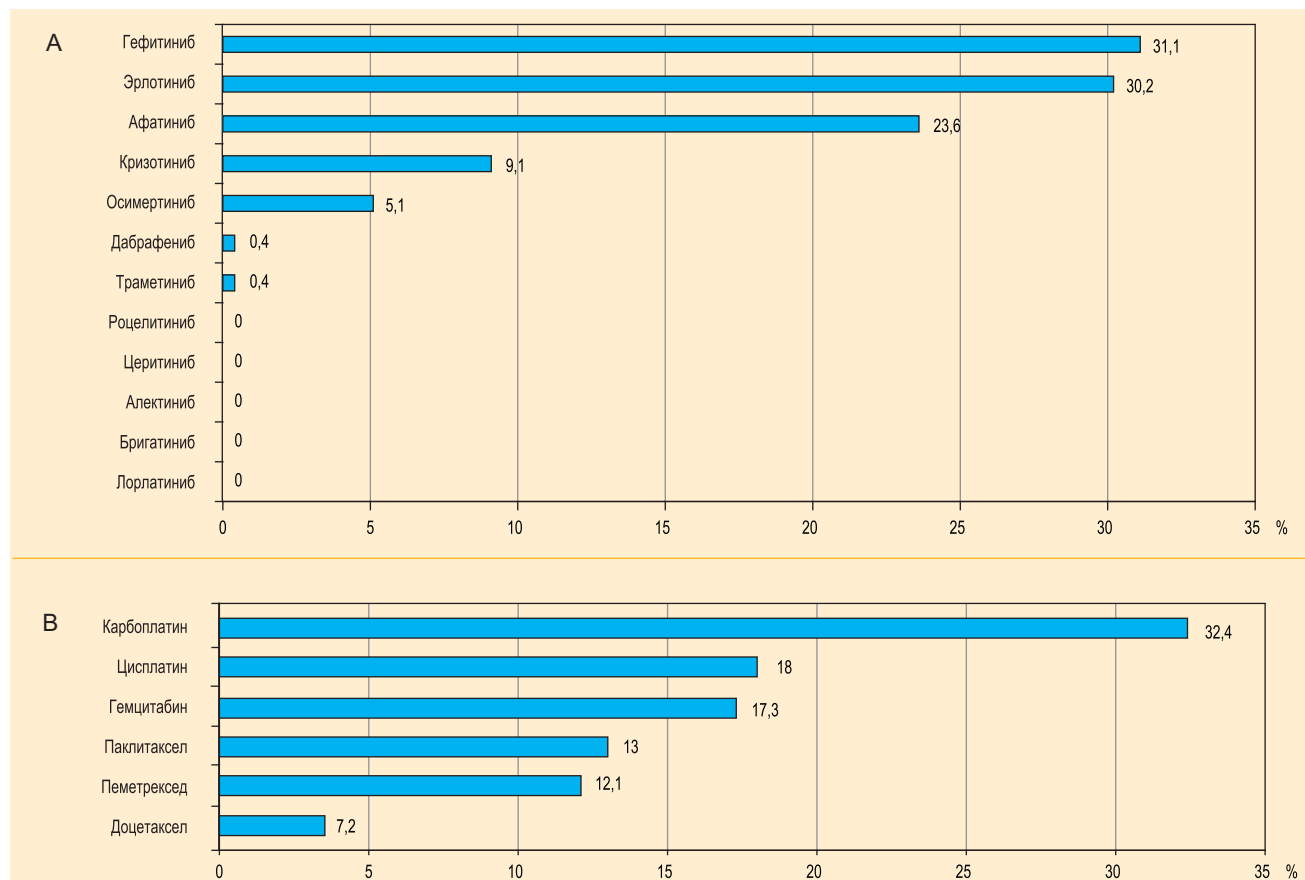


Рисунок. Структура потребления: А — отдельных тирозинкиназных ингибиторов, В — базовых химиотерапевтических препаратов в группе изучаемых таргетных и базовых химиопрепаратов соответственно, применяемых для лечения рака легкого (на примере Москвы, 2018) Figure. Consumption structure: A, individual tyrosine kinase inhibitors; B, basic chemotherapeutic agents in the group of studied targeting and basic chemotherapeutic agents, respectively, used to treat lung cancer (on the example of Moscow, 2018)

Важно, чтобы при разработке и выборе рациональной терапии небольшими молекулами учитывались предиктивные опухолевые биомаркеры. Правильный подход при определении молекулярных биомаркеров может способствовать значительному прогрессу в доклинической и клинической разработке новых таргетных препаратов для лечения МРЛ, их эффективному применению.

Заключение

В отличие от МРЛ, таргетная терапия для лечения распространенных форм НМРЛ уже используется в повседневной онкологической практике при наличии специфических мутаций. На современном этапе получены обнадеживающие результаты клинического применения мультитаргетных ИТК у пациентов этой категории. В отдельных случаях ВБП может достигать 25,7 мес. [40]. Успехи в применении ИТК зависят от четкости организации работы лабораторной службы, проводящей молекулярно-генетическое типирование опухолей.

Преимуществом ИТК является меньшая токсичность и высокий контроль заболевания по сравнению со стандартной химиотерапией. Дальнейшая разработка новых поколений ИТК приводит к появлению в арсенале врача дополнительных, более эффективных инструментов для лечения распространенного НМРЛ.

При НМРЛ в ряде случаев определяются мутации в EGFR, ALK, BRAF. Каждая мутация с большой вероятностью соответствует молекулярно-специфическим вариантам рака, определяет клинические особенности течения онкологического процесса, влияет на выбор таргетной терапии врачом и в значительной степени на показатели потребления тех или иных препаратов в рамках системы льготного обеспечения в Москве. В то же время появляется ряд других иммуноонкологических препаратов, дополняющих арсенал лекарственных средств для лечения распространенного НМРЛ, используемый врачом. В отличие от ИТК, иммуноонкологические препараты могут применяться у пациентов без известных мутаций, определяемых в рутинной клинической практике, способствующих росту опухоли (т. н. *driver mutations*) [39].

В целях дальнейшего совершенствования расходования финансовых ресурсов, в т. ч. ДЗМ, важно установить молекулярный профиль опухоли у пациента и назначить наиболее эффективные ИТК или иммуноонкологические препараты в каждом конкретном случае.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests.

Литература / References

1. Amanam I., Gupta R., Mambetsariev I., Salgia R. The brigatinib experience: a new generation of therapy for ALK-positive non-small-cell lung cancer. *Future Oncol.* 2018; 14 (19): 1897–1908. DOI: 10.2217/fon-2017-0545.
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В., ред. Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А.Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2018. Доступно на: <https://oncology-association.ru/files/medstat/2016.pdf> / Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V., red. [Malignant neoplasms in Russia in 2016 (incidence and mortality)]. Moscow: MNIOI im. P.A.Gertsena — filial FGBU «NMITs radiologii» Minzdrava Rossii; 2018. Available at: <https://oncology-association.ru/files/medstat/2016.pdf> (in Russian).
3. Zugazagoitia J., Molina-Pinelo S., Lopez-Rios F., Paz-Ares L. Biological therapies in nonsmall cell lung cancer. *Eur. Respir. J.* 2017; 49 (3): 1601520. DOI: 10.1183/13993003.01520-2016.
4. Wang Y., Hu G.F., Wang Z.H. The status of immunosuppression in patients with stage IIIB or IV non-small-cell lung cancer correlates with the clinical characteristics and response to chemotherapy. *Onco Targets Ther.* 2017; 10: 3557–3566. DOI: 10.2147/OTT.S136259.
5. Gadgeel S.M. Personalized therapy of non-small cell lung cancer (NSCLC). *Adv. Exp. Med. Biol.* 2016; 890: 203–222. DOI: 10.1007/978-3-319-24932-2_11.
6. Chan B.A., Hughes B.G.M. Targeted therapy for non-small cell lung cancer: current standards and the promise of the future. *Transl. Lung Cancer Res.* 2015; 4 (1): 36–54. DOI: 10.3978/j.issn.2218-6751.2014.05.01.
7. Alamgeer M., Ganju V., Watkins D.N. Novel therapeutic targets in non-small cell lung cancer. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2013; 13 (3): 394–401. DOI: 10.1016/j.coph.2013.03.010.
8. Savas P., Hughes B., Solomon B. Targeted therapy in lung cancer: IPASS and beyond, keeping abreast of the explosion of targeted therapies for lung cancer. *J. Thorac. Dis.* 2013; 5 (Suppl. 5): S579–592. DOI: 10.3978/j.issn.2072-1439.2013.08.52.
9. Keedy V.L., Temin S., Somerfield M.R. et al. American Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion: epidermal growth factor receptor (EGFR) Mutation testing for patients with advanced non-small-cell lung cancer considering first-line EGFR tyrosine kinase inhibitor therapy. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29 (15): 2121–2127. DOI: 10.1200/JCO.2010.31.8923.
10. Califano R., Greystoke A., Lal R. et al. Management of ceritinib therapy and adverse events in patients with ALK-rearranged non-small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2017; 111: 51–58. DOI: 10.1016/j.lungcan.2017.06.004.
11. Weart T.C., Miller K.D., Simone C.B. Spotlight on dabrafenib/trametinib in the treatment of non-small-cell lung cancer: place in therapy. *Cancer Manag. Res.* 2018; 10: 647–652. DOI: 10.2147/CMAR.S142269.
12. Nivolumab approved for lung cancer. *Cancer Discov.* 2015; 5 (5): OF 1. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-NB2015-042.
13. Ranson M., Hammond L.A., Ferry D. et al. ZD1839, a selective oral epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor, is well tolerated and active in patients with solid, malignant tumors: results of a phase I trial. *J. Clin. Oncol.* 2002; 20 (9): 2240–2250. DOI: 10.1200/JCO.2002.10.112.
14. Ho C., Murray N., Laskin J. et al. Asian ethnicity and adenocarcinoma histology continues to predict response to gefitinib in patients treated for advanced non-small cell carcinoma of the lung in North America. *Lung Cancer.* 2005; 49 (2): 225–231. DOI: 10.1016/j.lungcan.2005.02.011.

15. Giaccone G., Herbst R.S., Manegold C. et al. Gefitinib in combination with gemcitabine and cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial—INTACT 1. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22 (5): 777–784. DOI: 10.1200/JCO.2004.08.0001.
16. Herbst R.S., Giaccone G., Schiller J.H. et al. Gefitinib in combination with paclitaxel and carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial—INTACT 2. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22 (5): 785–794. DOI: 10.1200/JCO.2004.07.215.
17. Kim E.S., Hirsh V., Mok T. et al. Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST): a randomised phase III trial. *Lancet.* 2008; 372 (9652): 1809–1818. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61758-4.
18. Maruyama R., Nishiwaki Y., Tamura T. et al. Phase III study, V-15-32, of gefitinib versus docetaxel in previously treated Japanese patients with non-small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26 (26): 4244–4252. DOI: 10.1200/JCO.2007.15.0185.
19. Lee D.H., Park K., Kim J.H. et al. Randomized phase III trial of gefitinib versus docetaxel in non-small cell lung cancer patients who have previously received platinum-based chemotherapy. *Clin. Cancer Res.* 2010; 16 (4): 1307–1314. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-09-1903.
20. Thatcher N., Chang A., Parikh P. et al. Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer: results from a randomised, placebo-controlled, multicentre study (Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer). *Lancet.* 2005; 366 (9496): 1527–1537. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67625-8.
21. Shepherd F.A., Rodrigues Pereira J., Ciuleanu T. et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353 (2): 123–132. DOI: 10.1056/NEJMoa050753.
22. Shea M., Costa D.B., Rangachari D. Management of advanced non-small cell lung cancers with known mutations or rearrangements: latest evidence and treatment approaches. *Ther. Adv. Respir. Dis.* 2016; 10 (2): 113–129. DOI: 10.1177/1753465815617871.
23. Sequist L.V., Yang J.C.H., Yamamoto N. et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J. Clin. Oncol.* 2013; 31 (27): 3327–3334. DOI: 10.1200/JCO.2012.44.2806.
24. Mok T.S., Wu Y.L., Thongprasert S. et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361 (10): 947–957. DOI: 10.1056/NEJMoa0810699.
25. Mitsudomi T., Morita S., Yatabe Y. et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2010; 11 (2): 121–128. DOI: 10.1016/S1470-2045(09)70364-X.
26. Maemondo M., Inoue A., Kobayashi K. et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N. Engl. J. Med.* 2010; 362 (25): 2380–2388. DOI: 10.1056/NEJMoa0909530.
27. Zhou C., Wu Y.L., Chen G. et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2011; 12 (8): 735–742. DOI: 10.1016/S1470-2045(11)70184-X.
28. Rosell R., Carcereny E., Gervais R. et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2012; 13 (3): 239–246. DOI: 10.1016/S1470-2045(11)70393-X.
29. Yeo W.L., Riely G.J., Yeap B.Y. et al. Erlotinib at a dose of 25 mg daily for non-small cell lung cancers with EGFR mutations. *J. Thorac. Oncol.* 2010; 5 (7): 1048–1053. DOI: 10.1097/JTO.0b013e3181dd1386.
30. Janne P.A., Yang J.C.H., Kim D.W. et al. AZD9291 in EGFR inhibitor-resistant non-small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 2015; 372 (18): 1689–1699. DOI: 10.1056/NEJMoa1411817.
31. Sequist L.V., Soria J.C., Goldman J.W. et al. Rociletinib in EGFR-mutated non-small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 2015; 372 (18): 1700–1709. DOI: 10.1056/NEJMoa1413654.
32. Ramalingam S.S., Yang J.C.H., Lee C.K. et al. Osimertinib as first-line treatment of EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 2018; 36 (9): 841–849. DOI: 10.1200/JCO.2017.74.7576.
33. Kwak E.L., Bang Y.J., Camidge D.R. et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363 (18): 1693–1703. DOI: 10.1056/NEJMoa1006448.
34. Camidge D.R., Bang Y.J., Kwak E.L. et al. Activity and safety of crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: updated results from a phase 1 study. *Lancet Oncol.* 2012; 13 (10): 1011–1019. DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70344-3.
35. Shaw A.T., Kim D.W., Nakagawa K. et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 2013; 368 (25): 2385–2394. DOI: 10.1056/NEJMoa1214886.
36. Solomon B.J., Mok T., Kim D.W. et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 2014; 371 (23): 2167–2177. DOI: 10.1056/NEJMoa1408440.
37. Shaw A.T., Kim D.W., Mehra R. et al. Ceritinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 2014; 370 (13): 1189–1197. DOI: 10.1056/NEJMoa1311107.
38. Soria J.C., Tan D.S.W., Chiari R. et al. First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet.* 2017; 389 (10072): 917–929. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30123-X.
39. Hirsch F.R., Suda K., Wiens J. et al. New and emerging targeted treatments in advanced non-small-cell lung cancer. *Lancet.* 2016; 388 (10048): 1012–1024. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31473-8.
40. Peters S., Camidge D.R., Shaw A.T. et al. Alectinib versus crizotinib in untreated ALK-positive non-small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 2017; 377 (9): 829–838. DOI: 10.1056/NEJMoa1704795.
41. Gettinger S.N., Bazhenova L.A., Langer C.J. et al. Activity and safety of brigatinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer and other malignancies: a single-arm, open-label, phase 1/2 trial. *Lancet Oncol.* 2016; 17 (12): 1683–1696. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30392-8.
42. Planchard D., Kim T.M., Mazieres J. et al. Dabrafenib in patients with BRAF(V600E)-positive advanced non-small-cell lung cancer: a single-arm, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016; 17 (5): 642–650. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)00077-2.

43. Planchard D., Besse B., Groen H.J.M. et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously treated BRAF(V600E)-mutant metastatic non-small cell lung cancer: an open-label, multicentre phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016; 17 (7): 984–993. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30146-2.
44. Planchard D., Smit E.F., Groen H.J.M. et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously untreated BRAF(V600E)-mutant metastatic non-small-cell lung cancer: an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2017; 18 (10): 1307–1016. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30679-4.
45. Lehman J.M., Gwin M.E., Massion P.P. Immunotherapy and targeted therapy for small cell lung cancer: there is hope. *Curr. Oncol. Rep.* 2017; 19 (7): 49. DOI: 10.1007/s11912-017-0609-2.
46. Schoffski P., Besse B., Gauler T. et al. Efficacy and safety of biweekly i.v. administrations of the Aurora kinase inhibitor danusertib hydrochloride in independent cohorts of patients with advanced or metastatic breast, ovarian, colorectal, pancreatic, small-cell and non-small-cell lung cancer: a multi-tumour, multi-institutional phase II study. *Ann Oncol.* 2015; 26 (3): 598–607. DOI: 10.1093/annonc/mdu566.
47. Melichar B., Adenis A., Lockhart A.C. et al. Safety and activity of alisertib, an investigational aurora kinase A inhibitor, in patients with breast cancer, small-cell lung cancer, non-small-cell lung cancer, head and neck squamous-cell carcinoma, and gastro-oesophageal adenocarcinoma: a five-arm phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2015; 16 (4): 395–405. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)70051-3.

Поступила 09.04.19
Received: April 09, 2019

Новые перспективы ингаляционной терапии бронхиальной астмы

С.Н.Авдеев^{1,2}, З.Р.Айсанов³

- 1 – Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;
- 2 – Федеральное государственное автономное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; 115682, Москва, Ореховый бульвар, 28;
- 3 – Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

Информация об авторах

Авдеев Сергей Николаевич — д. м. н., профессор, член-корр. Российской академии наук, заведующий кафедрой пульмонологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), руководитель клинического отдела Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (495) 708-35-76; e-mail: serg_avdeev@list.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

Айсанов Заурбек Рамазанович — д. м. н., профессор кафедры пульмонологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 965-34-66; e-mail: aisanov@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4044-674X>)

Резюме

На основании новейших данных международной литературы в статье рассматриваются возможности применения фиксированных комбинаций длительно действующих β_2 -агонистов, длительно действующих антихолинергических препаратов и ингаляционных глюкокортикостероидов в достижении контроля над бронхиальной астмой (БА). По данным анализа результатов недавно завершённых рандомизированных клинических исследований IRIDIUM и ARGON представлены клинические преимущества применения фиксированной комбинации индакатерола, гликопиррония и мометазона фуроата с однократным режимом дозирования в терапии БА.

Ключевые слова: бронхиальная астма, контроль над бронхиальной астмой, обострения, длительно действующие бронходилататоры, ингаляционные глюкокортикостероиды.

Для цитирования: Авдеев С.Н., Айсанов З.Р. Новые перспективы ингаляционной терапии бронхиальной астмы. *Пульмонология*. 2020; 30 (4): 473–484. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-4-473-484

The new prospects of the inhalation therapy for bronchial asthma

Sergey N. Avdeev^{1,2}, Zaurbek R. Aisanov³

- 1 – I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Healthcare Ministry of Russia: ul. Trubetskaya 8, build. 2, Moscow, 119991, Russia;
- 2 – Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia: Orekhovyy bul'var 28, Moscow, 115682, Russia;
- 3 – N.I.Pirogov Federal Russian National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Ostrovityanova 1, Moscow, 117997, Russia

Author information

Sergey N. Avdeev, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Head of Department of Pulmonology, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia (Sechenov University); Head of Clinical Division, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 708-35-76; e-mail: serg_avdeev@list.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

Zaurbek R. Aisanov, Doctor of Medicine, Professor, Department of Pulmonology, N.I.Pirogov Federal Russian National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 965-34-66; e-mail: aisanov@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4044-674X>)

Abstract

Based on the latest new international literature data, the article considers the possibilities of fixed combinations of long-acting β_2 -agonist, long-acting muscarinic antagonist and inhaled corticosteroids in achieving the control of bronchial asthma (BA). Clinical advantages for a fixed combination of indacaterol, glycopyrronium and mometasone furoate one dosing regimen in the therapy of BA are presented based on the results of recently completed randomized clinical trials IRIDIUM and ARGON.

Key words: bronchial asthma, control of bronchial asthma, exacerbations, long acting bronchodilators, inhaled corticosteroids.

For citation: Avdeev S.N., Aisanov Z.R. The new prospects of the inhalation therapy for bronchial asthma. *Pul'monologiya*. 2020; 30 (4): 473–484 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-4-473-484

В настоящее время ингаляционные глюкокортикостероиды (иГКС) являются основой противовоспалительной терапии бронхиальной астмы (БА). Согласно руководству Глобальной инициативы по профилактике и лечению бронхиальной астмы (*Global Initiative for Asthma* — GINA), для достижения

контроля над БА рекомендуется ступенчатое увеличение дозы иГКС [1]. Однако основное терапевтическое действие иГКС реализуется при использовании низких и средних доз, а увеличение дозы иГКС приносит лишь незначительное дополнительное клиническое преимущество, увеличивая риск

локальных и системных побочных эффектов [2]. При приеме фиксированных комбинаций длительно действующего β_2 -агониста (ДДБА) и иГКС улучшается контроль над БА по сравнению с монотерапией иГКС, но даже максимальное увеличение дозы ГКС в составе комбинации салметерол (САЛ) / флутиказон пропионат (ФП) при терапии в течение 1 года не привело к достижению контроля над БА у 30 % пациентов в рандомизированном клиническом исследовании (РКИ) GOAL [3]. В реальной клинической практике достижение контроля еще более проблематично и не превышает 50 % в связи с частой недооценкой степени тяжести БА, неадекватной поддерживающей терапией, низкой приверженностью пациентов и неправильной ингаляционной техникой [4]. Так, по данным *R.Hansen et al.*, 45 % пациентов с БА не соблюдают назначенный режим терапии [5], до 80 % пациентов совершают ошибки при использовании ингаляторов [6]. При отсутствии контроля над БА на средних или высоких дозах ДДБА / иГКС в руководстве GINA (2020) предлагается несколько вариантов терапии — добавление тиотропия бромид (ТИО), антилейкотриеновых препаратов или же фенотипирование заболевания с дальнейшим назначением таргетных биологических препаратов. Что касается применения антагонистов лейкотриеновых рецепторов, то следует принять во внимание официальное предупреждение Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов (*Food and Drug Administration* — FDA, 2020) о высокой вероятности развития психических расстройств на их фоне* [1]. При добавлении ТИО к ДДБА / иГКС в отдельном ингаляторе у пациентов с недостаточно эффективной поддерживающей терапией ДДБА / иГКС улучшается функция легких и снижается уровень средне-тяжелых / тяжелых обострений БА на 21 % [7].

Доказано, что ацетилхолин играет важную роль в патофизиологии БА не только за счет запуска бронхоконстрикции и секреции слизи через связывание с мускариновыми рецепторами дыхательных путей, но и через активацию ненейрональной холинергической системы [8, 9]. Дисфункция холинергической нервной системы при БА проявляется чрезмерной аномальной экспрессией М-холинорецепторов в гладкой мускулатуре, секреторных клетках бронхов и фибробластах [10]. М1- и М3-холинорецепторы представлены в т. ч. на клетках, формирующих воспалительный ответ при БА, — лимфоцитах, моноцитах, тучных клетках и макрофагах [8, 9]. При постоянной стимуляции клеток медиаторами воспаления развивается холинергический дисбаланс, усугубляющийся с утяжелением течения БА независимо от ее фенотипа. Повышенный холинергический тонус является одной из основных причин гиперреактивности бронхов, лежащей в основе острого бронхоспазма при воздействии триггеров [10]. При получении доклинических данных продемонстрирована

взаимосвязь холинергически опосредованной бронхоконстрикции и ремоделирования дыхательных путей [11]. Антихолинергические препараты, нивелируя эффекты ацетилхолина на различных уровнях дыхательных путей, обеспечивают бронхопротекцию и подавление воспаления через дополнительные механизмы действия, способствуя улучшению течения заболевания. Показано, что длительно действующие антихолинергические препараты (ДДАХП) достаточно безопасны и хорошо переносятся [7]. К сожалению, на практике при добавлении ДДАХП необходимо применять 2-й ингалятор, при использовании которого в ряде случаев требуется принципиально отличная ингаляционная техника, что может стать причиной снижения приверженности пациента терапии. В случае фенотипирования заболевания и назначения дорогостоящих таргетных биологических препаратов, выбор которых сегодня достаточно велик, требуется дополнительное обследование в специализированных медицинских центрах [1]. Существуют ли еще варианты оптимизации контроля над заболеванием и улучшения качества жизни (КЖ) пациентов с БА?

В 2020 г. впервые опубликованы результаты международных клинических исследований III фазы IRIDIUM и ARGON [12, 13] по применению у пациентов с БА фиксированной комбинации ДДБА / ДДАХП / иГКС — индакатерола ацетата (ИНД) / гликопиррония бромид (ГЛИ) / мометазона фуората (МФ) с однократным дозированием, представляющие собой часть исследовательской программы PLATINUM. Индакатерола ацетат и гликопиррония бромид хорошо известны в клинической практике лечения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), а МФ зарекомендовал себя в терапии БА как иГКС с высоким профилем эффективности и безопасности [14]. В качестве средства доставки фиксированной комбинации ИНД / ГЛИ / МФ использовался Бризхалер® — однодозовый капсульный ингалятор с низкой резистентностью. МФ в составе фиксированной тройной комбинации изучался в средней и высокой дозе, что соответствует 80 или 160 мкг, дозирование ИНД 150 мкг и ГЛИ 50 мкг было постоянным. Если в руководстве GINA (2020) средние и высокие дозы МФ для взрослых при доставке с помощью дозированного порошкового ингалятора (Твистхалер®) соответствуют 200–400 и > 400 мкг [1], то в составе фиксированной комбинации ИНД / ГЛИ / МФ за счет применения системы доставки Бризхалер® и синергизма двойной бронходилатации и иГКС удалось добиться повышения доли мелкодисперсных частиц и номинально снизить эквивалентную терапевтическую дозу ГКС, в т. ч. по сравнению с новой изучаемой фиксированной комбинацией ДДБА / иГКС (ИНД / МФ), средняя доза которой содержит 160 мкг, а высокая — 320 мкг МФ [12, 13]. Сопоставимость доз МФ как монокомпонента при доставке через Твистхалер®

* FDA requires Boxed Warning about serious mental health side effects for asthma and allergy drug montelukast; advises restricting use for allergic rhinitis. FDA, 2020. Available at: <http://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability>

Таблица
Эквивалентность доз мометазона фуората, мкг
Table
Equivalence of doses of mometasone furoate, µg

МФ	МФ (Твистхалер®)	ИНД / МФ (Бризхалер®)	ИНД / ГЛИ / МФ (Бризхалер®)
Низкая	200	80	Не исследована
Средняя	400	160	80
Высокая	800	320	160

Примечание: МФ – мометазона фуорат; ИНД – индакатерол; ГЛИ – гликопиррония бромид.

или в составе фиксированных комбинаций с одним или двумя бронходилататорами с использованием ингалятора Бризхалер® представлена в таблице.

Оценка сравнительной эффективности и безопасности фиксированной комбинации ИНД / ГЛИ / МФ проводилась в 3 направлениях:

- с одноименной фиксированной комбинацией ДДБА / иГКС (ИНД / МФ) в средних и высоких дозах (в настоящее время эта комбинация не зарегистрирована в России);
- с фиксированной комбинацией салметерол (САЛ) / флутиказона пропионат (ФП) в высоких дозах 50 / 500 мкг 2 раза в день (как наиболее широко распространенной текущей практикой терапии тяжелой БА);
- со «свободной» тройной терапией 2 ингаляторами – САЛ / ФП в высоких дозах 50 / 500 мкг 2 раза в день + ТИО 5 мкг (Респимат®).

Далее подробно рассматриваются дизайн и результаты этих исследований с целью дальнейшего анализа результатов.

Исследование IRIDIUM (NCT02571777)

В рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое III фазы исследование IRIDIUM продолжительностью 1 год были включены пациенты с БА ($n = 3\,092$) из 415 исследовательских центров в 41 стране, из них 50 центров находятся в Российской Федерации. Исследование проводилось с декабря 2015 по январь 2019 г. [12].

Целью исследования IRIDIUM явилось сравнение эффективности и безопасности средней и высокой доз ИНД / ГЛИ / МФ 1 раз в день с фиксированной комбинацией ДДБА / иГКС – прежде всего со средней и высокой дозой ИНД / МФ 1 раз в день для оценки эффекта добавления ГЛИ, а также с высокими дозами САЛ / ФП 2 раза в день как установившейся практикой терапии тяжелой неконтролируемой БА у взрослых (рис. 1). IRIDIUM является первым исследованием по оценке фиксированной комбинации ДДБА / ДДАХП / иГКС с однократным приемом по сравнению с общепринятой стандартной терапией тяжелой БА высокими дозами САЛ / ФП.

В исследование вошли взрослые (18–75 лет) больные БА с сохраняющейся симптоматикой и обострениями, при которых потребовалось применение



Рис. 1. Дизайн исследования IRIDIUM

Примечание: БА – бронхиальная астма; ИНД – индакатерол; ГЛИ – гликопирроний; МФ – мометазона фуорат; ДДБА – длительно действующие β₂-агонисты; иГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; САЛ – салметерол; ФП – флутиказона пропионат.

Figure 1. IRIDIUM study design

системных ГКС в течение предыдущего года, несмотря на регулярную терапию средними или высокими дозами ДДБА / иГКС. Критерием включения явились снижение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) < 80 %_{долж.} до применения бронходилататора, а также положительный бронходилатационный тест. Пациенты со значимой историей курения > 10 пачко-лет и сопутствующей ХОБЛ исключались.

Основной целью сравнения являлась демонстрация превосходства высоких и средних доз ИНД / ГЛИ / МФ по сравнению с соответствующими дозами ИНД / МФ в улучшении функции легких через 26 нед. терапии. Первичной конечной точкой для оценки стала динамика изменения минимального преддозового значения $ОФВ_{1исх.}$. Минимальное остаточное (пребронходилатационное) (“trough”) значение $ОФВ_1$ представляет собой среднее 2 значений $ОФВ_1$, измеренных на исходе терапевтического действия препарата. Эти измерения проводятся, как правило, за 45 и 15 мин до очередной ингаляции. Показатель остаточного значения $ОФВ_1$ является наиболее объективным отражением влияния лекарственного препарата на стабилизацию бронхиальной проходимости при хронических обструктивных заболеваниях и традиционно используется в клинических исследованиях. Кроме того, для изучения влияния терапии на функцию легких проведена оценка последозового $ОФВ_1$ в течение 1 ч после ингаляции в различные моменты (через 5, 15, 30 и 60 мин) для сравнения скорости начала и набора максимума бронходилатационного эффекта лекарственного препарата, проанализированы динамика утренней и вечерней пиковой скорости выдоха, а также изменение функции легких на момент окончания наблю-

дения через 52 нед. лечения. Аналогичным образом проведено сравнение по этим же показателям функции дыхания между комбинацией ИНД / ГЛИ / МФ и САЛ / ФП. Вторичной конечной точкой сопоставления эффективности стала сравнительная оценка ИНД / ГЛИ / МФ и одноименной двойной комбинации ИНД / МФ по влиянию на контроль над БА по Опроснику контроля над БА (*Asthma Control Questionnaire* – АСQ-7) на 26-й неделе терапии. Минимальное клинически значимое различие для АСQ-7 составляет 0,5 балла [1, 15].

Сравнительная оценка динамики АСQ-7 также проводилась для групп терапии ИНД / ГЛИ / МФ и САЛ / ФП на 26-й неделе, кроме того, изменение АСQ-7 оценивалось во всех группах терапии через 1 и 3 мес., а также по окончании наблюдения через 1 год лечения. Проанализирован ответ на терапию по числу пациентов, достигших клинически значимого изменения по шкале АСQ-7 в каждой из групп лечения, отдельно проведена общая суточная оценка симптомов, потребности в препаратах неотложной помощи и, что самое главное, определен уровень обострений БА через 1 год терапии.

Почти 90 % включенных пациентов завершили наблюдение. Средний возраст больных БА с достаточно продолжительной историей заболевания (> 18 лет) в исследовании IRIDIUM составил $52,2 \pm 12,7$ года, возраст 18 % пациентов – не моложе 65 лет, женщин было несколько больше, чем мужчин, что отражает гендерные особенности распространения БА. Что касается истории обострений, то на момент включения в исследование у 80 % больных наблюдалось 1, у 20 % – ≥ 2 тяжелых обострений БА в течение предыдущих 12 мес. Исходное среднее значение по АСQ-7 составило 2,5 балла, средний

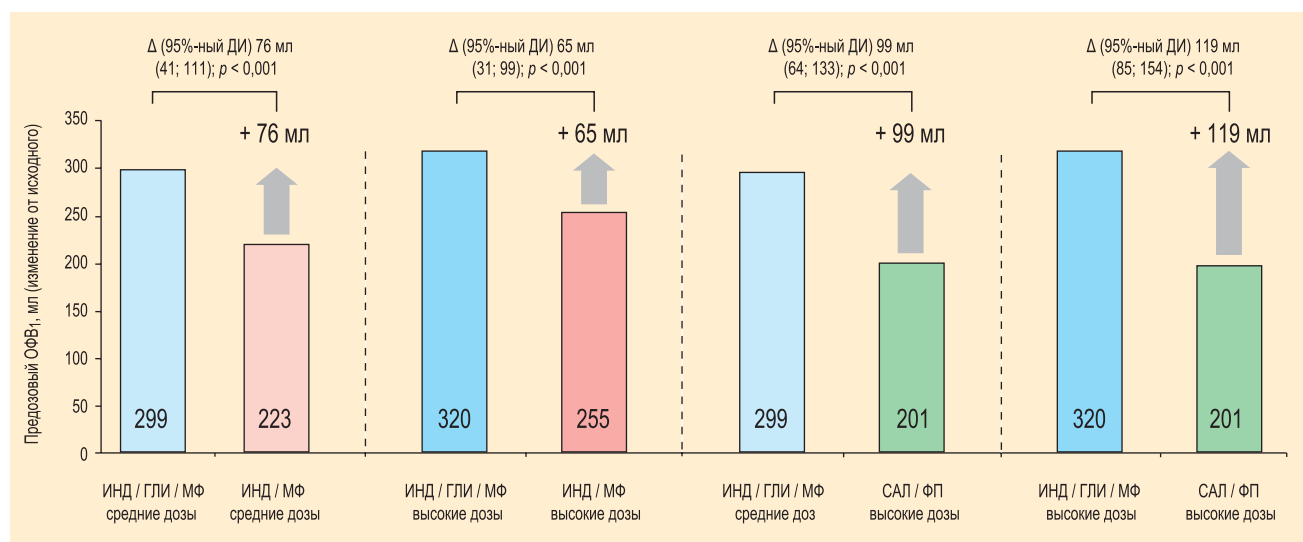


Рис. 2. Изменение преддозового объема форсированного выдоха за 1-ю секунду от исходного значения на 26-й неделе лечения

Примечание: $ОФВ_1$ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ДИ – доверительный интервал; ИНД – индакатерол; ГЛИ – гликопирроний; МФ – мометазон фуроат; САЛ – салметерол; ФП – флутиказон пропионат; ИНД / ГЛИ / МФ – средние дозы (150, 50, 80 мкг) 1 раз в день, или ИНД / ГЛИ / МФ – высокие дозы (150, 50, 160 мкг) 1 раз в день, или средняя доза ИНД / МФ (150, 160 мкг) 1 раз в день, или высокая доза ИНД / МФ (150, 320 мкг) 1 раз в день, или высокая доза САЛ / ФП (50, 500 мкг) 2 раза в день; Δ – разница в лечении.

Figure 2. Change in the pre-dose forced expiratory volume in 1 second from the initial value at the 26th week of treatment

Note: indacaterol/glycopyrronium/mometasone furoate – average doses (150, 50, 80 μ g) once a day, or indacaterol/glycopyrronium/mometasone furoate – high doses (150, 50, 160 μ g) once a day, or an average dose of indacaterol/mometasone furoate (150, 160 μ g) once a day, or a high dose of indacaterol/mometasone furoate (150, 320 μ g) once a day, or a high dose of salmeterol/fluticasone propionate (50, 500 μ g) 2 times a day; Δ , the difference in treatment.

показатель $ОФВ_1$ до применения бронходилататора — 55 %_{долж.}, а по данным бронходилатационного теста — 28 % [12]. Таким образом, это были пациенты с тяжелым течением БА и отсутствием контроля, несмотря на терапию средними и высокими дозами ДДБА / иГКС, рекомендуемую руководством GINA (2020) в качестве предпочтительной в данной ситуации.

На 26-й неделе лечения ИНД / ГЛИ / МФ в средней и высокой дозах продемонстрировал достоверное превосходство в улучшении функции легких по изменению преддозового $ОФВ_{1исх.}$ в сравнении с соответствующими дозами ИНД / МФ на 76 мл (95%-ный ДИ — 41–111; $p < 0,001$) — для средних доз по МФ и на 65 мл (95%-ный ДИ — 31–99; $p < 0,001$) — для высоких доз [12] (рис. 2). Первичная конечная точка исследования IRIDIUM была достигнута.

По сравнению со стандартной терапией БА тяжелого течения САЛ / ФП в высоких дозах при приеме ИНД / ГЛИ / МФ на 26-й неделе лечения также достоверно улучшился преддозовый показатель $ОФВ_1$ на 99 мл (95%-ный ДИ — 64–133; $p < 0,001$) при использовании средних доз МФ и на 119 мл (95%-ный ДИ — 85–154; $p < 0,001$) — при применении высоких доз. Это превосходство сохранялось через 52 нед., а для высоких доз ИНД / ГЛИ / МФ оно увеличивалось ($\Delta ОФВ_1$ — 145 мл) по сравнению с САЛ / ФП (95%-ный ДИ — 111–180; $p < 0,001$). Таким образом, при терапии ИНД / ГЛИ / МФ с однократным дозированием достигнуто клинически значимое достоверное улучшение функции легких по сравнению с традиционной практикой лечения тяжелой БА высокими дозами ДДБА / иГКС [12].

Важным фактором приверженности лечению является быстрое действие ингаляционного препарата. Продemonстрирован достоверный и клинически значимый прирост $ОФВ_1$ более чем на 100 мл уже

через 5 мин после ингаляции ИНД / ГЛИ / МФ в 1-й день терапии не только от исходного значения, но и по сравнению с САЛ / ФП. В течение 1 ч после ингаляции наблюдалось максимальное увеличение $ОФВ_1$ на 277 и 283 мл от исходного значения для средней и высокой дозы по МФ соответственно; улучшение $ОФВ_1$ после ингаляции САЛ / ФП развивалось значительно медленнее и только в течение 1 ч достигло увеличения на 157 мл. По сравнению с фиксированными комбинациями ДДБА / иГКС при назначении фиксированной комбинации ИНД / ГЛИ / МФ достоверно улучшались показатели утренней и вечерней пиковой скорости выдоха.

У больных всех групп терапии продемонстрировано одинаково высокое и клинически значимое улучшение статуса контроля над БА по АСQ-7 по сравнению с исходным значением — динамика снижения среднего балла АСQ-7 приближалась к единице, что составило вдвое большее значение против минимального клинически значимого изменения (0,5 балла от исходного). Статистически значимой разницы в изменении по шкале АСQ-7 между группами терапии одноименными компонентами ИНД / ГЛИ / МФ и ИНД / МФ не отмечено, но при приеме обеих доз ИНД / ГЛИ / МФ достоверно улучшился контроль над БА по сравнению с САЛ / ФП в высоких дозах — разница в изменении общего балла по шкале АСQ-7 составила $-0,084$ ($p = 0,038$) для средних доз ИНД / ГЛИ / МФ и $-0,086$ ($p = 0,034$) — для высоких через 26 нед. (рис. 3). Достоверное превосходство ИНД / ГЛИ / МФ над САЛ / ФП в улучшении контроля над БА по АСQ-7 сохранялось через 1 год терапии.

Уже на 4-й неделе терапии высокой дозой ИНД / ГЛИ / МФ по сравнению с САЛ / ФП доля пациентов, достигших клинически значимого улучшения контроля по АСQ-7, была на 24 % больше; преиму-

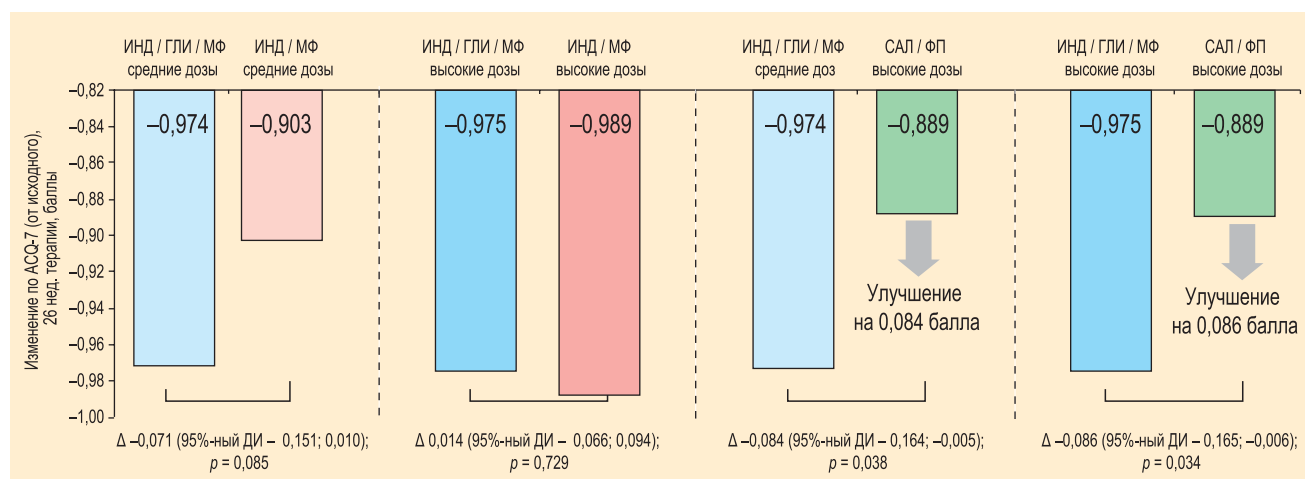


Рис. 3. Изменение от исходного значения оценки по во АСQ-7 на 26-й неделе лечения

Примечание: АСQ (Asthma Control Questionnaire) — Вопросник по контролю над бронхиальной астмой; ИНД — индакатерол; ГЛИ — гликопирроний; МФ — мометазона фуроат; САЛ — сальметерол; ФП — флутиказона пропионат; ДИ — доверительный интервал; ИНД / ГЛИ / МФ — средние дозы (150, 50, 80 мкг) 1 раз в день, или ИНД / ГЛИ / МФ — высокие дозы (150, 50, 160 мкг) 1 раз в день, или средняя доза ИНД / МФ (150, 160 мкг) 1 раз в день, или высокая доза САЛ / ФП (50, 500 мкг) 2 раза в день; Δ — разница в лечении.

Figure 3. Change from baseline in ACQ-7 score at week 26 of treatment

Note: indacaterol/glycopyrronium/mometasone furoate — average doses (150, 50, 80 µg) once a day, or indacaterol/glycopyrronium/mometasone furoate — high doses (150, 50, 160 µg) once a day, or an average dose of indacaterol/mometasone furoate (150, 160 µg) once a day, or a high dose of indacaterol/mometasone furoate (150, 320 µg) once a day, or a high dose of salmeterol/fluticasone propionate (50, 500 µg) 2 times a day; Δ, the difference in treatment.

щество ИНД / ГЛИ / МФ в высоких дозах по сравнению с САЛ / ФП сохранялось на 12-й и 52-й неделях лечения. Во всех группах терапии показано сопоставимое снижение ежедневной потребности в короткодействующих β_2 -агонистов и уменьшение выраженности симптомов БА.

Что касается обострений БА, то через 52 нед. приема высоких доз ИНД / ГЛИ / МФ достоверно снизился уровень всех обострений по сравнению с высокими дозами ДДБА / иГКС — на 21 % по сравнению с ИНД / МФ (ОР — 0,79; 95%-ный ДИ — 0,66–0,96; $p = 0,016$) и на 40 % — по сравнению с САЛ / ФП (ОР — 0,60; 95%-ный ДИ — 0,50–0,72; $p < 0,001$). При приеме высоких доз ИНД / ГЛИ / МФ продемонстрирована тенденция к снижению уровня среднетяжелых / тяжелых обострений на 15 % (ОР — 0,85; 95%-ный ДИ — 0,68–1,04; $p = 0,120$) по сравнению с таковыми ИНД / МФ, и на 22 % — тяжелых обострений (ОР — 0,78; 95%-ный ДИ — 0,61–1,00;

$p = 0,050$), хотя эта разница не достигла статистической достоверности. При терапии средними дозами ИНД / ГЛИ / МФ по сравнению с высокими дозами САЛ / ФП достоверно снизился уровень среднетяжелых / тяжелых обострений на 19 % (ОР — 0,81; 95%-ный ДИ — 0,66–0,99; $p = 0,041$), а всех обострений — на 30 % (ОР — 0,70; 95%-ный ДИ — 0,58–0,84; $p < 0,001$), что было сопоставимо с высокими дозами ИНД / МФ (данные субанализа) по уровню как всех обострений, так и среднетяжелых / тяжелых и тяжелых обострений (рис. 4) [12, 16].

Предполагается, что фиксированная комбинация ИНД / ГЛИ / МФ со средней дозой иГКС имеет больший потенциал при улучшении контроля над БА по сравнению с высокими дозами ДДБА / иГКС. Продemonстрировано более выраженное преимущество высоких доз ИНД / ГЛИ / МФ перед высокими дозами САЛ / ФП (снижение уровня среднетяжелых / тяжелых обострений на 36 % (ОР — 0,64;

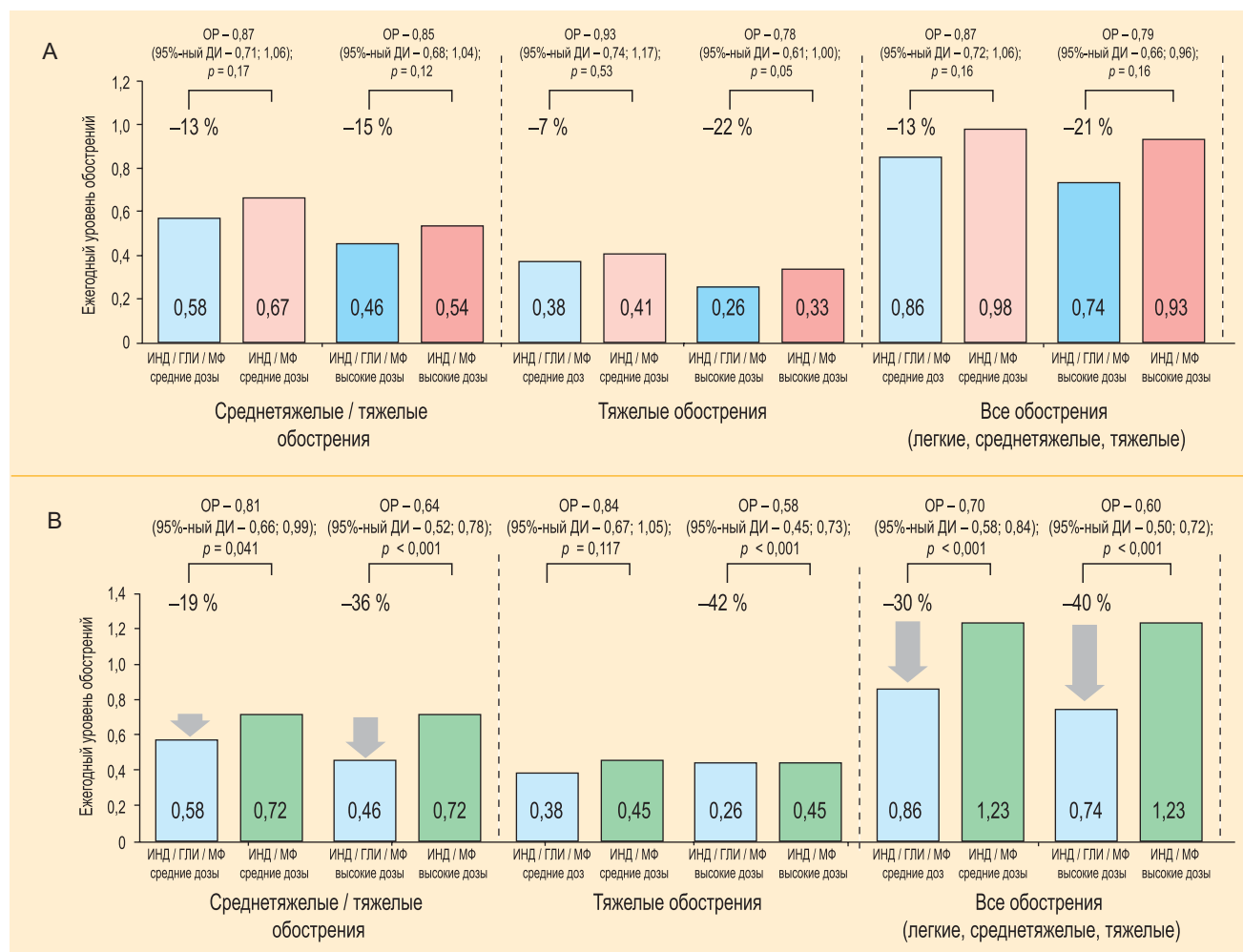


Рис. 4. Ежегодный уровень обострений бронхиальной астмы на 52-й неделе лечения комбинацией индакатерол / гликопирроний / мометазона фураат по сравнению со следующими комбинациями: А — индакатерол / мометазона фураат; В — салметерол / флутиказона пропионат

Примечание: БА — бронхиальная астма; ОР — относительный риск; ДИ — доверительный интервал; ИНД — индакатерол; ГЛИ — гликопирроний; МФ — мометазона фураат; САЛ — салметерол; ФП — флутиказона пропионат; ИНД / ГЛИ / МФ — средние дозы (150, 50, 80 мкг) 1 раз в день, или ИНД / ГЛИ / МФ — высокие дозы (150, 50, 160 мкг) 1 раз в день, или средняя доза ИНД / МФ (150, 160 мкг) 1 раз в день, или высокая доза САЛ / ФП (50, 500 мкг) 2 раза в день.

Figure 4. The annual level of exacerbations of bronchial asthma on week 52 of treatment with a combination of indacaterol/glycopyrronium/mometasone furoate compared to the combination: A, indacaterol/mometasone furoate; B, salmeterol/fluticasone propionate

Note: indacaterol/glycopyrronium/mometasone furoate — average doses (150, 50, 80 μg) once a day, or indacaterol/glycopyrronium/mometasone furoate — high doses (150, 50, 160 μg) once a day, or an average dose of indacaterol/mometasone furoate (150, 160 μg) once a day, or a high dose of indacaterol/mometasone furoate (150, 320 μg) once a day, or salmeterol/fluticasone propionate — high dose (50, 500 μg) 2 times a day.

95%-ный ДИ — 0,52–0,78), а тяжелых — на 42 % (ОР — 0,58; 95%-ный ДИ — 0,45–0,73; $p < 0,001$ для всех сравнений) (см. рис. 4В) [12].

Таким образом, при ингаляционной терапии фиксированной комбинацией ИНД / ГЛИ / МФ в средних и высоких дозах 1 раз в день по сравнению со стандартной терапией тяжелой БА САЛ / ФП в высоких дозах достоверно улучшается функция легких, снижается уровень обострений и улучшается контроль над заболеванием. Терапия ИНД / ГЛИ / МФ в средней дозе дает возможность предотвратить переход к высокодозированному лечению иГКС, при этом демонстрируется аналогичный или лучший контроль, а при приеме высоких доз ИНД / ГЛИ / МФ еще больше улучшается функция легких, значительно снижается уровень обострений БА, что способствует достижению контроля по сравнению с высокодозовым режимом ДДБА / иГКС. При однократном режиме дозирования улучшается приверженность лечению, о чем свидетельствуют данные проведенных ранее наблюдений [17], что дополнительно способствует достижению контроля над БА при применении ИНД / ГЛИ / МФ в реальной практике.

Фиксированные комбинации ДДБА / ДДАХП / иГКС приобретают все большее значение в терапии БА, демонстрируя свое преимущество перед сложившимся традиционным применением ДДБА / иГКС. В 2019 г. опубликованы результаты сравнительных исследований эффективности тройной комбинации формотерол (ФОРМ) / гликопирроний (ГЛИ) / беклометазона дипропионат / (БДП) в дозированном мелкодисперсном аэрозоле с режимом терапии 2 ингаляции 2 раза в день с одноименной комбинацией ДДБА / иГКС (ФОРМ / БДП) [18]. Популяция пациентов с БА, включенных в исследования TRIMARAN и TRIGGER, была схожа с вошедшими в исследования по применению ИНД / ГЛИ / МФ — возраст не моложе 18 лет и отсутствие контроля на терапии средними или высокими дозами ДДБА / иГКС. Продемонстрированы статистически значимое улучшение функции легких по преддозовому ОФВ₁ при приеме ФОРМ / ГЛИ / БДП по сравнению с ФОРМ / БДП, а также достоверное снижение уровня среднетяжелых / тяжелых обострений БА на 15 % (ОР — 0,85; 95%-ный ДИ — 0,73–0,99; $p = 0,033$) при сравнении режимов терапии в средних дозах в исследовании TRIMARAN, но при этом отсутствие достижения статистической достоверности при сравнении высокодозных режимов в исследовании TRIGGER (ОР — 0,88; 95%-ный ДИ — 0,75–1,03; $p = 0,11$) [18]. По данным дополнительного общего субанализа результатов лечения ФОРМ / ГЛИ / БДП по сравнению с ФОРМ / БДП показано снижение уровня среднетяжелых / тяжелых обострений БА на 14 % ($p = 0,0083$), тяжелых ($p = 0,0076$) — на 23 % [18].

Завершено исследование CAPTAIN (NCT02924688) терапии еще одной фиксированной тройной комбинацией — вилантерол (ВИЛ) / умеклидиний (УМ) / флутиказона фуоат (ФФ) в системе доставки Эллипта® с однократным дозированием для пациен-

тов с неконтролируемой БА. Полные результаты CAPTAIN еще не опубликованы, но на основании представленного на международном Европейском конгрессе аллергологов и иммунологов (2020) ЕААСI абстракта *I.Pavord et al.* можно сделать выводы о том, что у пациентов с тяжелой БА при двойной бронходилатации в комбинации ВИЛ / УМ / ФФ улучшается функция легких по сравнению с терапией ВИЛ / ФФ, что приводит к увеличению числа больных с клинически значимым улучшением контроля над заболеванием. Отмечено численное уменьшение уровня обострений на 13 %, хотя статистическая достоверность в этом исследовании не достигнута (ОР — 0,87; 95%-ный ДИ — 0,72–1,05) [19].

Казалось бы, идея дополнительного назначения ДДАХП при БА не нова и в очередной раз получает свое подтверждение в исследованиях с тройными фиксированными комбинациями. Согласно руководству GINA, начиная с 2012 г., рекомендуется добавление ТИО 5 мкг 1 раз в день в системе доставки Респимат® для реализации стратегии эскалации терапии у пациентов, не достигших контроля над БА при использовании средних или высоких доз ДДБА / иГКС [1]. Очевидно, что использование единого ингалятора для доставки фиксированной тройной комбинации вместо 2 ингаляционных устройств, при применении которых требуется принципиально разная ингаляционная техника, более удобно для пациентов, при этом повышается приверженность терапии, но имеет ли двойная бронходилатация в комбинации с иГКС еще какие-либо дополнительные преимущества? С появлением фиксированных тройных комбинаций закономерно возникает вопрос: существует ли разница между применением одного 3-компонентного ингалятора и режимом свободной комбинации ДДБА / иГКС с ДДАХП?

В настоящее время доступны для анализа результаты прямых сравнительных исследований применения режима терапии свободной комбинацией ДДБА / иГКС + ТИО для фиксированных комбинаций ФОРМ / ГЛИ / БДП [18] и ИНД / ГЛИ / МФ [13].

Но если при использовании комбинации ФОРМ / ГЛИ / БДП (высокие дозы) по сравнению с ФОРМ / БДП (высокие дозы) + ТИО 5 мкг в исследовании TRIGGER не показано каких-либо статистически значимых преимуществ ни по улучшению функции легких (Δ ОФВ₁ — 45 мл; $p = 0,13$), ни по уровню обострений БА (отношение шансов (ОШ) — 1,07; 95%-ный ДИ — 0,88–1,3; $p = 0,50$) [18], то результаты сравнения ИНД / ГЛИ / МФ с традиционной терапией высокими дозами САЛ / ФП с добавлением ТИО заслуживают отдельного внимания.

Исследование ARGON NCT03158311

Сравнение эффективности и безопасности ИНД / ГЛИ / МФ со свободной комбинацией САЛ / ФП в высоких дозах с ТИО у больных с тяжелой неконтролируемой БА проводилось по данным междуна-



Рис. 5. Дизайн исследования ARGON

Примечание: БА – бронхиальная астма; ИНД – индакатерол; ГЛИ – гликопирроний; МФ – мометазона фураат; САЛ – салметерол; ФП – флутиказона пропионат; КДБА – короткодействующие β_2 -агонисты.

Figure 5. ARGON study design

родного РКИ ARGON, выполненного на базе 180 центров в 41 стране, включая 20 центров в России. Симптоматичные взрослые пациенты с БА в возрасте не моложе 18 лет с ≥ 1 тяжелым обострением в предшествующем году, несмотря на терапию средними или высокими ДДБА / иГКС, были рандомизированы в соотношении 1 : 1 : 1 для лечения комбинациями ИНД / ГЛИ / МФ в высоких дозах, или ИНД / ГЛИ / МФ в средних дозах 1 раз в день, или САЛ / ФП (высокие дозы) дважды в день + ТИО 5 мкг однократно. Терапия продолжалась в течение 24 нед. (рис. 5). Исследование было «заслеплено» в отношении дозировок ИНД / ГЛИ / МФ, терапия свободной комбинацией проводилась в открытом режиме.

Основной задачей исследования явилось подтверждение того, что терапия ИНД / ГЛИ / МФ в высоких и средних дозах не уступает «свободной» тройной комбинации по влиянию на КЖ при БА, определяемого при помощи вопросника по оценке КЖ больных БА (*Asthma Quality of Life Questionnaire – AQLQ*). Выбранная оценка эффективности представляет собой стандарт для данной популяции и позволяет оценить восприятие влияния болезни. Эта конечная точка широко используется в исследованиях среди пациентов с БА, ее валидация проведена более чем в 6 международных исследованиях [20]. Опросник содержит 32 пункта, с его помощью оценивается влияние БА на жизнь пациента по 4 доменам – влияние симптомов, ограничения активности, насколько страдает эмоциональная функция и насколько пациент зависит от триггеров окружающей среды [19]. Все большее признание получает точка зрения, согласно которой оценка терапевтических вмешательств должна включать анализ тех параметров, которые имеют значение для самих пациентов. Показатели КЖ позволяют получать уникальную информацию и тем самым полнее описывать характеристики БА в исследуемой популяции, а также

пользу или недостатки тех или иных терапевтических вмешательств. Минимальная клинически значимая разница оценки по AQLQ составляет 0,5 балла, поэтому с клинической точки зрения в качестве порогового уровня «*non-inferiority*» (не хуже) обоснован выбор половины от этого значения, т. е. 0,25 балла. Дополнительная цель исследования состояла в оценке эффективности ИНД / ГЛИ / МФ по сравнению с комбинацией САЛ / ФП и ТИО в отношении функции легких, изменения ACQ-7 и уровня обострений БА через 24 нед.

В исследование рандомизированы 1 426 пациентов, 95 % завершили наблюдение. Средний возраст составил $52,5 \pm 13,0$ года, продолжительность БА – $20,7 \pm 15,3$ года, 75 % никогда не курили, у большинства пациентов (80 %) зарегистрировано 1 тяжелое обострение в течение предыдущего года наблюдения, у 20 % – ≥ 2 обострений, при которых потребовалось применение системных ГКС.

Основная цель исследования была достигнута – результат применения ИНД / ГЛИ / МФ в обеих дозах не уступал таковому при использовании САЛ / ФП в высоких дозах в сочетании с ТИО по влиянию на показатель КЖ, определяемый при помощи AQLQ через 24 нед. ($p < 0,001$ для обеих групп сравнения); показано также достоверное преимущество применения высокой дозы фиксированной комбинации (рис. 6) [13].

Доля пациентов, достигших минимального клинически значимого улучшения AQLQ ($\geq 0,5$ балла) при терапии средними и высокими дозами ИНД / ГЛИ / МФ составила 72,6 и 73,3 % соответственно, при использовании САЛ / ФП + ТИО – 67,8 %. В отношении этого показателя терапия средними дозами ИНД / ГЛИ / МФ была сопоставима с высокими дозами САЛ / ФП + ТИО, а при использовании высоких доз ИНД / ГЛИ / МФ ответивших на лечение было на 8,1 % больше ($p = 0,012$). При применении высокой дозы ИНД / ГЛИ / МФ продемон-

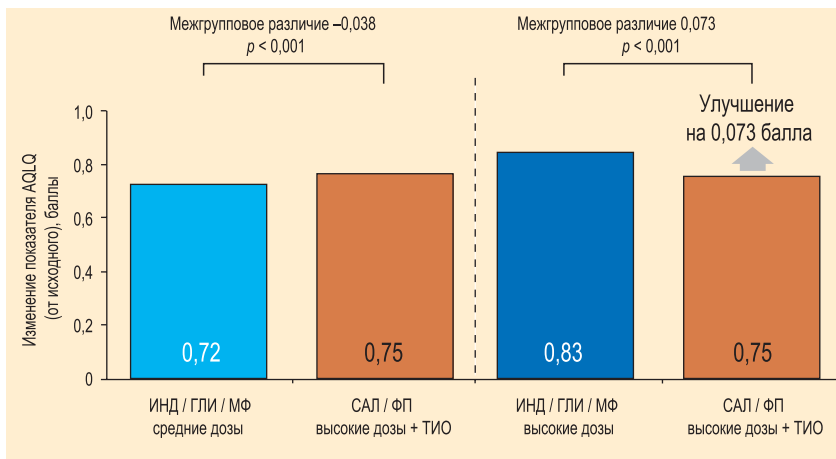


Рис. 6. Изменение качества жизни по показателю AQLQ через 24 нед. терапии
Примечание: AQLQ (*Asthma Quality of Life Questionnaire*) – вопросник по оценке качества жизни больных бронхиальной астмой; ИНД – индакатерол; ГЛИ – гликопирроний; МФ – мометазона фураат; САЛ – сальметерол; ФП – флутиказона пропионат; ТИО – тиотропия бромид; ИНД / ГЛИ / МФ – средние дозы (150, 50, 80 мкг) 1 раз в день, или ИНД / ГЛИ / МФ – высокие дозы (150, 50, 160 мкг) 1 раз в день, или высокая доза САЛ / ФП (50, 500 мкг) 2 раза в день + ТИО 5 мкг в день.

Figure 6. Change in quality of life by AQLQ parameters after 24 weeks of therapy
Note: indacaterol/glycopyrronium/mometasone furoate – average doses (150, 50, 80 µg) once a day, or indacaterol/glycopyrronium/mometasone furoate – high doses (150, 50, 160 µg) once a day, or salmeterol/fluticasone propionate – high doses (50, 500 µg) 2 times a day + tiotropium bromide 5 µg per day.

стрировано улучшение преддозового ОФВ₁ на 96 мл ($p < 0,001$) и контроля над БА по данным ACQ-7 ($-0,124$ балла; $p = 0,004$) в сравнении с САЛ / ФП + ТИО. При назначении средней дозы ИНД / ГЛИ / МФ улучшение преддозового ОФВ₁ и контроль над БА по ACQ-7 ($-0,032$; $p = 0,245$) были сопоставимы с таковыми эффектами САЛ / ФП + ТИО (рис. 7, 8).

Среднегодовой уровень среднетяжелых / тяжелых обострений был сопоставим во всех группах, вместе с тем при назначении ИНД / ГЛИ / МФ в высоких дозах достоверно снижался уровень среднетяжелых

обострений по сравнению с терапией САЛ / ФП в высоких дозах в сочетании с ТИО на 43 % ($p = 0,042$) (рис. 9). Среднетяжелое обострение определялось как прогрессирование симптомов БА, или увеличение потребности в препаратах неотложной помощи на ≥ 50 %, или ухудшение функции легких. Эти ухудшения продолжались ≥ 2 дней, при этом потребовались изменения схемы терапии, но не привели к госпитализации или лечению сГКС > 2 дней.

Таким образом, при терапии ИНД / ГЛИ / МФ в высоких дозах показаны достоверные преимуще-

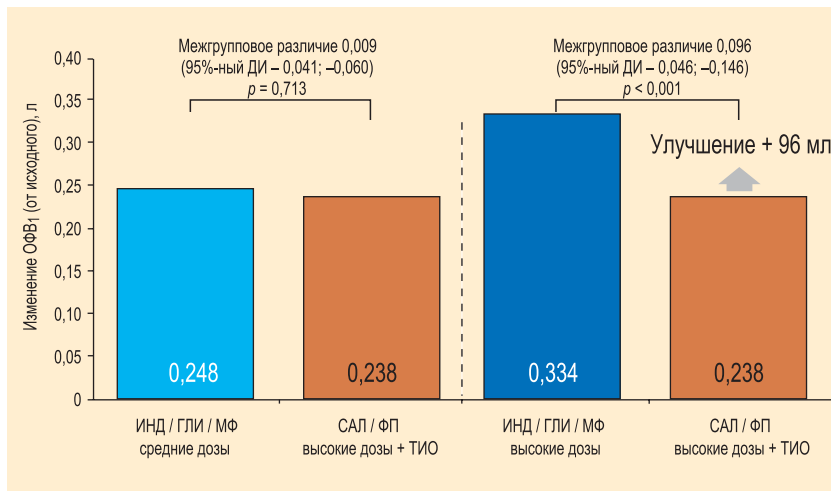


Рис. 7. Изменение преддозового показателя объема форсированного выдоха за 1-ю секунду через 24 нед. лечения

Примечание: ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ДИ – доверительный интервал; ИНД – индакатерол; ГЛИ – гликопирроний; МФ – мометазона фураат; САЛ – сальметерол; ФП – флутиказона пропионат; ТИО – тиотропия бромид; ДИ – доверительный интервал; ИНД / ГЛИ / МФ – средние дозы (150, 50, 80 мкг) 1 раз в день, или ИНД / ГЛИ / МФ – высокие дозы (150, 50, 160 мкг) 1 раз в день, или высокая доза САЛ / ФП (50, 500 мкг) 2 раза в день + ТИО 5 мкг в день.

Figure 7. Change of predose parameter of forced expiratory volume in 1 second after 24 weeks of treatment

Note: indacaterol/glycopyrronium/mometasone furoate – average doses (150, 50, 80 µg) once a day, or indacaterol/glycopyrronium/mometasone furoate – high doses (150, 50, 160 µg) once a day, or salmeterol/fluticasone propionate – high doses (50, 500 µg) 2 times a day + tiotropium bromide 5 µg per day.

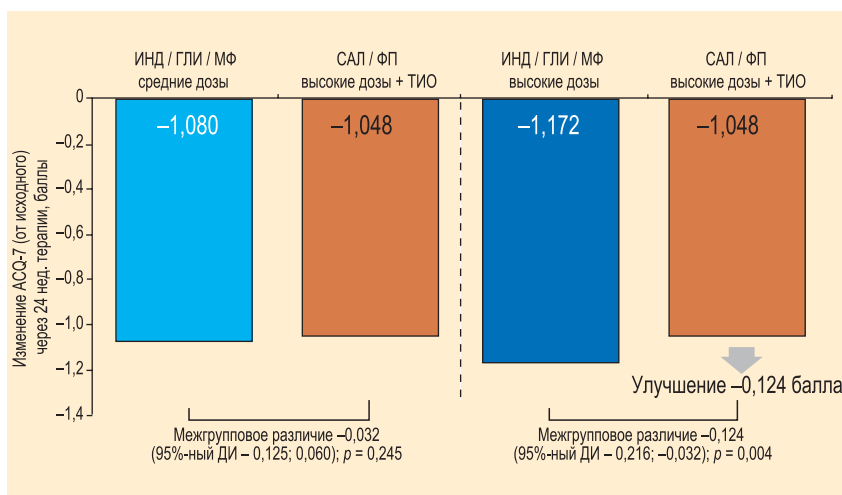


Рис. 8. Изменение уровня контроля над бронхиальной астмой по ACQ-7 через 24 нед. лечения

Примечание: ACQ (*Asthma Control Questionnaire*) – вопросник по контролю над бронхиальной астмой; ИНД – индакатерол; ГЛИ – гликопирроний; МФ – мометазона фураат; САЛ – сальметерол; ФП – флутиказона пропионат; ТИО – тиотропия бромид; ДИ – доверительный интервал; ИНД / ГЛИ / МФ – средние дозы (150, 50, 80 мкг) 1 раз в день, или ИНД / ГЛИ / МФ – высокие дозы (150, 50, 160 мкг) 1 раз в день, или высокая доза САЛ / ФП (50, 500 мкг) 2 раза в день + ТИО 5 мкг в день.

Figure 8. Change in the level of control over bronchial asthma by ACQ-7 after 24 weeks of treatment.

Note: indacaterol/glycopyrronium/mometasone furoate – average doses (150, 50, 80 µg) once a day, or indacaterol/glycopyrronium/mometasone furoate – high doses (150, 50, 160 µg) once a day, or salmeterol/fluticasone propionate – high doses (50, 500 µg) 2 times a day + tiotropium bromide 5 µg per day.

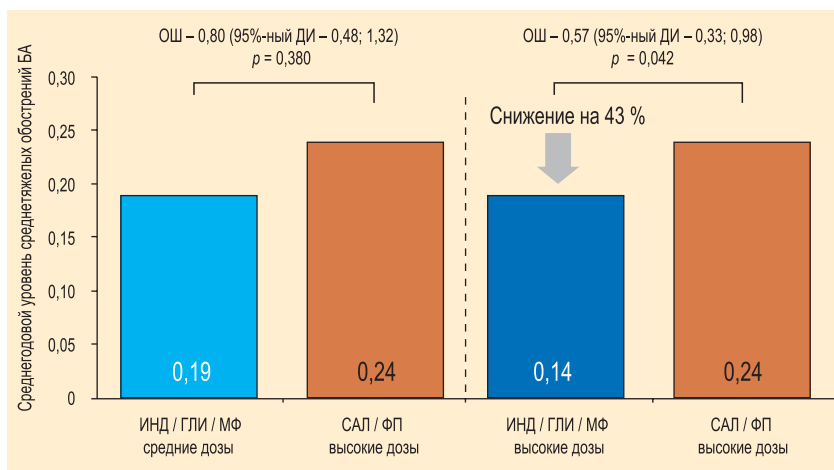


Рис. 9. Среднегодовой уровень среднетяжелых обострений бронхиальной астмы через 24 нед. лечения

Примечание: БА – бронхиальная астма; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; ИНД – индакатерол; ГЛИ – гликопирроний; МФ – мометазона фураат; САЛ – салметерол; ФП – флутиказона пропионат; ТИО – тиотропия бромид; ИНД / ГЛИ / МФ – средние дозы (150 / 50 / 80 мкг) 1 раз в день, или ИНД / ГЛИ / МФ – высокие дозы (150 / 50 / 160 мкг) 1 раз в день, или высокая доза САЛ / ФП (50 / 500 мкг) 2 раза в день + ТИО 5 мкг в день.

Figure 9. Average annual level of severe bronchial asthma exacerbations after 24 weeks of treatment. Note: indacaterol/glycopyrronium/mometasone furoate – average doses (150, 50, 80 µg) once a day, or indacaterol/glycopyrronium/mometasone furoate – high doses (150, 50, 160 µg) once a day, or salmeterol/fluticasone propionate – high doses (50, 500 µg) 2 times a day + tiotropium bromide 5 µg per day.

ства по влиянию на КЖ, функцию легких, уровень контроля и обострений БА по сравнению со «свободной» тройной комбинацией высоких доз ДДБА / иГКС + ТИО, а эффективность средних доз ИНД / ГЛИ / МФ с однократным режимом дозирования была сопоставима по влиянию на КЖ и достижение контроля с высокими дозами ДДБА / иГКС + ТИО, позволив получить аналогичные результаты лечения при уменьшении нагрузки ГКС.

Чем можно объяснить различие результатов сравнительных исследований фиксированных и свободных режимов 3-компонентной терапии в исследованиях TRIGGER и ARGON? Комбинация ДДБА / иГКС в исследовании TRIGGER была одинаковой для обоих вариантов лечения (ФОРМ / БДП), в то время как в исследовании ARGON использовалась новая комбинация ИНД / ГЛИ / МФ против высокой дозы САЛ / ФП + ТИО. Между этими фиксированными 3-компонентными комбинациями имеется разница в дозе ДДАХП – суточная доставленная доза гликопиррония составляет 36 мкг (от отмеренной 40 мкг) при использовании ФОРМ / ГЛИ / БДП, что на 10 мкг ниже таковой гликопиррония при использовании фиксированной комбинации ИНД / ГЛИ / МФ (46 мкг от отмеренной дозы 50 мкг). По-видимому, доза антихолинэргического компонента имеет значение. Это подтверждается результатами исследования CAPTAIN с фиксированной комбинацией ВИЛ / УМ / ФФ, где дополнительно изучались 2 разных режима дозирования холинолитического препарата: ВИЛ / УМ 31,25 мкг / ФФ или ВИЛ / УМ 62,5 мкг / ФФ по сравнению с одноименными комбинациями ДДБА / иГКС, сопоставимыми по дозе ФФ. Получено статистически достоверное улучшение функции легких при применении обоих вариантов тройных комбинаций в сравнении с ДДБА / иГКС с численным превосходством для комбинации с большей дозой холинолитического препарата. Что касается контроля над БА, то только при использовании комбинации с более высокой дозой УМ показано увеличение доли пациентов с клинически значимым улучшением ACQ-7 по сравнению с ДДБА / иГКС (63 % vs 55 %; ОР – 1,43; 95%-ный ДИ – 1,16–1,76), а также

численным, хотя и недостоверным уменьшением уровня обострений БА (ОР – 0,87 (0,72– 1,05)) [19].

Кроме дозы ДДАХП, имеют значение фармакологические и клинические особенности монокомпонентов, составляющих ту или иную фиксированную комбинацию. По данным предыдущих исследований с участием больных ХОБЛ подтвердилось быстрое начало действия для ИНД и ГЛИ по сравнению с САЛ и ТИО соответственно [21, 22], кроме того, показана устойчивая бронходилатация при назначении ИНД со значительным улучшением преддозового ОФВ₁ по сравнению с САЛ [21], ФОРМ или ВИЛ [23], в то время как ГЛИ был сопоставим с ТИО [22]. Закономерно, что в исследовании ARGON показано большее улучшение функции легких при терапии высокими дозами ИНД / ГЛИ / МФ по сравнению с САЛ / ФП + ТИО. Что касается ГКС-компонента, то по данным метаанализа D. Yang et al. (2012), МФ превосходит такие иГКС, как беклометазона дипропионат, будесонид и флутиказона пропионат в качестве поддерживающей терапии в улучшении функции легких у пациентов со среднетяжелой или тяжелой БА в эквивалентных дозах [24]. Клиническое превосходство МФ можно объяснить более высоким сродством его молекулы к ГКС-рецепторам легких, что предопределяет постоянство прочной связи с рецептором, более медленную диссоциацию, увеличение и пролонгацию противовоспалительного действия [25, 26]. При оценке обострений в исследовании ARGON показана сопоставимость терапии фиксированной комбинацией ИНД / ГЛИ / МФ со средней дозой МФ, высокими дозами САЛ / ФП в сочетании с ТИО в пересчете на ежегодный уровень по всем (легким, среднетяжелым и тяжелым, среднетяжелым / тяжелым и тяжелым) обострениям. Сделан вывод о том, что снижение числа обострений БА может быть достигнуто при более низкой дозе ГКС. Этот важный вывод соответствует стратегии лечения БА, приведенной в руководстве GINA, согласно которому рекомендовано всегда рассматривать возможность снижения нагрузки ГКС и придерживаться минимальной эффективной дозы иГКС, обеспечивающей контроль над симптомами и обострениями. В руководстве GINA

(2020) подчеркивается, что повышение дозы иГКС может не потребоваться у всех пациентов с неконтролируемой БА. По результатам исследования IRIDIUM как нельзя лучше подтверждается возможность улучшения контроля над БА не за счет эскалации дозы иГКС, а за счет перехода на терапию фиксированной комбинацией иГКС и двойных бронходилататоров с разным механизмом действия.

Когда же резерв повышения дозы ГКС в составе ДДБА / иГКС или в «свободной» комбинации ДДБА / иГКС с ТИО исчерпан, то до назначения таргетной биологической терапии возможно использование высокой дозы ИНД / ГЛИ / МФ, которая может дать дополнительный эффект в отношении снижения среднетяжелых обострений, улучшении функции легких и контроля над БА. Перед решением вопроса о назначении биологической терапии всегда необходимо убедиться в том, что использованы все возможности современной ингаляционной базисной терапии БА. Очевидно, что при использовании единого устройства с однократным дозированием вместо нескольких ингаляторов могут повыситься приверженность пациента лечению и дополнительно увеличиться вероятность достижения контроля над БА.

Следует отметить, что во всех завершенных клинических исследованиях продемонстрирован благоприятный профиль безопасности фиксированных тройных комбинаций [12, 13, 18, 19]. По мнению исследователей, зарегистрированные единичные серьезные нежелательные явления не были связаны с проводимым лечением.

Заключение

Таким образом, при применении фиксированных 3-компонентных комбинаций иГКС и 2 бронходилататоров с взаимодополняющим механизмом действия открываются новые возможности реализации потенциала ингаляционной базисной терапии БА. Терапия ДДБА / ДДАХП / иГКС — это не только оптимизация приверженности лечению за счет использования одного ингалятора, но и возможность достижения контроля над БА без увеличения нагрузки ГКС. Такая терапия дает дополнительные преимущества в улучшении функции легких, контроля над заболеванием и КЖ пациентов в сравнении с общепринятой практикой использования фиксированных комбинаций ДДБА с иГКС [12, 18, 19]. При использовании высоких доз ИНД / ГЛИ / МФ улучшается течение неконтролируемой БА по сравнению со «свободной» тройной комбинацией ДДБА / иГКС + ТИО, при этом значимо снижается уровень обострений [13]. Приоритет использования фиксированных комбинаций ДДБА / ДДАХП / иГКС в лечении пациентов с БА, не контролируемой при использовании традиционной терапии ДДБА / иГКС, обусловлен простотой применения, безопасностью и доказанными клиническими преимуществами. Комбинация ИНД / ГЛИ / МФ обладает более высокой степенью терапевтической эффективности за счет преимуществ своих монокомпонентов внутри класса.

Заявление

Статья опубликована по заказу и финансовой поддержке ООО «Новартис Фарма» (Россия) в соответствии с внутренними политиками ООО «Новартис Фарма» и действующим законодательством Российской Федерации. Согласно договоренности с ООО «Новартис Фарма», авторам статьи не следовало иметь никаких относящихся к данной статье договоренностей или финансовых соглашений с любыми третьими лицами. Статья подлежала написанию без посторонней помощи со стороны любых третьих лиц.

Disclaimer

The article was published under the order and with the financial support of Novartis Pharma LLC (Russia) in accordance with the internal policies of Novartis Pharma LLC and the current legislation of the Russian Federation. The authors of the article should not have any agreements or financial support relating to this article with any third parties according to the contract with Novartis Pharma LLC. The article was to be written without any help from any third parties.

Литература / References

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated 2020. Available at: <https://ginasthma.org> [Accessed: August 07, 2020].
2. Beasley R., Harper J., Bird G. et al. Inhaled corticosteroid therapy in adult asthma. Time for a new therapeutic dose terminology. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2019; 199 (12): 1471–1477. DOI: 10.1164/rccm.201810-1868CI.
3. Bateman E.D., Boushey H.A., Bousquet J. et al. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 170 (8): 836–844. DOI: 10.1164/rccm.200401-033OC.
4. Price D., Fletcher M., van der Molen T. Asthma control and management in 8,000 European patients: the REcognise Asthma and Link to Symptoms and Experience (REALISE) survey. *NPJ Prim. Care Respir. Med.* 2014; 24: 24009. DOI: 10.1038/npjpcrm.2014.9.
5. Hansen R., Seifeldin R., Noe L. Medication adherence in chronic disease: issues in posttransplant immunosuppression. *Transplant. Proc.* 2007; 39 (5): 1287–1300. DOI: 10.1016/j.transproceed.2007.02.074.
6. Fink J.B., Rublin B.K. Problem with inhaler use: a call for improved clinician and patient education. *Respir. Care.* 2005; 50 (10): 1360–1374.
7. Kew K.M., Dahri K. Long-acting muscarinic antagonists (LAMA) added to combination long-acting beta2-agonists and inhaled corticosteroids (LABA/ICS) versus LABA/ICS for adults with asthma. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2016; (1): CD011721. DOI: 10.1002/14651858.CD011721.pub2.
8. Barnes P.J. Distribution of receptor targets in the lung. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2004; 1 (4): 345–351. DOI: 10.1513/pats.200409-045MS.
9. Gwilt C.R., Donnelly L.E., Rogers D.F. The non-neuronal cholinergic system in the airways: an unappreciated regulatory role in pulmonary inflammation? *Pharmacol. Ther.* 2007; 115 (2): 208–222. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2007.05.007.
10. Price D., Fromer L., Kaplan A. et al. Is there a rationale and role for long-acting anticholinergic bronchodilators in asthma? *NPJ Prim. Care Respir. Med.* 2014; 24: 14023. DOI: 10.1038/npjpcrm.2014.23.
11. Grainge C.L., Lau L.C.K., Ward J.A. et al. Effect of bronchoconstriction on airway remodeling in asthma. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364 (21): 2006–2015. DOI: 10.1056/NEJMoa1014350.
12. Kerstjens H.A.M., Maspero J., Chapman K.R. et al. Once-daily, single-inhaler mometasone-indacaterol-glycopyrroni-

- um versus mometasone-indacaterol or twice-daily fluticasone-salmeterol in patients with inadequately controlled asthma (IRIDIUM): a randomised, double-blind, controlled phase 3 study. [Published online: July 9, 2020]. *Lancet Respir. Med.* 2020; S2213-2600(20)30190-9. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30190-9.
13. Gessner C., Kornmann O., Maspero J. et al. Fixed-dose combination of indacaterol/glycopyrronium/ mometasone furoate once-daily versus salmeterol/fluticasone twice-daily plus tiotropium once-daily in patients with uncontrolled asthma: A randomised, Phase IIb, non-inferiority study (ARGON). *Respir. Med.* 2020; 170: 106021. DOI: 10.1016/j.rmed.2020.106021.
14. Fausnight T., Craig T. Mometasone furoate dry powder inhaler for the treatment of asthma. *Exp. Opin. Pharmacother.* 2011; 12 (17): 2707–2712. DOI: 10.1517/14656566.2011.630390.
15. Juniper E.F., Bousquet J., Abetz L., Bateman E.D. Identifying “well-controlled” and “not well-controlled” asthma using the Asthma Control Questionnaire. *Respir. Med.* 2006; 100 (4): 616–621. DOI: 10.1016/j.rmed.2005.08.012.
16. Papi A., Humbert M., Kostikas K. et al. Medium-dose indacaterol/glycopyrronium/mometasone furoate fixed-dose combination improves lung function compared with high-dose indacaterol/mometasone furoate and salmeterol/fluticasone and reduces exacerbation rates versus high-dose salmeterol/fluticasone in moderate-to-severe asthma: the IRIDIUM study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2020; 201: A3008. DOI: 10.1164/ajrccm-conference.2020.201.1_Meeting Abstracts.A3008.
17. Price D., Robertson A., Bullen K. et al. Improved adherence with once-daily versus twice-daily dosing of mometasone furoate administered via a dry powder inhaler: a randomized open-label study. *BMC Pulm. Med.* 2010; 10: 1. DOI: 10.1186/1471-2466-10-1.
18. Virchow J.C., Kuna P., Paggiaro P. et al. Single inhaler extrafine triple therapy in uncontrolled asthma (TRIMARAN and TRIGGER): two double-blind, parallel-group, randomised, controlled phase 3 trials. *Lancet.* 2019; 394 (10210): 1737–1749. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32215-9.
19. Pavord I., Peachey G., Kerstjens H. et al. Once-daily, single-inhaler fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol (FF/UMEC/VI) versus FF/VI in inadequately controlled asthma: the CAPTAIN study. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2020; 145 (2, Suppl.): AB241. DOI: 10.1016/j.jaci.2019.12.141.
20. Juniper E.F., Buist A.C., Cox F.V. et al. Validation of a standardized version of the asthma quality of life questionnaire. *Chest.* 1999; 115 (5): 1265–1270. DOI: 10.1378/chest.115.5.1265.
21. Kornmann O., Dahl R., Centanni S. et al. Once-daily indacaterol versus twice-daily salmeterol for COPD: a placebo-controlled comparison. *Eur. Respir. J.* 2011; 37 (2): 273–279. DOI: 10.1183/09031936.00045810.
22. Kerwin E., Hebert J., Gallagher N. et al. Efficacy and safety of NVA237 versus placebo and tiotropium in patients with COPD: the GLOW2 study. *Eur. Respir. J.* 2012; 40 (5): 1106–1114. DOI: 10.1183/09031936.00040712.
23. Donohue J.F., Betts K.A., Du E. et al. Comparative efficacy of long-acting β_2 -agonists as monotherapy for chronic obstructive pulmonary disease: a network meta-analysis. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2017; 12: 367–381. DOI: 10.2147/COPD.S119908.
24. Yang D., Wang J., Bunjhoo H. et al. Comparison of the efficacy and safety of mometasone furoate to other inhaled steroids for asthma: a meta-analysis. *Asian. Pac. J. Allergy Immunol.* 2012; 31 (1): 26–35.
25. Derendorf H., Nave R., Drollmann A. et al. Relevance of pharmacokinetics and pharmacodynamics of inhaled corticosteroids to asthma. *Eur. Respir. J.* 2006; 28 (5): 1042–1050. DOI: 10.1183/09031936.00074905.
26. Valotis A., Hogger P., Neukam K., Elert O. Human receptor kinetics, tissue binding affinity, and stability of mometasone furoate. *J. Pharm. Sci.* 2004; 93 (5): 1337–1350. DOI: 10.1002/jps.20049.

Поступила 07.08.20
Received: August 07, 2020

Синдром дыхательной недостаточности при остром инсульте: новые подходы к диагностике

А.Г.Чучалин, Т.Г.Ким, М.Ю.Мартынов, Е.И.Гусев, Л.В.Шогенова

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

Информация об авторах

Чучалин Александр Григорьевич — д. м. н., профессор, академик Российской академии наук, заведующий кафедрой госпитальной терапии педиатрического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 780-08-50; e-mail: chuchalin@inbox.ru

Ким Татьяна Геннадиевна — ассистент кафедры госпитальной терапии педиатрического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (903) 971-60-87; e-mail: tnkim@mail.ru

Мартынов Михаил Юрьевич — член-корр. Российской академии наук, профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 531-69-30; e-mail: m-martin@inbox.ru

Гусев Евгений Иванович — д. м. н., профессор, академик Российской академии наук, заведующий кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 531-69-30; e-mail: e.i.gusev@mail.ru

Шогенова Людмила Владимировна — к. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии педиатрического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 780-08-50; e-mail: Luda_Shog@list.ru

Резюме

В статье представлен обзор проблемы дыхательной недостаточности (ДН) у пациентов острым инсультом, ее влияние на клиническое течение, смертность, прогноз. Рассмотрены распространенность, ведущие патофизиологические факторы, клинические особенности, методы диагностики. Инсульт является третьей ведущей причиной смерти во всем мире. Пациенты, перенесшие инсульт, погибают от осложнений, с которыми они сталкиваются. Нарушения функции дыхательной системы и респираторные осложнения часто возникают при развитии инсульта. Синдром ДН различной степени выраженности сопровождает развитие инсульта в 44–90 % случаев, часто остается недооцененным, недиагностированным вследствие клинической особенности пациентов данной категории. Характер этих нарушений зависит от тяжести и локализации неврологического повреждения. Нарушения регуляции дыхания, механики и паттерна дыхания являются частыми проявлениями ДН и могут привести к нарушениям газообмена и необходимости респираторной поддержки. Ведущим симптомом является гипоксемия, которая также носит скрытый характер, и выявляется при исследовании газового состава артериальной крови. Инсульт может привести к нарушению дыхания во сне, таким как центральное или обструктивное апноэ сна. Нарушение дыхания во сне также может играть определенную роль в патогенезе церебрального инфаркта. Венозная тромбоэмболия, нарушения глотания, аспирация и пневмония являются одними из наиболее распространенных респираторных осложнений инсульта. Нейрогенный отек встречается реже, но протекает достаточно драматично. Поэтому ранняя диагностика, профилактика и лечение играют важную роль в снижении летальности и улучшении реабилитационного потенциала.

Ключевые слова: синдром дыхательной недостаточности, острый инсульт, гипоксемия, аспирация, пневмония, расстройство дыхания во сне, венозная тромбоэмболия.

Для цитирования: Чучалин А.Г., Ким Т.Г., Мартынов М.Ю., Гусев Е.И., Шогенова Л.В. Синдром дыхательной недостаточности при остром инсульте: новые подходы к диагностике. *Пульмонология*. 2020; 30 (4): 485–492. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-4-485-492

The syndrome of respiratory failure in acute stroke: new diagnostic approaches

Aleksandr G. Chuchalin, Tat'yana G. Kim, Lyudmila V. Shogenova, Michail Yu. Martynov, Eugeny I. Gusev

N.I.Pirogov Federal Russian National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Ostrovityanova 1, Moscow, 117997, Russia

Author information

Aleksandr G. Chuchalin, Doctor of Medicine, Professor, Academician of Russian Science Academy, Head of Department of Hospital Internal Medicine. Pediatric faculty, N.I.Pirogov Federal Russian National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (499) 780-08-50; e-mail: chuchalin@inbox.ru

Tat'yana G. Kim, assistant of the Department of hospital therapy of the pediatric faculty, N.I.Pirogov Federal Russian National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (903) 971-60-87; e-mail: tnkim@mail.ru

Lyudmila V. Shogenova, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Hospital Therapy, Pediatric Faculty, N.I.Pirogov Federal Russian National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (499) 780-08-50; e-mail: Luda_Shog@list.ru

Michail Yu. Martynov, corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Professor of the Department of neurology, neurosurgery and medical genetics, N.I.Pirogov Federal Russian National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 531-69-30; e-mail: m-martin@inbox.ru

Eugeny I. Gusev, Doctor of Medicine, Professor, Academician of Russian Science Academy, Head of Department of neurology, neurosurgery and medical genetics, Faculty of General Medicine, N.I.Pirogov Federal Russian National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 531-69-30; e-mail: e.i.gusev@mail.ru

Abstract

The article presents an overview of the problem of respiratory failure in patients with acute stroke, its prevalence, leading pathophysiological factors, clinical features, and diagnostic methods. Stroke is the third leading cause of death worldwide. Stroke survivors often experience medical complications that may be the direct cause of mortality. The syndrome of respiratory failure and respiratory complication are common after stroke. The syn-

drome of respiratory failure syndrome of varying severity is following after stroke in 44 – 90%, often remains undervalued, undiagnosed, due to the clinical features of this category of patients. The nature of these disorders depends on the severity and site of neurological injury. Abnormality of breathing control, respiratory mechanics, and breathing pattern are common and may lead to gas exchange abnormalities or the need for respiratory support. The leading symptom is hypoxemia, which is often hidden, and may be detected by examining of arterial blood gasses (PaO₂, PCO₂). Stroke can lead to sleep disordered breathing such as central or obstructive sleep apnea. Sleep disordered breathing may also play a role in the pathogenesis of cerebral infarction. Venous thromboembolism, swallowing abnormalities, aspiration, and pneumonia are among the most common respiratory complications of stroke. Neurogenic pulmonary edema occurs less often but may be very dramatic. Therefore, early diagnosis, prevention and treatment are important in reducing mortality and improving functional rehabilitation.

Key words: respiratory failure syndrome, acute stroke, hypoxemia, aspiration, pneumonia, sleep-related breathing disorders, venous thromboembolism.

For citation: Chuchalin A.G., Kim T.G., Shogenova L.V., Martynov M.Yu., Gusev E.I. The syndrome of respiratory failure in acute stroke: new diagnostic approaches. *Pul'monologiya*. 2020; 30 (4): 485–492 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-4-485-492

Несмотря на значительные успехи в профилактике и лечении, инсульт по-прежнему остается важнейшей медико-социальной проблемой, что обусловлено его высокой долей в структуре заболеваемости и смертности населения, значительными показателями временных трудовых потерь и первичной инвалидности [1].

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, в 2016 г. от инсульта и ишемической болезни сердца погибли 15,2 млн человек. Последние 15 лет эти заболевания остаются ведущими причинами смерти в мире [2].

Приблизительно 80 % всех инсультов являются ишемическими, другие основные типы включают внутримозговое и внутримозговое кровоизлияние, церебральный венозный и синусовый тромбоз и субарахноидальное кровоизлияние [3, 4].

Пациенты, перенесшие инсульт, подвержены многим осложнениям, вследствие которых отмечается высокая летальность в первый месяц, год. Риск системных осложнений инсульта повышается при коморбидных заболеваниях – гипертонии, сахарном диабете, болезнях сердца и легких [5]. Некоторые осложнения могут возникать вследствие самого повреждения головного мозга. Экстрацеребральные и церебральные осложнения оказывают существенное влияние на конечный исход инсульта и часто препятствуют функциональному восстановлению. Самым частым экстрацеребральным осложнением является дыхательная недостаточность (ДН) [6], поэтому разработка новых методов респираторной поддержки является важной задачей в клинической практике, позволяющей улучшить функциональный исход инсульта [7]. До сих пор диагностика и коррекция ДН у пациентов с острым ишемическим инсультом являлось темой немногих исследований [8]. Для дальнейшего изучения влияния осложнений на восстановление после инсульта и совершенствования мероприятий по профилактике и лечению респираторных осложнений необходимы систематические исследования [9].

Респираторные осложнения инсульта

Развитие инсульта часто сопровождается нарушениями функции дыхательной системы [9, 10], в свою очередь, инсульт вызывает различные нарушения функции респираторной системы в зависимости от места

и степени неврологического повреждения [9]. Синдром острых дыхательных расстройств встречается почти у всех больных с острым нарушением мозгового кровообращения [11], однако диагностика может быть затруднена в связи с неврологическим дефицитом. Дыхательные расстройства (десатурация, затрудненное дыхание, нарушение движения диафрагмы и грудной клетки) часто не обнаруживаются врачами вследствие клинической особенности этих пациентов (эмоциональное возбуждение или депрессивное состояние, когнитивные нарушения) [12].

Среди респираторных осложнений при инсульте наблюдаются нарушение движения грудной стенки и функции диафрагмы, при этом отмечаются следующие аномальные паттерны дыхания:

- дыхание Чейна–Стокса;
- центральная нейрогенная гипервентиляция;
- апнеустическое дыхание;
- атаксическое дыхание;
- гиповентиляция или апноэ.

Кроме того, наблюдаются нарушения дыхания во сне, тромбоз глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), а также дисфагия, аспирация и пневмония; нейрогенный отек легких.

Нарушения механики, паттерна и регуляции дыхания являются результатом воздействия на центры управления дыханием или дыхательные мышцы [13–15]. Инсульт также может привести к нарушению дыхания во сне и, возможно, стать его следствием [16]. К частым осложнениям относятся венозный тромбоэмболический (ВТЭ) синдром, нарушение глотания и аспирация, вследствие которой развивается пневмония [17]. Наиболее драматично протекает такое редко встречающееся осложнение, как нейрогенный отек легких [18]. Важно отметить, что при каждом из перечисленных и других респираторных осложнениях значительно увеличиваются показатели краткосрочной и долгосрочной заболеваемости, инвалидизации и смертности, связанные с инсультом, поэтому при ранней диагностике и лечении значительно улучшается исход заболевания [19].

Регуляция дыхания

Чтобы понять природу респираторных осложнений инсульта, важно рассмотреть сложные интегрированные процессы контроля дыхания [20]. Процесс вентиляции регулируется сложной интегрированной

системой управления, чувствительной к изменениям газового состава артериальной крови с помощью периферических хеморецепторов, а также рН внеклеточной жидкости с помощью центральных хеморецепторов. Последние расположены на вентральной поверхности продолговатого мозга, их активность связана с концентрацией H^+ во внеклеточной жидкости мозга. Эти хеморецепторы являются основными рецепторами, участвующими в постоянном контроле вентиляции. Периферические хеморецепторы, расположенные в каротидных телах, чувствительны к снижению напряжения pO_2 и рН, в меньшей степени — к увеличению напряжения pCO_2 . Их стимуляция отвечает практически за все увеличение вентиляции легких, которое происходит в ответ на артериальную гипоксемию. Периферические хеморецепторы также быстрее реагируют на резкие изменения pCO_2 , чем центральные хеморецепторы, и играют важную роль в устойчивом контроле респираторного цикла.

Центральными регуляторами дыхания являются органы мозга, которые координируют афферентные стимулы от хеморецепторов и, в свою очередь, посылают импульсы к эффекторам дыхания (дыхательным мышцам). Нормальный автоматизм дыхания происходит от скопления нейронов в стволе головного мозга, верхних $\frac{2}{3}$ продолговатого мозга и мосте [13].

Нейроны подразделяются на 3 основные группы:

- медуллярные нейроны дыхательного центра расположены в ретикулярной формации продолговатого мозга и содержат дыхательные нейроны 2 групп — дорсальной (DRG) и вентральной (VRG). DRG задает ритмический паттерн для инспираторных нейронов, которые проецируются в спинной мозг. Это обеспечивает основной ритмический драйв дыхания к диафрагме (через диафрагмальные нервы) и другим дыхательным мышцам [13]. Вентральная дыхательная группа состоит из инспираторных нейронов, которые посылают импульсы контралатерально в спинной мозг для управления диафрагмальными и межреберными двигательными нейронами; в эту группу также включены экспираторные нейроны, которые проецируются главным образом на контралатеральный спинной мозг, управляющий межреберными экспираторными мышцами и брюшными моторными нейронами. Инспираторные и экспираторные нейроны VRG остаются неактивными во время нормального спокойного дыхания, но вовлекаются входными сигналами от дорсальной группы при увеличении вентиляционного запроса, при физических упражнениях, активном выдохе;
- пневмотаксический центр, расположенный в верхнем отделе моста, представляет собой группу нейронов, отвечающих за координацию нескольких сложных функций дыхания;
- апнеустический центр, расположенный в нижних заднемедиальных отделах моста, получает афферентные сигналы (от межреберных нервов, кото-

рые могут прервать вдох) и, как полагают, отвечает за «выключение» вдоха и таким образом участвует в регуляции частоты дыхания.

В отличие от автоматического управления дыханием, контролируемое управление дыханием осуществляется в участках коры головного мозга. Эфферентные стимулы, полученные из этих участков, спускаются к дыхательным мышцам через нисходящие латеральные кортикоспинальные, кортикобульбарные и другие тракты [15]. Это контролируемый компонент регуляции дыхания позволяет глубоко дышать, говорить, петь, кашлять и выполнять маневры задержки дыхания или напряжения. Третьим компонентом, через который осуществляется контроль дыхания, является лимбический, или эмоциональный. Хотя точное расположение этой системы неизвестно, она позволяет модулировать дыхание в ответ на эмоциональные стимулы [3].

«Рабочими органами» процесса дыхания являются дыхательные мышцы и грудная клетка. В спинном мозге происходит интеграция импульсов из автоматических (стволовых) и произвольных (кортикальных) центров управления [13]. Эфферентные импульсы от центров управления дыханием передаются через спинномозговые мотонейроны к дыхательным мышцам. Диафрагма, межреберные мышцы, брюшные мышцы (важные для форсированного выдоха и кашля) и вспомогательные мышцы, такие как грудино-ключично-сосцевидная мышца, принимают участие в акте дыхания. Участки спинного мозга, влияющие на активность этих мышц, интегрируют многочисленные супраспинальные сигналы, а также сигналы восходящих спинномозговых путей и местные спинальные рефлексы. Таким образом, интактная функция спинного мозга играет решающую роль для поддержания нормального дыхания. Повреждение любого из этих компонентов, участвующих в контроле дыхания (особенно продолговатого мозга или ствола головного мозга), может привести к нарушениям вентиляции и газообмена.

Нарушения механики и паттерна дыхания

Аномальные паттерны дыхания описаны у 18–88 % пациентов с инсультом [14], чаще встречаются у больных с более тяжелым неврологическим статусом и нарушением сознания [15]. Трудно оценить распространенность аномальных паттернов дыхания из-за сердечно-легочной коморбидности, которые также могут вызывать нарушения дыхания, и это количество различается в зависимости от состояния бодрствования. Смешанные паттерны аномального дыхания встречаются часто [16], могут улучшаться или разрешаться по мере улучшения неврологического статуса [12].

Инсульт-индуцированные нарушения ритма дыхания, как правило, носят интермиттирующий характер и чаще возникают во время сна, возможно, потому, что во время сна отсутствуют потенциально компенсаторные механизмы произвольного дыхания [14–15].

Для диагностики патологических паттернов дыхания используется импедансная плетизмография, пневмотахография, капнография, электромиография и непрерывная пульсоксиметрия. Полисомнография является основным методом оценки дыхательного паттерна и насыщения кислородом во время сна.

Нарушения движения грудной стенки

Гемиплегия ограничивает движение грудной клетки вследствие повышения мышечного тонуса и спастичности мышц грудной стенки на пораженной стороне [17].

Кроме того, у некоторых пациентов, перенесших кортикальный инсульт, отмечалось снижение односторонней или двусторонней диафрагмальной экскурсии. Это может привести к снижению объема легких с рестриктивным нарушениями легочной функции, снижению комплаентности грудной стенки и моторного контроля вдоха и выдоха [17].

Периодическое дыхание возникает у 25–60 % больных с инсультом и характеризуется повторяющимися циклами флуктуирующего дыхательного объема с апноэ или гипопноэ. В целом данное состояние обычно указывает на двустороннее поражение полушарий головного мозга и может наблюдаться вследствие различных повреждений центральной нервной системы, включая субарахноидальное кровоизлияние.

Дыхание Чейна–Стокса — это форма периодического дыхания, характеризующаяся периодами центрального апноэ или гипопноэ, чередующимися с периодами гиперпноэ [18]. Патогенез не совсем ясен, но чаще такое патологическое дыхание наблюдается при двусторонних церебральных поражениях. Оно может также возникать при односторонних полушарных, стволовых (особенно билатеральных) или других инфратенториальных инфарктов, особенно при сопутствующем сердечно-легочном заболевании [16]. Это часто приводит к респираторному алалозу, при котором может еще больше ухудшиться церебральная перфузия. Дыхание Чейна–Стокса ассоциируется с худшим прогнозом инсульта, если вовремя не будет оказана респираторная поддержка.

Кластерное дыхание характеризуется нечастыми всплесками дыхания, разделенными различными периодами апноэ.

Центральная нейрогенная гипервентиляция (*Central Neurogenic Hyperventilation*) — редкий паттерн дыхания, характеризующийся резистентным алкалозом, сниженным напряжением $p\text{CO}_2$ и нормальным напряжением $p\text{O}_2$, который обычно сохраняется как во время бодрствования, так и во время сна [19]. Часто встречается при развитии инсульта [20]. Патогенез центральной нейрогенной гипервентиляции неясен, краткосрочный прогноз неблагоприятен, иногда применяется морфина сульфат для снижения гипервентиляции при тяжелом респираторном алкалозе.

Апноэстическое дыхание относится к длительному (до нескольких секунд) вдоху с последующим быст-

рым выдохом и короткой паузой в конце выдоха, связанной с повреждением апноэстического центра в мосте [14]. Оно может наблюдаться при односторонних или двусторонних pontинных сегментальных инфарктах или нейродегенеративных поражениях в мосте [15].

Атаксическое дыхание характеризуется нерегулярной частотой и глубиной дыхания, чередующимися с периодами апноэ, что локализует место повреждения в продолговатом мозге [14], в частности нейронов DRG, контролирующих автоматическую ритмичность дыхания. Этот паттерн может проявляться остро при развитии инсульта или может быть предвестником надвигающейся остановки дыхания [15].

Гиповентиляция и апноэ

Явная несостоятельность автоматической регуляции дыхания — редкое явление при отсутствии смерти головного мозга [21], но может возникать при медуллярных, цервикомедуллярных, высоких травмах спинного мозга или инфаркте ствола мозга. В этом случае необходима срочная, немедленная защита дыхательных путей и механическая вентиляция, чтобы избежать аноксической травмы головного мозга или смерти. Полная неспособность дышать во время сна при нормальной вентиляции в бодрствующем состоянии получила название «проклятие Ундины» [22]. Это расстройство возникает при повреждении стволовых центров мозга, ответственных за автоматическое дыхание, при этом проводящие нервные пути остаются интактными [22]. Пациенты с инсультом нижних отделов головного мозга должны быть обследованы на предмет развития этого состояния, которое может явиться потенциальной причиной смерти.

Центральная гиповентиляция может возникать при развитии инсультов с вовлечением каудальных отделов моста и продолговатого мозга [23].

Описанные респираторные нарушения могут оказывать неблагоприятное влияние на основное заболевание — инсульт. Гипоксемия, возникающая в результате изменения автоматического дыхания и связанного с этим нарушения цереброваскулярной реактивности на гиперкапнию у пациентов с инсультом ствола головного мозга, может усугубиться ишемическим повреждением головного мозга.

Нарушение дыхания во сне

Инсульт может привести к изменению структуры сна и нарушению дыхания во сне (центральное или обструктивное апноэ) [24] и наоборот, появляющиеся данные свидетельствуют о том, что нарушения сна могут играть важную роль в патогенезе инсульта. Сон оказывает глубокое влияние на церебральную гемодинамику [9]. В норме мозговой кровоток снижается на 5–28 % во время фазы медленного сна (*non-rapid eye movement sleep* — NREM) и увеличивается на 4–41 % во время быстрого сна по сравнению с бодрствованием [25]. Во время и после

апноэ колебания мозгового кровотока могут увеличиваться [26].

Для инициации и поддержания сна требуются сложные взаимодействия между различными частями мозга, включая ствол, продолговатый и передний мозг, однако они часто нарушаются при развитии инсульта. По данным работы [27] показано, что при проведении полисомнографии, выполненной в среднем через 12 дней после острого супратенториального инсульта, значительно снижается общее время сна и его эффективность.

По результатам недавнего исследования [28] показана высокая распространенность апноэ во сне у пациентов с острым инсультом или транзиторными ишемическими атаками. *M.E.Dyken et al.* [29] обнаружено, что у 77 % мужчин и 64 % женщин с недавним инсультом выявлено обструктивное апноэ сна по сравнению с 23 % мужчин и 14 % женщин сопоставимых по возрасту контрольных групп ($p = 0,01$).

В исследовании [30] из 147 пациентов с первым инсультом в 61 % случаев индекс апноэ / гипопноэ (индекс нарушения дыхания) составил 5 событий в час, в 22 % случаев данный показатель составил 20 событий в час. При дальнейшем обследовании 128 пациентов обструктивное апноэ сна выявлено у 62,5 % больных с инсультом по сравнению с 12,5 % в группе контроля [31]. Обструктивное апноэ сна распространено также при транзиторных ишемических атаках, что позволяет предположить, что нарушение дыхания во сне является как фактором риска, так и следствием cerebrovasкулярных событий. Независимо от того, предшествует ли апноэ во сне инсульту или следует за ним, оно связано с более негативными функциональными исходами и более высокой смертностью через 1 год, чем у пациентов с инсультом без апноэ во сне [32].

В случае коррекции дыхания при развитии инсульта методом поддержания непрерывного положительного давления в дыхательных путях (CPAP) улучшаются симптомы депрессии, когнитивная функция, качество сна [33], снижается кровяное давление, хотя комплаенс терапии у пациентов этой группы может быть проблематичным. У лиц с апноэ сна отмечается cerebrovasкулярная гиперреактивность на гиперкапния, что свидетельствует об изменении церебральной ауторегуляции [34]. При проведении транскраниальной доплерографии показано более чем 50%-ное снижение мозгового кровотока при обструктивных апноэ и гипопноэ по сравнению с центральными апноэ [35]. Снижение кровотока в мозге связано с длительностью апноэ и степенью десатурации. Колебания мозгового кровотока также тесно коррелировали с артериальным давлением, что указывает на недостаточность церебральной ауторегуляции для защиты мозга от быстрых системных изменений давления во время обструктивного апноэ [36]. Обструктивное апноэ сна также связано с уменьшением резерва церебральных вазодилататоров — аномалией, которая корректируется с помощью терапии CPAP, предполагая, что эти аномалии

являются функциональными, а не структурными изменениями [36]. При инфракрасной спектроскопии обнаруживается церебральная десатурация во время апноэ, что указывает на церебральную ишемию.

Высокая степень доказательности, полученная в ходе перекрестных и контролируемых исследований, указывает на сильную корреляционную связь между нарушениями дыхания во сне и инсультом. Начало симптомов инсульта часто связано с пробуждением [37]. Связь между появлением симптомов инсульта и временем суток может указывать на этиопатогенетический подтип инсульта. Внутримозговые кровоизлияния, субарахноидальные кровоизлияния и эмболические инфаркты часто возникают в дневное время во время повседневной деятельности, тогда как атеротромботические инфаркты головного мозга часто возникают во время сна или в ранние утренние часы [38].

В дополнение к нарушениям церебральной гемодинамики и дисфункции церебральной ауторегуляции, которые приводят к ишемии мозга во время нарушений дыхания во сне, могут иметь место некоторые другие патофизиологические механизмы.

Во-первых, гипоксемия во время эпизодов апноэ может быть выраженной, часто является ведущим симптомом ДН, может носить скрытый характер, выявляется только при анализе газов артериальной крови.

Во-вторых, со временем выраженные изменения скорости мозгового кровотока во время эпизодов апноэ и сопутствующие изменения напряжения сосудистой стенки могут привести к атеросклерозу [38].

В-третьих, при повышенной агрегации тромбоцитов у пациентов с тяжелым обструктивным апноэ сна может также увеличиться риск тромбоэмболического инсульта [39].

В исследовании *Sleep Heart Health Study* значительно возрастали показатели среднего систолического и диастолического артериального давления, а также число случаев заболеваемости гипертензией с увеличением тяжести нарушений дыхания, связанных со сном, независимо от пола, возраста, этнической принадлежности или индекса массы тела [40].

Нарушение глотания и пневмония

Нарушение глотания и пневмония являются одними из наиболее распространенных респираторных осложнений инсульта. Инсульт является одной из наиболее распространенных причин дисфагии, которая встречается примерно у 16–50 % лиц со всеми формами инсульта и у 40–81 % лиц с острым стволовым инсультом [41].

Аспирация

Дисфагия обычно предрасполагает к аспирации, но это не единственный фактор риска. Нарушения механизмов гортанного кашля, гортанного аддуктора или

рвотных рефлексов приводят к аспирации в силу ослабленного кашля и неспособности ощущать посторонний материал в гортани или очистить его из гортани [42–44]. У 21–42 % пациентов с инсультом аспирация (по данным видеофлюороскопии) происходит в течение 48–72 ч после инсульта.

Пневмония

Пневмония является одним из наиболее распространенных респираторных осложнений и причин смерти при инсульте [44], 34 % смертей от инсульта [45], при этом дисфагия является основным фактором риска развития пневмонии у пациентов с инсультом [46]. Вполне предсказуемо, что прикованные к постели пациенты, получающие назогастральное зондовое питание, подвергаются особенно высокому риску [47]. Инфекционная или химическая аспирационная пневмония также является причиной большинства случаев развития постинсультной лихорадки, особенно в течение первых 48 ч [48].

Диагностическая оценка дисфагии или аспирации

Типичными симптомами орофарингеальной дисфагии и / или аспирации являются трудности при жевании или глотании, ощущение застревания пищи в горле, кашель или удушье после глотания, стридор или слюнотечение [48].

При подозрении на дисфагию или аспирацию следует провести более тщательную оценку функции глотания. У больного необходимо проконтролировать процесс приема пищи или жидкостей различной консистенции, а также способность жевать, продвигать пищу к глотке, ощущать пищу во рту и горле, поднимать гортань, принимать позу и дышать [49]. Несмотря на простоту метода и практически отсутствие риска при его выполнении, при оценке «у постели больного» нельзя получить детальную информацию о фарингеальной фазе глотания, выявляются только 40–50 % случаев аспирации, отмеченных при видеофлюороскопии [49], при которой используются барийсодержащие пищевые продукты и жидкости различной консистенции, которые проглатываются под контролем рентгенолога и логопеда / терапевта и визуализируются с помощью видеофлюороскопа [44].

Поскольку аспирация часто сопровождается транзиторными десатурациями, мониторингирование пульсоксиметрии может быть использована для диагностики аспирации.

У пациентов с подозрением на дисфагию поддерживается статус «ничего через рот», им предоставляются альтернативные источники увлажнения и питания до тех пор, пока не будет установлена безопасность глотания [49].

Нейрогенный отек легких

Нейрогенный отек легких (НПЭ), или нейрогенная пульмональная дисфункция, — редкое проявление

острого поражения центральной нервной системы [50]. НПЭ характеризуется внезапным появлением одышки, тахипноэ, двусторонних хрипов, тахикардии и гипоксемии в течение нескольких часов после острого поражения центральной нервной системы, продолжающегося в течение нескольких дней. У некоторых пациентов может отмечаться кашель и кровохарканье. По данным рентгенографии органов грудной клетки выявляются диффузные двусторонние альвеолярные и интерстициальные инфильтраты. Обычно, но не всегда, на момент постановки диагноза центральное давление наполнения является нормальным, что приводит к его общей классификации с НПЭ. Течение НПЭ может быть легким, с транзиторным дистрессом, или тяжелым, с развитием острой ДН, и завершиться смертью больного в течение нескольких часов [51].

Тромбоз глубоких вен и тромбоэмболия легочной артерии

При инсульте частота ТГВ без профилактики составляет около 40 % [52]. Даже среди пациентов, получавших профилактику, частота постинсультной ТГВ и ТЭЛА составляет от 2 до 22 %. По-видимому, риск ВТЭ не в полной мере можно объяснить неподвижностью, поскольку продолжительность постельного режима не коррелирует с частотой ТГВ [53]. У некоторых пациентов риск ТГВ также увеличивается при нарушениях свертывания крови. Постулируется претромботическое состояние, при котором коагуляционная система активизируется или может наблюдаться снижение фибринолиза в парализованных конечностях [53]. К неблагоприятным последствиям ВТЭ относятся хронический постфлебитический синдром и ТЭЛА, которая является основной причиной постинсультной смертности. По данным исследования [54], ТЭЛА явилась причиной смерти почти 14 % из 573 летальных исходов, произошедших в течение 3 нед после инсульта, и приблизительно 5 % из почти 600 случаев смерти, произошедших в период от 3 нед до 7 лет после инсульта.

Еще более тревожным является результат, полученный E.V.Schmidt [54]. У 50 % из 30 пациентов с недиагностированной постинсультной ТЭЛА установлена внезапная смерть. Профилактические мероприятия проведены только у 4 из 30 пациентов, но это открытие подтверждает общеизвестный факт, что клинический диагноз ТЭЛА может быть затруднен у пациентов с инсультом. Тесты, используемые для диагностики ТГВ и ТЭЛА при инсульте, аналогичны тестам, используемым для выявления ВТЭ в других популяциях. Повышение уровня D-димера в плазме крови является чувствительным методом диагностики ТГВ у пациентов с ишемическим или геморрагическим инсультом, особенно в сочетании с доплеровским ультразвуковым исследованием. При диагностике ТЭЛА также используются такие доступные методы, как вентиляционно-перфузионное сканирование, спиральное компьютерно-томографическое сканирование, ангиография и эхокар-

диография, применение которых у пациентов с инсультом при подозрении на ВТЭ является оправданным [55].

Заключение

Таким образом, при наличии синдрома ДН в остром периоде церебрального инсульта состояние больного утяжеляется, при этом существенно отягощается прогноз в отношении качества жизни и восстановления функций. Характер этих нарушений зависит от тяжести и локализации неврологического повреждения. Клинические проявления ДН могут быть скрыты под маской тяжести инсульта и оставаться недооцененными и / или недиагностированными и, как следствие, нелеченными. Важную роль при ведении пациентов с острым церебральным инсультом играют ранняя диагностика и лечение ДН, при которых снижается летальность и улучшается реабилитационный потенциал.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests.

Литература / References

1. Пирадов М.А., Максимова М.Ю., Танащян М.М. Инсульт: пошаговая инструкция. Руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019. / Piradov M.A., Maksimova M.Yu., Tanashyan M.M. [Stroke: step by step instructions. Guideline for doctors]. Moscow: GEOTAR-Media; 2019 (in Russian).
2. Global Health Estimates 2016: Deaths by cause, age, sex, by country and by region, 2000–2016. Geneva, World Health Organization; 2018. Available at: https://www.who.int/health-info/global_burden_disease/estimates/en/
3. Donnan G.A., Fisher M., Macleod M., Davis S.M. Stroke. *Lancet*. 2008; 371 (9624): 1612–1623. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60694-7.
4. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Стаховская Л.В. и др. Эпидемиология инсульта в России. *Consilium Medicum*. 2003; 5 (5, Прил.): 7–11. Доступно на: http://old.consilium-medicum.com/media/consilium/03_05c/5.shtml / Gusev E.I., Skvortsova V.I., Stakhovskaya L.V. et al. [Epidemiology of stroke in Russia]. *Consilium Medicum*. 2003; 5 (5, Suppl.): 7–11. Available at: http://old.consilium-medicum.com/media/consilium/03_05c/5.shtml (in Russian).
5. Kumar S., Selim M.H., Caplan L.R. Medical complications after stroke. 2010; 9 (1): 105–110. DOI: 10.1016/S1474-4422(09)70266-2.
6. Pelosi P., Ferguson N.D., Frutos-Vivar F. et al. Management and outcome of mechanically ventilated neurologic patients. *Crit. Care Med*. 2011; 39 (6): 1482–1492. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31821209a8.
7. Bösel J. Use and timing of tracheostomy after severe stroke. *Stroke*. 2017; 48 (9): 2638–2643. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.017794.
8. Robba C., Bonatti G., Battaglini D. et al. Mechanical ventilation in patients with acute ischaemic stroke: from pathophysiology to clinical practice. *Crit. Care*. 2019; 23: 388. DOI: 10.1186/s13054-019-2662-8.
9. Rochester C.L., Mohsenin V. Respiratory complications of stroke. *Semin. Respir. Crit. Care Med*. 2002; 23 (3): 248–260. DOI: 10.1055/s-2002-33033.
10. Howard R.S., Rudd A.G., Wolfe C.D., Williams A.J. Pathophysiological and clinical aspects of breathing after stroke. *Postgrad. Med. J.* 2001; 77 (913): 700–702. DOI: 10.1136/pmj.77.913.700.
11. Пирадов М.А., Гулевская Т.С., Гнедовская Е.В., Рябинкина Ю.В. Экстрацеребральная патология и синдром полиорганной недостаточности при тяжелых формах инсульта. *Русский медицинский журнал*. 2006; 14 (23): 1645–1649. / Piradov M.A., Gulevskaya T.S., Gnedovskaya E.V., Ryabinkina Yu.V. [Extracerebral pathology and multiple organ failure syndrome in severe forms of stroke]. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2006; 14 (23): 1645–1649 (in Russian).
12. Rowat A.M., Dennis M.S., Wardlaw J.M. Hypoxaemia in acute stroke is frequent and worsens outcome. *Cerebrovasc. Dis*. 2006; 21 (3): 166–172. DOI: 10.1159/000090528.
13. Von Euler C. Brain stem mechanisms for generation and control of breathing pattern. In: Fishman A.P., ed. *Handbook of Physiology Section 3 Volume 11: Control of Breathing Part 1 the Respiratory System (V.2)*. 2nd Ed. Bethesda, MD: American Physiologic Society; 1986: 1–68. DOI: 10.1002/cphy.cp030201.
14. Frank J.I., Hanley D.F. Abnormal breathing patterns. In: Hacke W., Hanley D.F., Einhäupl K.M. et al. *Neurocritical Care*. Berlin, Heidelberg, New York, Tokio: Springer-Verlag; 1994: 366–373. Available at: <https://link.springer.com/book/10.1007%2F978-3-642-87602-8>
15. Lee M.C., Klassen A.C., Resch J.A. Respiratory pattern disturbances in ischemic cerebral vascular disease. *Stroke*. 1974; 5 (5): 612–616. DOI: 10.1161/01.str.5.5.612.
16. Chalela J.A., Kasner S.E. Cardiac and respiratory complications of stroke. UpToDate. 2001. Available at: <http://www.uptodate.com> [Accessed: September 2001].
17. Fluck D.C. Chest movements in hemiplegia. *Clin. Sci*. 1966; 31 (3): 383–388.
18. Nachtmann A., Selder M., Rose G. et al. Cheyne-Stokes respiration in ischemic stroke. *Neurology*. 1995; 45 (4): 820–821. DOI: 10.1212/wnl.45.4.820.
19. Plum F. Mechanisms of “central” hyperventilation. *Ann. Neurol*. 1982; 11 (6): 636–637. DOI: 10.1002/ana.410110615.
20. Rodriguez M., Baele P.L., Marsh H.M., Okazaki H. Central neurogenic hyperventilation in an awake patient with brainstem astrocytoma. *Ann. Neurol*. 1982; 11 (6): 625–628. DOI: 10.1002/ana.410110612.
21. Devereaux M.W., Keane J.R., Davis R.L. Automatic respiratory failure: Report of two cases with pathologic study of one. *Arch. Neurol*. 1973; 29 (1): 46–52. DOI: 10.1001/archneur.1973.00490250064007.
22. Severinghaus J.W., Mitchell R.A. Ondine’s curse – failure of respiratory center automaticity while awake. *Clin. Res*. 1962; 10: 122.
23. Bogousslavsky J., Khurana R., Deruaz J.P. et al. Respiratory failure and unilateral caudal brainstem infarction. *Ann. Neurol*. 1990; 28 (5): 668–673. DOI: 10.1002/ana.410280511.
24. Bassetti C., Aldrich M.S., Quint D. Sleep-disordered breathing in patients with acute supra- and infratentorial strokes: a prospective study of 39 patients. *Stroke*. 1997; 28 (9): 1765–1772. DOI: 10.1161/01.str.28.9.1765.
25. Lenzi P., Zoccoli G., Walker A.M., Franzini C. Cerebral blood flow regulation in REM sleep: a model for flow-metabolism coupling. *Arch. Ital. Biol*. 1999; 137 (2–3): 165–179.
26. Fischer A.Q., Taormina M.A., Akhtar B., Chaudhary B.A. The effect of sleep on intracranial hemodynamics: a tran-

- scranial Doppler study. *J. Child Neurol.* 1991; 6 (2): 155–158. DOI: 10.1177/088307389100600212.
27. Sakai F., Meyer J.S., Karacan I. et al. Normal human sleep: regional cerebral hemodynamics. *Ann. Neurol.* 1980; 7 (5): 471–478. DOI: 10.1002/ana.410070514.
28. 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.
29. Dyken M.E., Somers V.K., Yamada T. et al. Investigating the relationship between stroke and obstructive sleep apnea. *Stroke.* 1996; 27 (3): 401–407. DOI: 10.1161/01.str.27.3.401.
30. Klingelhöfer J., Hajak G., Matzander G. et al. Dynamics of cerebral blood flow velocities during normal human sleep. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 1995; 97 (2): 142–148. DOI: 10.1016/0303-8467(95)00030-N.
31. Jennum P., Borgesen S.E. Intracranial pressure and obstructive sleep apnea. *Chest.* 1989; 95 (2): 279–283. DOI: 10.1378/chest.95.2.279.
32. Sandberg O., Franklin K.A., Bocht G. et al. Nasal continuous positive airway pressure in stroke patients with sleep apnoea: a randomized treatment study. *Eur. Respir. J.* 2001; 18 (4): 630–634. DOI: 10.1183/09031936.01.00070301.
33. Kim H., Im S., Park J.I. et al. Improvement of cognitive function after continuous positive airway pressure treatment for subacute stroke patients with obstructive sleep apnea: A randomized controlled trial. *Brain Sci.* 2019; 9 (10): 252. DOI: 10.3390/brainsci9100252.
34. Netzer N., Werner P., Jochums I. et al. Blood flow of the middle cerebral artery with sleep-disordered breathing: correlation with obstructive hypopneas. *Stroke.* 1998; 29 (1): 87–93. DOI: 10.1161/01.str.29.1.87.
35. Diomedes M., Placidi F., Cupini L.M. et al. Cerebral hemodynamic changes in sleep apnea syndrome and effect of continuous positive airway pressure treatment. *Neurology.* 1998; 51 (4): 1051–1056. DOI: 10.1212/wnl.51.4.1051.
36. Hayakawa T., Terashima M., Kayukawa Y. et al. Changes in cerebral oxygenation and hemodynamics during obstructive sleep apneas. *Chest.* 1996; 109 (4): 916–921. DOI: 10.1378/chest.109.4.916.
37. Marler J.R., Price T.R., Clark G.L. et al. Morning increase in onset of ischemic stroke. *Stroke.* 1989; 20 (4): 473–476. DOI: 10.1161/01.str.20.4.473.
38. Nieto F.J., Young T.B., Lind B.K. et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. *JAMA.* 2000; 283 (14): 1829–1836. DOI: 10.1001/jama.283.14.1829.
39. Wessendorf T.E., Teschler H., Wang Y.M. et al. Sleep-disordered breathing with first-ever stroke. *J. Neurol.* 2000; 247: 41–47. DOI: 10.1007/pl00007787.
40. Quan S.F., Howard B.V., Iber C. et al. The Sleep Heart Health study: design, rationale, and methods. *Sleep.* 1998; 20 (12): 1077–1085. DOI: 10.1093/sleep/20.12.1077.
41. Hannawi Y., Hannawi B., Rao C.P.V. et al. Stroke-associated pneumonia: major advances and obstacles. *Cerebrovasc. Dis.* 2013; 35: 430–443. DOI: 10.1159/000350199.
42. Lugger K.E. Dysphagia in the elderly stroke patient. *J. Neurosci. Nursing.* 1994; 26 (2): 78–84. DOI: 10.1097/01376517-199404000-00005.
43. Gordon C., Hewer R.L., Wade D.T. Dysphagia in acute stroke. *Br. Med. J.* 1987; 295 (6595): 411–414. DOI: 10.1136/bmj.295.6595.411.
44. Teasell R.W., McRae M., Heitzner J. et al. Frequency of videofluoroscopic modified barium swallow studies and pneumonia in stroke rehabilitation patients: a comparative study. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 1999; 80 (3): 294–298. DOI: 10.1016/s0003-9993(99)90140-5.
45. Addington W.R., Stephens R.E., Gilliland K., Rodriguez M. Assessing the laryngeal cough reflex and the risk of developing pneumonia after stroke. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 1999; 80: 150–154. DOI: 10.1016/s0003-9993(99)90112-0.
46. Nakagawa T., Sekizawa K., Nakajoh K. et al. Silent cerebral infarction: a potential risk for pneumonia in the elderly. *J. Intern. Med.* 2000; 247 (2): 255–259. DOI: 10.1046/j.1365-2796.2000.00599.x.
47. Meng N.H., Wang T.G., Lien I.N. Dysphagia in patients with brainstem stroke: incidence and outcome. *Am. J. Phys. Med. Rehabil.* 2000; 79 (2): 170–175. DOI: 10.1097/0000-2060-200003000-00010.
48. O'Neill P.A. Swallowing and prevention of complications. *Br. Med. Bull.* 2000; 56 (2): 457–465. DOI: 10.1258/0007142001903094.
49. Asehnoun K., Roquilly A., Cinotti R. Respiratory management in patients with severe brain injury. *Crit. Care.* 2018; 22 (1): 76. DOI: 10.1186/s13054-018-1994-0.
50. Colice G.L., Matthay M.A., Bass E., Matthay R.A. Neurogenic pulmonary edema. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1984; 130 (5): 941–948.
51. Simon R.P. Neurogenic pulmonary edema. *Neurol. Clin.* 1993; 11 (2): 309–323.
52. Warlow C. Venous thromboembolism after stroke. *Am. Heart J.* 1978; 96 (3): 283–285. DOI: 10.1016/0002-8703(78)90037-6.
53. Menon I.S., Dewar H.A. Increased fibrinolytic activity in venous blood of hemiplegic limbs. *Br. Med. J.* 1967; 2: 613. DOI: 10.1136/bmj.2.5552.613.
54. Schmidt E.V., Smirnov V.E., Ryabova V.S. Results of the seven-year prospective study of stroke patients. *Stroke.* 1988; 19 (8): 942–949. DOI: 10.1161/01.str.19.8.942.
55. Wijdicks E.F.M., Scott J.P. Pulmonary embolism associated with acute stroke. *Mayo Clin. Proc.* 1997; 72 (4): 297–300. DOI: 10.4065/72.4.297.

Поступила 24.02.20
Received: February 24, 2020

Факторы риска и профилактика нозокомиальной пневмонии при политравме

Ю.Г.Шапкин, П.А.Селиверстов, Н.Ю.Стекольников

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И.Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 410012, Саратов, ул. Б. Казачья, 112

Информация об авторах

Шапкин Юрий Григорьевич — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой общей хирургии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И.Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (8452) 39-28-21; e-mail: shapkinyurii@mail.ru

Селиверстов Павел Андреевич — к. м. н., ассистент кафедры общей хирургии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И.Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (8452) 39-28-21; e-mail: seliverstov.pl@yandex.ru

Стекольников Николай Юрьевич — к. м. н., доцент кафедры общей хирургии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И.Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (8452) 39-28-21; e-mail: nimph2008@yandex.ru

Резюме

Нозокомиальная пневмония (НКП) относится к наиболее частым осложнениям политравмы (ПТ), приводящим к смерти. Между тем рекомендации по профилактике НКП при ПТ к настоящему времени не конкретизированы. Во многом это связано с недостаточной изученностью патофизиологии тяжелой сочетанной травмы. В обзоре представлены результаты современных экспериментальных и клинических исследований влияния шока, иммунного дистресс-синдрома, посттравматической иммуносупрессии, феномена взаимного отягощения повреждений, возраста, пола, сопутствующей патологии на риск развития НКП при ПТ. Определена роль ятрогенных факторов риска НКП при ПТ — интубации трахеи и искусственная вентиляция легких (ИВЛ), массивные гемотрансфузии, иммобилизации, феномен «второго удара» после множественных операций. Наиболее эффективными мерами профилактики НКП являются сокращение продолжительности ИВЛ, предупреждение колонизации ротоглотки и аспирации при ИВЛ, применение ингаляционных антибактериальных препаратов, противошоковые мероприятия, ранняя мобилизация пациента, максимально ранний стабильно-функциональный остеосинтез малотравматичными методами. Данные об эффективности селективной деконтаминации кишечника, пробиотиков и глюкокортикостероидов для профилактики НКП при ПТ противоречивы. Перспективным направлением профилактики НКП может быть разработка средств, при помощи которых регулируются сложные механизмы иммунного ответа на ПТ и предупреждающих вторичное острое повреждение легких и посттравматическую иммуносупрессию.

Ключевые слова: политравма, нозокомиальная пневмония, вентилятор-ассоциированная пневмония, воспалительный ответ, иммуносупрессия, острое повреждение легких, факторы риска, профилактика пневмонии.

Для цитирования: Шапкин Ю.Г., Селиверстов П.А., Стекольников Н.Ю. Факторы риска и профилактика нозокомиальной пневмонии при политравме. *Пульмонология*. 2020; 30 (4): 493–503. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-4-493-503

Risk factors and prevention of nosocomial pneumonia in polytrauma

Yuriy G. Shapkin, Pavel A. Seliverstov, Nikolay Yu. Stekol'nikov

V.I.Razumovskiy Saratov State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Bol. Kazach'ya 112, Saratov, 410012, Russia

Author information

Yuriy G. Shapkin, Doctor of Medicine, Professor, chief of chair of general surgery V.I.Razumovskiy Saratov State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (8452) 39-28-21; e-mail: shapkinyurii@mail.ru

Pavel A. Seliverstov, Candidate of Medicine, Assistant Lecturer of general surgery chair, V.I.Razumovskiy Saratov State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (8452) 39-28-21; e-mail: seliverstov.pl@yandex.ru

Nikolay Yu. Stekol'nikov, Candidate of Medicine, Associate Professor of chair of general surgery, V.I.Razumovskiy Saratov State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (8452) 39-28-21; e-mail: nimph2008@yandex.ru

Abstract

Nosocomial pneumonia (NK) is one of the most frequent complications of polytrauma leading to death. Meanwhile, the recommendations on prevention of NK in case of polytrauma have not been specified so far. This is due in large part to the lack of study of the pathophysiology of severe combined trauma. The review presents the results of modern experimental and clinical studies of the effect of shock, immune distress syndrome, post-traumatic immunosuppression, the phenomenon of mutual aggravation of lesions, age, sex, concomitant pathology on the risk of NK in polytrauma. The role of iatrogenic risk factors for NK in polytrauma — intubation of trachea and artificial lung ventilation (AVL), massive hemotransfusions, immobilization, the phenomenon of “second strike” after multiple surgeries has been determined. The most effective measures of NK prevention are reduction of the duration of AVL, prevention of oropharyngeal colonization and aspiration in case of AVL, use of inhalation antibacterial drugs, anti-shock measures, early mobilization of the patient, the earliest possible stable functional osteosynthesis by minimally traumatic methods. The data on the effectiveness of selective decontamination of intestines, probiotics and glucocorticosteroids for the prevention of NK in polytrauma are inconsistent. A promising area of NK prophylaxis may be the development of agents that regulate the complex mechanisms of immune response to polytrauma and prevent secondary acute lung injury and post-traumatic immunosuppression.

Key words: polytrauma, nosocomial pneumonia, ventilator-associated pneumonia, inflammatory response, immunosuppression, acute lung damage, risk factors, pneumonia prophylaxis.

For citation: Shapkin Yu.G., Seliverstov P.A., Stekol'nikov N.Yu. Risk factors and prevention of nosocomial pneumonia in polytrauma. *Pul'monologiya*. 2020; 30 (4): 493–503 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-4-493-503

Лечение политравмы (ПТ), под которой в настоящее время понимается тяжелая сочетанная травма с оценкой повреждений по шкале *Injury Severity Scale* (ISS) ≥ 16 баллов, составляет одну из важнейших проблем мировой медицины [1]. Благодаря совершенствованию противошоковых мероприятий отмечается тенденция к снижению летальности в раннюю фазу ПТ до 15–24 %, но до 50 % увеличивается относительное число смертей от осложнений в поздние сроки [2]. Наиболее частым инфекционным осложнением ПТ является нозокомиальная пневмония (Н КП), которая развивается у 30–32 % пациентов, составляя ≤ 94 % гнойно-септических осложнений [3]. НКП становится основной причиной смерти 21–63 % пострадавших, умерших позднее 3 суток после получения ПТ, конкурируя только с полиорганной недостаточностью [2].

Изучение факторов риска (ФР) и прогнозирования НКП при тяжелой сочетанной травме актуально для разработки стандартов ее профилактики и улучшения результатов лечения ПТ.

Факторы риска нозокомиальной пневмонии при политравме

Интубация трахеи и аспирация

До 50–86 % случаев НКП у травмированных приходится на вентилятор-ассоциированную пневмонию (ВАП), которая развивается не ранее чем через 48 ч после интубации трахеи и начала искусственной вентиляции легких (ИВЛ) [4]. ВАП при ПТ встречается в 2–3 раза чаще, чем у других пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) и выявляется у 18–46 % всех интубированных [5–7]. В связи с высокой частотой ВАП при ПТ в литературе предложен термин «травма-ассоциированная пневмония» [8].

Наличие эндотрахеальной трубки является одним из ведущих ФР возникновения НКП. Колонизация бактериями нижних дыхательных путей происходит посредством микроаспирации, возникающей во время самой интубации и при стекании содержащего условно-патогенные бактерии секрета ротоглотки вокруг манжеты трубки в условиях нарушения акта глотания, кашлевого рефлекса и экспекторации мокроты. Риск развития пневмонии значительно увеличивается в случае интубации или попытки ее выполнения на догоспитальном этапе [5, 8], в особенности при тяжелой травме груди [3].

Продолжительность ИВЛ и длительность лечения в ОРИТ являются независимыми предикторами НКП у тяжелотравмированных больных [5, 6, 9]. С увеличением срока пребывания в ОРИТ происходит колонизация ротоглотки и дыхательных путей полирезистентными к антибактериальным препаратам (АБП) грамотрицательными бактериями (*Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*, представителями семейства *Enterobacteriaceae*); в эндотрахеальной трубке и на слизистых дыхательных путей образуются биопленки, содержащие бактерии с повышенной способностью к адгезии (*Staphylococcus aureus*,

Klebsiella pneumoniae). Частота НКП повышается в отсутствие должного эпидемиологического контроля и стратегии профилактических мероприятий в ОРИТ, а также вследствие недостаточной организации лечебного процесса [4].

Иммунные реакции на политравму и прогнозирование нозокомиальной пневмонии. Множественные повреждения тканей и шок индуцируют развитие иммунного дистресс-синдрома с дисбалансом системного воспалительного ответа (*Systemic Inflammatory Response Syndrome* – SIRS) и компенсаторного противовоспалительного ответа (*Compensatory Antiinflammatory Response Syndrome* – CARS). Чрезмерный системный воспалительный ответ вызывает вторичное повреждение внутренних органов за пределами первичных травматических очагов. За формирование синдрома посттравматической иммуносупрессии несет ответственность избыточный противовоспалительный ответ (*Persistent Inflammation-immunosuppressive Catabolism Syndrome* – PICS). Гипоперфузия тканей, нарушение гистогематических барьеров и иммунодепрессия способствуют инвазии микроорганизмов и развитию инфекционных осложнений [10].

При ПТ легкие представляет собой наиболее уязвимую мишень для вторичного повреждения. Воспалительная реакция в легких в раннюю фазу ПТ вызывает острое повреждение легких (ОПЛ) и / или острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), при которых увеличивается риск развития НКП. Так, ОРДС развивается в 32–35 % случаев ПТ, в 66–86 % из них он трансформируется в пневмонию [3].

Одним из основных механизмов, инициирующих ОПЛ при ПТ, является поступление в системный кровоток из травмированных тканей молекулярных структур, ассоциированных с повреждениями (DAMPs): митохондриальной ДНКП (мтДНКП), амфотерина HMGB1, белков теплового шока и других. Компоненты DAMPs через *Toll*-подобные рецепторы (TLR), рецепторы RAGE и NLR в легких индуцируют аутокаталитическую активацию каспазы-1 и экспрессию внутриклеточных мультипротеиновых комплексов – инфламасом. Инфламасомальная активация в иммунных клетках (нейтрофилах, моноцитах), эндотелиоцитах легких, альвеолярных макрофагах и тромбоцитах инициирует продукцию широкого спектра цитокинов (интерлейкинов (IL)-1 α , -1 β , -6, -8, -10, фактора некроза опухоли- α (TNF- α), интерферона (IFN)- γ), фактора активации тромбоцитов, образование активных форм кислорода и нейтрофильных внеклеточных «ловушек», активацию комплемента и факторов коагуляции. Развиваются иммунная и эндотелиальная дисфункция, коагулопатия, окислительный стресс, что приводит к нарушению альвеолярно-капиллярного барьера, пироптозу и апоптозу альвеолярных и эндотелиальных клеток, иммуносупрессии. В результате создаются оптимальные условия для присоединения и прогрессирования нозокомиальной легочной инфекции [10, 11].

При поступлении травмированных с шоком в стационар предиктором НКП определена артериальная

гипотония [5]. По данным экспериментальных исследований установлено, что в случае развития шока при ПТ значительно усиливаются местная легочная и системная воспалительные реакции, оказывающие иммуносупрессивное действие, при этом риск развития пневмонии повышается посредством следующих механизмов:

- апоптоз альвеолоцитов II типа и снижение продукции ими сурфактантного белка SP-D, ответственного за фагоцитоз бактерий нейтрофилами, мигрирующими в легкие [12];
- активация в легких сигнального пути митоген-активированной протеинкиназы p38 (p38 MAPK), которая ослабляет антибактериальную фагоцитарную активность альвеолярных макрофагов [13];
- повышение продукции естественными клетками-киллерами (NK) селезенки IL-10, который индуцирует лизис дендритных клеток, обеспечивающих противoinфекционные иммунные реакции [14];
- нарушения барьерной функции энтероцитов приводит к транслокации токсинов и медиаторов воспаления в лимфатическую систему, портальный и системный кровотоки бактерий [15].

Некоторые показатели иммунного ответа, отражающие выраженность воспалительной реакции и формирование иммуносупрессии при тяжелой травме, могут служить ранними независимыми маркерами высокого риска НКП.

По результатам эксперимента на мышах с моделью ПТ, включавшей геморрагический шок, травму мягких тканей и псевдоперелом, у пациентов с ПТ установлено повышение в крови с первых часов после травмы уровня растворимого рецептора стимулирующего фактора роста sST2 и его лиганда IL-33. Цитокин IL-33 активировал в легком врожденные лимфоидные клетки IL-C2, которые, в свою очередь, посредством IL-5 активировали инфильтрирующие легкие нейтрофилы, что приводило к ОПЛ. При ПТ и развитии ОРДС или пневмонии обнаружена достоверно более высокая концентрация sST2 сыворотки крови на 2-е сутки после травмы, независимо от показателя ISS и наличия повреждений груди [16].

Повышение в крови фрагментов цитокератина-19 (CYFRA 21-1) отражает повреждение альвеолоцитов II типа и нарушение альвеоларно-капиллярной проницаемости. Белок булавчатых клеток CC16 обладает антиоксидантными и противовоспалительными свойствами, подавляя в легких провоспалительные цитокины (IFN- γ , IL-1, -6, TNF- α). Развитие пневмонии прогнозировалось при ПТ с тяжелой травмой груди и увеличении в сыворотке крови в течение первых 2 суток концентрации CYFRA-21-1 $> 2,49$ нг / мл или CC16 $> 30,51$ нг / мл [3].

У пациентов с ПТ, осложненной пневмонией, при поступлении в ОРИТ и до выявления пневмонии отмечались значимо более высокие уровни миграционной способности нейтрофилов, экспрессии L-селектина (CD62L) и окислительного взрыва нейтрофилов [17], а также снижение экспрессии мембранного рецептора CD11b. Прогностическое значе-

ние в отношении НКП имеет повышение с 1-х суток после получения ПТ нейтрофильно-лимфоцитарного индекса и показателя ширины распределения эритроцитов (RDW), выраженность гипергликемии и гипонатриемии [18], увеличение концентрации прокальцитонина $> 1,79$ нг / мл [19]. Уровень холестерина в крови ≥ 90 мг / дл у пострадавших с тяжестью ПТ по шкале ISS ≥ 20 баллов определен независимым ФР поздней ВАП и летального исхода [20].

Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF) является мощным стимулятором пролиферации и дифференцировки гематopoэтических клеток. При тяжелой травме повышение уровня G-CSF в крови коррелировало с выраженностью постгеморрагической анемии, увеличением частоты НКП и бактериемии независимо от возраста, пола и тяжести повреждений по шкале ISS [21].

Коагулопатия, гипотермия и ацидоз составляют «летальную триаду», при которой существенно увеличиваются вероятность осложнений и летальность в случае ПТ.

Одним из признаков коагулопатии при тяжелой травме является чрезмерная активация протеина C, инактивирующего V и VIII факторы свертывания крови. Повышение уровня активированного протеина C в плазме крови в течение 1-х суток после травмы и его раннее истощение коррелировало с увеличением длительности ИВЛ, частоты ВАП и летальности [22].

Активированный тромбином ингибитор фибринолиза, прокарбоксипептидаза, регулирует процессы коагуляции и воспаления, обладает широкими противовоспалительными свойствами. При ПТ концентрация прокарбоксипептидазы в плазме крови в течение первых 4 дней обратно коррелировала с показателями воспалительной реакции — уровнем IL-6, прокальцитонина, C-реактивного белка, лейкоцитов крови, при этом отмечено значительное ее снижение у пациентов, у которых развилась пневмония [23].

Проводятся попытки создания профиля экспрессии генов, который позволил бы прогнозировать пневмонию. Так, 5 генов — PIK3R3, ATR2A1, PI3, ADAM8 и HCN4 — имеют наибольшую информативность для идентификации тяжелотравмированных пациентов с высокой вероятностью развития ВАП [24].

Феномен взаимного отягощения повреждений. ПТ отличается феноменом взаимного отягощения повреждений, проявляющимся более тяжелым течением каждого отдельного повреждения, с большим риском развития осложнений и летального исхода, чем при изолированной травме. Механизмами увеличения частоты НКП при данном феномене являются повышение шокогенности травмы и кровопотери, развитие более выраженной местной легочной и системной воспалительной реакций, коагулопатии и иммуносупрессии.

Феноменом взаимного отягощения повреждений можно объяснить возрастание частоты пневмонии с увеличением тяжести повреждений по шкале

ISS [5, 25]. Показатель ISS является независимым предиктором развития ОРДС и НКП [9, 26]. При тяжести повреждений по шкале ISS ≥ 30 баллов или острой кровопотере объемом $\geq 2\ 000$ мл частота НКП повышается до 66–70 % [27]. Связь показателя ISS с частотой НКП свидетельствует о доминирующем влиянии на ее развитие наиболее тяжелых повреждений.

Частота ВАП коррелирует с тяжестью травмы головы по шкалам *Abbreviated Injury Scale* (AIS) и *Glasgow Coma Scale* (GCS) [5, 25]. При черепно-мозговой травме (ЧМТ) увеличивается риск НКП за счет угнетения сознания, рефлексов глотания и кашля, необходимости эндотрахеальной интубации и проведения ИВЛ. Однако по данным экспериментальных и клинических исследований показано, что ЧМТ предрасполагает к развитию пневмонии также посредством индукции механизмов ОПЛ и иммуносупрессии.

При ЧМТ из поврежденных нейронов, астроцитов и микроглии через нарушенный гематоэнцефалический барьер и лимфатическую систему высвобождаются в системный кровоток DAMPs, тканевый фактор и тканевый активатор плазминогена. Данные факторы активируют лейкоциты и тромбоциты, вызывают гиперкоагуляцию или коагулопатию потребления и существенно влияют на развитие ОПЛ [10, 28].

Формирование системной иммуносупрессии при ЧМТ связывают с ингибированием фагоцитарной способности нейтрофилов, нарушением функции В-клеток, снижением количества NK-клеток и Т-хелперов, стимуляцией адренергической и холинергической реакций, подавляющих высвобождение провоспалительных цитокинов [28]. Уровень IL-6 у пациентов с ПТ и травмой головы по шкале AIS ≥ 3 баллов являлся предиктором септических осложнений и был в 1,6 раза ниже, чем у пациентов с ПТ без наличия тяжелой травмы головы, что объясняется иммунодепрессивным эффектом ЧМТ [29].

При множественных скелетных повреждениях, в особенности переломах костей таза, бедренной кости, позвоночника, снижается мобильность больного, что служит ФР гипостатической пневмонии. Но роль скелетных повреждений в развитии пневмонии при ПТ этим не ограничивается. По данным экспериментальных исследований показано, что переломы костей и повреждения мягких тканей при ПТ оказывают существенное влияние на формирование системной воспалительной реакции, оксидативного стресса и ОПЛ [30, 31]. Митохондриальные DAMPs (mtDAMPs), высвобождающиеся из поврежденных костей, подавляют через рецепторы формил-пептида-1 и -2 миграцию нейтрофилов в легкие и снижают их бактерицидные способности, угнетая активность нейтрофильных внеклеточных «ловушек». Кроме того, mtDAMPs привлекают нейтрофилы в места переломов костей, оставляя легкое уязвимым для бактерий [32].

Сочетание ЧМТ и скелетной травмы наиболее распространено при ПТ, встречается в 70 % случаев,

при этом существенно увеличивается риск развития ОПЛ и пневмонии. Так, в эксперименте с крысами с комбинацией ЧМТ и перелома бедренной кости через 24 ч развивалась значимо более выраженная вторичная легочная воспалительная реакция с более тяжелыми ультраструктурными повреждениями альвеолоцитов II типа, чем у животных с изолированными травмами [33].

Повреждения груди отмечаются примерно у 10 % пострадавших с ПТ, при этом значимо увеличивается частота развития ОРДС и пневмонии [5]. Множественные переломы ребер, ушиб легкого определены предикторами пневмонии у пациентов с ПТ [8]. Тяжесть травмы груди по шкале AIS при ПТ не коррелировала с продолжительностью ИВЛ и сроком пребывания в ОРИТ, частотой развития пневмонии, ОРДС и летальностью [34]. Но данные показатели были значимо выше у пациентов с ушибом ≥ 20 % от общего объема легких по результатам компьютерной томографии [35].

Комплемент C5a, активированный тромбином, играет важную роль в иммунном ответе и развитии пневмонии при ушибе легких. Уровень C5a в бронхоальвеолярной лаважной жидкости значимо повышался через 24–72 ч после ушиба легких, коррелировал с выраженностью системной воспалительной реакции и гистопатологических изменений легких в эксперименте у мышей, а также был значимо выше у пациентов, у которых легочная контузия осложнилась в дальнейшем пневмонией [36].

При сочетании тяжелой травмы груди с тяжелой ЧМТ частота НКП увеличивается до 75 %, а летальность — до 43 % [2]. Повреждения груди вызывают периферические нарушения биомеханики дыхания, ЧМТ приводит к гиповентиляции легких центрального генеза. В результате усугубляется дыхательная недостаточность и чаще возникает необходимость в ИВЛ. Травма груди определена независимым ФР развития ранней ВАП у пациентов с ЧМТ [25].

По результатам экспериментальных исследований установлено, что сочетание ушиба легких с ЧМТ и / или переломом бедренной кости приводит к следующим патофизиологическим эффектам, повышающим риск пневмонии:

- развитию более выраженной ранней и длительной местной легочной и системной воспалительной реакции с более высоким уровнем продукции клетками Купфера и альвеолярных макрофагов IL-6, TNF- α , хемокинов CCL2, CCL3, CCL4, CCL5 и CCL7 [37], более высокой активностью в легких миелопероксидазы и апоптоза альвеолоцитов [38];
- значимому возрастанию в крови и одновременному снижению в легочной ткани уровня узловых молекул адгезии-1 (JAM-1), что свидетельствует о дисфункции альвеолярно-капиллярного барьера [39];
- увеличению частоты ранней транслокации бактерий из кишечника в брыжеечные лимфатические узлы, печень и селезенку [40].

Согласно экспериментальным данным, ведущая роль в развитии ОПЛ при ПТ все же принадлежит ушибу легких, а не шоку, ЧМТ или скелетным повреждениям [38].

Пол, возраст и сопутствующая патология. Мужской пол пациентов является независимым предиктором ОРДС и НКП при ПТ, однако среди женщин наблюдается более высокая летальность от ВАП [9, 26].

Возраст является ФР развития пневмонии у пациентов с ПТ [5], в особенности поздней ВАП [25]. Влияние возраста на восприимчивость к пневмонии исследовали в эксперименте на модели ПТ, включавшей геморрагический шок, псевдоперелом кости, повреждение печени и мышц бедра. У 6–7-месячных мышей (что соответствуют 40-летнему возрасту человека) по сравнению с 8–10-недельными животными отмечена сниженная способность легких очищаться от инокулированных в трахею бактерий, большая частота и степень бактериемии на фоне повышенного уровня цитокинов (TNF- α , IL-1, IL-6, IL-10) плазмы крови, что свидетельствует о неэффективности иммунного ответа организма контролировать инфекционный процесс [41]. Большая подверженность пожилых пациентов посттравматической инфекции может быть связана со сниженной способностью образования у них в ответ на травму нейтрофильных внеклеточных ловушек, несмотря на более высокий уровень в крови индуктора их продукции мтДНКП [42].

ФР развития НКП у травмированных являются хроническая обструктивная болезнь легких [9], хронический алкоголизм и наркомания [4, 43], ожирение [44]. Частота пневмонии при ПТ коррелирует с показателем индекса массы тела [44]. В эксперименте у крыс с ожирением множественная скелетная травма сопровождалась более значимым увеличением коэффициента легочной капиллярной фильтрации, повышением активности NADPH-оксидазы и миелопероксидазы в легких, что свидетельствовало о более выраженном окислительном стрессе и воспалительной реакции в легких [30]. У пациентов с сочетанной ЧМТ и скелетной травмой с хроническим алкоголизмом в анамнезе обнаружен более высокий уровень апоптоза лимфоцитов, что может predispose к присоединению нозокомиальной инфекции [43].

Профилактика нозокомиальной пневмонии при политравме

Основными руководствами, регламентирующими профилактику НКП, считаются Российские национальные рекомендации [4], рекомендации Американского торакального общества, Американского общества инфекционных болезней [45]. Однако в данных руководствах отсутствует акцент на ПТ.

Наиболее высокая степень обоснованности и доказательности в отношении профилактики ВАП при ПТ отмечена при проведении следующих мероприятий:

- строгое соблюдение правил асептики медперсоналом ОРИТ с целью предупреждения экзогенного инфицирования;

- сокращение продолжительности ИВЛ и восстановление спонтанного дыхания, чему способствует ежедневный перерыв седативной терапии для оценки уровня сознания и готовности к экстубации, отказ от применения миорелаксантов;
- приподнимание головного конца кровати под углом 30–45°, изменение положения тела каждые 2–3 ч или применение непрерывной латеральной ротационной терапии при отсутствии противопоказаний;
- регулярная аспирация секрета из надманжеточного пространства;
- поддержание оптимального давления (25–30 см вод. ст.) в манжете эндотрахеальной трубки и применение эндотрахеальных трубок с усовершенствованными манжетами (полиуретановых, конических);
- обработка ротоглотки 0,12–2%-ным раствором хлоргексидина [4, 45].

При ранней трахеостомии (в течение 1-й недели) у пациентов с ПТ, нуждающихся в длительной ИВЛ, снижался риск ВАП, но не уменьшилась летальность [46].

По результатам метаанализа [47] не доказана эффективность системной терапии АБП для профилактики ВАП при ПТ без ЧМТ. Системное введение АБП перед интубацией пациентов с ЧМТ в коме [48] и применение ингаляционных АБП ассоциировалось с уменьшением частоты ранней ВАП, снижением длительности пребывания в ОРИТ, но не оказывало влияния на летальность и продолжительность ИВЛ у травмированных [49].

При приеме пробиотиков и селективной деконтаминации кишечника понижился уровень колонизации кишечника условно-патогенными микроорганизмами, однако данные об эффективности их использования для профилактики ВАП противоречивы [50]. Селективная деконтаминация кишечника обоснована при абдоминальном сепсисе и синдроме кишечной недостаточности [4]. У пациентов с множественной травмой при деконтаминации кишечника с применением полимиксина Е, ванкомицина и амфотерицина В частота ВАП не снижалась [6].

Ранний перевод на энтеральное питание препятствует транслокации бактерий и их токсинов, но длительное зондовое кормление увеличивает риск НКП [4, 45].

В случае ПТ при интраоперационном применении режима ИВЛ с положительным давлением конца выдоха ≥ 8 мбар снижалась частота пневмонии за счет улучшения оксигенации [51].

Профилактическое значение в отношении НКП при ПТ имеют противошоковые мероприятия, восстановление объема циркулирующей крови, скорейшая мобилизация пациента. Однако массивная гемотрансфузия может способствовать развитию ОПЛ, иммуносупрессии и повышению риска инфекционных легочных осложнений [10].

Постельный режим и иммобилизация, наряду с аспирацией, относятся к основным ФР развития

НКП [4]. При скелетном вытяжении существенно ограничивается мобильность пациентов, но не обеспечивается стабильность отломков костей. Подвижность отломков приводит к прогрессированию местных и системных воспалительных реакций. При раннем (в первые 24–48 ч после получения травмы) окончательном стабильно-функциональном остеосинтезе длинных трубчатых и тазовых костей, позвоночника, множественных переломов ребер в соответствии с концепцией «немедленной тотальной помощи» (*Early Total Care*) наблюдается противошоковый эффект, сокращается продолжительность ИВЛ и длительность пребывания в ОРИТ, что позволяет в короткие сроки активизировать пострадавших, уменьшить частоту пневмонии и летальность при ПТ [52, 53].

Однако травматичная и продолжительная операция окончательного внутреннего остеосинтеза, являясь операционной травмой, может вызвать эффект «второго удара» (*second hit*) и тем самым повысить риск развития пневмонии, сведя на нет преимущества раннего остеосинтеза [54]. Феномен «второго удара» при ПТ реализуется посредством прогрессирования местной легочной и системной воспалительной реакции, коагулопатии, усиления посттравматической иммуносупрессии [1]. Наибольший риск развития феномена «второго удара» и легочных осложнений возникает при выполнении операций остеосинтеза на 3–5-е сутки после травмы, на которые приходится пик системной воспалительной реакции и гиперкоагуляции [54].

При программированном этапном хирургическом лечении переломов длинных трубчатых костей, костей таза и позвоночника при ПТ в соответствии с концепцией «контроля повреждений» (*Damage Control Orthopedics* (DCO) и *Spine Damage Control* (SDC)) значительно снижается риск послеоперационных осложнений, в т. ч. ОРДС и пневмонии [55], однако повторные операции и наркозы при этапном лечении сами становятся ФР развития НКП.

Максимально извлечь преимущества концепций DCO и ETC и избежать проявления феномена «второго удара» позволяет стратегия «безопасной окончательной операции» (*Safe Definitive Surgery*), основанная на динамической оценке тяжести состояния пациента по показателям ацидоза, коагулопатии, гипотермии, шока и тяжести повреждений (груди, живота, таза, покровных тканей). При стабильном состоянии следует придерживаться тактики ETC. Пограничным и нестабильным пациентам проводится интенсивная терапия и если их состояние стабилизируется через 1 ч, то допускается окончательный внутренний остеосинтез малотравматичными методами. В противном случае применяется тактика DCO. Пациентам в критическом состоянии операции выполняются только по жизненным показаниям [1].

Современные перспективные методы профилактики НКП при тяжелой травме направлены на коррекцию SIRS и CARS, предотвращение ОПЛ и посттравматической иммуносупрессии. Для этого предложены различные иммуномодулирующие

средства, такие как гидрокортизон, IFN- γ , простагландин E1, иммуноглобулины [10]. По данным эксперимента [14], гидрокортизон подавлял продукцию IL-10 NK-клетками путем индукции экспрессии глюкокортикоид-индуцированного рецептора-лиганда TNF- α на дендритной клетке, при этом отмечено снижение частоты НКП при ПТ, однако по результатам исследования [7] при назначении гидрокортизона пациентам с ПТ профилактического эффекта в отношении ВАП не отмечено.

В экспериментах на моделях множественной травмы и геморрагического шока подавление вторичных воспалительных реакций в легких достигалось применением при реанимации следующих иммуномодуляторов:

- анти-IL-17 моноклональных антител, которые ингибировали провоспалительный цитокин IL-17 [31];
- транексамовой кислоты, снижающей активность в легких плазмينا, миелопероксидазы, нейтрофильной эластазы, уменьшающей содержание в легких C5a и тромбоцитов [56];
- рекомбинантного мозгового натрийуретического пептида (rhBNP), подавляющего оксидативный стресс и активацию транскрипционного ядерного фактора каппа-би (NF- κ B) [57];
- мезенхимальных стволовых клеток костного мозга, при трансфузии которых подавлялась экспрессия TLR2 и TLR4, снижались активность NF- κ B и уровень провоспалительных цитокинов TNF- α , IL-6 и IL-1 β , повышался в крови уровень противовоспалительного IL-10 [58];
- цитокина IL-6, который при внутриартериальном введении восстанавливал нарушенную шоком активность UPR-ассоциированных генов, что предотвращало апоптоз альвеолоцитов II типа и связанный с этим дефицит сурфактантного белка SP-D, в результате уменьшалась бактериальная нагрузка на легкие [12].

Согласно результатам эксперимента [11], при интратрахеальном введении крысам ДНКПазы уменьшалось накопление в легких мтДНКП, тем самым предотвращая ОПЛ, индуцированное бактериальной инфекцией. Введение моноклональных антител анти-НМGB1 мышам с повреждением мягких тканей и множественными переломами костей предупреждало НМGB1-опосредованное подавление Т-клеточного ответа и накопление иммуносупрессорных миелоидных клеток CD11b (+) Gr-1 (+) в селезенке [59]. При интратрахеальной инстилляцией мышам донорских нейтрофилов из костного мозга восстанавливалась способность легких очищаться от бактерий, предварительно нарушенная внутрибрюшинным введением mtDAMPs, которые подавляли миграцию нейтрофилов в легкие [60].

Заключение

Таким образом, показано, что у лиц с ПТ степень риска возникновения НКП весьма высока; ФР ее развития при ПТ являются множественные повреж-

дения тканей, шок и острая массивная кровопотеря, а также вызванные ими феномен взаимного отягощения повреждений, иммунный дистресс-синдром и коагулопатия, вторичное ОПЛ и ОРДС, посттравматическая иммуносупрессия, транслокация бактерий из кишечника. В случае тяжелой ЧМТ и травмы груди, множественных скелетных повреждений, в особенности при переломах костей таза, бедренной кости и позвоночника, риск развития НКП значительно увеличивается. К ФР развития НКП относятся также возраст, мужской пол, наличие хронической обструктивной болезни легких, ожирения, алкоголизма. Ятрогенными ФР развития НКП становится интубация трахеи и ИВЛ, массивные гемотрансфузии, множественные операции, иммобилизация.

Показатели воспалительного ответа и коагулопатии, активность иммунных клеток и экспрессии генов могут быть прогностическими маркерами риска развития пневмонии при ПТ.

К настоящему времени рекомендации по профилактике НКП при ПТ не конкретизированы, что во многом связано с недостаточной изученностью патофизиологии тяжелой сочетанной травмы.

Наиболее эффективными мерами профилактики НКП является строгое соблюдение медицинским персоналом ОРИТ правил асептики, сокращение продолжительности ИВЛ, предупреждение колонизации ротоглотки и аспирации при ИВЛ, применение ингаляционных АБП, противошоковые мероприятия, ранняя мобилизация пациента.

Данные об эффективности селективной деконтаминации кишечника, пробиотиков и глюкокортикоидов для профилактики НКП при ПТ противоречивы. При ПТ со скелетными повреждениями и риске развития пневмонии снижается максимально ранний стабильно-функциональный остеосинтез длинных трубчатых и тазовых костей, позвоночника малотравматичными методами, а при использовании стратегии безопасной окончательной операции уменьшается риск возникновения феномена «второго удара».

Таким образом, продемонстрировано, что поиск средств, регулирующих сложные механизмы иммунного ответа на тяжелую сочетанную травму и предупреждающих развитие вторичного ОПЛ и посттравматической иммуносупрессии, является перспективным направлением профилактики НКП.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests.

Литература

- Pfeifer R., Pape H.C. [Diagnostics and treatment strategies for multiple trauma patients]. *Chirurg.* 2016; 87 (2): 165–175. DOI: 10.1007/s00104-015-0139-0 (in German).
- Агаджанян В.В., Кравцов С.А., Шаталин А.В., Левченко Т.В. Госпитальная летальность при политравме и основные направления ее снижения. *Политравма.* 2015; (1): 6–15.
- Negrin L.L., Halat G., Kettner S. et al. Club cell protein 16 and cytokeratin fragment 21-1 as early predictors of pulmonary complications in polytraumatized patients with severe chest trauma. *PLoS One.* 2017; 12 (4): e0175303. DOI: 10.1371/journal.pone.0175303.
- Гельфанд Б.Р., ред. Нозокомиальная пневмония у взрослых: Российские национальные рекомендации. М.: Медицинское информационное агентство; 2016.
- Arumugam S.K., Mudali I., Strandvik G. et al. Risk factors for ventilator-associated pneumonia in trauma patients: a descriptive analysis. *World J. Emerg. Med.* 2018; 9 (3): 203–210. DOI: 10.5847/wjem.j.1920-8642.2018.03.007.
- Chaari A., Zribi E., Dammak H. et al. Does selective digestive decontamination prevent ventilator-associated pneumonia in trauma patients? *Am. J. Ther.* 2014; 21 (6): 470–476. DOI: 10.1097/MJT.0b013e31825e7a8f.
- Chaari A., El Habib M., Ghdhoun H. et al. Does low-dose hydrocortisone therapy prevent ventilator-associated pneumonia in trauma patients? *Am. J. Ther.* 2015; 22 (1): 22–28. DOI: 10.1097/MJT.0b013e3182691af0.
- Mangram A.J., Sohn J., Zhou N. et al. Trauma-associated pneumonia: time to redefine ventilator-associated pneumonia in trauma patients. *Am. J. Surg.* 2015; 210 (6): 1056–1062. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2015.06.029.
- Hamill M.E., Reed C.R., Fogel S.L. et al. Contact isolation precautions in trauma patients: an analysis of infectious complications. *Surg. Infect. (Larchmt).* 2017; 18 (3): 273–281. DOI: 10.1089/sur.2015.094.
- Huber-Lang M., Lambris J.D., Ward P.A. Innate immune responses to trauma. *Nat. Immunol.* 2018; 19 (4): 327–341. DOI: 10.1038/s41590-018-0064-8.
- Simmons J.D., Freno D.R., Muscat C.A. et al. Mitochondrial DNA damage associated molecular patterns in ventilator-associated pneumonia: Prevention and reversal by intratracheal DNase. *I. J. Trauma Acute Care Surg.* 2017; 82 (1): 120–125. DOI: 10.1097/TA.0000000000001269.
- Thacker S., Moran A., Lionakis M. et al. Restoration of lung surfactant protein D by IL-6 protects against secondary pneumonia following hemorrhagic shock. *J. Infect.* 2014; 68 (3): 231–241. DOI: 10.1016/j.jinf.2013.11.010.
- Ding N., Dahlke K., Janze A.K. et al. Role of p38 mitogen-activated protein kinase in posttraumatic immunosuppression in mice. *J. Trauma Acute Care Surg.* 2012; 73 (4): 861–868. DOI: 10.1097/TA.0b013e31825ab11f.
- Roquilly A., Broquet A., Jacqueline C. et al. Hydrocortisone prevents immunosuppression by interleukin-10⁺ natural killer cells after trauma-hemorrhage. *Crit. Care Med.* 2014; 42 (12): e752–761. DOI: 10.1097/CCM.0000000000000658.
- Kojima M., Gimenes-Junior J.A., Chan T.W. et al. Exosomes in postshock mesenteric lymph are key mediators of acute lung injury triggering the macrophage activation via Toll-like receptor 4. *FASEB J.* 2018; 32 (1): 97–110. DOI: 10.1096/fj.201700488R.
- Xu J., Guardado J., Hoffman R. et al. IL33-mediated ILC2 activation and neutrophil IL5 production in the lung response after severe trauma: A reverse translation study from a human cohort to a mouse trauma model. *PLoS Med.* 2017; 14 (7): e1002365. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002365.
- Relja B., Taraki R., Teuben M.P. et al. Sera from severe trauma patients with pneumonia and without infectious complications have differential effects on neutrophil biology. *BMC Pulm. Med.* 2016; 16 (1): 171. DOI: 10.1186/s12890-016-0329-7.

18. Прохоров А.В., Прохорова Н.Д., Халимов Ю.Ш. и др. Роль биомаркеров в диагностике нозокомиальной пневмонии у пострадавших при политравме. *Современные проблемы науки и образования*. 2018; (3): 20.
19. Шабанов А.К., Хубутия М.Ш., Булава Г.В. и др. Динамика уровня прокальцитонина при развитии нозокомиальной пневмонии у пострадавших с тяжелой сочетанной травмой в отделении реанимации. *Общая реаниматология*. 2013; 9 (5): 11–17.
20. Dunham C.M., Chirichella T.J. Attenuated hypocholesterolemia following severe trauma signals risk for late ventilator-associated pneumonia, ventilator dependency, and death: a retrospective study of consecutive patients. *Lipids Health Dis.* 2011; 10: 42. DOI: 10.1186/1476-511X-10-42.
21. Cook K.M., Sifri Z.C., Baranski G.M. et al. The role of plasma granulocyte colony stimulating factor and bone marrow dysfunction after severe trauma. *J. Am. Coll. Surg.* 2013; 216 (1): 57–64. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2012.08.028.
22. Cohen M., Call M., Nelson M. et al. Critical role of activated protein C in early coagulopathy and later organ failure, infection and death in trauma patients. *Ann. Surg.* 2012; 255 (2): 379–385. DOI: 10.1097/SLA.0b013e318235d9e6.
23. Relja B., Lustenberger T., Puttkammer B. et al. Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) is enhanced in major trauma patients without infectious complications. *Immunobiology*. 2013; 218 (4): 470–476. DOI: 10.1016/j.imbio.2012.06.002.
24. Swanson J.M., Wood G.C., Xu L. et al. Developing a gene expression model for predicting ventilator-associated pneumonia in trauma patients: a pilot study. *PLoS One*. 2012; 7(8): e42065. DOI: 10.1371/journal.pone.0042065.
25. Jovanovic B., Milan Z., Markovic-Denic L. et al. Risk factors for ventilator-associated pneumonia in patients with severe traumatic brain injury in a Serbian trauma centre. *Int. J. Infect. Dis.* 2015; 38: 46–51. DOI: 10.1016/j.ijid.2015.07.005.
26. Weinberg D.S., Narayanan A.S., Moore T.A., Vallier H.A. Assessment of resuscitation as measured by markers of metabolic acidosis and features of injury. *Bone Joint J.* 2017; 99-B (1): 122–127. DOI: 10.1302/0301-620X.99B1.BJJ-2016-0418.R2.
27. Шабанов А.К., Булава Г.В., Кислухина Е.В., Хубутия М.Ш. Критерии высокого риска развития инфекционных легочных осложнений при тяжелой сочетанной травме. *Анестезиология и реаниматология*. 2015; 60 (2): 16–20.
28. Hu P.J., Pittet J.F., Kerby J.D. et al. Acute brain trauma, lung injury, and pneumonia: more than just altered mental status and decreased airway protection. *Am. J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Physiol.* 2017; 313 (1): L1–L15. DOI: 10.1152/ajplung.00485.2016.
29. Lustenberger T., Kern M., Relja B. et al. The effect of brain injury on the inflammatory response following severe trauma. *Immunobiology*. 2016; 221 (3): 427–431. DOI: 10.1016/j.imbio.2015.11.011.
30. Xiang L., Lu S., Mittwede P.N. et al. Inhibition of NADPH oxidase prevents acute lung injury in obese rats following severe trauma. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 2014; 306 (5): H684–689. DOI: 10.1152/ajpheart.00868.2013.
31. Dai H., Xu L., Tang Y. et al. Treatment with a neutralising anti-rat interleukin-17 antibody after multiple-trauma reduces lung inflammation. *Injury*. 2015; 46 (8): 1465–1470. DOI: 10.1016/j.injury.2015.05.016.
32. Li H., Itagaki K., Sandler N. et al. Mitochondrial damage-associated molecular patterns from fractures suppress pulmonary immune responses via formyl peptide receptors 1 and 2. *J. Trauma Acute Care Surg.* 2015; 78 (2): 272–281. DOI: 10.1097/TA.0000000000000509.
33. Chen X., Song Y., Liu Z. et al. Ultrastructural lung pathology following brain injury combined with femur shaft fracture in a rat model. *J. Trauma Acute Care Surg.* 2015; 78 (3): 558–564. DOI: 10.1097/TA.0000000000000538.
34. Chrysou K., Halat G., Hokschi B. et al. Lessons from a large trauma center: impact of blunt chest trauma in polytrauma patients-still a relevant problem? *Scand. J. Trauma Resusc. Emerg. Med.* 2017; 25 (1): 42. DOI: 10.1186/s13049-017-0384-y.
35. Strumwasser A., Chu E., Yeung L. et al. A novel CT volume index score correlates with outcomes in polytrauma patients with pulmonary contusion. *J. Surg. Res.* 2011; 170 (2): 280–285. DOI: 10.1016/j.jss.2011.03.022.
36. Hoth J.J., Wells J.D., Jones S.E. et al. Complement mediates a primed inflammatory response after traumatic lung injury. *J. Trauma Acute Care Surg.* 2014; 76 (3): 601–608. DOI: 10.1097/TA.0000000000000129.
37. Neunaber C., Oestern S., Andruszkow H. et al. Cytokine productive capacity of alveolar macrophages and Kupffer cells after femoral fracture and blunt chest trauma in a murine trauma model. *Immunol. Lett.* 2013; 152 (2): 159–166. DOI: 10.1016/j.imlet.2013.05.012.
38. Weckbach S., Hohmann C., Braumueller S. et al. Inflammatory and apoptotic alterations in serum and injured tissue after experimental polytrauma in mice: distinct early response compared with single trauma or “double-hit” injury. *J. Trauma Acute Care Surg.* 2013; 74 (2): 489–498. DOI: 10.1097/TA.0b013e31827d5f1b.
39. Denk S., Wiegner R., Hönes F.M. et al. Early detection of junctional adhesion molecule-1 (JAM-1) in the circulation after experimental and clinical polytrauma. *Mediators Inflamm.* 2015; 2015: 463950. DOI: 10.1155/2015/463950.
40. Ayan E., Koksel O., Polat A. et al. The role of thoracic trauma in inflammatory responses, apoptosis and bacterial translocation following multiple traumas. *Ulus. Travma Acil. Cerr. Derg.* 2013; 19 (6): 491–499. DOI: 10.5505/tjtes.2013.29660.
41. Turnbull I.R., Ghosh S., Fuchs A. et al. Polytrauma increases susceptibility to *Pseudomonas* pneumonia in mature mice. *Shock*. 2016; 45 (5): 555–563. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000538.
42. Itagaki K., Kaczmarek E., Lee Y.T. et al. Mitochondrial DNA released by trauma induces neutrophil extracellular traps. *PLoS One*. 2015; 10 (3): e0120549. DOI: 10.1371/journal.pone.0120549.
43. Фирсов С.А., Матвеев Р.П., Синкевич Д.И., Верещагин Н.А. Проявления апоптоза у пострадавших с сочетанной черепно-мозговой и скелетной травмой при наличии алкогольных проблем в анамнезе. *Современные проблемы науки и образования*. 2016; (2): 93.
44. Mica L., Keller C., Vomela J. et al. Obesity and overweight as a risk factor for pneumonia in polytrauma patients: a retrospective cohort study. *J. Trauma Acute Care Surg.* 2013; 75 (4): 693–698. DOI: 10.1097/TA.0b013e31829a0bdd.
45. American Thoracic Society; Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 171 (4): 388–416. DOI: 10.1164/rccm.200405-644ST.
46. Chaari A., Kssibi H., Zribi W. et al. Ventilator-associated pneumonia in trauma patients with open tracheotomy: Predictive factors and prognosis impact. *J. Emerg. Trauma*

- Shock*. 2013; 6 (4): 246–251. DOI: 10.4103/0974-2700.120364.
47. Poole D., Chierigato A., Langer M. et al. Systematic review of the literature and evidence-based recommendations for antibiotic prophylaxis in trauma: results from an Italian consensus of experts. *PLoS One*. 2014; 9 (11): e113676. DOI: 10.1371/journal.pone.0113676.
 48. Righy C., do Brasil P.E.A., Vallés J. et al. Systemic antibiotics for preventing ventilator-associated pneumonia in comatose patients: a systematic review and meta-analysis. *Ann. Intensive Care*. 2017; 7 (1): 67. DOI: 10.1186/s13613-017-0291-4.
 49. Póvoa F.C.C., Cardinal-Fernandez P., Maia I.S. et al. Effect of antibiotics administered via the respiratory tract in the prevention of ventilator-associated pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *J. Crit. Care*. 2018; 43: 240–245. DOI: 10.1016/j.jcrc.2017.09.019.
 50. Vitko H.A., Sekula L.K., Schreiber M.A. Probiotics for trauma patients: should we be taking a precautionary approach? *J. Trauma Nurs*. 2017; 24 (1): 46–52. DOI: 10.1097/JTN.0000000000000263.
 51. Stueber T., Karsten J., Voigt N., Wilhelmi M. Influence of intraoperative positive end-expiratory pressure level on pulmonary complications in emergency major trauma surgery. *Arch. Med. Sci*. 2017; 13 (2): 396–403. DOI: 10.5114/aoms.2016.59868.
 52. Iqbal H.J., Alsousou J., Shah S. et al. Early surgical stabilization of complex chest wall injuries improves short-term patient outcomes. *J. Bone Joint. Surg*. 2018; 100 (15): 1298–1308. DOI: 10.2106/JBJS.17.01215.
 53. Štr M., Pleva L., Procházka V. [Multiple trauma – treatment of skeletal injuries with damage control orthopaedics]. *Rozhl. Chir*. 2014; 93 (5): 287–291 (in Czech).
 54. Sangkomkarnhang T., Thinkhamrop W., Thinkhamrop B., Laohasiriwong W. Incidence and risk factors for complications after definitive skeletal fixation of lower extremity in multiple injury patients: a retrospective chart review. *F1000Res*. 2018; 7: 612. DOI: 10.12688/f1000research.14825.1.
 55. Zhu T.F., Zhao W.G., Zheng H.L., Wu J.X. [Application of damage control orthopedics for the treatment of severe multiple fractures]. *Zhongguo Gu Shang*. 2018; 31 (2): 145–149. DOI: 10.3969/j.issn.1003-0034.2018.02.010 (in Chinese).
 56. Wu X., Dubick M.A., Schwacha M.G. et al. Tranexamic acid attenuates the loss of lung barrier function in a rat model of polytrauma and hemorrhage with resuscitation. *Shock*. 2017; 47 (4): 500–505. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000758.
 57. Song Z., Zhao X., Liu M. et al. Recombinant human brain natriuretic peptide attenuates trauma-/haemorrhagic shock-induced acute lung injury through inhibiting oxidative stress and the NF- κ B-dependent inflammatory/MMP-9 pathway. *Int. J. Exp. Pathol*. 2015; 96 (6): 406–413. DOI: 10.1111/iep.12160.
 58. Li D., Pan X., Zhao J. et al. Bone marrow mesenchymal stem cells suppress acute lung injury induced by lipopolysaccharide through inhibiting the TLR2, 4/NF- κ B pathway in rats with multiple trauma. *Shock*. 2016; 45 (6): 641–646. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000548.
 59. Ruan X., Darwiche S.S., Cai C. et al. Anti-HMGB1 monoclonal antibody ameliorates immunosuppression after peripheral tissue trauma: attenuated T-lymphocyte response and increased splenic CD11b (+) Gr-1 (+) myeloid-derived suppressor cells require HMGB1. *Mediators Inflamm*. 2015; 2015: 458626. DOI: 10.1155/2015/458626.
 60. Itagaki K., Riça I., Zhang J. et al. Intratracheal instillation of neutrophils rescues bacterial overgrowth initiated by trauma damage-associated molecular patterns. *J. Trauma Acute Care Surg*. 2017; 82 (5): 853–860. DOI: 10.1097/TA.0000000000001413.

Поступила 19.02.19

References

1. Pfeifer R., Pape H.C. [Diagnostics and treatment strategies for multiple trauma patients]. *Chirurg*. 2016; 87 (2): 165–175. DOI: 10.1007/s00104-015-0139-0 (in German).
2. Agadzhanian V.V., Kravtsov S.A., Shatalin A.V., Levchenko T.V. [Hospital mortality in polytrauma and main directions for its decrease]. *Politravma*. 2015; (1): 6–15 (in Russian).
3. Negrin L.L., Halat G., Kettner S. et al. Club cell protein 16 and cytokeratin fragment 21-1 as early predictors of pulmonary complications in polytraumatized patients with severe chest trauma. *PLoS One*. 2017; 12 (4): e0175303. DOI: 10.1371/journal.pone.0175303.
4. Gel'fand B.R., ed. [Nosocomial Pneumonia in Adult: Russian National Guidelines]. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2016 (in Russian).
5. Arumugam S.K., Mudali I., Strandvik G. et al. Risk factors for ventilator-associated pneumonia in trauma patients: a descriptive analysis. *World J. Emerg. Med*. 2018; 9 (3): 203–210. DOI: 10.5847/wjem.j.1920-8642.2018.03.007.
6. Chaari A., Zribi E., Dammak H. et al. Does selective digestive decontamination prevent ventilator-associated pneumonia in trauma patients? *Am. J. Ther*. 2014; 21 (6): 470–476. DOI: 10.1097/MJT.0b013e31825e7a8f.
7. Chaari A., El Habib M., Ghdhoun H. et al. Does low-dose hydrocortisone therapy prevent ventilator-associated pneumonia in trauma patients? *Am. J. Ther*. 2015; 22 (1): 22–28. DOI: 10.1097/MJT.0b013e3182691af0.
8. Mangram A.J., Sohn J., Zhou N. et al. Trauma-associated pneumonia: time to redefine ventilator-associated pneumonia in trauma patients. *Am. J. Surg*. 2015; 210 (6): 1056–1062. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2015.06.029.
9. Hamill M.E., Reed C.R., Fogel S.L. et al. Contact isolation precautions in trauma patients: an analysis of infectious complications. *Surg. Infect. (Larchmt)*. 2017; 18 (3): 273–281. DOI: 10.1089/sur.2015.094.
10. Huber-Lang M., Lambris J.D., Ward P.A. Innate immune responses to trauma. *Nat. Immunol*. 2018; 19 (4): 327–341. DOI: 10.1038/s41590-018-0064-8.
11. Simmons J.D., Freno D.R., Muscat C.A. et al. Mitochondrial DNA damage associated molecular patterns in ventilator-associated pneumonia: Prevention and reversal by intratracheal DNase I. *J. Trauma Acute Care Surg*. 2017; 82 (1): 120–125. DOI: 10.1097/TA.0000000000001269.
12. Thacker S., Moran A., Lionakis M. et al. Restoration of lung surfactant protein D by IL-6 protects against secondary pneumonia following hemorrhagic shock. *J. Infect*. 2014; 68 (3): 231–241. DOI: 10.1016/j.jinf.2013.11.010.
13. Ding N., Dahlke K., Janze A.K. et al. Role of p38 mitogen-activated protein kinase in posttraumatic immunosuppression in mice. *J. Trauma Acute Care Surg*. 2012; 73 (4): 861–868. DOI: 10.1097/TA.0b013e31825ab11f.
14. Roquilly A., Broquet A., Jacqueline C. et al. Hydrocortisone prevents immunosuppression by interleukin-10⁺ natural killer cells after trauma-hemorrhage. *Crit. Care Med*. 2014; 42 (12): e752–761. DOI: 10.1097/ CCM.0000000000000658.
15. Kojima M., Gimenes-Junior J.A., Chan T.W. et al. Exosomes in postshock mesenteric lymph are key mediators

- of acute lung injury triggering the macrophage activation via Toll-like receptor 4. *FASEB J.* 2018; 32 (1): 97–110. DOI: 10.1096/fj.201700488R.
16. Xu J., Guardado J., Hoffman R. et al. IL33-mediated ILC2 activation and neutrophil IL5 production in the lung response after severe trauma: A reverse translation study from a human cohort to a mouse trauma model. *PLoS Med.* 2017; 14 (7): e1002365. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002365.
 17. Relja B., Taraki R., Teuben M.P. et al. Sera from severe trauma patients with pneumonia and without infectious complications have differential effects on neutrophil biology. *BMC Pulm. Med.* 2016; 16 (1): 171. DOI: 10.1186/s12890-016-0329-7.
 18. Prokhorov A.V., Prokhorova N.D., Khalimov Yu.Sh. et al. [The role of biomarkers in nosocomial pneumonia diagnostics in polytraumatized patients]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya.* 2018; (3): 20 (in Russian).
 19. Shabanov A.K., Khubutiya M.Sh., Bulava G.V. et al. [Time course of changes in the level of procalcitonin in the development of nosocomial pneumonia in victims with severe concomitant injury in an intensive care unit]. *Obshchaya reanimatologiya.* 2013; 9 (5): 11–17 (in Russian).
 20. Dunham C.M., Chirichella T.J. Attenuated hypocholesterolemia following severe trauma signals risk for late ventilator-associated pneumonia, ventilator dependency, and death: a retrospective study of consecutive patients. *Lipids Health Dis.* 2011; 10: 42. DOI: 10.1186/1476-511X-10-42.
 21. Cook K.M., Sifri Z.C., Baranski G.M. et al. The role of plasma granulocyte colony stimulating factor and bone marrow dysfunction after severe trauma. *J. Am. Coll. Surg.* 2013; 216 (1): 57–64. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2012.08.028.
 22. Cohen M., Call M., Nelson M. et al. Critical role of activated protein C in early coagulopathy and later organ failure, infection and death in trauma patients. *Ann. Surg.* 2012; 255 (2): 379–385. DOI: 10.1097/SLA.0b013e318235d9e6.
 23. Relja B., Lustenberger T., Puttkammer B. et al. Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) is enhanced in major trauma patients without infectious complications. *Immunobiology.* 2013; 218 (4): 470–476. DOI: 10.1016/j.imbio.2012.06.002.
 24. Swanson J.M., Wood G.C., Xu L. et al. Developing a gene expression model for predicting ventilator-associated pneumonia in trauma patients: a pilot study. *PLoS One.* 2012; 7(8): e42065. DOI: 10.1371/journal.pone.0042065.
 25. Jovanovic B., Milan Z., Markovic-Denic L. et al. Risk factors for ventilator-associated pneumonia in patients with severe traumatic brain injury in a Serbian trauma centre. *Int. J. Infect. Dis.* 2015; 38: 46–51. DOI: 10.1016/j.ijid.2015.07.005.
 26. Weinberg D.S., Narayanan A.S., Moore T.A., Vallier H.A. Assessment of resuscitation as measured by markers of metabolic acidosis and features of injury. *Bone Joint J.* 2017; 99-B (1): 122–127. DOI: 10.1302/0301-620X.99B1.BJJ-2016-0418.R2.
 27. Shabanov A.K., Bulava G.V., Kislukhina E.V., Khubutiya M.Sh. [Criteria of high risk infection pulmonary complications in severe polytrauma patients]. *Anesteziologya i reanimatologiya.* 2015; 60 (2): 16–20 (in Russian).
 28. Hu P.J., Pittet J.F., Kerby J.D. et al. Acute brain trauma, lung injury, and pneumonia: more than just altered mental status and decreased airway protection. *Am. J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Physiol.* 2017; 313 (1): L1–L15. DOI: 10.1152/ajplung.00485.2016.
 29. Lustenberger T., Kern M., Relja B. et al. The effect of brain injury on the inflammatory response following severe trauma. *Immunobiology.* 2016; 221 (3): 427–431. DOI: 10.1016/j.imbio.2015.11.011.
 30. Xiang L., Lu S., Mittwede P.N. et al. Inhibition of NADPH oxidase prevents acute lung injury in obese rats following severe trauma. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 2014; 306 (5): H684–689. DOI: 10.1152/ajpheart.00868.2013.
 31. Dai H., Xu L., Tang Y. et al. Treatment with a neutralising anti-rat interleukin-17 antibody after multiple-trauma reduces lung inflammation. *Injury.* 2015; 46 (8): 1465–1470. DOI: 10.1016/j.injury.2015.05.016.
 32. Li H., Itagaki K., Sandler N. et al. Mitochondrial damage-associated molecular patterns from fractures suppress pulmonary immune responses via formyl peptide receptors 1 and 2. *J. Trauma Acute Care Surg.* 2015; 78 (2): 272–281. DOI: 10.1097/TA.0000000000000538.
 33. Chen X., Song Y., Liu Z. et al. Ultrastructural lung pathology following brain injury combined with femur shaft fracture in a rat model. *J. Trauma Acute Care Surg.* 2015; 78 (3): 558–564. DOI: 10.1097/TA.0000000000000538.
 34. Chrysou K., Halat G., Hokschi B. et al. Lessons from a large trauma center: impact of blunt chest trauma in polytrauma patients—still a relevant problem? *Scand. J. Trauma Resusc. Emerg. Med.* 2017; 25 (1): 42. DOI: 10.1186/s13049-017-0384-y.
 35. Strumwasser A., Chu E., Yeung L. et al. A novel CT volume index score correlates with outcomes in polytrauma patients with pulmonary contusion. *J. Surg. Res.* 2011; 170 (2): 280–285. DOI: 10.1016/j.jss.2011.03.022.
 36. Hoth J.J., Wells J.D., Jones S.E. et al. Complement mediates a primed inflammatory response after traumatic lung injury. *J. Trauma Acute Care Surg.* 2014; 76 (3): 601–608. DOI: 10.1097/TA.0000000000000129.
 37. Neunaber C., Oestern S., Andruszkow H. et al. Cytokine productive capacity of alveolar macrophages and Kupffer cells after femoral fracture and blunt chest trauma in a murine trauma model. *Immunol. Lett.* 2013; 152 (2): 159–166. DOI: 10.1016/j.imlet.2013.05.012.
 38. Weckbach S., Hohmann C., Braumueller S. et al. Inflammatory and apoptotic alterations in serum and injured tissue after experimental polytrauma in mice: distinct early response compared with single trauma or “double-hit” injury. *J. Trauma Acute Care Surg.* 2013; 74 (2): 489–498. DOI: 10.1097/TA.0b013e31827d5f1b.
 39. Denk S., Wiegner R., Hönes F.M. et al. Early detection of junctional adhesion molecule-1 (JAM-1) in the circulation after experimental and clinical polytrauma. *Mediators Inflamm.* 2015; 2015: 463950. DOI: 10.1155/2015/463950.
 40. Ayan E., Koksel O., Polat A. et al. The role of thoracic trauma in inflammatory responses, apoptosis and bacterial translocation following multiple traumas. *Ulus. Travma Acil. Cerr. Derg.* 2013; 19 (6): 491–499. DOI: 10.5505/tjtes.2013.29660.
 41. Turnbull I.R., Ghosh S., Fuchs A. et al. Polytrauma increases susceptibility to *Pseudomonas* pneumonia in mature mice. *Shock.* 2016; 45 (5): 555–563. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000538.
 42. Itagaki K., Kaczmarek E., Lee Y.T. et al. Mitochondrial DNA released by trauma induces neutrophil extracellular traps. *PLoS One.* 2015; 10 (3): e0120549. DOI: 10.1371/journal.pone.0120549.
 43. Firsov S. A., Matveev R.P., Sinkevich D.I., Vereshchagin N.A. [Manifestations of apoptosis in patients with craniocerebral trauma if alcohol problems in history]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya.* 2016; (2): 93 (in Russian).

44. Mica L., Keller C., Vomela J. et al. Obesity and overweight as a risk factor for pneumonia in polytrauma patients: a retrospective cohort study. *J. Trauma Acute Care Surg.* 2013; 75 (4): 693–698. DOI: 10.1097/TA.0b013e31829a0bdd.
45. American Thoracic Society; Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 171 (4): 388–416. DOI: 10.1164/rccm.200405-644ST.
46. Chaari A., Kssibi H., Zribi W. et al. Ventilator-associated pneumonia in trauma patients with open tracheotomy: Predictive factors and prognosis impact. *J. Emerg. Trauma Shock.* 2013; 6 (4): 246–251. DOI: 10.4103/0974-2700.120364.
47. Poole D., Chierigato A., Langer M. et al. Systematic review of the literature and evidence-based recommendations for antibiotic prophylaxis in trauma: results from an Italian consensus of experts. *PLoS One.* 2014; 9 (11): e113676. DOI: 10.1371/journal.pone.0113676.
48. Righy C., do Brasil P.E.A., Vallés J. et al. Systemic antibiotics for preventing ventilator-associated pneumonia in comatose patients: a systematic review and meta-analysis. *Ann. Intensive Care.* 2017; 7 (1): 67. DOI: 10.1186/s13613-017-0291-4.
49. Póvoa F.C.C., Cardinal-Fernandez P., Maia I.S. et al. Effect of antibiotics administered via the respiratory tract in the prevention of ventilator-associated pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *J. Crit. Care.* 2018; 43: 240–245. DOI: 10.1016/j.jcrc.2017.09.019.
50. Vitko H.A., Sekula L.K., Schreiber M.A. Probiotics for trauma patients: should we be taking a precautionary approach? *J. Trauma Nurs.* 2017; 24 (1): 46–52. DOI: 10.1097/JTN.0000000000000263.
51. Stueber T., Karsten J., Voigt N., Wilhelmi M. Influence of intraoperative positive end-expiratory pressure level on pulmonary complications in emergency major trauma surgery. *Arch. Med. Sci.* 2017; 13 (2): 396–403. DOI: 10.5114/aoms.2016.59868.
52. Iqbal H.J., Alsousou J., Shah S. et al. Early surgical stabilization of complex chest wall injuries improves short-term patient outcomes. *J. Bone Joint. Surg.* 2018; 100 (15): 1298–1308. DOI: 10.2106/JBJS.17.01215.
53. Šir M., Pleva L., Procházka V. [Multiple trauma – treatment of skeletal injuries with damage control orthopaedics]. *Rozhl. Chir.* 2014; 93 (5): 287–291 (in Czech).
54. Sangkomkamhang T., Thinkhamrop W., Thinkhamrop B., Laohasirirong W. Incidence and risk factors for complications after definitive skeletal fixation of lower extremity in multiple injury patients: a retrospective chart review. *F1000Res.* 2018; 7: 612. DOI: 10.12688/f1000research.14825.1.
55. Zhu T.F., Zhao W.G., Zheng H.L., Wu J.X. [Application of damage control orthopedics for the treatment of severe multiple fractures]. *Zhongguo Gu Shang.* 2018; 31 (2): 145–149. DOI: 10.3969/j.issn.1003-0034.2018.02.010 (in Chinese).
56. Wu X., Dubick M.A., Schwacha M.G. et al. Tranexamic acid attenuates the loss of lung barrier function in a rat model of polytrauma and hemorrhage with resuscitation. *Shock.* 2017; 47 (4): 500–505. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000758.
57. Song Z., Zhao X., Liu M. et al. Recombinant human brain natriuretic peptide attenuates trauma-/haemorrhagic shock-induced acute lung injury through inhibiting oxidative stress and the NF- κ B-dependent inflammatory/MMP-9 pathway. *Int. J. Exp. Pathol.* 2015; 96 (6): 406–413. DOI: 10.1111/iep.12160.
58. Li D., Pan X., Zhao J. et al. Bone marrow mesenchymal stem cells suppress acute lung injury induced by lipopolysaccharide through inhibiting the TLR2, 4/NF- κ B pathway in rats with multiple trauma. *Shock.* 2016; 45 (6): 641–646. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000548.
59. Ruan X., Darwiche S.S., Cai C. et al. Anti-HMGB1 monoclonal antibody ameliorates immunosuppression after peripheral tissue trauma: attenuated T-lymphocyte response and increased splenic CD11b (+) Gr-1 (+) myeloid-derived suppressor cells require HMGB1. *Mediators Inflamm.* 2015; 2015: 458626. DOI: 10.1155/2015/458626.
60. Itagaki K., Riça I., Zhang J. et al. Intratracheal instillation of neutrophils rescues bacterial overgrowth initiated by trauma damage-associated molecular patterns. *J. Trauma Acute Care Surg.* 2017; 82 (5): 853–860. DOI: 10.1097/TA.0000000000001413.

Received February 19, 2019

Магнитно-резонансная томография в диагностике изолированного бессимптомного цистицеркоза легкого (клиническое наблюдение)

П.М.Котляров, Е.В.Егорова, Н.И.Сергеев

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр рентгенодиагностики» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Москва, ул. Профсоюзная, 86

Информация об авторах

Котляров Петр Михайлович — д. м. н., профессор, заведующий научно-исследовательским отделом новых технологий и семиотики лучевой диагностики заболеваний органов и систем Федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научный центр рентгенодиагностики» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 334-81-86; e-mail: marnad@list.ru (Affiliation ID: 60105123)

Егорова Екатерина Владимировна — к. м. н., старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела новых технологий и семиотики лучевой диагностики заболеваний органов и систем Федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научный центр рентгенодиагностики» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 334 81 86; e-mail: marnad@list.ru

Сергеев Николай Иванович — д. м. н., ведущий научный сотрудник научно-исследовательского отдела новых технологий и семиотики лучевой диагностики заболеваний органов и систем Федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научный центр рентгенодиагностики» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 334-81-86; e-mail: sergeevnickolay@yandex.ru

Резюме

Представлено редкое наблюдение изолированного бессимптомного цистицеркоза легких, в диагностике которого ведущую роль сыграла магнитно-резонансная томография легких, по данным которой уточнены жидкостной характер очаговых изменений с находящимися внутри сколексами, низкие показатели кровотока в очагах, при этом исключено злокачественное поражение легких. По результатам компьютерной томографии зафиксированы признаки обызвествления капсул цистицерка на 7-м году динамического мониторинга, при этом окончательно подтвердился первоначальный диагноз.

Ключевые слова: цистицеркоз, легкие, магнитно-резонансная томография, компьютерная томография.

Для цитирования: Котляров П.М., Егорова Е.В., Сергеев Н.И. Магнитно-резонансная томография в диагностике изолированного бессимптомного цистицеркоза легкого (клиническое наблюдение). *Пульмонология*. 2020; 30 (4): 504–508. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-4-504-508

Magnetic resonance imaging in the diagnosis of isolated asymptomatic lung cysticercosis (clinical observation)

Petr M. Kotlyarov, Ekaterina V. Egorova, Nikolai I. Sergeev

Federal Russian Scientific Radiology Center, Healthcare Ministry of Russia: ul. Profsoyuznaya 86, Moscow, 117997, Russia

Author information

Petr M. Kotlyarov, Doctor of Medicine, Professor, Head of Research Department of Novel Technologies and Radiological Diagnosis of Diseases, Federal Russian Scientific Radiology Center, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 334-81-86; e-mail: marnad@list.ru (Affiliation ID: 60105123)

Ekaterina V. Egorova, Candidate of Medicine, senior researcher, Department of Novel Technologies and Radiological Diagnosis of Diseases, Federal Russian Scientific Radiology Center, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 334-81-86; e-mail: marnad@list.ru

Nikolai I. Sergeev, Doctor of Medicine, Leading Researcher, Research Department of Novel Technologies and Radiological Diagnosis of Diseases, Federal Russian Scientific Radiology Center, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 334-81-86; e-mail: sergeevnickolay@yandex.ru

Abstract

A rare observation of the isolated asymptomatic cysticercosis of the lungs is presented, in the diagnosis of which the leading role was played by magnetic resonance imaging of the lungs (MRI), according to which the fluid character of focal changes with scolexes inside, low blood flow in the foci was clarified, and lung malignancy was excluded. According to the results of computed tomography, signs of calcification of the cysticercus capsules were recorded on the 7th year of dynamic monitoring, while the initial diagnosis was finally confirmed.

Key words: cysticercosis, lungs, magnetic resonance imaging, computed tomography.

For citation: Kotlyarov P.M., Egorova E.V., Sergeev N.I. Magnetic resonance imaging in the diagnosis of isolated asymptomatic lung cysticercosis (clinical observation). *Pul'monologiya*. 2020; 30 (4): 504–508 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-4-504-508

По оценке Всемирной организации здравоохранения, число гельминтозов занимает 3-е место среди инфекционных и паразитарных болезней. Ежегодно число паразитарных болезней в России увеличивается и в настоящее время превышает 20 млн случаев. Приказом Правительства Российской Федерации от

01.12.04 № 175 гельминтозы включены в перечень заболеваний, представляющих опасность для окружающих¹. Цистицеркоз — заболевание паразитарной этиологии, вызываемое личинками свиного цепня (*Taenia solium*) — цистицерками, или финнами (*Cysticercus cellulosae*), способными оседать и парази-

¹ Файзулина Р.А., Самороднова Е.А., Закирова А.М. Паразитарные заболевания у детей: учебно-методическое пособие. Казань: КГМУ; 2013.

тировать в различных органах. Это наиболее распространенная из ларвоцист, встречающихся в тканях позвоночных животных. Географическая распространенность цистицеркоза связана с районами свиноводства — это Южная и Центральная Америка, Африка, Индия, Китай, Украина, Белоруссия, Грузия, Сибирь. Механизм заражения — чаще фекально-оральный, а пути — контактно-бытовой, пищевой. Факторами передачи являются грязные руки, загрязненные пищевые продукты, с которыми яйца свиного цепня попадают в желудок человека. Цистицерки проникают через стенку кишечника и переносятся потоком крови к головному и спинному мозгу, мышечной ткани, органам зрения, костной ткани, легким. Степень тяжести цистицеркоза зависит от количества и локализации паразитарного поражения. До 80 % поражений приходится на центральную нервную систему, на 2-м месте — органы зрения. Дифференциальная диагностика в основном проводится с опухолевидными образованиями головного мозга, эхинококкозом, токсоплазмозом, нейросифилисом, флебитами, туберкулезом легких и костей. Продолжительность жизни паразита в организме человека может достигать 25 лет. Выявление антител иммуноглобулина (Ig) G к свиному цепню далеко не всегда возможно ввиду отсутствия инфекции или слабой иммунной реакции пациента, низкого уровня антител. В легких цистицерки сохраняют жизнеспособность в течение 3–10 лет, представляя собой тонкостенные пузырьки округлой формы, на одной из стенок которого локализуется сколекс с крючьями и присосками. Цистицеркоз легких в большинстве случаев протекает без выраженных клинических симптомов и обнаруживается случайно при рентгенологическом исследовании² [1].

При выявлении паразитарного поражения органов и тканей, проведения дифференциальной диагностики с другими заболеваниями в основном применяются лучевые методы исследования. Установление диагноза цистицеркоз легкого облегчается при обнаружении паразитарного поражения в мышцах, мягких тканях, головном мозге. Достоверным рентгенологическим признаком паразитарного поражения легких цистицеркозом по данным рентгенографии и компьютерной томографии (КТ) является выявление кальцинированных очагов округлой формы размером от зерна перца до маленькой вишни. Очаги, как правило, разбросаны в обоих легочных полях, число их может быть различным — от нескольких единиц до нескольких десятков [2–10]. Однако капсула паразитарных кист уплотняется и обызвествляется по мере гибели цистицерка — данный патогномоничный рентгенологический симптом легочного цистицеркоза развивается, как правило, спустя годы после заболевания [5]. *Cysticercus cellulosae* до обызвествления проходит различные стадии развития — кистозная (везикулярная) коллоидная, грануляционная, при обнаружении которых тре-

буется дифференциальная диагностика с другими заболеваниями [3].

При подозрении на цистицеркоз головного мозга и мягких тканей широко применяется магнитно-резонансная томография (МРТ) [11–13]. В доступной литературе работ по распознаванию цистицеркоза легкого на ранних стадиях его развития и случаев изолированного паразитарного поражения легкого при помощи МРТ не обнаружено.

Приводится клиническое наблюдение.

Больная Б. 48 лет, жительница региона, жалоб не предъявляла. В 2014 г. при рентгенографии органов грудной клетки (ОГК) в рамках диспансеризации выявлены множественные округлые очаговые образования в обоих легких. Для уточнения природы изменений выполнена КТ, по данным которой практически во всех долях легких определялись образования мягкотканной плотности (+25–30 EU) размером 5–18 мм (рис. 1).

Данных за другие очаговые изменения в легких, мягких тканях спины, увеличение лимфатических узлов, жидкости, костно-деструктивных изменений области исследования не получено. Высказано предположение о поражении легких метастатическим процессом. При ультразвуковом и КТ-исследованиях брюшной полости данных за патологические изменения органов и мягких тканей также не получено. При консультации данных КТ специалистами Федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научный центр рентгенодиагностики» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава России) высказано предположение о паразитарном поражении легкого — цистицеркозе (пациентка в 2012 г. отдыхала в частном секторе на побережье Черного моря в Грузии. По приезду и в дальнейшем каких-либо жалоб не предъявляла). При исследовании методом иммуноферментного анализа на IgG-антитела *Taenia solium* (цистицеркоз) и яйца гельминтов получен отрицательный результат, по данным МРТ патологических изменений в головном мозге не выявлено. При контрольной КТ ОГК по месту жительства (2015) данных за отрицательную динамику изменений очаговых изменений в легких не получено, картина очаговых изменений оставалась прежней.

С учетом беспокойности пациентки и настоятельных рекомендаций специалистов по месту жительства лечения «онкологического заболевания» больная дообследована в ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава России.

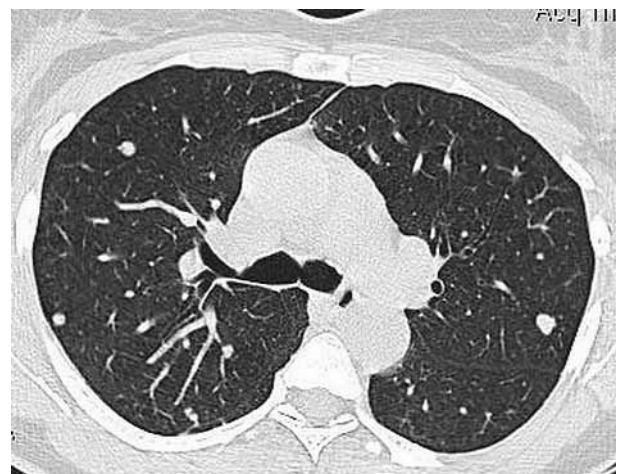


Рис. 1. Компьютерная томограмма органов грудной клетки (2016), аксиальный срез: множественные мягкотканые очаговые образования легких (+25–30 EU)

Figure 1. Computed tomography of the chest organs (2016), axial section: multiple soft tissue focal lung lesions (+25–30 EU)

² Абуладзе К.И., ред. Паразитология и инвазионные болезни сельскохозяйственных животных: Учеб. по спец. "Ветеринария". 3-е изд., перераб. и доп. М.: Агропромиздат; 1990.

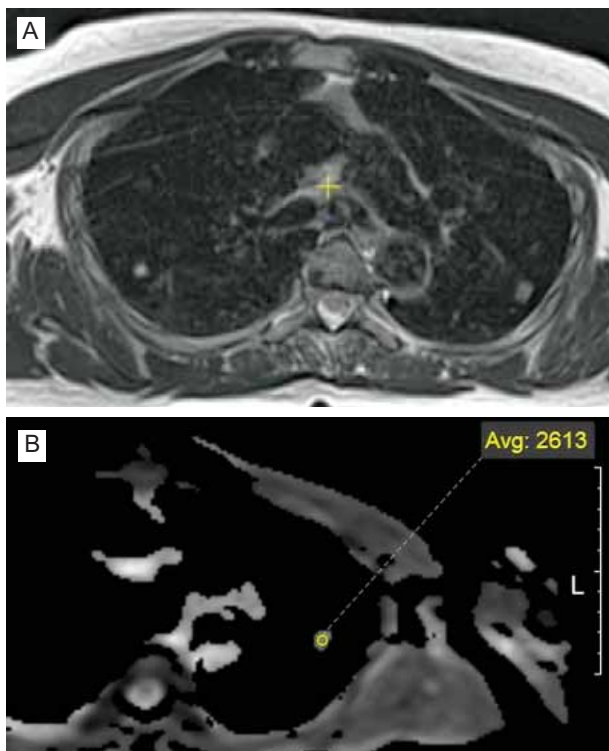


Рис. 2. Мультипараметрическое мультиспиральное компьютерно-томографическое исследование легких (2016): А — гиперинтенсивный сигнал от очаговых образований легких (T2-взвешенные изображения); В — диффузионно-взвешенные изображения (измеряемый коэффициент диффузии воды $39 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ указывает на жидкостной характер очагов в легких)

Figure 2. Multiparameter multispiral computed tomography examination of the lungs (2016): A, hyperintense signal from focal formations of the lungs (T2-weighted images); B, diffusion-weighted images (the measured diffusion coefficient of water $39 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ indicates the liquid character of the foci in the lungs)

Для уточнения «мягкотканной» макроструктуры очажков по данным КТ принято решение начать исследование с МРТ легкого как метода, позволяющего с высокой точностью исключить или подтвердить жидкостное содержимое очаговых образований в легком. В апреле 2016 г. пациентке выполнена полипозиционная мультипараметрическая МРТ ОГК на аппарате мощностью 1,5 Т с использованием катушки для тела, T2-, T1-взвешенных изображений (ВИ), T2-FatSat (с подавлением сигнала от жировой ткани), диффузионно-взвешенных изображений с расчетом измеряемого коэффициента диффузии воды в очагах. В конце исследования выполнено МРТ-динамическое контрастное усиление (ДКУ) с болюсным введением внутривенно парамагнетика.

На серии МРТ в T1-, T2-ВИ определяется множественное очаговое поражение правого и левого легких размерами 5–12 мм. Сделан акцент на различной интенсивности магнитно-резонансного сигнала от очагов в T2-ВИ, T2-FatSat, что указывало как на очаги с жидким содержимым, так и наличие у части кист в жидкости низкоинтенсивных включений. О жидкостном характере выявленных изменений в легких свидетельствовали данные ACD (DWI) — измеряемый коэффициент диффузии воды составлял $2,61 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ ($2,96\text{--}3,20 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ — показатели чистой воды), что являлось подтверждением данных T2-ВИ и T2-FatSat (рис. 2).

В отдельных очажках внутри кистозной структуры прослеживался округлый, до 1–2 мм в диаметре гиперинтенсивный очажок — сколекс (рис. 3) (данный симптом ранее описан в работах по МРТ головного мозга при цистицеркозе) [3]. На наличие живого паразита также указывали данные МТ ДКУ — накопление парамагнетика в паразитарной кисте превышало таковое в легочной ткани в 3 раза, но было в 2 раза ниже, чем в мягких тканях спины (исключена злокачественность процесса) [14]. Данных за увеличение лимфатических узлов, наличие жидкости в плевральной полости, очаговые изменения в мягких тканях и костно-деструктивные изменения зоны исследования не получено.

Таким образом, по данным МРТ ОГК установлено, что выявленные при КТ очаговые изменения, трактовавшиеся как мягкотканые, содержат:

- жидкость с продуктами жизнедеятельности паразита;
- в части очажков отчетливо визуализировался цистицерк (сколекс);
- при низких показателях индекса контрастирования очагов при МРТ ДКУ исключены злокачественные изменения, однако получены свидетельства о жизнеспособности паразита.

На основании данных мультипараметрической МРТ сделано заключение об изолированном цистицеркозе легких и назначен КТ-мониторинг ОГК с интервалом 6 мес. — 1 год с последующим наблюдением 1 раз в год.

При контрольной КТ до и после болюсного контрастного усиления через 1 год после проведения МРТ (большая жалоб не предъявляла) данных за отрицательную динамику очаговых образований в легком не получено (по данным КТ за 2016 и 2017 гг. количество, макроструктура очагов и их размеры были идентичными).

После болюсного введения рентгенконтрастного вещества в некоторых цистицерках визуализировались накапливающие контрастное вещество (сколексы), при этом получено объяснение причины того, что при нативном КТ цистицерки определялись как мягкотканые образования — продукты жизнедея-

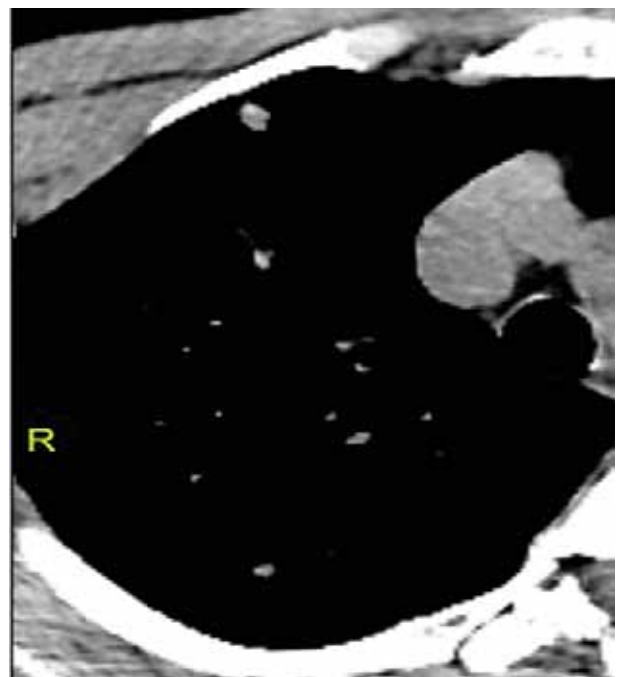


Рис. 3. Мультипараметрическое мультиспиральное компьютерно-томографическое исследование легких (2016): T2-FatSat (с подавлением сигнала от жировой ткани) — гиперинтенсивные округлой формы очажки внутри цистицерка отображают сколекс, окруженный жидким содержимым с включениями (средняя интенсивность магнитно-резонансного сигнала)

Figure 3. Multiparameter multispiral computed tomography examination of the lungs (2016): T2fs (with suppression of the signal from adipose tissue) — hyperintense round-shaped foci inside the cysticercus displays a scolex, surrounded by liquid contents with inclusions (mean intensity of the magnetic resonance signal)

тельности в паразитарных кистах поглощают рентгеновское излучение, повышая их плотность до мягкой тканной (рис. 4).

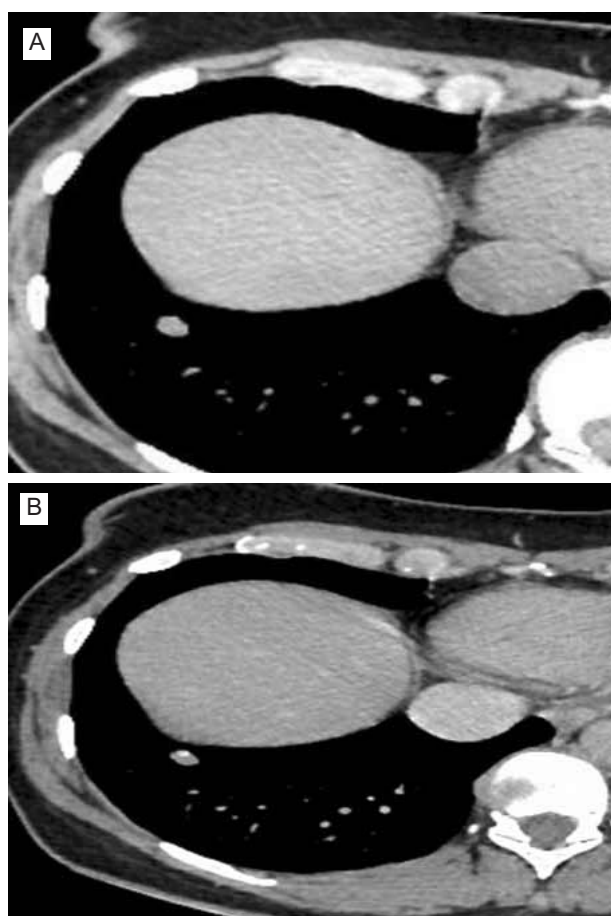


Рис. 4. Компьютерно-томографическое исследование органов грудной клетки с болюсным контрастным усилением (2017): А – нативная компьютерная томограмма, аксиальный срез, сколекс едва заметен на фоне цистицерка; В – постконтрастная компьютерная томограмма, сколекс отчетливо визуализируется за счет накопления контрастного вещества

Figure 4. Computed tomographic examination of the chest organs with bolus contrast enhancement (2017): A, native computed tomography, axial section, scolex is barely noticeable against the background of the cysticercus; B, post-contrast CT scan, scolex is clearly visualized due to the accumulation of contrast medium



Рис. 5. Компьютерно-томографическое исследование органов грудной клетки (2019), мягкотканый режим, аксиальный срез: обызвествление капсулы цистицерка

Figure 5. Computed tomographic examination of the chest organs (2019), soft tissue mode, axial section: calcification of the cysticercus capsule

При контрольном КТ-исследовании (2019) выявлены признаки уплотнения, обызвествления капсулы части очагов в легком, что указывало на начинающуюся гибель паразитов и служило классическим симптомом цистицеркоза легкого, описанного в работе [5], при этом сделано окончательное заключение о паразитарном поражении легких – цистицеркозе (рис. 5).

Обсуждение

Необычность представленного наблюдения – изолированное поражение цистицеркозом только легких при отсутствии онкосфер в других органах и тканях – дало основание предполагать злокачественность изменений по данным КТ. Кроме того, по данным КТ очаговые изменения в легких идентифицированы как мягкотканые, что обусловлено наличием в жидком содержимом онкосферы продуктов жизнедеятельности паразита, на что указывалось в работах [9, 10].

Как известно, цистицерки представляют собой жидкостную структуру до 20–25 мм в диаметре со сколексом внутри, 4 присосками и хоботком с крючьями. МРТ в диагностике цистицеркоза применялась в основном при поражениях головного мозга, экстракраниальных поражениях [3, 11, 12]. В доступной литературе обнаружена 1 работа по применению МРТ при уточняющей диагностике цистицеркоза легкого, в которой приведена иллюстрация Т2-ВИ как доказательство жидкостного содержимого очага без использования других последовательностей и детального анализа значимости метода при распознавании паразитарного поражения [6]. Основная масса работ по диагностике цистицеркоза, в т. ч. легкого, посвящена КТ.

Таким образом, впервые проведена мультипараметрическая МРТ с динамическим контрастным усилением при цистицеркозе, по результатам которой доказаны отсутствие неоангиогенеза в очаге, жидкостной характер очаговых изменений в легких, выявлено наличие сколекса (гиперинтенсивное округлое очаговое образование в паразитарной кисте, на жизнеспособность которого указывала умеренная диффузия парамагнетика в межклеточное пространство цистицерка). Патогномичный для цистицеркоза симптом – обызвествление капсулы цистицерка – проявился на 7-й год после предполагаемого заражения пациентки и на 5-м году динамического мониторинга. В течение многолетнего динамического мониторинга поражения других органов и тканей, характерных для цистицеркоза, не выявлено.

Заключение

МРТ легких является эффективным методом диагностики цистицеркоза легких на начальных этапах его развития, поскольку при этом идентифицируется жидкостной характер изменений и сколекс в паразитарной кисте. КТ играет ключевую роль на

этапе гибели цистицерка и обызвествления капсулы паразитарной кисты.

Конфликт интересов

Авторы подтверждают отсутствие конфликта интересов.

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests.

Литература

1. Форейт У.Дж. Ветеринарная паразитология: Справочное руководство. М.: Аквариум; 2015.
2. Bhalla A., Sood A., Sachdev A., Varma V. Disseminated cysticercosis: a case report and review of the literature. *J. Med. Case Reports*. 2008; 2: 137. DOI: 10.1186/1752-1947-2-137.
3. Akhtar M.N., Agarwal S. Disseminated cysticercosis incidentally diagnosed in a patient of low backache: A case report and concise review of literature. *Asian. Pac. J. Trop. Med.* 2012; 5 (7): 582–586. DOI: 10.1016/S1995-7645(12)60103-5.
4. Vaidya A., Singhal S., Dhall S. et al. Asymptomatic disseminated cysticercosis. *J Clin. Diagn. Res.* 2013; 7 (8): 1761–1763. DOI: 10.7860/JCDR/2013/5465.3269.
5. Розенштраух Л.С., Рыбакова Н.И., Виннер М.Г. Рентгенодиагностика заболеваний органов дыхания: Руководство для врачей. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Медицина; 1987.
6. Mamere A.E., Muglia V.F., Simão G.N. et al. Disseminated cysticercosis with pulmonary involvement. *J. Thorac. Imaging*. 2004; 19 (2): 109–111. DOI: 10.1097/00005382-200404000-00009.
7. Bastos A.L., Marchiori E., Gasparetto E.L. et al. Pulmonary and cardiac cysticercosis: helical CT findings. *Br. J. Radiol.* 2007; 80 (951): e58–60. DOI: 10.1259/bjr/43104295.
8. Котляров П.М. Лучевая диагностика паразитарных заболеваний легких. *Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии*. 2015; 15 (4): 51–63.
9. Котляров П.М., Егорова Е.В. Дифференциальная диагностика паразитарных заболеваний легких по данным лучевых методов исследования. *Пульмонология*. 2016; 26 (4): 453–458. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-4-453-458.
10. Котляров П.М., Сергеев Н.И. Лучевые методы исследования в дифференциальной диагностике паразитарных и опухолевых поражений легких. *Сибирский онкологический журнал*. 2016; 15 (4): 33–39. DOI: 10.21294/1814-4861-2016-15-4-33-39.
11. Cheung Y.Y., Steinbaum S., Yuh W.T., Chiu L. MR findings in extracranial cysticercosis. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 1987; 11 (1): 179–181.
12. da Costa Júnior L.B., Lemos S.P., Lambertucci J.R. Magnetic resonance imaging of racemous cysticercosis of the cauda equina. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 2003; 36 (6): 765–766 (in English, Portuguese).
13. Котляров П.М., Лагуева И.Д., Сергеев Н.И., Солодкий В.А. Магнитно-резонансная томография в диагностике заболеваний легких. *Пульмонология*. 2018; 28 (2): 217–233. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-2-217-233.

14. Котляров П.М., Лагуева И.Д., Сергеев Н.И. и др. Методика магнитно-резонансной томографии с динамическим контрастным усилением при доброкачественных очаговых образованиях легких. *Лучевая диагностика и терапия*. 2018; 9 (3): 69–74.

Поступила 19.08.19

References

1. Foreight W.G. [Veterinary Parasitology: Manual]. Moscow: Akvarium; 2015 (in Russian).
2. Bhalla A., Sood A., Sachdev A., Varma V. Disseminated cysticercosis: a case report and review of the literature. *J. Med. Case Reports*. 2008; 2: 137. DOI: 10.1186/1752-1947-2-137.
3. Akhtar M.N., Agarwal S. Disseminated cysticercosis incidentally diagnosed in a patient of low backache: A case report and concise review of literature. *Asian. Pac. J. Trop. Med.* 2012; 5 (7): 582–586. DOI: 10.1016/S1995-7645(12)60103-5.
4. Vaidya A., Singhal S., Dhall S. et al. Asymptomatic disseminated cysticercosis. *J Clin. Diagn. Res.* 2013; 7 (8): 1761–1763. DOI: 10.7860/JCDR/2013/5465.3269.
5. Rozenshtaukh L.S., Rybakova N.I., Vinner M.G. [X-ray diagnosis of respiratory diseases: Practical handbook]. The 2nd Revised Edition. Moscow: Meditsina; 1987 (in Russian).
6. Mamere A.E., Muglia V.F., Simão G.N. et al. Disseminated cysticercosis with pulmonary involvement. *J. Thorac. Imaging*. 2004; 19 (2): 109–111. DOI: 10.1097/00005382-200404000-00009.
7. Bastos A.L., Marchiori E., Gasparetto E.L. et al. Pulmonary and cardiac cysticercosis: helical CT findings. *Br. J. Radiol.* 2007; 80 (951): e58–60. DOI: 10.1259/bjr/43104295.
8. Kotlyarov P.M. [Beam methods of research in diagnostics of parasitic damages of lungs]. *Vestnik Rossiyskogo nauchnogo tsentra rentgenoradiologii*. 2015; 15 (4): 51–63 (in Russian).
9. Kotlyarov P.M., Egorova E.V. [Differential diagnosis of radiological features of parasitic lung disease]. *Pul'monologiya*. 2016; 26 (4): 453–458. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-4-453-458 (in Russian).
10. Kotlyarov P.M., Sergeev N.I. [Imaging techniques in the differential diagnosis of parasitic lung disease and lung cancer]. *Sibirskiy onkologicheskii zhurnal*. 2016; 15 (4): 33–39. DOI: 10.21294/1814-4861-2016-15-4-33-39 (in Russian).
11. Cheung Y.Y., Steinbaum S., Yuh W.T., Chiu L. MR findings in extracranial cysticercosis. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 1987; 11 (1): 179–181.
12. da Costa Júnior L.B., Lemos S.P., Lambertucci J.R. Magnetic resonance imaging of racemous cysticercosis of the cauda equina. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 2003; 36 (6): 765–766 (in English, Portuguese).
13. Kotlyarov P.M., Lagkueva I.D., Sergeyev N.I., Solodkiy V.A. [Magnetic resonance imaging for diagnostics of lung diseases]. *Pul'monologiya*. 2018; 28 (2): 217–233. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-2-217-233 (in Russian).
14. Kotlyarov P.M., Lagkueva I.D., Sergeyev N.I. et al. [The technique magnetic resonance imaging with dynamic contrast enhancement with focal benign lung formation]. *Luchevaya diagnostika i terapiya*. 2018; 9 (3): 69–74 (in Russian).

Received: August 19, 2019

Светлана Келдибековна Соодаева. К 65-летию со дня рождения Svetlana K. Soodaeva. To the 65th birthday



28 августа 2020 г. отметила круглую дату блестящий ученый и педагог, д. м. н., профессор, заведующая лабораторией клинической и экспериментальной биофизики, профессор образовательного центра ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА Светлана Келдибековна Соодаева.

Закончив в 1978 г. медико-биологический факультет 2-го МОЛГМИ им. Н.И.Пирогова по специальности «Биохимия», Светлана Келдибековна поступила в аспирантуру. В 1984 г. защитила кандидатскую диссертацию «Образование супероксидного радикала в монооксигеназной системе», в 1996 г. — докторскую диссертацию «Свободнорадикальные механизмы влияния асбестовых волокон на организм».

В 2007 г. ей присвоено ученое звание профессора по специальности «Пульмонология».

В течение 29 лет Светлана Келдибековна возглавляет лабораторию клинической и экспериментальной биофизики ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА.

Сферой научных интересов С.К.Соодаевой является исследование молекулярных и клеточных механизмов патогенеза, разработка методов определения свободнорадикального статуса организма при различных легочных патологиях. С именем С.К.Соодаевой неразрывно связано признание отечественной фундаментальной медицины в области изучения свободнорадикальных патологий.

Особого внимания заслуживает преподавательская деятельность Светланы Келдибековны: благодаря выдающемуся организаторскому таланту и личному обаянию отечественная научная школа в области свободнорадикальных патологий получила значительное развитие.

Профессор С.К.Соодаева является автором более 500 печатных научных работ, членом 2 диссертационных советов по защите докторских и кандидатских диссертаций, под ее руководством защищены 7 кандидатских и 2 докторских диссертации.

Светлана Келдибековна является также членом редколлегии журналов «Пульмонология», «Клиническая практика», членом редсовета журнала «Бюллетень физиологии и патологии дыхания».

Широта исследовательских интересов и огромное сподвижничество в развитии важнейшего раздела современной пульмонологии вызывает восхищение у всех, кому посчастливилось работать со Светланой Келдибековной.

Сердечно поздравляем нашего любимого, дорогого, замечательного научного руководителя Светлану Келдибековну с днем рождения! От всей души желаем доброго здоровья, неиссякаемого оптимизма, благополучия и успехов во всем!

Александр Игоревич Синопальников. К 65-летию со дня рождения Aleksandr I. Sinopal'nikov. To the 65th birthday



7 сентября замечательную дату отметил Александр Игоревич Синопальников — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой пульмонологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, заслуженный врач РФ, академик РАЕН, член исполкома РРО, вице-президент МАКМАХ, главный редактор журнала «Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия», ответственный секретарь редколлегии журнала «Клиническая медицина».

А.И.Синопальников родился в 1955 г. в семье военного врача. По окончании с отличием в 1978 г. лечебного факультета 1-го МОЛМИ имени И.М.Сеченова А.И.Синопальников продолжил обучение

в клинической ординатуре, а затем — в аспирантуре на кафедре госпитальной терапии № 1. В 1991 г. блестяще защитил докторскую диссертацию «Ишемическая болезнь сердца у больных с сопутствующей бронхиальной астмой (вопросы клиники, диагностики и лечения)».

В 2000 г. А.И.Синопальников возглавил кафедру пульмонологии в структуре Государственного института усовершенствования врачей Минобороны РФ (ГИУВ МО РФ) и одновременно назначен главным внештатным пульмонологом Минобороны РФ.

А.И.Синопальников является одним из авторов национальных рекомендаций по ведению взрослых больных с внебольничной пневмонией, нозокомиальной пневмонией, инфекционным обострением ХОБЛ, автором ряда монографий, руководств, практических пособий и более 500 публикаций.

В 2009 г. А.И.Синопальников завершил военную карьеру в звании полковника медицинской службы, продолжая заведовать кафедрой пульмонологии ГИУВ МО РФ, в 2011 г. принял вновь созданную кафедру пульмонологии РМАНПО Минздрава России.

Область научных интересов Александра Игоревича широка — диагностика и антимикробная терапия внебольничной и нозокомиальной пневмонии, фармакотерапия бронхиальной астмы и ХОБЛ. В последнее время в связи с особенностями эпидемиологической обстановки при участии А.И.Синопальникова созданы программы дистанционного обучения по вопросам ведения пациентов с COVID-19.

Александр Игоревич является представителем врачебной династии, которую продолжила его младшая дочь Анастасия. Можно надеяться, что внуки, включая самого младшего, названного в честь дедушки Александром, продолжат эту славную традицию!

Хочется пожелать крепкого здоровья Александру Игоревичу и его близким! Новых профессиональных достижений!

Кубатай Аскандарович Масуев. К 65-летию со дня рождения

Kubatay A. Masuev. To the 65th birthday



7 апреля 2020 г. Кубатаю Аскандаровичу Масуеву — заведующему кафедрой поликлинической терапии ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России исполнилось 65 лет.

К.А.Масуев родился в семье известного в Дагестане врача — д. м. н., профессора Аскандара Масуевича Масуева. В 1978 г. с отличием закончил Дагестанский государственный медицинский институт. По окончании клинической ординатуры на кафедре факультетской терапии ДГМИ в 1980 г. поступил в аспирантуру 2-го МОЛГМИ, где под руководством академика РАМН, профессора А.Г.Чучалина в 1983 г. успешно защитил кандидатскую дис-

сертацию «Гемосорбция в терапии больных с иммунокомплексными поражениями легких». В 1993 г. защитил докторскую диссертацию «Влияние липидов на гиперреактивность бронхов у больных с обструктивными заболеваниями легких».

В 1994 г. К.А.Масуев избран профессором кафедры госпитальной терапии, с 1996 г. — заведующим кафедрой госпитальной (поликлинической) терапии ДагГМУ, которую возглавляет по настоящее время.

К.А.Масуев — автор более 20 методических пособий и свыше 220 научных работ. Под руководством профессора К.А.Масуева выполнены и успешно защищены 2 докторские и 7 кандидатских диссертаций, готовится к защите еще одна кандидатская диссертация.

С 2004 г. Кубатай Аскандарович является главным внештатным пульмонологом Минздрава Республики Дагестан, с 2015 г. — главным внештатным пульмонологом СКФО.

В 2000 г. за заслуги перед здравоохранением республики Кубатаю Аскандаровичу присвоено почетное звание «Заслуженный врач Республики Дагестан». Профессор Масуев является членом редколлегии журналов «Пульмонология», «Медицинский вестник Северного Кавказа», «Вестник ДГМА».

За значительный вклад в развитие здравоохранения Республики Дагестан и большую общественно-политическую работу в 2005 г. награжден орденом Дружбы, а в 2017 г. — Почетной грамотой Министерства здравоохранения Российской Федерации.

У Кубатая Аскандаровича прекрасная семья, любящая жена, четверо взрослых детей, двое из которых также посвятили себя медицине, пятеро внуков.

Члены редакционной коллегии журнала «Пульмонология» присоединяются к сердечным поздравлениям коллектива Дагестанского государственного медицинского университета с юбилеем и желают Кубатаю Аскандаровичу доброго здоровья и дальнейших успехов в научной, педагогической и лечебной работе!

Сделайте шаг к защите от пневмококковой инфекции



Превенар 13

Вакцина пневмококковая полисахаридная конъюгированная адсорбированная, тринадцативалентная

Единственная пневмококковая конъюгированная вакцина для детей от 2 месяцев и взрослых всех возрастов*

*КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ по применению лекарственного препарата ПРЕВЕНАР® 13 (вакцина пневмококковая полисахаридная конъюгированная адсорбированная, тринадцативалентная)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: суспензия для внутримышечного введения
Вакцина Превенар® 13 представляет собой капсулярные полисахариды 13 серотипов пневмококка: 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F и 23F, индивидуально конъюгированные с дифтерийным белком CRM и адсорбированные на алюминия фосфате.

ОПИСАНИЕ
Гомогенная суспензия белого цвета.

ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ

– профилактика пневмококковых инфекций, включая инвазивные (в том числе менингит, бактериемию, сепсис, тяжелые пневмонии) и неинвазивные (внебольничные пневмонии и средние отиты) формы заболеваний, вызываемых *Streptococcus pneumoniae* серотипов 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F и 23F с 2-х месяцев жизни и далее без ограничения по возрасту;

– в рамках национального календаря профилактических прививок;

– у лиц групп повышенного риска развития пневмококковой инфекции.

Вакцинация проводится в рамках национального календаря профилактических прививок согласно утвержденным срокам, а также лицам групп риска по развитию пневмококковой инфекции: с иммунодефицитными состояниями, в т.ч. ВИЧ – инфекцией, онкологическими заболеваниями, получающим иммуносупрессивную терапию; с анатомической/функциональной асплией; с установленным кохлеарным имплантом или планирующим на эту операцию; пациентам с подтеканием спинномозговой жидкости; с хроническими заболеваниями легких, сердечнососудистой системы, печени, почек и сахарным диабетом; больным бронхиальной астмой; недоношенным детям; лицам, находящимся в организованных коллективах (детские дома, интернаты, армейские коллективы); реконвалесцентам острого среднего отита, менингита, пневмонии, длительно и часто болеющим детям; пациентам, инфицированным микобактерией туберкулеза; всем лицам старше 50 лет; табакокурщикам.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность на предшествующее введение Превенар® 13 или Превенар® (в том числе, анафилактический шок, тяжелые генерализованные аллергические реакции); повышенная чувствительность к дифтерийному анатоксину и/или вспомогательным веществам; острые инфекционные или неинфекционные заболевания, обострения хронических заболеваний. Вакцинацию проводят после выздоровления или в период ремиссии.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Способ введения

Вакцину вводят в разовой дозе 0,5 мл внутримышечно. Детям первых лет жизни прививки проводят в верхне-наружную поверхность средней трети бедра, лицам старше 2-х лет – в дельтовидную мышцу плеча.

Перед применением шприц с вакциной Превенар® 13 необходимо хорошо встряхнуть до получения гомогенной суспензии. Не использовать, если при осмотре содержимого шприца выявляются инородные частицы, или содержимое выглядит иначе, чем в разделе «Описание» настоящей инструкции.

Не вводит Превенар® 13 внутрисосудисто и внутримышечно в ягодичную область!

Если начата вакцинация Превенар® 13, рекомендуется завершить ее также вакциной Превенар® 13. При вынужденном увеличении интервала между инъекциями любого из приведенных выше курсов вакцинации, введение дополнительных доз Превенар® 13 не требуется.

Схема вакцинации

Возраст начала вакцинации	Схема вакцинации	Интервалы и дозировка
2-6 мес	3+1 или 2+1	Индивидуальная иммунизация: 3 дозы с интервалом не менее 4 нед между введениями. Первую дозу можно вводить с 2-х мес. Ревакцинация однократно в 11-15 мес. Массовая иммунизация детей: 2 дозы с интервалом не менее 8 нед между введениями. Ревакцинация однократно в 11-15 мес.
7-11 мес	2+1	2 дозы с интервалом не менее 4 нед между введениями. Ревакцинация однократно на втором году жизни
12-23 мес	1+1	2 дозы с интервалом не менее 8 нед между введениями
2 года и старше	1	Однократно

Дети, ранее вакцинированные Превенар®

Вакцинация против пневмококковой инфекции, начатая 7-валентной вакциной Превенар®, может быть продолжена Превенар® 13 на любом этапе схемы иммунизации.

Лица в возрасте 18 лет и старше

Превенар® 13 вводится однократно. Необходимость ревакцинации Превенар® 13 не установлена. Решение об интервале между введением вакцин Превенар® 13 и ППВ23 следует принимать в соответствии с официальными методическими рекомендациями.

Особые группы пациентов

У пациентов после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток рекомендуется серия иммунизации, состоящая из 4 доз препарата Превенар® 13 по 0,5 мл. Первая серия иммунизации состоит из введения трех доз препарата: первая доза вводится с третьего по шестой месяц после трансплантации. Интервал между введениями должен составлять 1 месяц. Ревакцинирующую дозу рекомендуется вводить через 6 месяцев после введения третьей дозы.

Недоношенным детям рекомендуется четырехкратная вакцинация. Первая серия иммунизации состоит из 3-х доз. Первую дозу следует вводить в возрасте 2 месяцев независимо от массы тела ребенка, последующие дозы – с интервалом 1 месяц. Введение четвертой (бустерной) дозы рекомендуется в возрасте 12-15 месяцев.

Пожилые пациенты

Иммуногенность и безопасность вакцины Превенар® 13 подтверждены для пожилых пациентов.

Условия хранения и транспортирования

При температуре от 2 до 8°С. Не замораживать.

Хранить в недоступном для детей месте.

Транспортировать при температуре от 2-25°С. Не замораживать.

Допускается транспортирование при температуре выше 2-8°С не более пяти дней.

СРОК ГОДНОСТИ

3 года. Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

ПРЕДПРИЯТИЕ-ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

1. Пфайзер Айрленд Фармасьюткалз, Ирландия Грейндж Капелл Бизнес-парк, Клондалкин, Дублин 22, Ирландия
2. ООО «НПО Петровас Фарм», Российская Федерация 142143, Московская область, г. Подольск, с. Покров, ул. Сосновая, д. 1

УПАКОВКА:

ООО «НПО Петровас Фарм», Российская Федерация 142143, Московская область, г. Подольск, с. Покров, ул. Сосновая, д. 1

ПРЕТЕНЗИИ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ НАПРАВЛЯТЬ ПО АДРЕСУ:

1. ООО «Пфайзер Инновации», 123112, Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С), Телефон: (495) 287-5000, факс: (495) 287-5300
2. ООО «НПО Петровас Фарм», Российская Федерация, 142143, Московская область, г. Подольск, с. Покров, ул. Сосновая, д. 1 Тел/факс: (495) 926-2107, e-mail: info@petrovax.ru
3. Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор): 109074, Москва, Славянская пл., д. 4, стр. 1 Тел: (495) 698-4538; (495) 578-0230

ООО «Пфайзер Инновации», Россия, 123112, Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С)
Тел: +7 (495) 287 50 00, Факс: +7 (495) 287 53 00.

PP-PNA-RUS-0156 Июнь 2018
На правах рекламы

