

ISSN 0869-0189

# П УЛЬМОНОЛОГИЯ

## PUL'MONOLOGIYA

### RUSSIAN PULMONOLOGY

Том 32, № 1, 2022



Трансплантация легких: эндоскопическая диагностика бронхиальных осложнений

Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия:  
клинические рекомендации ERS

Эозинофилы периферической крови при обострении ХОБЛ



29 РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС

# ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО

2022 / 04.04 - 07.04

ONLINE

CHELOVEKILEKARSTVO.RU

Реклама

Онлайн трансляция на официальном сайте

Секретариат конгресса [info@chelovekilekarstvo.ru](mailto:info@chelovekilekarstvo.ru). Тел./факс: +7 (499) 584-45-16

Подробная информация в вашем личном кабинете на официальном сайте Конгресса  
[www.chelovekilekarstvo.ru](http://www.chelovekilekarstvo.ru)



**Дидковский Николай Антонович** – доктор медицинских наук, заведующий лабораторией клинической иммунологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины Федерального медико-биологического агентства», профессор кафедры клинической иммунологии и аллергологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заслуженный врач России

## Редакционная колонка

Уважаемые коллеги!

В №1 журнала «Пульмонология» за 2022 год обсуждаются вопросы, посвященные терапии крайне тяжелых пациентов.

Так, в передовой статье *А.М.Гасанова и соавт.* «Эндоскопическая диагностика бронхиальных осложнений у пациентов после трансплантации легких» представлены анализ частоты развития и характер бронхиальных осложнений у лиц после двусторонней трансплантации легких. Установлено, что для снижения частоты бронхиальных осложнений в посттрансплантационном периоде важную роль играют совершенствование хирургической тактики, своевременная диагностика признаков отторжения и инфекционных осложнений, ранняя экстубация и интраоперационное применение экстракорпоральной мембранной оксигенации.

В разделе «Клинические рекомендации» опубликован доклад ERS по хронической тромбоэмболической (ХТЭ) легочной гипертензии (ЛГ). Обсуждаются основные аспекты современной практики установления диагноза и ведения больных ХТЭ ЛГ, области определения, диагностики, эпидемиологии, наблюдения после острой тромбоэмболии легочной артерии, патофизиологии, лечения с помощью легочной тромбэндартерэктомии, баллонной ангиопластики легочной артерии, лекарственных препаратов и их комбинаций, реабилитации и новых направлений исследований, однако формальные рекомендации для клинической практики не представлены.

Вопросы терапии неоперабельной ХТЭ ЛГ рассматриваются также в оригинальном исследовании *И.Р.Гайсина и соавт.* «Эффективность интермиттирующего режима ингаляционного илопроста при неоперабельной хронической тромбоэмболической легочной гипертензии». Отмечено улучшение клинического и противовоспалительного статуса и гемодинамических показателей у пациентов с ХТЭ ЛГ при длительной интермиттирующей терапии ингаляционным илопростом.

Облитерирующий бронхиолит (ОБ) является тяжелой формой хронической реакции «трансплантат против хозяина» после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). В работе *Е.А.Кулагина и соавт.* «Частота, факторы риска и клиническая характеристика облитерирующего бронхиолита после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток» представлены результаты обследования взрослых больных, получивших алло-ТГСК. Обсуждаются также частота развития, факторы риска и клинические особенности ОБ на современном этапе развития алло-ТГСК, что важно для прогноза и своевременной диагностики заболевания.

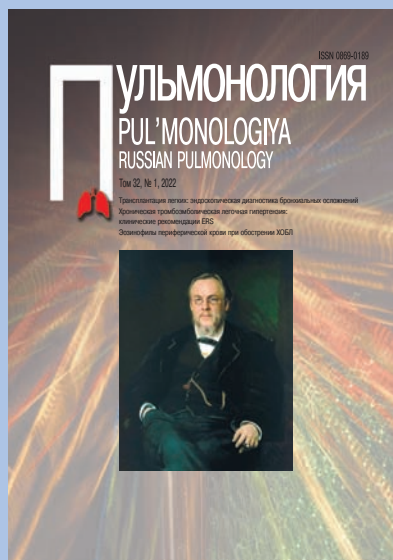
Саркоидоз является системным воспалительным заболеванием неизвестной этиологии. О важной роли генетического фактора свидетельствует его большая распространенность среди родственников первой степени родства. У жителей Восточной Азии обнаружена связь развития саркоидоза с носительством D-аллеля гена ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), однако по результатам исследования *И.Е.Мальшевой и соавт.* «Исследование ассоциации инсерционно-делеционного полиморфизма гена ангиотензин-превращающего фермента с риском развития саркоидоза легких (на примере жителей Республики Карелия)» связь I/D-полиморфизма гена АПФ с риском развития саркоидоза легких у этнически русских больных, проживающих в Республике Карелия, не установлена.

Несколько статей посвящены проблемам диагностики и лечения туберкулеза и патологии, связанной с нетуберкулезными микобактериями (НТМБ). Так, по данным исследования *Е.И.Шмелева и соавт.* «Опыт работы с больными нетуберкулезными микобактериозами» представлен многолетний опыт работы коллектива ФГБНУ «ЦНИИТ» с больными НТМБ, который может быть использован при создании национальных рекомендаций.

По данным обзора *Г.П.Арутюнова и соавт.* «Аускультация легких: патогенетические основы формирования дыхательных шумов» продемонстрированы различия в терминологии и понимании механизмов образования основных и побочных дыхательных шумов. Указанная статья была рассмотрена и активно обсуждалась на заседании редакционной коллегии журнала «Пульмонология». Вниманию читателей представлено консолидированное мнение экспертов по данному вопросу.

Заместитель главного редактора

Н.А.Дидковский



И.И.Крамской (1881).  
Портрет Сергея Петровича Боткина  
Государственная Третьяковская галерея (Москва)  
Описание картины см. на стр. 94 и 3-й стр. обложки



## 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 аттестационной  
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](mailto:pulmo@pulmonology.ru)  
<http://journal.pulmonology.ru>

Ответственный редактор – Пархоменко Т.В.

Научный редактор – Авдеев С.Н.

Редактор – Чучуева Л.В.

Компьютерная верстка – Резниченко А.С.

Художественный редактор – Ефремов П.П.

Подписано в печать 17.02.2022

Формат 60 × 90 1/8. Печать офсетная. Тираж 2 000 экз.

Цена свободная

ООО Научно-практический журнал «Пульмонология»

Отпечатано в типографии ООО «Медиа-Гранд»

152900, Ярославская обл., г. Рыбинск,

ул. Орджоникидзе, 57

© Пульмонология, 2022

## Содержание

### Передовая статья

Гасанов А.М., Хубутия М.Ш., Тарабрин Е.А., Даниелян Ш.Н., Каллагов Т.Э.,  
Котанджян В.Г., Ибатов И.У.

Эндоскопическая диагностика бронхиальных осложнений у пациентов после  
трансплантации легких ..... 7

### Клинические рекомендации

Делькруа М., Торбицки А., Гопалан Д., Ситбон О., Клок Ф.А., Ланг И., Д.Дженкинс,  
Ким Н.Х., М.Умбер, Джэйс К., Фонк Нордеграаф А., Пенке-Заба Д., Брено Ф.,  
Дорфмюллер П., Фадель Э., Гофрани Х.А., Хупер М.М., Янса П., Мадани М.,  
Мацубара Х., Ого Т., Груниг Э., Д'Армини А., Галие Н., Мейер Б., Коркери П.,  
Месарош Г., Майер Э., Симонно Ж.

Доклад ERS по хронической тромбоэмболической легочной гипертензии. .... 13

### Оригинальные исследования

Гайсин И.Р., Рычкова Л.В., Газимзянова А.С., Максимов Н.И., Помосов С.А.,  
Зайсанова Г.М., Николаева Н.Б., Широкова Е.Г.

Эффективность интермиттирующего режима ингаляционного илопроста  
при неоперабельной хронической тромбоэмболической легочной гипертензии .... 53

Чекмен Б., Билдик Б., Эмре Атиш Ш., Кая Н., Бозан О., Калкан А.

Число эозинофилов как возможный предиктор определения степени  
тяжести одышки у пациентов с обострением хронической обструктивной  
болезни легких. .... 62

Визель И.Ю., Салахова И.Н., Визель А.А., Шакирова Г.Р.,  
Кудрявцева Э.З., Вафина А.Р.

Эозинофилы периферической крови при хронической обструктивной  
болезни легких: данные литературы и результаты собственных наблюдений. .... 68

Кулагин Е.А., Волкова А.Г., Николаев И.Ю., Смирнова А.Г., Голубовская И.К.,  
Рабик Ю.Д., Скворцова Р.Д., Моисеев И.С., Трофимов В.И.

Частота, факторы риска и клиническая характеристика облитерирующего  
бронхиолита после аллогенной трансплантации гемопоэтических  
стволовых клеток ..... 77

Мальшева И.Е., Топчиева Л.В., Тихонович Э.Л.

Исследование ассоциации инсерционно-делеционного полиморфизма гена  
ангиотензин-превращающего фермента с риском развития саркоидоза легких  
(на примере жителей Республики Карелия) ..... 89

Шмелев Е.И., Зайцева А.С., Макарянц Н.Н., Ковалевская М.Н., Саргсян А.П.

Опыт работы с больными нетуберкулезными микобактериозами ..... 95

Баласаниянц Г.С.

Эффективность химиотерапии у больных туберкулезом с множественной  
лекарственной устойчивостью возбудителя с использованием бедаквилина ..... 103

Наумов А.Г., Шпрыков А.С., Крюков Э.Р.

Опыт использования аддитивных технологий на примере трехмерной  
реконструкции легких в клинической практике противотуберкулезного  
диспансера ..... 109

### Обзоры

Арутюнов Г.П., Колесникова Е.А., Поляков Д.В., Рылова А.К., Корсунская М.И.

Аускультация легких: патогенетические основы формирования  
дыхательных шумов ..... 118

### Дискуссии

Авдеев С.Н., Дворецкий Л.И., Демко И.В., Овчаренко С.И.

К вопросу о крепитации: комментарий редакционной коллегии журнала  
«Пульмонология» к статье Арутюнова Г.П., Колесниковой Е.А.,  
Полякова Д.В., Рыловой А.К., Корсунской М.И. «Аускультация легких:  
патогенетические основы формирования дыхательных шумов» ..... 127

### Заметки из практики

Лаушкина Ж.А., Пушкарева Е.Ю., Медведев С.А., Филимонов П.Н., Ягубкин П.А.

Гранулематоз с полиангиитом (Вегенера): клинический случай  
гипердиагностики туберкулеза легких ..... 130

Авторский указатель статей, опубликованных в 2021 г. .... 137

# Contents

## Editorial

*Gasanov A.M., Khubutiya M.Sh., Tarabrin E.A., Danielyan Sh.N., Kallagov T.E., Kotandzhyan V.G., Ibavov I.U.*

Endoscopic diagnostics of bronchial complications after lung transplantation ..... 7

## Clinical guidelines

*Delcroix M., Torbicki A., Gopalan D., Sitbon O., Klok F.A., Lang I., Jenkins D., Kim N.H., Humbert M., Jais X., Vonk Noordegraaf A., Pepke-Zaba J., Brénót P., Dorfmueller P., Fadel E., Ghofrani H.A., Hoeper M.M., Jansa P., M.Madani, Matsubara H., Ogo T., Grunig E., D'Armini A., Galie N., Meyer B., Corkery P., Meszaros G., Mayer E., Simonneau G.*

ERS statement on chronic thromboembolic pulmonary hypertension ..... 13

## Original studies

*Gaisin I.R., Rychkova L.V., Gazimzyanova A.S., Maksimov N.I., Pomosov S.A., Zaisanova G.M., Nikolaeva N.B., Shirobokova E.G.*

Efficacy of intermittent inhaled iloprost in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension ..... 53

*Çekmen B., Bildik B., Emre Atış Ş., Kaya N., Bozan Ö., Kalkan A.*

Eosinophil count can predict dyspnea level in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease ..... 62

*Vizel I.Yu., Salakhova I.N., Vizel A.A., Shakirova G.R., Kudryavtseva E.Z., Vafina A.R.*

Peripheral blood eosinophil count in COPD: literature data and new findings ..... 68

*Kulagin E.A., Volkova A.G., Nikolaev I.Yu., Smirnova A.G., Golubovskaya I.K., Rabik J.D., Skvortsova R.D., Smirnova A.G., Moiseev I.S.*

Incidence, risk factors and clinical characteristics of bronchiolitis obliterans after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation ..... 77

*Malysheva I.E., Topchieva L.V., Tikhonovich E.L.*

Study of association of ACE gene I/D polymorphism with the risk of pulmonary sarcoidosis (with the participation of the Republic of Karelia residents) ..... 89

*Shmelev E.I., Zaitseva A.S., Makaryants N.N., Kovalevskaya M.N., Sargsyan A.P.*

Patients with non-tuberculous mycobacteriosis in clinical practice ..... 95

*Balasaniantc G.S.*

Effectiveness of chemotherapy of multidrug-resistant tuberculosis using bedaquiline ..... 103

*Naumov A.G., Shprykov A.S., Kryukov E.R.*

The experience of using additive technologies for three-dimensional reconstruction of the lungs in the clinical practice of a tuberculosis dispensary ..... 109

## Reviews

*Arutyunov G.P., Kolesnikova E.A., Polyakov D.V., Rylova A.K., Korsunskaya M.I.*

Lung auscultation: Pathogenic mechanisms underlying the respiratory sounds ..... 118

## Discussion

*Avdeev S.N., Dvoretzkiy L.I., Demko I.V., Ovcharenko S.I.*

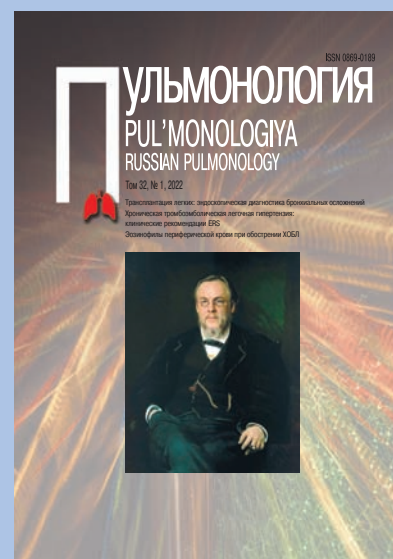
On the issue of crepitus: Commentary of the editorial board of the journal "Pul'monologiya" to the article Arutyunov G.P., Kolesnikova E.A., Polyakov D.V., Rylova A.K., Korsunskaya M.I. "Lung auscultation: Pathogenic mechanisms underlying the respiratory sounds" ..... 127

## Clinical cases

*Laushkina Zh.A., Pushkareva E.Yu., Medvedev S.A., Filimonov P.N., Yagubkin P.A.*

Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's): a clinical case of overdiagnosis of pulmonary tuberculosis ..... 130

Author index of articles published in the "Pulmonology" journal in 2020 ..... 137



Ivan N. Kramskoy (1881).  
Portrait of Sergei P. Botkin  
State Tretyakov Gallery (Moscow)  
Description of the painting, p. 94 and 3<sup>rd</sup> p. of the cover



## 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. Odinnadstaya Parkovaya 32, build. 4, office 657  
Moscow, 105077, Russia  
The PUL'MONOLOGIYA Editorial Office  
tel.: (925) 744-72-98  
e-mail: [pulmo@pulmonology.ru](mailto: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 – Andrey S. Reznichenko

Art Editor – Petr P. Efremov

Passed for printing 17.02.2022

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, 2022

## 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 – 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)

### 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

**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. Людвиг 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 экологозависимых 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)

## 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 – 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)

**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 PULMONOLOGIYA scientific journal (Moscow, Russia)

## Editorial Members

**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 Phthisiology, Federal Central Research Institute of Tuberculosis, Chief Phthisiatrician, 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. Vigel',** Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Phthisiology and Pulmonology, Kazan State Medical University; a member of Russian Respiratory Society and European Respiratory Society, Scientific Medical Society of Phthisiatricians, 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 Allergology 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)

**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 последиplomного 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)

**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.Чапидзе, 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)

**Миравилтс 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 МАКМАХ, 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)

**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)

**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 Region! 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)

**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

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

**Лещенко Игорь Викторович**, д. м. н., профессор кафедры фтизиопульмонологии Уральского государственного медицинского университета, главный пульмонолог Минздрава Свердловской области и Управления здравоохранения Екатеринбурга, 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, член-корр. РАН, 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)

**Natal'ya E. Chernekhovskaya**, 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

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

**Igor' V. Leshchenko**, Doctor of Medicine, Professor, Department of Phthisiology and Pulmonology, Ural State Medical University, Chief Pulmonologist of Sverdlovsk region and Ekaterinburg, 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, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, 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)

# Эндоскопическая диагностика бронхиальных осложнений у пациентов после трансплантации легких

А.М.Гасанов , М.Ш.Хубутия, Е.А.Тарабрин, Ш.Н.Даниелян, Т.Э.Каллагов, В.Г.Котанджян, И.У.Ибавов

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В.Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы»: 129090, Россия, Москва, Большая Сухаревская пл., 3

## Резюме

В настоящее время трансплантация легких (ТПЛ) является общепринятым методом лечения многочисленных заболеваний легких в терминальной стадии, не поддающихся медикаментозным или хирургическим методам коррекции. **Целью** исследования явилось определение частоты и характера бронхиальных осложнений у пациентов после двусторонней ТПЛ. **Материалы и методы.** Представлен анализ частоты развития и характер бронхиальных осложнений у лиц ( $n = 49$ ) после двусторонней ТПЛ. У всех больных интраоперационно, на этапе формирования бронхиальных анастомозов и после операции выполнялась бронхоскопия (в общей сложности выполнено 775 бронхоскопий). По результатам бронхоскопии все пациенты были разделены на 2 группы: 1-ю составили лица (41 (83,7 %)), у которых наблюдались 66 клинически незначимых бронхиальных осложнений в виде ишемии слизистой бронхов I–IV степени; у лиц 2-й группы (8 (16,3 %)) установлено 10 клинически значимых бронхиальных осложнений, представленных несостоятельностью бронхиальных анастомозов, анастомотическими и неанастомотическими стенозами бронхов. **Результаты.** Произведен анализ периоперационных факторов доноров и реципиентов, которые могли быть связаны с развитием бронхиальных осложнений, однако из-за небольшого числа наблюдений статистически значимые различия наблюдались не по всем показателям. По данным анализа выявлена прямая зависимость частоты развития бронхиальных осложнений от длительности искусственной вентиляции легких в послеоперационном периоде. Таким образом, частота клинически значимых бронхиальных осложнений после ТПЛ составила 16,3 %. **Заключение.** Установлено, что при снижении частоты бронхиальных осложнений в посттрансплантационном периоде важную роль играют совершенствование хирургической тактики, своевременная диагностика признаков отторжения и инфекционных осложнений, ранняя экстубация и интраоперационное применение экстракорпоральной мембранной оксигенации.

**Ключевые слова:** трансплантация легких, бронхиальные осложнения, донор, реципиент, легочной трансплантат, бронхоскопия.

**Конфликт интересов.** Конфликт интересов авторами не заявлен.

**Финансирование.** Финансовая поддержка исследования отсутствовала.

Для цитирования: Гасанов А.М., Хубутия М.Ш., Тарабрин Е.А., Даниелян Ш.Н., Каллагов Т.Э., Котанджян В.Г., Ибавов И.У. Эндоскопическая диагностика бронхиальных осложнений у пациентов после трансплантации легких. *Пульмонология*. 2022; 32 (1): 7–12. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-1-7-12

# Endoscopic diagnostics of bronchial complications after lung transplantation

Ali M. Gasanov , Mogeli Sh. Khubutiya, Evgeniy A. Tarabrin, Shagen N. Danielyan, Taymuraz E. Kallagov, Vazgen G. Kotandzhyan, Ibragim U. Ibayov

N.V.Sklifosovskiy State Research Institute of Emergency Care, Moscow Healthcare Department: Bolshaya Sukharevskaya pl. 3, Moscow, 129090, Russia

## Abstract

Currently, lung transplantation (LT) is a generally accepted method of treating a wide range of terminal lung diseases that are not amenable to medical or surgical methods of correction. The aim of the study was to determine the frequency and nature of bronchial complications in patients after bilateral LT. **Methods.** This article presents an analysis of the frequency and the nature of bronchial complications in 49 patients after bilateral LT. All patients underwent bronchoscopy intraoperatively, at the stage of bronchial anastomoses formation, and after the operation. A total of 775 bronchoscopies were performed in 49 patients after lung transplantation. All patients were divided into 2 groups according to the results of bronchoscopy. The first group included 41 patients (83.7%) who had 66 clinically insignificant bronchial complications in the form of ischemia of the bronchial mucosa of I – IV degrees. The second group included 8 patients (16.3%) with 10 clinically significant bronchial complications represented by dehiscence of bronchial anastomoses, anastomotic and non-anastomotic stenoses of the bronchi. **Results.** Perioperative factors of donors and recipients that could be associated with the development of bronchial complications were analyzed. However, statistically significant differences were not observed for all indicators due to the small number of observations. The analysis showed a direct relationship between the incidence of bronchial complications and the duration of mechanical ventilation in the postoperative period. **Conclusion.** Thus, according to our experience, the incidence of clinically significant bronchial complications after LT is 16.3%. Improving surgical tactics, timely diagnosis of signs of rejection and infectious complications, early extubation and intraoperative use of extracorporeal membrane oxygenation can play an important role in reducing the incidence of bronchial complications in the post-transplant period.

**Key words:** lung transplantation, lung donor, pulmonary transplant, bronchial complications, bronchoscopy.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interest.

**Funding.** There was no financial support for the study.

For citation: Gasanov A.M., Khubutiya M.Sh., Tarabrin E.A., Danielyan Sh.N., Kallagov T.E., Kotandzhyan V.G., Ibayov I.U. Endoscopic diagnostics of bronchial complications after lung transplantation. *Pul'monologiya*. 2021; 32 (1): 7–12 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-1-7-12

В настоящее время трансплантация легких (ТПЛ) является общепринятым методом лечения широкого спектра заболеваний легких в терминальной стадии, не поддающихся медикаментозным или хирургическим методам коррекции. По данным реестра Международного общества по трансплантации сердца и легких (*International Society for Heart and Lung Transplantation* — ISHLT), в мире до 2016 г. выполнены > 64 тыс. пересадок легких [1], а 1-, 3- и 5-летняя выживаемость после ТПЛ составляет 85,4; 70,7 и 55,3 % соответственно [2].

Частота бронхиальных осложнений после ТПЛ колеблется в пределах 7–18 %, показатель летальности — 2–5 % [3]. Среди ранних осложнений ТПЛ следует отметить кровотечение, некроз, грануляции, несостоятельность бронхиального анастомоза, среди поздних — стеноз и бронхомаляцию [4]. Фибробронхоскопия является одним из самых эффективных методов диагностики осложнений у пациентов после ТПЛ [5–7].

Целью исследования явилось определение частоты и характера бронхиальных осложнений у пациентов после двусторонней ТПЛ.

## Материалы и методы

С мая 2011 по июнь 2017 гг. в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В.Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы» (ГБУЗ г. Москвы «НИИ скорой помощи им. Н.В.Склифосовского ДЗМ») выполнены двусторонние ТПЛ ( $n = 49$ : 26 женщин, 23 мужчины; возраст — 16 лет — 61 год; средний возраст —  $35,4 \pm 1,5$  года). В общей сложности выполнено 98 бронхиальных анастомозов. Причинами двусторонней ТПЛ являлись следующие легочные заболевания:

- муковисцидоз (МВ) — у 16 (32,6 %) пациентов;
- экзогенный аллергический альвеолит — у 4 (8,2 %);
- хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) — у 6 (12,2 %);
- легочный фиброз — у 3 (6,1 %);
- идиопатическая легочная гипертензия (ИЛГ) — у 3 (6,1 %);
- первичная эмфизема легких — у 3 (6,1 %);
- первичная легочная гипертензия (ПЛГ) — у 1 (2 %);
- идиопатический легочный фиброз — у 4 (8,1 %);
- другая патология — у 9 (18,4 %) больных.

У всех больных интраоперационно, на этапе формирования бронхиальных анастомозов и после операции выполнялась бронхоскопия. Заключительная бронхоскопия проводилась на операционном столе после завершения операции и переинтубации трахеи. В послеоперационном периоде фибробронхоскопия выполнялась ежедневно до момента экстубации. После экстубации эндоскопическое исследование проводилось по показаниям. Бронхоскопия проводилась с помощью видеобронхоскопа или оптоволоконного бронховидеоскопа *Olympus* (*Olympus*, Япония) по стандартной методике.

Характер изменений слизистой оболочки бронхов после ТПЛ оценивался по классификации Ю.В.Синева и соавт. (1988), разработанной в ГБУЗ г. Москвы «НИИ скорой помощи им. Н.В.Склифосовского ДЗМ», которая применяется для определения степени повреждения трахеи и бронхов при термоингаляционной травме. Основными критериями данной классификации является оценка глубины поражения. Так, ишемия I степени соответствовала катаральным, II — эрозивным, III — язвенным, IV — некротическим изменениям слизистой оболочки трансплантата.

Степень сужения просвета бронхов оценивалась по аналогии с анатомической классификацией стенозов трахеи. Так, при сужении бронхов  $\leq 1/3$  просвета устанавливалась I степень,  $1/3 - 2/3$  — II,  $> 2/3$  — III.

Все данные собраны ретроспективно, общие демографические данные, хирургические и другие послеоперационные переменные записывались. Критерий  $\chi^2$  Пирсона и точный критерий Фишера использовались для оценки различий между категориальными переменными. Различия считались значимыми для  $p \leq 0,05$ . Статистический анализ выполнен с помощью программного обеспечения *GraphPad Prism 6* для *Windows*.

## Результаты

В общей сложности у пациентов после ТПЛ ( $n = 49$ ) выполнено 775 бронхоскопий. При интраоперационной бронхоскопии выявлена деформация просвета бронха на уровне анастомоза с формированием складки стенки собственного бронха, выступающей в просвет на  $1/3$  ( $n = 3$ ), при этом выполнена коррекция анастомоза до реперфузии с восстановлением просвета бронха. По результатам бронхоскопии все пациенты были разделены на 2 группы. Лица, у которых наблюдались 66 клинически незначимых бронхиальных осложнений в виде ишемии слизистой бронхов I–IV степени, составили 1-ю (41 (83,7 %)) группу (рис. 1, табл. 1).

У лиц 2-й группы (8 (16,3 %)) установлено 10 клинически значимых бронхиальных осложнений, представленных несостоятельностью бронхиальных анастомозов ( $n = 3$ ), анастомотическими и неанастомотическими стенозами бронхов ( $n = 7$ ) (рис. 2–4, см. табл. 1).

На 2-е сутки после ТПЛ у всех пациентов ( $n = 49$ ) диагностированы клинически незначимые осложнения в виде ишемии слизистой оболочки бронхов I–II степени (см. рис. 1А, В). Ишемия слизистой оболочки донорских бронхов III степени (см. рис. 1С) диагностирована на 5–15-е сутки после ТПЛ ( $n = 12$ ), в основном это были пациенты с МВ, ИЛГ и лимфангиолойомоматозом (см. рис. 1В). Некротические изменения слизистой бронхов диагностированы у 1 пациента с ХОБЛ на 13-е сутки после ТПЛ, на 15-е сутки — у больных саркоидозом и легочным фиброзом ( $n = 2$ ), на 60-е сутки — у 1 пациентки с ИЛГ (см. рис. 1С). Ишемия слизистой оболочки бронхов трансплантата IV степени осложнилась клинически незначимым анастомозитом ( $n = 3$ ), стенозом анасто-

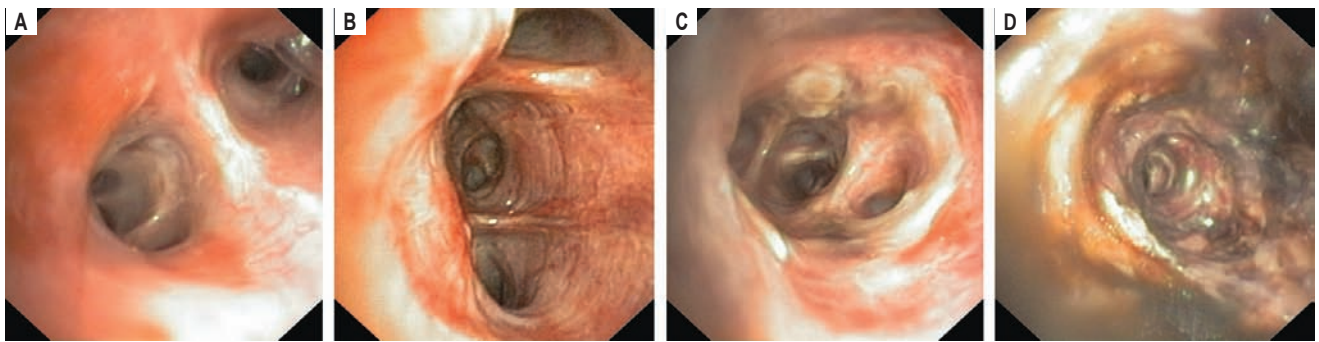


Рис. 1. Ишемия слизистой бронха: А – I; В – II; С – III; D – IV степени

Figure 1. Ischemia of the bronchial mucosa: A, I degree; B, II degree; C, III degree; D, IV degree

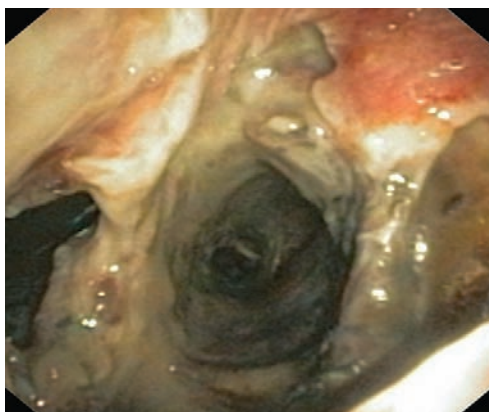
Таблица 1

Бронхиальные осложнения у пациентов после ортотопической двусторонней трансплантации легких

Table 1

Bronchial complications after orthotopic bilateral lung transplantation

| Диагноз                                  | Клинически незначимые осложнения (n = 66) |     |    |             | Клинически значимые осложнения (n = 10) |                              |                               |
|------------------------------------------|-------------------------------------------|-----|----|-------------|-----------------------------------------|------------------------------|-------------------------------|
|                                          | степень ишемии слизистой бронхов          |     |    | анастомозит | стеноз анастомозов                      | стеноз промежуточного бронха | несостоятельность анастомозов |
|                                          | I-II                                      | III | IV |             |                                         |                              |                               |
| Гастроинтестинальные стромальные опухоли | 2                                         | –   | –  | –           | –                                       | –                            | –                             |
| Идиопатическая легочная гипертензия      | –                                         | 2   | 1  | 1           | –                                       | –                            | –                             |
| Идиопатический легочной фиброз           | 3                                         | –   | 1  | 1           | –                                       | –                            | –                             |
| Лимфангиолейомиоматоз                    | –                                         | 2   | –  | –           | 1                                       | 1                            | –                             |
| Легочный фиброз                          | 1                                         | 1   | –  | 2           | –                                       | –                            | –                             |
| Обструктивный бронхит                    | 1                                         | 1   | –  | –           | –                                       | –                            | –                             |
| Первичная легочная гипертензия           | 1                                         | –   | –  | –           | –                                       | –                            | –                             |
| Первичная эмфизема легких                | 2                                         | 1   | –  | 1           | –                                       | –                            | –                             |
| Муковисцидоз                             | 11                                        | 4   | –  | 10          | –                                       | 3                            | –                             |
| Саркоидоз                                | –                                         | –   | 1  | –           | 1                                       | –                            | 1                             |
| Хроническая обструктивная болезнь легких | 5                                         | –   | 1  | 1           | –                                       | –                            | 1                             |
| Альвеолярный микролитиаз                 | 1                                         | –   | –  | –           | –                                       | –                            | –                             |
| Бронхоэктатическая болезнь               | 2                                         | –   | –  | 1           | –                                       | –                            | 1                             |
| Бронхиолоэктазии                         | 1                                         | –   | –  | –           | –                                       | –                            | –                             |
| Экзогенный аллергический альвеолит       | 3                                         | 1   | –  | –           | 1                                       | –                            | –                             |
| Всего                                    | 33                                        | 12  | 4  | 17          | 3                                       | 4                            | 3                             |

Рис. 2. Несостоятельность бронхиального анастомоза  
Figure 2. Dehiscence of bronchial anastomosis

моза левого главного бронха и несостоятельностью анастомоза правого главного бронха ( $n = 1$ ).

В ранние сроки после ТПЛ диагностирован анастомозит ( $n = 17$ ); на 15-е и 23-е сутки после операции выявлена несостоятельность бронхиального анастомоза ( $n = 3$ ) (см. рис. 2). Также диагностирован рубцовый стеноз III степени правого и левого бронхиальных анастомозов в сочетании со стенозом III степени промежуточного бронха ( $n = 2$ ). Односторонний стеноз промежуточного бронха диагностирован у 2 больных (см. рис. 3, 4).

На 25–27-е сутки после ТПЛ у 1 пациентки с интраоперационной редукцией объема левого легкого отмечался стеноз левого бронхиального анастомоза III степени за счет анастомозита и перекрытия донорского бронха.

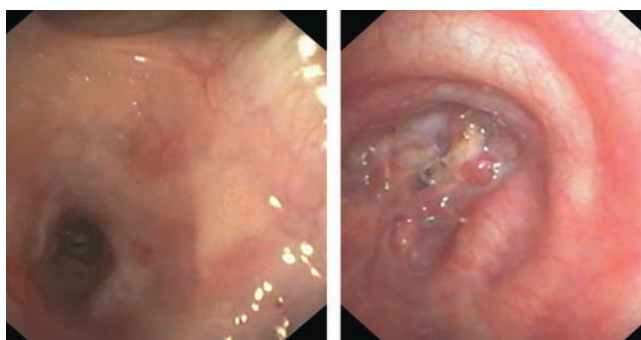


Рис. 3. Стеноз промежуточного бронха  
Figure 3. Stenosis of intermediate bronchus

В табл. 2 представлены периоперационные факторы доноров и реципиентов, которые могут быть связаны с развитием бронхиальных осложнений, однако из-за небольшого числа этих осложнений статистически значимые различия наблюдались не по всем показателям. Чаще всего клинически незначимые бронхиальные осложнения диагностированы у реципиентов с МВ, но это не является статистически значимым признаком ( $p = 0,32$ ). Частота развития бронхиальных осложнений напрямую зависела от длительности искусственной вентиляции легких в послеоперационном периоде ( $p = 0,049$ ).

Летальный исход от бронхиальных осложнений установлен у 1 (2 %) пациента с ХОБЛ, у которого в послеоперационном периоде диагностирован аспер-

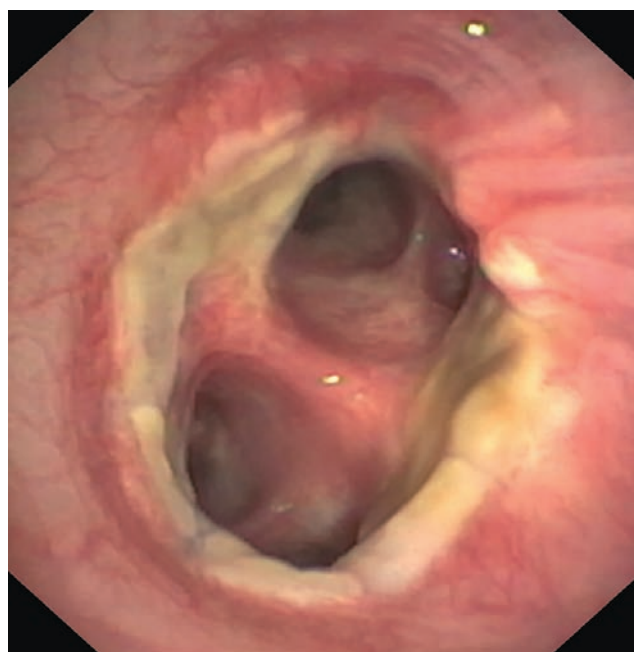


Рис. 4. Анастомозит бронхиального анастомоза  
Figure 4. Anastomosis of bronchial anastomosis

гиллез, а при эндоскопическом осмотре отмечалось расплавление стенок донорских бронхов и бронхиальных анастомозов.

Таким образом, частота клинически значимых бронхиальных осложнений после ТПЛ составила 16,3 %.

Таблица 2  
Сравнительная таблица бронхиальных осложнений у пациентов обеих групп; число случаев

Table 2  
Comparison of bronchial complications in two groups of patients; number of cases

| Бронхиальное осложнение                                  | Клинически незначимые осложнения | Клинически значимые осложнения | p     |
|----------------------------------------------------------|----------------------------------|--------------------------------|-------|
| Бактериальная флора донора, n (%)                        | 41 (83,7)                        | 8 (16,3)                       |       |
| Грамотрицательная флора                                  | 5                                | 3                              | 0,043 |
| Грамположительная флора                                  | 28                               | 1                              |       |
| <i>Aspergillus</i>                                       | 0                                | 1                              |       |
| <i>Candida</i>                                           | 3                                | 0                              |       |
| Возраст (16 лет – 61 год), годы                          | 34 ± 1                           | 44 ± 4                         | 0,049 |
| Диагноз:                                                 |                                  |                                |       |
| • муковисцидоз                                           | 14                               | 2                              | 0,32  |
| • экзогенный аллергический альвеолит                     | 3                                | 1                              |       |
| • хроническая обструктивная болезнь легких               | 5                                | 1                              |       |
| • легочный фиброз                                        | 3                                | 0                              |       |
| • идиопатический легочной фиброз                         | 4                                | 0                              |       |
| • идиопатическая легочная гипертензия                    | 3                                | 0                              |       |
| • первичная эмфизема легких                              | 3                                | 0                              |       |
| • другие                                                 | 8                                | 3                              |       |
| Искусственная вентиляция легких после операции > 3 суток | 17                               | 3                              | 0,049 |
| Экстракорпоральная мембранная оксигенация                | 32                               | 2                              | 0,38  |

## Обсуждение

Успех ТПЛ невозможно представить без использования гибкого бронхоскопа [8]. Клиническая эффективность диагностической бронхоскопии после двусторонней ТПЛ оценена *M. Inoue et al.* Диагностическая бронхоскопия проводилась через 1, 2, 3, 6 и 12 мес. после ТПЛ, затем — ежегодно. При помощи диагностической бронхоскопии удается выявить ишемические и инфекционные осложнения дыхательных путей, особенно в течение первых 12 мес. после двусторонней ТПЛ [9], а проявления ишемии слизистой трансплантата диагностируются в 1-е сутки после ТПЛ. Так, у всех пациентов 1-й группы на 2–3-и сутки после операции наблюдалась ишемия слизистой оболочки бронхов трансплантата I–II степени. У 12 (24,5 %) пациентов на 5–15-е сутки выявлена ишемия слизистой оболочки донорских бронхов III степени. Наличие ишемии слизистой оболочки трансплантата IV степени являлось прогностическим признаком развития стенозов. Таким образом, клинически незначимые некротические изменения слизистой оболочки бронхов диагностированы у 4 (8,3 %) больных. В послеоперационном периоде у пациентов 2-й группы ( $n = 8$ ) наблюдалась ишемия слизистой оболочки трансплантата IV степени с последующим развитием 10 (16,3 %) клинически значимых бронхиальных осложнений, среди которых — несостоятельность бронхиального анастомоза ( $n = 3$ ), рубцовый стеноз бронхиального анастомоза ( $n = 3$ ), стеноз промежуточного бронха ( $n = 4$ ).

Полученные данные в основном сходны с таковыми, полученными по результатам зарубежных исследований. Так, частота бронхиальных осложнений составляет 1,6–33 %, летальность — 2–4 % [10]. Бронхиальные осложнения, при которых требовалось эндоскопическое лечение, диагностированы в 16,3 % наблюдений. В раннем послеоперационном периоде (на 26-е сутки после ТПЛ) у 1 (2,04 %) пациента наступил летальный исход вследствие бронхиальных осложнений в сочетании с общесоматической патологией, при этом диагностирован аспергиллез с расплавлением стенок главных бронхов.

Считается, что у пациентов с МВ резко возрастает частота бронхиальных инфекционных осложнений [11], однако достоверно значимой зависимости бронхиальных осложнений от клинического диагноза реципиента не показано. Основными факторами, при которых отмечено снижение риска развития бронхиальных осложнений, явились молодой возраст реципиента ( $34 \pm 1$  год), сокращение продолжительности искусственной вентиляции легких в послеоперационном периоде ( $\leq 3$  суток) и отсутствие граммотрицательной бактериальной флоры у донора легких.

## Заключение

Итак, по результатам изложенного сделаны следующие выводы:

- клинически значимые бронхиальные осложнения после двусторонней ТПЛ, при которых требует-

ся эндоскопическое лечение, диагностированы у 16,3 % пациентов;

- бронхиальные осложнения, при которых потребовалось эндоскопическое лечение, были представлены несостоятельностью бронхиальных анастомозов ( $n = 3$ ), рубцовым стенозом бронхиального анастомоза ( $n = 3$ ) и стенозом промежуточного бронха ( $n = 4$ ).

При снижении частоты бронхиальных осложнений в посттрансплантационном периоде важную роль играют совершенствование хирургической тактики, своевременная диагностика признаков отторжения и инфекционных осложнений, ранняя экстубация и интраоперационное применение экстракорпоральной мембранной оксигенации, однако в данном исследовании статистически значимая роль этих факторов не доказана ( $p = 0,38$ ), что может быть связано с небольшим числом наблюдений.

## Литература / References

1. Goldfarb S.B., Hayes D. Jr, Levvey B.J. et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-first pediatric lung and heart-lung transplantation report-2018; focus theme: multiorgan transplantation. *J. Heart Lung Transplant.* 2018; 37 (10): 1196–1206. DOI: 10.1016/j.healun.2018.07.021.
2. Khush K.K., Cherikh W.S., Chambers D.C. et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirty-fifth adult heart transplantation report-2018; focus theme: multiorgan transplantation. *J. Heart Lung Transplant.* 2018; 37 (10): 1155–1168. DOI: 10.1016/j.healun.2018.07.022.
3. Mahajan A.K., Khandhar S.J. Treatment of airway complications following lung transplantation. *AME Med. J.* 2019; 4: 13. DOI: 10.21037/amj.2019.01.06.
4. Kshetry V.R., Kroshus T.J., Hertz M.I. et al. Early and late airway complications after lung transplantation: incidence and management. *Ann. Thorac. Surg.* 1997; 63 (6): 1576–1583. DOI: 10.1016/s0003-4975(97)83852-0.
5. Kukafka D.S., O'Brien G.M., Furukawa S., Criner G.J. Surveillance bronchoscopy in lung transplant recipients. *Chest.* 1997; 111 (2): 377–381. DOI: 10.1378/chest.111.2.377.
6. Lehto J.T., Koskinen P.K., Anttila V.J. et al. Bronchoscopy in the diagnosis and surveillance of respiratory infections in lung and heart-lung transplant recipients. *Transpl. Int.* 2005; 18 (5): 562–571. DOI: 10.1111/j.1432-2277.2005.00089.x.
7. McWilliams T.J., Williams T.J., Whitford H.M., Snell G.I. Surveillance bronchoscopy in lung transplant recipients: risk versus benefit. *J. Heart Lung Transplant.* 2008; 27 (11): 1203–1209. DOI: 10.1016/j.healun.2008.08.004.
8. Trulock E.P., Ettinger N.A., Brunt E.M. et al. The role of transbronchial lung biopsy in the treatment of lung transplant recipients: an analysis of 200 consecutive procedures. *Chest.* 1992; 102 (4): 1049–1054. DOI: 10.1378/chest.102.4.1049.
9. Inoue M., Minami M., Wada N. et al. Results of surveillance bronchoscopy after cadaveric lung transplantation: a Japanese single-institution study. *Transplant. Proc.* 2014; 46 (3): 944–947. DOI: 10.1016/j.transproceed.2013.10.055.
10. Santacruz J.F., Mehta A.C. Airway complications and management after lung transplantation: ischemia, dehiscence, and stenosis. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2009; 6 (1): 79–93. DOI: 10.1513/pats.200808-094GO.
11. Kshetry V.R., Kroshus T.J., Hertz M.I. et al. Early and late airway complications after lung transplantation: incidence and management. *Ann. Thorac. Surg.* 1997; 63 (6): 1576–1583. DOI: 10.1016/s0003-4975(97)83852-0.

Поступила: 13.04.20

Принята к печати: 12.12.20

Received: April 12, 2020

Accepted for publication: December 12, 2020

## Информация об авторах / Author Information

**Гасанов Али Магомедович** — к. м. н., старший научный сотрудник отделения неотложных эндоскопических исследований Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В.Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (926) 266-47-46; e-mail: endogas@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1994-2052>)

**Ali M. Gasanov**, Candidate of Medicine, Senior Researcher, Department of Emergency Endoscopy, N.V.Sklifosovskiy State Research Institute of Emergency Care, Moscow Healthcare Department; tel.: (926) 266-47-46; e-mail: endogas@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1994-2052>)

**Хубутия Могели Шалвович** — д. м. н., профессор, член-корр. Российской академии наук, президент Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В.Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (495) 625-38-97; e-mail: a\_h46@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0746-1884>)

**Mogeli Sh. Khubutiya**, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Science, President of N.V.Sklifosovskiy State Research Institute of Emergency Care, Moscow Healthcare Department; tel.: (495) 625-38-97; e-mail: sklif@zdrav.mos.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0746-1884>)

**Тарабрин Евгений Александрович** — д. м. н., заведующий научным отделением торакальной хирургии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В.Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (916) 268-23-48; e-mail: t\_evg\_a@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1847-711X>)

**Evgeniy A. Tarabrin**, Doctor of Medicine, Head of Research Department of Thoracic Surgery, N.V.Sklifosovskiy State Research Institute of Emergency Care, Moscow Healthcare Department; tel.: (910) 439-30-21; e-mail: t\_evg\_a@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1847-711X>)

**Даниелян Шаген Николаевич** — д. м. н., ведущий научный сотрудник отделения неотложной торакоабдоминальной хирургии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В.Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (915) 121-11-21; e-mail: shdanielyan@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6217-387X>)

**Shagen N. Danielyan**, Doctor of Medicine, N.V.Sklifosovskiy State Research Institute of Emergency Care, Moscow Healthcare Department; tel.: (915) 121-11-21; e-mail: shdanielyan@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6217-387X>)

**Каллагов Таймураз Эльбрусевич** — торакальный хирург, научный сотрудник отделения неотложной торакоабдоминальной хирургии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В.Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (965) 336-65-42; e-mail: kallagtamik@mail.ru (SPIN-код: 6358-5525; Author ID: 960789; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4532-6437>)

**Taymuraz E. Kallagov**, thoracic surgeon, Researcher, Department of Urgent Thoracoabdominal Surgery, N.V.Sklifosovskiy State Research Institute of Emergency Care, Moscow Healthcare Department; tel.: (495) 680 41-54; e-mail: kallagtamik@mail.ru (SPIN: 6358-5525; Author ID: 960789; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4532-6437>)

**Котанджян Вазген Гагикович** — торакальный хирург, научный сотрудник Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В.Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (916) 861-46-55; e-mail: dr.kotanjyan@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7838-4890>)

**Vazgen G. Kotandzhyan**, thoracic surgeon, Researcher, N.V.Sklifosovskiy State Research Institute of Emergency Care, Moscow Healthcare Department; tel.: (916) 861-46-55; e-mail: dr.kotanjyan@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7838-4890>)

**Ибавов Ибрагим Улубиевич** — торакальный хирург, научный сотрудник Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В.Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (926) 571-84-21; e-mail: ibragimf@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5989-5505>)

**Ibragim U. Ibavov**, thoracic surgeon, Researcher, N.V.Sklifosovskiy State Research Institute of Emergency Care, Moscow Healthcare Department; tel.: (926) 571-84-21; e-mail: ibragimf@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5989-5505>)

## Участие авторов

**Гасанов А.М.** — сбор и обработка материала, написание статьи (65 %)

**Хубутия М.Ш.** — координация, прочтение и коррекция (10 %)

**Тарабрин Е.А.** — редактирование (5 %)

**Даниелян Ш.Н.** — редактирование (5 %)

**Каллагов Т.Э.** — сбор материала (5 %)

**Котанджян В.Г.** — сбор материала (5 %)

**Ибавов И.У.** — сбор материала (5 %)

Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

## Authors Contribution

**Gasanov A.M.** — collection and processing of the material, writing the article (65%)

**Khubutiya M.Sh.** — coordination, reading, and correction (10%)

**Tarabrin E.A.** — editing (5%)

**Danielyan Sh.N.** — editing (5%)

**Kallagov T.E.** — collection of the material (5%)

**Kotandzhyan V.G.** — collection of the material (5%)

**Ibavov I.U.** — collection of the material (5%)

All authors made a significant contribution to the search and analytical work and preparation of the article, read and approved the final version before publication.

Официальные документы ERS  
Рекомендации ERS

## Доклад ERS по хронической тромбоэмболической легочной гипертензии\*

Марион Делькруа<sup>1, 2, 29 a</sup> , Адам Торбицки<sup>3, 27 b</sup>, Дипа Гопалан<sup>4, 27</sup>, Оливье Ситбон<sup>5, 27 c</sup>,  
Фредерикус А. Клок<sup>6, 27 d</sup>, Ирен Ланг<sup>7, 27</sup>, Дэвид Дженкинс<sup>8, 27</sup>, Ник Х. Ким<sup>9, 27</sup>, Марк Умбер<sup>5, 27 e</sup>,  
Ксавье Джайс<sup>5, 27</sup>, Антон Фонк Нордеграаф<sup>10, 27 f</sup>, Джоанна Пенке-Заба<sup>8, 27</sup>, Филипп Брено<sup>11</sup>,  
Петер Дорфмюллер<sup>12–14</sup>, Эли Фадель<sup>15</sup>, Хоссейн-Ардешир Гофрани<sup>12–14 g</sup>, Мариус М. Хупер<sup>5, 15 h</sup>,  
Павел Янса<sup>16</sup>, Майкл Мадани<sup>17</sup>, Хироми Мацубара<sup>18 i</sup>, Такеши Ого<sup>19</sup>, Эккехард Груниг<sup>20</sup>,  
Андреа Д'Армини<sup>21</sup>, Назарено Галие<sup>22</sup>, Бернхард Мейер<sup>23</sup>, Патрик Коркери<sup>24, 30</sup>, Гергели Месарош<sup>25, 30</sup>,  
Экхард Майер<sup>26, 28, 29</sup>, Жеральд Симонно<sup>5, 28, 29</sup>

<sup>a</sup> Марион Делькруа, Отделение респираторных заболеваний, Университетская клиника Левена: Херстраат 49, 3000 Левен, Бельгия;  
e-mail: marion.delcroix@uzleuven.be

<sup>1\*\*</sup> Клиническое отделение респираторных заболеваний, Центр легочной гипертензии, Левенская университетская больница, Левен, Бельгия

<sup>2\*\*</sup> Лаборатория респираторных заболеваний и торакальной хирургии (BREATHE), кафедра хронических болезней и метаболизма (CHROMETA), Левенский католический университет, Левен, Бельгия

<sup>3\*\*</sup> Отделение легочного кровообращения, тромбоэмболические заболевания и кардиология, центр последипломного медицинского образования, Европейский центр здоровья, Отцвок, Польша

<sup>4\*\*</sup> Отделение лучевой диагностики, Имперский колледж, больницы Национальной системы здравоохранения Великобритании, Лондон, Великобритания

<sup>5\*\*</sup> Университет Париж-Сакле; отделение Inserm UMR\_S 999, пульмонологическая служба, больница Бисетр (AP-HP), Ле Кремлен-Бисетр, Франция

<sup>6</sup> Кафедра медицины, отделение тромбоза и гемостаза, Медицинский центр Лейденского университета, Лейден, Нидерланды

<sup>7</sup> Венский медицинский университет, Вена, Австрия

<sup>8\*\*</sup> Королевская больница Папворта, больница Кембриджского университета, Кембридж, Великобритания

<sup>9</sup> Отделение пульмонологии, реанимации и медицины сна, Калифорнийский университет в Сан-Диего, Ла-Хойя, Калифорния, США

<sup>10\*\*</sup> Кафедра легочной медицины, Амстердамский медицинский центр, Амстердамский свободный университет, Центр исследований сердечно-сосудистой системы, Амстердам, Нидерланды

<sup>11</sup> Больница Мари Ланелонг, Университет Париж-Юг, Ле-Плесси-Робинсон, Франция

<sup>12\*\*</sup> Гисенский университет и Марбургский пульмонологический центр, Немецкий центр исследований легких (DZL), Гисен, Германия

<sup>13\*\*</sup> Медицинская кафедра, Имперский колледж Лондона, Лондон, Соединенное Королевство

<sup>14\*\*</sup> Отделение пульмонологии, Клиника Керкхофф, Бад-Наухайм, Германия

<sup>15\*\*</sup> Высшая медицинская школа Ганновера, Ганновер, Германия

<sup>16\*\*</sup> 2-е медицинское отделение, кафедра сердечно-сосудистой медицины, Первый медицинский факультет, Карлов университет и общая университетская больница, Прага, Чешская Республика

<sup>17</sup> Сердечно-сосудистый центр Сульпицио, Калифорнийский университет, Сан-Диего, Калифорния, США

<sup>18</sup> Национальная больничная организация Медицинский центр Окаяма, Окаяма, Япония

<sup>19</sup> Национальный церебральный и сердечно-сосудистый центр, Осака, Япония

<sup>20</sup> Гейдельбергская торакальная клиника при университетской больнице Гейдельберга, Гейдельберг, Германия

\* Этот доклад ERS был одобрен Исполнительным комитетом ERS 19.11.20, ERN-Lung – 30.11.20 и Международной ассоциацией хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (International CTEPH Association, ICA) – 07.12.20.

<sup>a</sup> ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8394-9809>

<sup>b</sup> ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3475-8832>

<sup>c</sup> ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1942-1951>

<sup>d</sup> ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9961-0754>

<sup>e</sup> ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0703-2892>

<sup>f</sup> ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4057-758X>

<sup>g</sup> ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2029-4419>

<sup>h</sup> ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9086-2293>

<sup>i</sup> ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3417-7651>

- <sup>21</sup> Отделение кардиохирургии, интраторакальной трансплантации и легочной гипертензии, Медицинский факультет Университета Павии, Поликлиника научно-исследовательского центра Фонда Сан-Маттео, Павия, Италия
- <sup>22\*\*</sup> Университет Болоньи, Болонья, Италия
- <sup>23\*\*</sup> Институт диагностической и интервенционной радиологии, Высшая медицинская школа Ганновера, Ганновер, Германия
- <sup>24\*\*</sup> Ирландское отделение Ассоциации легочной гипертензии, Дублин, Ирландия
- <sup>25\*\*</sup> Европейское отделение Ассоциации легочной гипертензии, Венгрия
- <sup>26</sup> Отделение торакальной хирургии, Клиника Керкхофф, Бад-Наухайм, Германия
- <sup>27</sup> Редакторы разделов
- <sup>28</sup> Равный вклад
- <sup>29</sup> Сопредседатель
- <sup>30</sup> Представитель пациентов

## Резюме

Хроническая тромбоэмболическая (ХТЭ) легочная гипертензия (ЛГ) — редкое осложнение острой тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) — как симптоматической, так и бессимптомной. При окклюзии проксимальных сегментов легочных артерий фиброзным внутрисосудистым материалом в комбинации со вторичной микроваскулопатией сосудов диаметром < 500 мкм повышаются легочное сосудистое сопротивление и прогрессирующая правожелудочковая недостаточность. Механизм трансформации кровяных сгустков в остаточный фиброзный материал до сих пор не установлен. ХТЭ ЛГ у пациентов с ЛГ подозревается в случае, когда по данным вентилиционно-перфузионной сцинтиграфии легких выявляются несоответствующие картине вентилиации дефекты перфузии, которые подтверждаются при катетеризации правых отделов сердца и визуализации сосудов. В зависимости от локализации и типов повреждений, помимо пожизненного приема антикоагулянтов, на сегодняшний день доступны хирургическое лечение, ангиопластика и медикаментозное лечение. В настоящем докладе представлен обзор литературы и описана современная практика установления диагноза и ведения больных ХТЭ ЛГ. Документ охватывает области определения, диагностики, эпидемиологии, наблюдения после острой ТЭЛА, патофизиологии, лечения с помощью легочной тромбэндартерэктомии, баллонной ангиопластики легочной артерии, лекарственных препаратов и их комбинаций, реабилитации и новых направлений исследований в области ХТЭ ЛГ. Доклад представляет собой результат первого совместного проекта по ЛГ Европейского респираторного общества, Международной ассоциации хронической тромбоэмболической легочной гипертензии и Европейской сети медицинских учреждений по редким заболеваниям легких. В докладе резюмируются текущие знания, но не даются формальные рекомендации для клинической практики.

**Конфликт интересов.** М.Делькруа сообщает о получении грантов и другого вознаграждения (за услуги исследователя, лектора и консультанта; вознаграждение получено учреждением) от компаний *Actelion/J&J*, другого вознаграждения (за услуги исследователя, лектора и консультанта; вознаграждение получено учреждением) от компании *Bayer*, другого вознаграждения (за услуги лектора и консультанта; вознаграждение получено учреждением) от компании *MSD*, другого вознаграждения (за услуги исследователя; вознаграждение было получено учреждением) от компании *Reata*, другого вознаграждения (за услуги исследователя и консультанта; вознаграждение было получено учреждением) от компании *Bellarophon*, другого вознаграждения (за услуги консультанта; вознаграждение было получено учреждением) от компании *Acceleron*, не относящихся к представленным рекомендациям. А.Торбицки сообщает о получении грантов и персонального вознаграждения за лекции и консультации от компаний *Actelion/Janssen*, *Bayer* и *MSD*, персонального вознаграждения за лекции от АОР, персонального вознаграждения за лекции и консультации от компании *Pfizer*, не относящихся к представленным рекомендациям. Д.Гопалан сообщает о получении другого вознаграждения (за услуги лектора) от компаний *Actelion/J&J*, другого вознаграждения (за услуги лектора и консультанта) от компании *Bayer*, не относящихся к представленным рекомендациям. О.Симбон сообщает о получении грантов, персонального вознаграждения и нефинансовой поддержки от компаний *Actelion Pharmaceuticals* и *MSD*, грантов от компании *GlaxoSmithKline*, персонального вознаграждения от компаний *Bayer*, *Acceleron Pharmaceuticals*, *Gossamer Bio* и *Ferrer*, не относящихся к представленным рекомендациям. Ф.А.Клюк сообщает о получении научно-исследовательских грантов от компаний *Bayer*, *Bristol-Myers Squibb*, *Boehringer Ingelheim*, *Daiichi-Sankyo*, *MSD* и *Actelion*, *Dutch Heart Foundation* и *Dutch Thrombosis association*, не относящихся к представленным рекомендациям. И.Ланг сообщает о получении грантов и персонального вознаграждения от компаний *Actelion-Janssen* и АОР *Orphan Pharma*, персонального вознаграждения от компаний *Medtronic*, *Ferrer* и *United Therapeutics*, не относящихся к представленным рекомендациям. Д.Дженкинс сообщает о получении грантов от компании *Bayer* и персонального вознаграждения за работу в составе консультационного совета от компании *Actelion*, не относящихся к представленным рекомендациям. Н.Х.Ким сообщает о получении персонального вознаграждения за консультации от компаний *Actelion*, *Bayer* и *Merck*, не относящегося к представленным рекомендациям. М.Умбер сообщает о получении грантов и персонального вознаграждения от компаний *Actelion* и *Bayer*, персонального вознаграждения от компаний *Acceleron*, *GSK*, *Merck*, *Novartis*, *AstraZeneca* и *Sanofi*, не относящихся к представленным рекомендациям. К.Джайс сообщает о получении персонального вознаграждения и нефинансовой поддержки от компаний *Actelion* и *MSD*, грантов от компании *Bayer*, не относящихся к представленным рекомендациям. А.Фонк Нордеграаф получает поддержку в рамках Нидерландской инициативы по исследованиям сердечно-сосудистых заболеваний (CVON-2012-08 PHAEDRA, CVON-2017-10 DOLPHIN-GENESIS) и Нидерландской организации по научным исследованиям (NWO-VICI: 918.16.610), получал вознаграждение за проведение лекций от компаний *Johnson & Johnson* и *Ferrer* в последние 3 года и являлся членом научного консультационного совета компании *Morphogen-XI*. Д.Пенке-Забба получал вознаграждение за проведение лекций и гонорары за консультации от компаний *Actelion*, *Merck* и *Bayer*. Учреждение, в котором она работает, получало научно-исследовательские и образовательные гранты от компаний *Actelion* и *Merck*. Ф.Брено заявляет об отсутствии конфликтов интересов. П.Дорфмюллер заявляет об отсутствии конфликтов интересов. Э.Фадель заявляет об отсутствии конфликтов интересов. Х.-А.Гофрани сообщает о получении персонального вознаграждения и другого вознаграждения (за консультации) от компаний *Actelion*, *Bayer AG*, *GlaxoSmithKline*, *Novartis* и *Pfizer*, другого вознаграждения (за консультации) от компаний *Bellarophon Pulse Technologies*

\*\* Учреждения и представители пациентов, указанные под членскими номерами <sup>1-5</sup>, <sup>8</sup>, <sup>10</sup>, <sup>12-16</sup> и <sup>22-25</sup>, входят в Европейскую сеть медицинских учреждений по редким заболеваниям легких (*European Reference Network, ERN-Lung*).

Дополнительные материалы к этой статье выложены на сайте [erj.ersjournals.com](http://erj.ersjournals.com)

и MSD, грантов от компании *Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)*, во время проведения исследования. **М.М.Хунер** сообщает о получении персонального вознаграждения за консультации и лекции от компаний *Bayer AG, MSD, Actelion, Jansen, Acceleron* и *Pfizer* во время проведения исследования. **П.Янса** сообщает о получении другого вознаграждения (в качестве исследователя) от компании *Actelion*, персонального вознаграждения и другого вознаграждения (в качестве исследователя) от компаний *Bayer Pharma AG* и *Reata Pharmaceuticals*, персонального вознаграждения от компаний *AOP* и *MSD*, не относящихся к представленным рекомендациям. **М.Мадани** сообщает о получении персонального вознаграждения за консультации от компаний *Actelion* и *Wexler Surgical*, не относящегося к представленным рекомендациям. **Х.Мацубара** сообщает о получении персонального вознаграждения от компаний *Actelion Pharmaceuticals Japan, Ltd, AOP Orphan Pharmaceuticals AG, Bayer Yakuhin, Ltd, Pfizer Japan, Inc., Nippon Shinyaku, Co., Ltd, Kaneka Medix Corporation, GlaxoSmithKline Pharmaceuticals, Ltd* и *United Therapeutics Corporation*, не относящихся к представленным рекомендациям. **Т.Озо** заявляет об отсутствии конфликтов интересов. **Э.Груниг** сообщает о получении вознаграждения за проведение лекций и / или консультации от компаний *Actelion, Bayer AG, GSK, MSD, United Therapeutics* и *Pfizer*, не относящихся к представленным рекомендациям. **А.Д'Армини** сообщает о получении персонального вознаграждения от компаний *Actelion Pharmaceuticals, Bayer AG* и *Merck Sharp & Dohme*, не относящегося к представленным рекомендациям. **Н.Галие** сообщает о получении грантов и персонального вознаграждения от компаний *Actelion* и *Janssen*, персонального вознаграждения от компаний *Pfizer* и *Ferrer*, не относящихся к представленным рекомендациям. **Б.Мейер** сообщает о получении персонального вознаграждения за проведение лекций от компании *Bayer AG*, не относящегося к представленным рекомендациям. **П.Коркери** заявляет об отсутствии конфликтов интересов. **Г.Месзарос** сообщает о получении персонального вознаграждения от компании *Actelion Pharmaceuticals*, не относящегося к представленным рекомендациям. **Э.Майер** сообщает о получении персонального вознаграждения за проведение лекций и консультации от компаний *Actelion, Bayer* и *MSD* во время проведения исследования. **Ж.Симонно** сообщает о получении персонального комиссионного вознаграждения и нефинансовой поддержки от компаний *Actelion, Bayer* и *MSD*, не относящихся к представленным рекомендациям.

**Заявление о спонсорстве.** Международная ассоциация ХТЭ ЛГ (ICA) компенсировала транспортные расходы членам ее совета **М.Делькруа, Э.Фадель, Д.Дженкинс, Н.Х.Ким, И.Ланг, М.Мадани, Э.Майер, Х.Мацубара, Д.Пенке-Забя и Ж.Симонно**. **М.Умбер** получал финансирование в рамках программы *Investissement d'Avenir programme* Французского национального агентства по научным исследованиям по гранту № ANR-18-RHUS-0006 (DESTINATION 2024). Европейское респираторное общество поддержало проект грантом № TF 2018-04. Сведения о финансировании в рамках подготовки настоящей статьи были переданы в реестр финансирования *Crossref Funder Registry*.

**Благодарности.** Благодарим **Thomy Tonia**, старшего методолога ERS, за обзор методологии, и **Valérie Vaccaro**, руководителя проекта ERS по научной деятельности, за организацию заседаний рабочей группы. Выражаем благодарность **Patrick Corkery** из Ирландского отделения Ассоциации легочной гипертензии и **Gergely Meszaros** из Европейского отделения Ассоциации легочной гипертензии, которые предоставили информацию о взглядах и предпочтениях пациентов в ходе телеконференций, личных встреч и в письменной форме. Г-н **P.Corkery** и г-н **G.Meszaros** внесли свой вклад в формулировку и приоритезацию ключевых вопросов, выявление аспектов, важных для пациентов, и в рецензировании окончательной рукописи. **Patrick Corkery** перенес легочную тромбэндартерэктомию в Королевской больнице Папворта в январе 2016 г., выздоровел и переплыл Ла-Манш в сентябре 2017 г.

#### @ERS publications

Доклад ERS по хронической тромбоэмболической легочной гипертензии включает в себя обзор литературы и современной практики установления диагноза и ведения больных хронической тромбоэмболической легочной гипертензией <https://bit.ly/34dljot>

Получено: 17.07.20. Принято к публикации: 05.11.20.

Авторское право ©ERS, 2021 г.

По вопросам прав и разрешения на воспроизведение пишите по адресу: [permissions@ersnet.org](mailto:permissions@ersnet.org)

**Заявление об отказе от ответственности.** Этот переведенный материал не проверялся перед выпуском, поэтому Европейское респираторное общество не несет ответственности за любые ошибки, упущения или неточности, а также за любые последствия, возникающие в связи с этим в содержании. Воспроизведено с разрешения ©ERS, 2021. *European Respiratory Journal*. 2021; 57: 2002828. DOI: 10.1183/13993003.02828-2020.

Перевод с английского под редакцией Чашниковой Е.П.

Для цитирования: Делькруа М., Торбицки А., Гопалан Д. и др. Доклад ERS по хронической тромбоэмболической легочной гипертензии: Пер. с англ. под ред. Е.П.Чашниковой. *Пульмонология*. 2022; 32 (1): 13–52. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-1-13-52

## ERS statement on chronic thromboembolic pulmonary hypertension\*

**Marion Delcroix**<sup>1, 2, 29a</sup> , **Adam Torbicki**<sup>3, 27b</sup>, **Deepa Gopalan**<sup>4, 27</sup>, **Olivier Sitbon**<sup>5, 27c</sup>, **Frederikus A. Klok**<sup>6, 27d</sup>, **Irene Lang**<sup>7, 27</sup>, **David Jenkins**<sup>8, 27</sup>, **Nick H. Kim**<sup>9, 27</sup>, **Marc Humbert**<sup>5, 27e</sup>, **Xavier Jais**<sup>5, 27</sup>, **Anton Vonk Noordegraaf**<sup>10, 27f</sup>, **Joanna Pepke-Zaba**<sup>8, 27</sup>, **Philippe Brénot**<sup>11</sup>, **Peter Dorfmüller**<sup>12–14</sup>, **Elie Fadel**<sup>15</sup>, **Hossein-Ardeschir Ghofrani**<sup>12–14g</sup>, **Marius M. Hoeper**<sup>5 15h</sup>, **Pavel Jansa**<sup>16</sup>, **Michael Madani**<sup>17</sup>, **Hiromi Matsubara**<sup>18i</sup>, **Takeshi Ogo**<sup>19</sup>, **Ekkehard Grunig**<sup>20</sup>, **Andrea D'Armini**<sup>21</sup>, **Nazzareno Galie**<sup>22</sup>, **Bernhard Meyer**<sup>23</sup>, **Patrick Corkery**<sup>24, 30</sup>, **Gergely Meszaros**<sup>25, 30</sup>, **Eckhard Mayer**<sup>26, 28, 29</sup>, **Gérald Simonneau**<sup>5, 28, 29</sup>

 **Marion Delcroix**, Dept of Respiratory Diseases, University Hospitals of Leuven: Herestraat 49, 3000 Leuven, Belgium; e-mail: [marion.delcroix@uzleuven.be](mailto:marion.delcroix@uzleuven.be)

<sup>1\*\*</sup> Clinical Dept of Respiratory Diseases, Pulmonary Hypertension Center, UZ Leuven, Leuven, Belgium

<sup>2\*\*</sup> BREATHE, Dept CHROMETA, KU Leuven, Leuven, Belgium

- 3\*\* Dept of Pulmonary Circulation, Thrombo-embolic Diseases and Cardiology, Center of Postgraduate Medical Education, ECZ-Ottock, Ottock, Poland
- 4\*\* Dept of Radiology, Imperial College Hospitals NHS Trusts, London, UK
- 5\*\* Université Paris-Saclay; Inserm UMR\_S 999, Service de Pneumologie, Hôpital Bicêtre (AP-HP), Le Kremlin-Bicêtre, France
- 6 Dept of Medicine – Thrombosis and Hemostasis, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands
- 7 Medical University of Vienna, Vienna, Austria
- 8\*\* Royal Papworth Hospital, Cambridge University Hospital, Cambridge, UK
- 9 Division of Pulmonary, Critical Care, and Sleep Medicine, University of California San Diego, La Jolla, CA, USA
- 10\*\* Dept of Pulmonary Medicine, Amsterdam UMC, Vrije Universiteit Amsterdam, Amsterdam Cardiovascular Sciences, Amsterdam, The Netherlands
- 11 Marie Lannelongue Hospital, Paris-South University, Le Plessis Robinson, France
- 12\*\* University of Giessen and Marburg Lung Center, German Center of Lung Research (DZL), Giessen, Germany
- 13\*\* Dept of Medicine, Imperial College London, London, UK
- 14\*\* Dept of Pneumology, Kerckhoff-Clinic Bad Nauheim, Bad Nauheim, Germany
- 15\*\* Hannover Medical School, Hannover, Germany
- 16\*\* 2<sup>nd</sup> Department of Medicine, Dept of Cardiovascular Medicine, First Faculty of Medicine, Charles University and General University Hospital in Prague, Prague, Czech Republic
- 17 Sulpizio Cardiovascular Centre, University of California, San Diego, CA, USA
- 18 National Hospital Organization Okayama Medical Center, Okayama, Japan
- 19 National Cerebral and Cardiovascular Centre, Osaka, Japan
- 20 Thoraxklinik Heidelberg at Heidelberg University Hospital, Heidelberg, Germany
- 21 Unit of Cardiac Surgery, Intrathoracic Transplantation and Pulmonary Hypertension, University of Pavia School of Medicine, Foundation I.R.C.C.S. Policlinico San Matteo, Pavia, Italy
- 22\*\* University of Bologna, Bologna, Italy
- 23\*\* Institute for Diagnostic and Interventional Radiology, Hannover Medical School, Hannover, Germany
- 24\*\* PHA Ireland, Dublin, Ireland
- 25\*\* PHA Europe, Hungary
- 26 Dept of Thoracic Surgery, Kerckhoff Clinic Bad Nauheim, Bad Nauheim, Germany
- 27 Section editors
- 28 Equal contribution
- 29 Co-chair
- 30 Patient representative

## Abstract

Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) is a rare complication of acute pulmonary embolism, either symptomatic or not. The occlusion of proximal pulmonary arteries by fibrotic intravascular material, in combination with a secondary microvasculopathy of vessels < 500 µm, leads to increased pulmonary vascular resistance and progressive right heart failure. The mechanism responsible for the transformation of red clots into fibrotic material remnants has not yet been elucidated. In patients with pulmonary hypertension, the diagnosis is suspected when a ventilation/perfusion lung scan shows mismatched perfusion defects, and confirmed by right heart catheterisation and vascular imaging. Today, in addition to lifelong anticoagulation, treatment modalities include surgery, angioplasty and medical treatment according to the localisation and characteristics of the lesions. This statement outlines a review of the literature and current practice concerning diagnosis and management of CTEPH. It covers the definitions, diagnosis, epidemiology, follow-up after acute pulmonary embolism, pathophysiology, treatment by pulmonary endarterectomy, balloon pulmonary angioplasty, drugs and their combination, rehabilitation and new lines of research in CTEPH. It represents the first collaboration of the European Respiratory Society, the International CTEPH Association and the European Reference Network-Lung in the pulmonary hypertension domain. The statement summarises current knowledge, but does not make formal recommendations for clinical practice.

**Conflict of interest.** *M. Delcroix* reports grants and other (investigator, speaker and consultant fees received by the institution) from *Actelion/J&J*, other (investigator, speaker and consultant fees received by the institution) from *Bayer*, other (speaker and consultant fees received by the institution) from

\* This ERS statement was endorsed by the ERS Executive Committee on 19 November 2020, by ERN-LUNG on 30 November 2020 and by the International CTEPH Association (ICA) on 07 December 2020.

<sup>a</sup> ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8394-9809>

<sup>b</sup> ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3475-8832>

<sup>c</sup> ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1942-1951>

<sup>d</sup> ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9961-0754>

<sup>e</sup> ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0703-2892>

<sup>f</sup> ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4057-758X>

<sup>g</sup> ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2029-4419>

<sup>h</sup> ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9086-2293>

<sup>i</sup> ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3417-7651>

\*\* The institutions and patient representatives associated with affiliation numbers 1–5, 8, 10, 12–16 and 22–25 are part of the European Reference Network for rare lung diseases (ERN-Lung).

This article has supplementary material available from [erj.ersjournals.com](http://erj.ersjournals.com)

MSD, other (investigator fees received by the institution) from *Reata*, other (investigator and consultant fees received by the institution) from *Bellarophon*, other (consultant fees received by the institution) from *Acceleron*, outside the submitted work. **A.Torbicki** reports grants and personal fees for lectures and consultancy from *Actelion/Janssen*, *Bayer* and *MSD*, personal fees for lectures from *AOP*, personal fees for lectures and consultancy from *Pfizer*, outside the submitted work. **D.Gopalan** reports other (speaker fees) from *Actelion/J&J*, other (consultancy work and speaker fees) from *Bayer*, outside the submitted work. **O.Sitbon** reports grants, personal fees and non-financial support from *Actelion Pharmaceuticals* and *MSD*, grants from *GlaxoSmithKline*, personal fees from *Bayer*, *Acceleron Pharmaceuticals*, *Gossamer Bio* and *Ferrer*, outside the submitted work. **F.A.Klok** reports research grants from *Bayer*, *Bristol-Myers Squibb*, *Boehringer Ingelheim*, *Daiichi-Sankyo*, *MSD* and *Actelion*, the *Dutch Heart Foundation* and the *Dutch Thrombosis association*, outside the submitted work. **I.Lang** reports grants and personal fees from *Actelion-Janssen* and *AOP Orphan Pharma*, personal fees from *Medtronic*, *Ferrer* and *United Therapeutics*, outside the submitted work. **D.Jenkins** reports grants from *Bayer*, personal fees for advisory board work from *Actelion*, outside the submitted work. **N.H.Kim** reports personal fees for consultancy from *Actelion*, *Bayer* and *Merck*, outside the submitted work. **M.Humbert** reports grants and personal fees from *Actelion* and *Bayer*, personal fees from *Acceleron*, *GSK*, *Merck*, *Novartis*, *AstraZeneca* and *Sanofi*, outside the submitted work. **X.Jais** reports personal fees and non-financial support from *Actelion* and *MSD*, grants from *Bayer*, outside the submitted work. **A.Vonk Noordegraaf** is supported by the Netherlands CardioVascular Research Initiative (CVON-2012-08 PHAEDRA, CVON-2017-10 DOLPHIN-GENESIS) and the Netherlands Organization for Scientific Research (NWO-VICI: 918.16.610), has received speakers' money from *Johnson & Johnson* and *Ferrer* in the past 3 years, and served as a member of the scientific advisory board of *Morphogen-XI*. **J.Pepke-Zaba** has received speaker fees and honoraria for consultations from *Actelion*, *Merck* and *Bayer*, and her institution received research and educational grants from *Actelion* and *Merck*. **P.Brénat** has nothing to disclose. **P.Dorfmüller** has nothing to disclose. **E.Fadel** has nothing to disclose. **H-A.Ghofrani** reports personal fees and other (consultancy fees) from *Actelion*, *Bayer AG*, *GlaxoSmithKline*, *Novartis* and *Pfizer*, other (consultancy fees) from *Bellarophon Pulse Technologies* and *MSD*, grants from *Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)*, during the conduct of the study. **M.M.Hoeper** reports personal fees for consultancy and lectures from *Bayer AG*, *MSD*, *Actelion*, *Jansen*, *Acceleron* and *Pfizer*, during the conduct of the study. **P.Jansa** reports other (investigator) from *Actelion*, personal fees and other (investigator) from *Bayer Pharma AG* and *Reata Pharmaceuticals*, personal fees from *AOP* and *MSD*, outside the submitted work. **M.Madani** reports personal fees for consultancy from *Actelion* and *Wexler Surgical*, outside the submitted work. **H.Matsubara** reports personal fees from *Actelion Pharmaceuticals Japan*, Ltd, *AOP Orphan Pharmaceuticals AG*, *Bayer Yakuhin*, Ltd, *Pfizer Japan*, Inc., *Nippon Shinyaku*, Co., Ltd, *Kaneka Medix Corporation*, *GlaxoSmithKline Pharmaceuticals*, Ltd and *United Therapeutics Corporation*, outside the submitted work. **T.Ogo** has nothing to disclose. **E.Grünig** reports fees for lectures and/or consultations from *Actelion*, *Bayer AG*, *GSK*, *MSD*, *United Therapeutics* and *Pfizer*, outside the submitted work. **A.D'Armini** reports personal fees from *Actelion Pharmaceuticals*, *Bayer AG* and *Merck Sharp & Dohme*, outside the submitted work. **N.Galie** reports grants and personal fees from *Actelion* and *Janssen*, personal fees from *Pfizer* and *Ferrer*, outside the submitted work. **B.Meyer** reports personal fees for lectures from *Bayer AG*, outside the submitted work. **P.Corkery** has nothing to disclose. **G.Meszáros** reports personal fees from *Actelion Pharmaceuticals*, outside the submitted work. **E.Mayer** reports personal fees for lectures and consultancy from *Actelion*, *Bayer* and *MSD*, during the conduct of the study. **G.Simonneau** reports personal fees and non-financial support from *Actelion*, *Bayer* and *MSD*, outside the submitted work.

**Support statement.** Travel support was provided by the International CTEPH Association (ICA) for its board members: *M.Delcroix*, *E.Fadel*, *D.Jenkins*, *N.Kim*, *I.Lang*, *M.Madani*, *E.Mayer*, *H.Matsubara*, *J.Pepke-Zaba*, and *G.Simonneau*. *M.Humbert* is supported by the Investissement d'Avenir programme managed by the French National Research Agency under the grant contract ANR-18-RHUS-0006 (DESTINATION 2024). The project was supported by European Respiratory Society grant TF 2018-04. Funding information for this article has been deposited with the Crossref Funder Registry.

**Acknowledgements.** We thank *Thomy Tonia*, ERS Senior Methodologist, for her methodological overview and *Valérie Vaccaro*, ERS Scientific Activities Project Lead, for organising the task force meetings. With thanks to *Patrick Corkery*, PHA Ireland and *Gergely Meszáros*, PHA Europe, who provided input on patient views and preferences via teleconferences, attendance at face to face meetings, and in writing. *Mr Corkery* and *Mr Meszáros* contributed to formulating and prioritising the key questions, identifying aspects important to patients, and in reviewing the final manuscript. *Patrick Corkery* underwent PEA surgery in Royal Papworth Hospital in January 2016, recovered and swam the English Channel in September 2017.

#### @ERS publications

The ERS statement on chronic thromboembolic pulmonary hypertension outlines a review of the literature and current practice concerning diagnosis and management of CTEPH <https://bit.ly/34dljot>

Received: July 17, 2020. Accepted: November 05, 2020

Copyright ©ERS 2021. For reproduction rights and permissions contact [permissions@ersnet.org](mailto:permissions@ersnet.org)

**Disclaimer Acknowledgement.** This translated material has not been reviewed prior to release; therefore the European Respiratory Society may not be responsible for any errors, omissions or inaccuracies, or for any consequences arising there from, in the content. Reproduced with permission of the ©ERS 2021. *European Respiratory Journal*. 2021; 57: 2002828. DOI: 10.1183/13993003.02828-2020.

Translation from English, edited by E.P.Chashnikova

For citation: Delcroix M., Torbicki A., Gopalan D. et al. ERS statement on chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.* 2021; 57: 2002828. DOI: 10.1183/13993003.02828-2020.

## Рассматриваемые вопросы

С момента публикации в 2015 г. Европейским кардиологическим обществом (*European Society of Cardiology – ESC*) и Европейским респираторным обществом (*European Respiratory Society – ERS*) рекомендаций по диагностике и лечению легочной гипертензии (ЛГ) [1] произошел существенный прогресс в понимании, диагностике и лечении хронической тромбоэмболической (ХТЭ) ЛГ. Поэтому ERS опубликован доклад о последних достижениях в этой области. Специалистами мультидисциплинарной рабочей группы членов ERS, Международной ассоциации хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (*International Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension Association – ICA*) и Европейской сети

медицинских учреждений по редким заболеваниям легких (*European Reference Networks – ERN*), в которую были включены эксперты в области пульмонологии, кардиологии, кардиоторакальной хирургии, лучевой диагностики и патологии, а также представители пациентов, представлены ключевые вопросы по ведению больных ХТЭ ЛГ и ответы на них. Рабочей группой сформулировано четкое определение, рассмотрены различные методики визуализации, эпидемиология, результаты наблюдения больных после острой тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), микроваскулопатии, показания к легочной тромбэндартерэктомии (ЛТЭЭ), баллонной ангиопластике легочной артерии (БАП ЛА), медикаментозная терапия и мульти-модальная стратегия лечения, представлены предметы будущих исследований и расставлены приоритеты.

## Методы

Председатели рабочей группы вместе с членами совета ISA составили список из 11 тем, которые они посчитали важными и значимыми для диагностики и лечения ХТЭ ЛГ. Члены рабочей группы (27 экспертов и 2 представителя пациентов) были распределены в подгруппы по этим темам (дополнительная табл. S1, <https://erj.ersjournals.com>). Представители каждой из подгрупп выбрали 3 или 4 ключевых вопроса. Выбранные вопросы рассматривались и согласовывались на первой личной встрече в марте 2019 г.; затем были подготовлены отдельные подразделы доклада, которые были представлены и обсуждались на второй личной встрече во время конгресса ERS в Мадриде (сентябрь 2019 г.) и в феврале 2020 г. пересматривались до достижения полного согласия. Итоговый текст доклада (март 2020 г.) внимательно изучен и одобрен всеми соавторами. После утверждения (апрель-май 2020 г.) Комитетом по рекомендациям ERS рукопись была доработана и отправлена в Европейский респираторный журнал (*European Respiratory Journal*). Доклад представлен на виртуальном международном конгрессе ERS в сентябре 2020 г.

Настоящий доклад ERS составлен на базе имеющихся доказательств, обнаруженных в опубликованной литературе, с учетом клинического опыта членов рабочей группы и результатов обсуждений на личных встречах. Члены рабочей группы ознакомились с текущими данными и новыми научными достижениями в соответствующих индивидуальных исследованиях и обзорах по результатам систематического поиска в MedLine (через PubMed) и Embase (через Ovid), выполненного несколькими членами в основном без ограничений по датам. Последний поиск проводился в феврале 2020 г. Членами рабочей группы также отслежено цитирование актуальных работ после этой даты и до представления результатов работы комитету ERS в апреле 2020 г. Поиск проводился в литературе на английском языке без ограничений по дате и с использованием термина *chronic thromboembolic pulmonary hypertension* (ХТЭ ЛГ) и ключевых слов для каждого раздела (дополнительная табл. S2). Также выполнен ручной поиск статей, упомянутых в списках литературы.

## Резюме тезисов

### 1. Определения

1.1. У всех пациентов, симптомы у которых можно связать с посттромботическими отложениями на стенках легочных артерий, следует подозревать хроническое тромбоэмболическое заболевание легких (ХТЭ ЛГ) с ЛГ или без таковой. У пациентов с ЛГ предпочтителен термин ХТЭ ЛГ.

1.2. В определении ХТЭ ЛГ следует учитывать результаты кардиопульмональных нагрузочных тестов (КПНТ) и катетеризации правых отделов сердца (КПОС) с физической нагрузкой (ФН), поскольку при этих обследованиях выявляется основная причина ограниченной переносимости ФН у больных с сопут-

ствующими заболеваниями или без ЛГ в состоянии покоя.

1.3. У многих больных ХТЭ ЛГ можно вернуть к норме среднее давление в легочной артерии (ДЛА<sub>ср.</sub>) в покое путем хирургического вмешательства или с помощью мультимодальной стратегии лечения. Это позволяет вернуть пациентам хорошее самочувствие, но вряд ли нормализует состояние всех легочных сосудов.

## 2. Диагностика

2.1. Вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия (ВПСГ) легких остается наиболее эффективным инструментом скрининга для исключения ХТЭ ЛГ. В комбинации с однофотонной эмиссионной компьютерной томографией (ОФЭКТ) ВПСГ превосходит планарную визуализацию и считается методикой выбора. Врачам, незнакомым с трехмерной анатомией, может быть сложно перейти с планарной визуализации на ОФЭКТ. С целью наиболее точной диагностики они могут репроецировать двухмерные планарные изображения из ОФЭКТ.

2.2. Альтернативные перфузионные методики, такие как двуэнергетическая компьютерная томография (ДЭКТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) (МРТ-перфузия), обладают многими теоретическими преимуществами над ВПСГ, однако эти технологии являются более сложными и дорогостоящими, доступны не во всех клиниках и не валидированы при многоцентровых исследованиях. Поэтому на данный момент они не заменяют ВПСГ в клинической практике.

2.3. Для диагностики проксимальной ХТЭ ЛГ подходит высококачественная компьютерно-томографическая (КТ) ангиопульмонография (АПГ), но отрицательный результат даже высококачественной КТ АПГ не исключает ХТЭ ЛГ, поскольку патология дистальных сегментов при использовании этого метода может не выявляться.

2.4. При использовании конусно-лучевой КТ (КЛКТ) и КТ с широкой областью сканирования (томографы с 320 рядами детекторов) могут более точно визуализироваться субсегментарные сосуды. Эти методики используются для навигации в ходе БАП ЛА. Однако технологии не могут быть рекомендованы для рутинного клинического использования, пока их польза не будет валидирована по результатам проспективных исследований.

2.5. МРТ еще не полностью интегрирована в диагностический алгоритм ХТЭ ЛГ, поскольку порядок ее использования сильно зависит от местной практики и применяется в рутинном порядке только в нескольких крупных учреждениях, где накоплен соответствующий опыт.

## 3. Эпидемиология

3.1. ХТЭ ЛГ — это редкое и не всегда диагностируемое осложнение ТЭЛА, которое врач при первом обращении пациента может ошибочно принять за острую ТЭЛА.

3.2. После острой ТЭЛА часто развиваются стойкие дефекты перфузии, но их клиническая значимость сильно различается — от полностью бессимптомных нарушений до подтвержденной ХТЭ ЛГ.

3.3. Из-за отсутствия данных о естественном течении заболевания отсутствуют доказательства того, что ХТЭ ЗЛ без ЛГ является ранней стадией ХТЭ ЛГ.

3.4. По результатам поиска в опубликованной литературе не показаны какие-либо различия в заболеваемости ХТЭ ЛГ в популяции больных с венозными тромбозомболическими осложнениями, получающих антагонист витамина К (АВК) и новые пероральные антикоагулянты, не являющиеся АВК (НОАК), но тщательные исследования этого вопроса не проводились.

3.5. Скрининг на ХТЭ ЛГ может быть эффективным у бессимптомных пациентов с определенными факторами риска, но это предположение не подтверждается никакими данными.

#### 4. Наблюдение после острой тромбоземболии легочной артерии

4.1. Ранняя диагностика ХТЭ ЛГ может повлиять на исходы лечения пациента. Ранняя диагностика возможна у пациентов при острой ТЭЛА и факторах риска ХТЭ ЛГ или результатах лучевой диагностики, позволяющих предположить ХТЭ ЛГ.

4.2. Пациентов с риском ХТЭ ЛГ можно идентифицировать путем точной оценки изображений, полученных методом КТ АПГ для диагностики ТЭЛА, индивидуальных факторов риска ХТЭ ЛГ и симптомов функциональных ограничений и / или правожелудочковой недостаточности на фоне ТЭЛА.

4.3. При обследовании пациентов с подозрением на ХТЭ ЛГ методом выбора считается эхокардиография (ЭхоКГ). Для исключения ХТЭ ЛГ и / или установления альтернативного диагноза можно использовать и другие тесты, такие как критерии исключения ХТЭ ЛГ Лейденского медицинского университета, ВПСГ или КПНТ.

4.4. Оптимальное время для диагностики ХТЭ ЛГ у пациентов с ТЭЛА — это плановое контрольное посещение через 3 мес., но у пациентов с выраженными симптомами или ухудшением состояния обследование может потребоваться раньше.

#### 5. Патофизиология

5.1. Имеющиеся данные позволяют предположить, что при ХТЭ ЛГ возможны поражения сосудов 2 типов — проксимальная фиброзная обструкция крупных эластичных легочных артерий и вторичная микроваскулопатия легочных сосудов диаметром < 500 мкм.

5.2. По данным КТ АПГ различаются легочное и бронхиальное кровообращение на морфологическом уровне, в то время как МРТ позволяет визуализировать анатомию и провести полуколичественный анализ степени бронхолегочного шунтирования. Количественно оценить микроваскулопатию не позволяет ни один из этих методов.

5.3. Правый желудочек адаптируется к ХТЭ ЛГ хуже, чем к идиопатической легочной артериальной гипертензии (ЛАГ), но в значительной степени восстанавливается после успешной ЛТЭЭ.

#### 6. Легочная тромбэндартерэктомия

6.1. Требования к центру проведения ЛТЭЭ основаны только на мнении экспертов. Предложены следующие критерии: ≥ 50 случаев в год и хирург с надлежащей квалификацией.

6.2. С анатомической точки зрения между БАП ЛА и ЛТЭЭ много общего, но хирургическое лечение сегментарного и субсегментарного заболевания рекомендуется проводить в специализированных центрах с большим объемом операций.

6.3. Успешный исход ЛТЭЭ зависит от многих факторов и предполагает большую летальность < 5 %, выживаемость 90 % через 3 года, улучшение функционального класса (ФК) и качества жизни.

6.4. Остаточная ЛГ после ЛТЭЭ встречается примерно в 50 % случаев. Это осложнение лечится с помощью недавно появившихся лекарственных препаратов или БАП ЛА. Имеются некоторые доказательства в пользу этой терапии у симптоматических пациентов с ДЛА<sub>ср.</sub> > 30 мм рт. ст. после ЛТЭЭ.

#### 7. Баллонная ангиопластика легочной артерии

7.1. Неоперабельные пациенты с ХТЭ ЛГ могут получить пользу от БАП ЛА. Оптимальное лечение ХТЭ ЛГ должно быть выбрано мультидисциплинарной командой путем определения соотношения риск / польза ЛТЭЭ, медикаментозной терапии и БАП ЛА.

7.2. Имеются данные по долгосрочным результатам БАП ЛА до 8 лет после вмешательства. Безопасность и эффективность БАП ЛА коррелируют с опытом центра в проведении этой процедуры.

7.3. Вероятной причиной повреждения легких любой степени тяжести после БАП ЛА является повреждение сосудов, а не реперфузионный отек легких.

7.4. Как и в случае с ЛТЭЭ, успех БАП ЛА определяется надлежащим обучением хирургов в центре, в котором такие операции выполняются с высокой частотой.

#### 8. Медикаментозная терапия

8.1. Согласно действующим рекомендациям, пациенты с ХТЭ ЛГ должны получать пожизненную антикоагулянтную терапию. Преимущественно применяются АВК, но все чаще используются НОАК; опасений по их безопасности по настоящий момент не возникло. НОАК противопоказаны при антифосфолипидном синдроме.

8.2. Риоцигуат (пероральный стимулятор гуанилатциклазы) и трепростинил (аналог простагличина для подкожного применения) одобрены для пациентов с неоперабельной ХТЭ ЛГ или персистирующей / рецидивирующей ЛГ после ЛТЭЭ. При ХТЭ ЛГ также применяются другие ЛАГ-специфические

препараты, но вне утвержденных показаний к применению.

8.3. Комбинированная пероральная терапия — обычная практика у больных ХТЭ ЛГ с тяжелыми гемодинамическими нарушениями.

8.4. После успешного выполнения БАП ЛА и / или ЛТЭЭ обычно оценивается возможность прекращения ЛАГ-специфической терапии.

## 9. Мультиmodalная стратегия лечения

9.1. Единое мнение по критериям отбора пациентов для мультиmodalной терапии отсутствует. Критерии зависят от опыта и суждений специалистов центра лечения ХТЭ ЛГ. Решение о применении мультиmodalной стратегии лечения в экспертных центрах принимает мультидисциплинарная команда.

9.2. Отсутствуют убедительные доказательства полезности фармакологического лечения перед операцией у пациентов с операбельной ХТЭ ЛГ. Тем не менее в экспертных центрах иногда у отдельных пациентов из группы высокого риска (с высоким предоперационным легочным сосудистым сопротивлением — ЛСС) по решению мультидисциплинарной команды применяется переходная ЛАГ-специфическая терапия.

9.3. Необходимо изучить роль БАП ЛА в качестве переходной терапии перед ЛТЭЭ у пациентов со смешанными доступными и недоступными для хирургического вмешательства поражениями. Потенциальную пользу гибридных процедур — сочетания ЛТЭЭ и БАП ЛА — у таких пациентов еще предстоит подтвердить по результатам клинических исследований. Недостаточно также доказательств пользы БАП ЛА в качестве процедуры спасения при ранней неэффективности ЛТЭЭ. У пациентов с персистирующей симптоматической ЛГ после ЛТЭЭ обычно проводится дополнительная БАП ЛА, чаще всего — в сочетании с ЛАГ-специфической медикаментозной терапией.

9.4. Большинство членов рабочей группы перед БАП ЛА для повышения безопасности вмешательства проводится ЛАГ-специфическая терапия, хотя никаких клинических исследований, по данным которых было бы показано снижение частоты осложнений БАП ЛА при использовании этого подхода, не обнаружено. По некоторым данным, при комбинации ЛАГ-специфической терапии и БАП ЛА отмечаются лучшие результаты, чем только при медикаментозной терапии.

## 10. Реабилитация

10.1. Хотя характер упражнений при ХТЭ ЛГ несколько отличается от такового при ЛАГ, есть основания полагать, что положительные эффекты реабилитации при этих патологиях сходны.

10.2. Реабилитация пациентов с неоперабельной ХТЭ ЛГ представляется эффективной и безопасной.

10.3. По данным большинства опорных исследований реабилитации при ХТЭ ЛГ и ЛАГ, пациенты проходили практическое обучение в специализиро-

ванных учреждениях третичного уровня. По данным небольших нерандомизированных исследований показано, что реабилитация на дому также может быть эффективной и безопасной.

10.4. Стандартом лечения больных ХТЭ ЛГ после ЛТЭЭ или БАП ЛА можно считать тщательно контролируемую программу реабилитации низкой интенсивности.

## 11. Глобальные направления исследований

11.1. Для новых генетических открытий и прогресса фундаментальной науки необходимо наладить международное сотрудничество через биобанкинг, чтобы исследователи могли получить доступ к данным большого числа пациентов. Интеграция клинических и омыных показателей позволит выявить клинически ценные диагностические сигнатуры и пути для разработки новых вмешательств.

11.2. Существует потребность в изучении особенностей ХТЭ ЛГ у детей с помощью проспективного глобального реестра.

Все члены рабочей группы раскрыли свои конфликты интересов до начала проекта и при подаче рукописи на публикацию.

## 1. Определения

**1.1. Текущее определение: есть ли необходимость в его изменении с учетом новых методов диагностики и предлагаемого снижения порога среднего давления в легочной артерии для установления диагноза легочная гипертензия? К какой категории лучше отнести симптоматических пациентов с посттромботическими отложениями, но без легочной гипертензии в покое?**

В настоящее время при симптоматической хронической тромбоэмболической окклюзии легочных артерий в зависимости от наличия или отсутствия ЛГ в покое используются 2 термина — ХТЭ ЛГ и хроническое тромбоэмболическое заболевание (ХТЭЗ).

В определении, приведенном в рекомендациях по диагностике и лечению легочной гипертензии ESC / ERS (2015) [1], говорится, что диагноз ХТЭ ЛГ основывается на результатах обследования после  $\geq 3$  мес. эффективной антикоагулянтной терапии, которая позволяет отличить эту патологию от подострой ТЭЛА. Критерии установления диагноза: ДЛА<sub>ср.</sub>  $\geq 25$  мм рт. ст. при давлении заклинивания в легочной артерии (ДЗЛА)  $\leq 15$  мм рт. ст., дефекты перфузии на снимках легких без соответствующих дефектов вентиляции и специфические диагностические признаки ХТЭ ЛГ по данным мультidetекторной КТ АПГ, МРТ или обычной легочной ангиографии, такие как кольцевидные стенозы, линейные и сетчатые дефекты наполнения, хронические полные окклюзии (мешкообразные или клиновидные поражения).

Позже по данным когортных исследований показано, что у симптоматических пациентов с ограниченной переносимостью ФН наблюдались такие же обструктивные поражения, что и при ХТЭ ЛГ, но без ЛГ

в состоянии покоя [2, 3]. Им может быть полезно то же лечение, включая пожизненную антикоагулянтную терапию, ЛТЭЭ и БАП ЛА. Предложенный авторами отчета термин «хроническое тромбоэмболическое заболевание» — расплывчатый, поскольку не указывает явно на легочные сосуды.

Единственная разница между ХТЭ ЛГ и ХТЭЗ — это наличие или отсутствие ЛГ в состоянии покоя. На основании научных доказательств предложено при определении ЛГ снизить пороговое значение ДЛА<sub>ср.</sub> с 25 до 21 мм рт. ст., а в определении прекапиллярной ЛГ снизить пороговое значение ЛСС с 3 до 2 единиц Вуда [4]. Если эти сниженные пороги будут приняты в разрабатываемых рекомендациях, то, возможно, вместо диагноза ХТЭЗ будут ставиться диагноз ХТЭ ЛГ [2, 5–9] (дополнительная табл. S3).

Для решения этой терминологической дилеммы проведен опрос членов рабочей группы. После сопоставления всех предложенных названий общей нозологии и ее вариантов с ЛГ или без таковой проведено голосование в три раунда до достижения консенсуса. Для всех пациентов с симптомами, у которых после  $\geq 3$  мес. эффективной антикоагуляции наблюдаются дефекты перфузии без соответствующих дефектов вентиляции на ВПСГ и специфические признаки организованных фиброзных сгустков при КТ АПГ, МРТ или обычной киноангиографии легких, например, кольцевидные стенозы, линейные и сетчатые дефекты наполнения, хронические общие окклюзии (мешкообразные или клиновидные поражения), специалистами рабочей группы выбран общий термин — ХТЭ ЗЛ. При любом из предлагаемых определений этот термин охватывает и некоторые случаи без ЛГ в покое. Для остальных случаев сохранен термин ХТЭ ЛГ. ЛГ в состоянии покоя у таких пациентов может быть следствием не только обструкции проксимальных сосудов организованными тромбами, но и вторичной микроваскулопатии и основного заболевания легких или левых отделов сердца.

### **1.2. Следует ли включать в определение кардиопульмональные нагрузочные тесты и катетеризацию правых отделов сердца с физической нагрузкой и с какими пороговыми значениями?**

Поскольку симптомы ХТЭ ЛГ появляются во время физических упражнений, тесты, проводимые в покое, включая КПОС, могут быть недостаточно чувствительными. Недавно сформулированные долгожданные критерии ЛГ при ФН не оптимальны для выявления «хронической тромбоэмболической легочной гипертензии при физической нагрузке», поскольку при этом учитываются общее ЛСС (ДЛА<sub>ср.</sub> / сердечный выброс), а не ЛСС, пренебрегая изменениями ДЗЛА при ФН [10]. Однако надежное измерение ДЗЛА при максимальной ФН может быть затруднено из-за значительных колебаний внутригрудного давления в процессе дыхания. Большое внимание уделяется применению КПНТ, выполняемым не только с прогностическими целями, но и для дифференциальной диагностики одышки у лиц с подозрением на заболевание легочных сосудов [11–15].

Диагностические параметры пациентов-кандидатов на КПНТ отражают неэффективную вентиляцию и включают высокий угловой коэффициент вентиляционного эквивалента по углекислому газу (взаимосвязь минутной вентиляции и выработки углекислого газа) и низкое давление углекислого газа в конце выдоха, которое еще больше снижается при ФН [16]. Оба показателя выглядят многообещающими для дифференциальной диагностики симптоматических пациентов без ЛГ или только при легкой ее степени, у которых снимки могут указывать на ХТЭ ЗЛ. Кроме того, непонятно, можно ли диагностировать ХТЭ ЛГ по характерным внутрисосудистым изменениям на снимках у пациентов, у которых также повышено давление наполнения левого желудочка. Остается неясным, приведет ли устранение прекапиллярной обструкции к застою в легких или наоборот, улучшит кардиореспираторный резерв за счет восстановления кровотока через вентилируемые участки легких с недостаточной перфузией.

Благодаря новым инструментам визуализации и растущему опыту специалистов по лучевой диагностике в центрах по ХТЭ ЛГ выявляются пациенты с хронической тромбоэмболической обструкцией, которая с клинической точки зрения проявляется как острая ТЭЛА, или с давней прогрессирующей ограниченной переносимостью ФН. Согласно определению, диагноз ХТЭ ЛГ устанавливается после 3 мес. антикоагулянтной терапии. Это, безусловно, по-прежнему оправдано у гемодинамически стабильных пациентов и тех, чье состояние явно улучшилось во время начальной антикоагулянтной терапии. Тем не менее в отдельных тяжелых случаях со значимым вкладом однозначных хронических внутрисосудистых изменений опытной группой специалистов по ХТЭ ЛГ может быть установлен диагноз и назначено специфическое лечение ХТЭ ЛГ независимо от продолжительности антикоагулянтной терапии.

### **1.3. Можно ли вылечить хроническую тромбоэмболическую легочную гипертензию?**

Несмотря на оптимальное и очевидно успешное хирургическое, интервенционное и медикаментозное лечение, легочное кровообращение возвращается к норме не полностью, что можно установить по результатам ВПСГ во время дальнейшего наблюдения. Таким образом, терапия может помочь больным ХТЭ ЛГ чувствовать себя здоровыми, но вряд ли полностью вылечит все пораженные легочные сосуды — артерии, вены и системные коллатерали [17, 18]. Кроме того, возможность достижения нормальной продолжительности жизни после лечения несколько ограничена потенциальными осложнениями пожизненной антикоагулянтной терапии.

#### **Тезисы: определения**

1.1. У всех пациентов, симптомы у которых можно связать с посттромботическими отложениями на стенках легочных артерий, следует подозревать ХТЭ ЗЛ с ЛГ или без таковой. У пациентов с ЛГ предпочтительный термин — ХТЭ ЛГ.

1.2. В определении ХТЭ ЗЛ следует учитывать результаты КПНТ и КПОС с ФН, поскольку эти обследования помогают выявить основную причину ограниченной переносимости ФН у больных с сопутствующими заболеваниями или у лиц без ЛГ в состоянии покоя.

1.3. У многих больных ХТЭ ЛГ можно вернуть к норме показатель ДЛА<sub>ср.</sub> в покое путем хирургического вмешательства или с помощью мультимодальной стратегии лечения. Это позволяет вернуть пациентам хорошее самочувствие, но вряд ли нормализует состояние всех легочных сосудов.

#### **Предложения для будущих исследований определения хронической тромбоэмболической легочной гипертензии:**

- установить и валидировать пороговые значения результатов КПНТ и КПОС с ФН для определения ХТЭ ЗЛ;
- сформулировать определения ХТЭ ЛГ и ХТЭ ЗЛ у пациентов с сопутствующим существенным заболеванием правых отделов сердца и / или легких.

## **2. Диагностика**

У пациентов с ЛГ подозревается ХТЭ ЛГ, когда по данным ВПСГ выявляются дефекты перфузии без соответствующих дефектов вентиляции, которые подтверждаются при КПОС и визуализации легочных сосудов [1, 19, 20]. С учетом крупных достижений в области технологий визуализации специалистами рабочей группы обсуждались следующие аспекты.

### **2.1. Следует ли заменить вентиляционно-перфузионную сцинтиграфию однофотонной эмиссионной компьютерной томографией?**

ВПСГ неизменно признается наиболее эффективным инструментом скрининга в алгоритме диагностики ХТЭ ЛГ [1]. В клинической практике имеется тенденция к замене планарной ВПСГ методом ОФЭКТ. Хотя большинство систематических обзоров и мета-анализов, подтверждающих превосходство ОФЭКТ над планарной визуализацией, проводились по данным больных острой ТЭЛА [21–23], показана большая чувствительность ВПСГ методом ОФЭКТ по отношению к ХТЭ ЛГ [24]. При ВПСГ методом ОФЭКТ требуется меньшая доза изотопов для установления верного диагноза [22]. При добавлении к ВПСГ методом ОФЭКТ низкодозной КТ улучшается специфичность выявления сопутствующего заболевания паренхимы легких [25]. По данным количественной ОФЭКТ оценивается степень тяжести ХТЭ ЛГ [26]. По результатам обзора опубликованной литературы [23–28], а также клинической практики (дополнительная табл. S4), большинством членов рабочей группы методикой выбора признана ВПСГ методом ОФЭКТ с упрощенными дихотомическими критериями интерпретации снимков. Авторы признают, что переход от планарной визуализации к ОФЭКТ может быть непростым, особенно для клиницистов, не знакомых с трехмерной анатомией. Для сохранения точности диагностики они могут репроецировать двумерные плоские изображения из данных ОФЭКТ [27] (рис. 1).



Рис. 1. Вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия. А: I — передняя и задняя проекции перфузии, полученные с помощью планарной вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии; II — отдельные изображения перфузии правого легкого у женщины 60 лет с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией во фронтальной, аксиальной и сагиттальной проекциях, полученные при помощи однофотонной эмиссионной компьютерной томографии. Показаны двусторонние нарушения перфузии. В большей части левого легкого перфузия отсутствует. На снимках, полученных с помощью однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, нарушения перфузии в правом легком видны гораздо лучше, чем на планарных изображениях. В — планарные изображения той же пациентки, воспроизведенные по данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии: I — перфузия; II — вентиляция  
Примечание: <sup>99m</sup>Tc — технеций-99м; МАА — макроагрегированный альбумин; <sup>81m</sup>Kr — криптон-81м.

Figure 1. Ventilation/perfusion (V/Q) scan. A, I, Anterior and posterior views from a planar V/Q perfusion scan and II, selected coronal, axial and sagittal perfusion images of the right lung from the corresponding single photon emission computed tomography (SPECT) show bilateral perfusion defects in a 60-year-old female with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Most of the left lung is nonperfused. The perfusion defects in the right lung are much better delineated on the SPECT series compared to the planar images. B, Simulated planar images generated from the SPECT data in the same patient for I, perfusion and II, ventilation

Notes: <sup>99m</sup>Tc, technetium-99m; МАА, macroaggregated albumin; <sup>81m</sup>Kr, krypton-81m.

## 2.2. Являются ли двуэнергетическая компьютерная томография или магнитно-резонансная перфузионная ангиография практической альтернативой вентилационно-перфузионной сцинтиграфии в диагностике хронической тромбоэмболической легочной гипертензии?

За десятилетие, прошедшее с появления ДЭКТ, ее роль в диагностике ХТЭ ЛГ изменилась благодаря способности показывать артериальную перфузию паренхимы и измерять дилатационный резерв. Карты

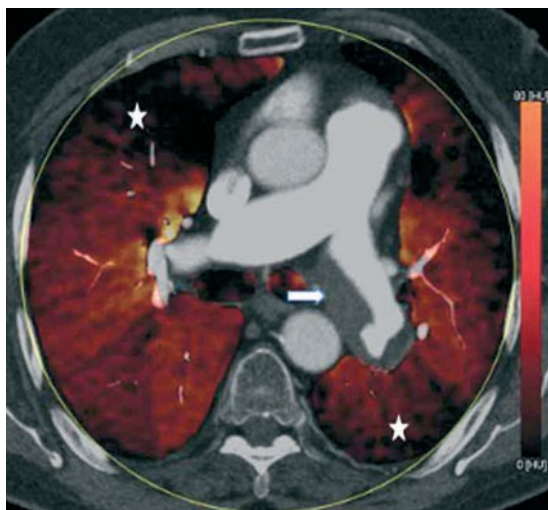


Рис. 2. Двуэнергетическая компьютерная томограмма в аксиальной проекции (мужчина 50 лет с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией). Визуализируется эксцентрический тромб (стрелка) в левой главной легочной артерии, простирающийся в нижнедолевую артерию, и соответствующий дефект перфузии в левой нижней доле (\*). Также следует обратить внимание на дефект перфузии в правом легком (\*)

Figure 2. Dual-energy computed tomography (DECT). Axial view of a DECT image from a 50-year-old male with chronic thromboembolic pulmonary hypertension demonstrates eccentric thrombus (arrow) in the left main pulmonary artery extending into the lower lobe artery with corresponding perfusion defect in the left lower lobe (\*). Also note the perfusion defect in the right lung (\*)

распределения йода при ДЭКТ визуализируют распределение йода в паренхиме и являются суррогатными маркерами перфузии тканей легких [29].

На ДЭКТ-сканах визуализируется картина ХТЭ ЛГ, которая в значительной степени отличается от таковой при ЛАГ [30] (рис. 2). При ДЭКТ дифференцируется острая ТЭЛА и ХТЭ ЛГ по величине ослабления излучения эмболом [31]. Кроме того, с помощью ДЭКТ возможно обнаружить дистальную ХТЭ ЛГ, поскольку при этом выявляются дефекты перфузии даже при отсутствии видимых морфологических патологий артерий [32]. При автоматической количественной оценке карт объема перфузируемой крови в тканях легких (*perfused blood volume* – PBV) объективно оценивается степень тяжести ХТЭ ЛГ [33, 34]. Проведено несколько небольших исследований, в которых сравнивались картирование PBV с изображениями ВПСГ методом планарной визуализации и ОФЭКТ, по данным которых корреляция результатов была от средней до хорошей [30, 35–38]. Отсутствие полной корреляции неудивительно, поскольку эти методики неэквивалентны с физиологической точки зрения.

Члены рабочей группы признают преимущества ДЭКТ, в т. ч. возможность получать анатомические и функциональные данные для диагностики ХТЭ ЛГ в рамках одного обследования, но в настоящее время они по разным причинам не могут заменить ВПСГ этим методом в своей практике (дополнительная табл. S4). Основные ограничения – отсутствие системы КТ, способной выполнять ДЭКТ, и дополнительные расходы. Кроме того, отсутствуют стандартизованные протоколы получения последовательных и воспроизводимых изображений методом PBV. Для преодоления этих ограничений и валидации роли ДЭКТ при ХТЭ ЛГ необходимы дальнейшие исследования.

Динамическая контрастная МР-перфузия – это получение трехмерных данных с задержкой дыха-

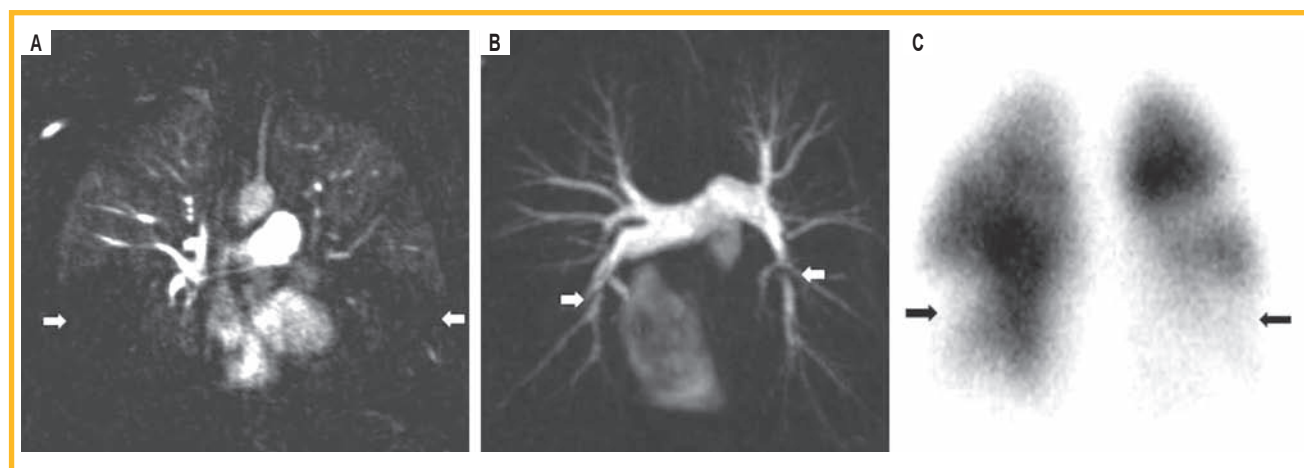


Рис. 3. Магнитно-резонансная перфузия и ангиография: А – 70-летний мужчина с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией с крупными двусторонними дефектами перфузии в обеих нижних долях на магнитно-резонансной перфузии; В – по данным соответствующей магнитно-резонансной ангиографии продемонстрированы значительные трифуркационные сетки в обеих нижних долях; С – высокая степень совпадения с данными вентилационно-перфузионной сцинтиграфии (перфузионный компонент, передняя проекция)

Figure 3. Magnetic resonance (MR) perfusion and angiography. A, 70-year-old male with chronic thromboembolic pulmonary hypertension with large bilateral perfusion defects in both lower lobes on the MR perfusion; B, the corresponding MR angiography demonstrates significant trifurcation webs in both lower lobes. C, There is good concordance with ventilation/perfusion scintigraphy (perfusion component, anterior view)

ния во время первого прохождения гадолиния. Чувствительность метода по отношению к ХТЭ ЛГ сопоставима с таковой при планарной визуализации и выше таковой — при ВПСГ методом ОФЭКТ [39, 40] (рис. 3). Использованию динамической контрастной МР-перфузии в качестве инструмента скрининга в первую очередь мешает отсутствие во многих клиниках необходимого оборудования и сотрудников соответствующей квалификации. Для использования МРТ в качестве единственного визуализационного обследования при ХТЭ ЛГ в рутинной практике нужно решить и другие проблемы, такие как технические требования и трудности обследования паренхимы легких.

### 2.3. Достаточно ли высококачественной компьютерно-томографической ангиопульмонографии для установления диагноза или существует необходимость в цифровой субтракционной ангиографии?

Благодаря непрерывному развитию технологий изменяется роль КТ в алгоритме диагностики ХТЭ ЛГ. Современная КТ АПГ может не уступать ВПСГ в диагностике ХТЭ ЛГ [41]. Основной ее недостаток в том, что отрицательный результат КТ АПГ не позволяет исключить ХТЭ ЛГ, поскольку этот метод может не показать заболевание мелких сосудов. Место КТ АПГ в диагностике зависит от качества технической системы, а также осложняется непоследовательной интерпретацией снимков в центрах, не специализирующихся на ХТЭ ЛГ [42]. По результатам недавнего метаанализа объединенных данных по отдельным сосудам, чувствительность высококачественной КТ-ангиографии относительно обнаружения ХТЭ ЛГ составила 99 %, а специфичность — 97 % [43]. В некоторых специализирующихся на ХТЭ ЛГ центрах с большим потоком больных для оценки их операбельности по данным КТ определяются местоположение и степень тяжести поражений.

Большинством членов рабочей группы (дополнительная табл. S5) в качестве хорошего неинвазивного альтернативного метода диагностики проксимальной ХТЭ ЛГ используется высококачественная КТ АПГ. Кроме того, КТ АПГ используется опытными операторами для оценки возможности проведения ЛТЭЭ в отдельных случаях проксимальных поражений.

### 2.4. Роль новых достижений в области компьютерной томографии, таких как конусно-лучевая компьютерная томография и компьютерная томография с широкой областью сканирования

КЛКТ с плоским цифровым детектором — это недавняя инновация, которую можно использовать в сочетании с С-дугой для проведения проекционной рентгенографии, рентгеноскопии, цифровой субтракционной ангиографии (ЦСА) и волюметрической КТ. При КЛКТ лучше определяются границы дистальных очагов поражения при ХТЭ ЛГ (рис. 4). В отличие от ЦСА и традиционной КТ, КЛКТ более чувствительна по отношению к патологиям субсегментарных артерий и позволяет обнаружить и охарактеризовать эти поражения более точно, чем при помощи селективной ангиографии [44–47]. КЛКТ — полезный ин-

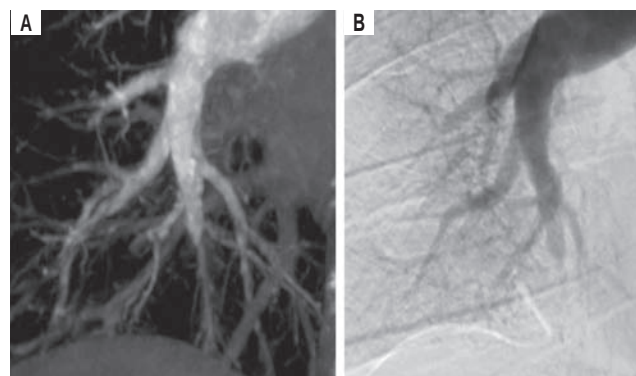


Рис. 4. Конусно-лучевая компьютерная томография. По данным, полученным с помощью: А — конусно-лучевой компьютерной томографии, В — обычной катетерной ангиографии легочной артерии, у 45-летнего мужчины с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией продемонстрировано, что при конусно-лучевой компьютерной томографии получают более детальные изображения патологии сегментарных и субсегментарных легочных артерий

Figure 4. Cone beam computed tomography. Selected images from A, cone beam computed tomography and B, corresponding conventional catheter pulmonary angiography in a 45-year-old male with chronic thromboembolic pulmonary hypertension to illustrate the superior depiction of the pulmonary arterial abnormalities at the segmental and the subsegmental level on the cone beam computed tomography

струмент для навигации в ходе БАП ЛА, поскольку позволяет получить нужные рабочие проекции и проводить целенаправленную выборочную визуализацию и лечение. БАП ЛА под контролем КЛКТ [48, 49] или синхронизированной с электрокардиографией (ЭКГ) при КТ с широкой областью сканирования (320 рядов детекторов) [50] эффективна и в высшей степени безопасна. В каждом отдельном случае эти преимущества должны превышать риски, связанные с инвазивным характером КЛКТ. Литературные данные по дозам излучения в ходе КЛКТ у пациентов с ХТЭ ЛГ ограничены, но ясно, что доза будет различаться в зависимости от используемого протокола. В среднем она составляет около 3 мЗв [44].

Таким образом, эти высокотехнологичные методы позволяют лучше рассмотреть анатомию для диагностики и лечения ХТЭ ЛГ, однако они являются дорогостоящими и недоступны широкому кругу клиник. Поскольку они все еще развиваются, стандартизованный протокол их использования отсутствует. Технология не может быть рекомендована для рутинного клинического использования, пока ее польза не будет подтверждена результатами проспективных исследований.

### 2.5. Зачем в алгоритм диагностики включена магнитно-резонансная томография сердца?

Для диагностики ХТЭ ЛГ и дальнейшего наблюдения хорошо подходит МРТ, но она еще не полностью интегрирована в алгоритм. Ее использование в значительной степени зависит от местной практики. В рутинной практике МРТ используется только в нескольких крупных учреждениях, где накоплен соответствующий опыт.

#### Магнитно-резонансная ангиография для диагностики

При использовании комплексного пошагового протокола МР-перфузии с последующей МР-ан-

гиографией с высоким пространственным разрешением повышается точность диагностики. Для оценки сложной анатомии сосудов важно просмотреть исходные изображения и использовать многоплоскостные реформации. Обзор дерева легочной артерии обеспечивают проекции максимальной интенсивности МР-ангиографии в формате, сравнимом с ЦСА.

При перфузионной МРТ в отношении обнаружения ХТЭ ЛГ отмечается чувствительность 97 %, специфичность — 92 %, положительная прогностическая ценность — 95 % и отрицательная прогностическая ценность — 96 %, что сопоставимо с результатами ВПС и КТ АПГ [40]. По данным сравнительного исследования эффективности МР-ангиографии легких с контрастным усилением (*Contrast-enhanced MR-Angiography* — CE-MRA), КТ АПГ и ЦСА чувствительность и специфичность в отношении диагностики ХТЭ ЛГ составили 83,1 и 98,6 % — на уровне главных и долевых артерий и 87,7 и 98,1 % — на уровне сегментарных артерий соответственно, однако отмечены лучшие показатели ЦСА в отношении субсегментарных артерий [51]. Кроме того, показано, что при CE-MRA проксимальная и дистальная ХТЭ ЛГ выявляется с высокими чувствительностью и специфичностью — 98 и 94 % соответственно [52].

*Функция правого желудочка при оценке степени тяжести легочной гипертензии на момент установления диагноза*

МРТ сердца является эталоном для оценки размера правого желудочка (ПЖ) и систолической функции [53]. Эта методика позволяет последовательно получать точную оценку функции ПЖ при диагностическом обследовании и последующем наблюдении больных ХТЭ ЛГ. МРТ использовалась для неинвазивной оценки технического успеха ЛТЭЭ, о котором говорит обратное ремоделирование ПЖ, устранение асинхронии межжелудочковой перегородки и улучшение легочного клиренса [54–56]. У пациентов с неоперабельным заболеванием при МР сердца показано обратное ремоделирование ПЖ после БАП ЛА [57]. Отсроченное контрастирование гадолинием в области межжелудочковой перегородки, граничащей со свободной стенкой ПЖ, тесно связано с повышением ДЛА<sub>ср.</sub>, но прогностическое значение этого признака остается неопределенным ввиду отсутствия точной оценки его распространенности при ХТЭ ЛГ. У 97 % больных ХТЭ ЛГ ( $n = 39$ ) из реестра ASPIRE [52] выявлено контрастирование области межжелудочковой перегородки, граничащей со свободной стенкой ПЖ. Сделан вывод, что это очень чувствительный показатель сильного увеличения постнагрузки ПЖ. С помощью методов параметрического картирования показано, что нативные значения T1 в перегородке повышены при ХТЭ ЛГ даже в отсутствие отсроченного контрастирования гадолинием [58]. Необходимы более масштабные исследования количественной оценки фиброза межжелудочковой перегородки в качестве инструмента прогнозирования и мониторинга терапии.

*Является ли неинвазивное (на основе данных магнитно-резонансной томографии) измерение гемодинамиче-*

*ских параметров наиболее эффективным? Возможно ли заменить катетеризацию правых отделов сердца данными магнитно-резонансной томографии?*

Попытки коррелировать гемодинамические параметры по данным МРТ и КПОС до сих пор имели небольшой успех [52, 59–64]. Представлены различные многопараметрические модели для оценки ДЛА<sub>ср.</sub> и ЛСС по данным МРТ сердца, но валидация этого подхода затрудняется небольшим числом сопоставимых исследований и проспективных клинических когорт. Однако вполне вероятно, что такие преимущества МРТ, как визуализация деформации, параметрическое картирование и четырехмерная МРТ потока, могут быть полезны при расчете ключевых показателей для скрининга и мониторинга ХТЭ ЛГ.

МРТ обладает потенциалом неинвазивного комплексного решения для диагностики и последующего наблюдения больных ХТЭ ЛГ, но в клиническом сообществе широко распространено неприятие этого метода из-за субъективных, а также реальных проблем, касающихся доступа к технологии, предвзятости в отношении длительности сбора данных и отсутствия опыта их интерпретации. Для смены подходов и рутинной интеграции МРТ в алгоритм диагностики ХТЭ ЛГ необходимы многоцентровые проспективные исследования и специальное обучение.

## 2.6. Алгоритм диагностики

На рис. 5 показан используемый членами рабочей группы в их практике алгоритм диагностики ХТЭ ЛГ с учетом обобщенных последних данных.

### Тезисы: диагностика

2.1. ВПСГ легких остается наиболее эффективным инструментом скрининга для исключения ХТЭ ЗЛ. ВПСГ в комбинации с ОФЭКТ превосходит планарную визуализацию и считается методикой выбора. Врачам, не знакомым с трехмерной анатомией, может быть сложно перейти с планарной визуализации на ОФЭКТ. Они могут репроецировать двухмерные планарные изображения из ОФЭКТ, чтобы не потерять в точности диагностики.

2.2. Альтернативные перфузионные методики, такие как ДЭКТ и МРТ-перфузия, обладают многими теоретическими преимуществами над ВПСГ, но эти технологии являются более сложными и дорогостоящими, доступны не во всех клиниках и не валидированы в многоцентровых исследованиях. Поэтому на данный момент они не заменяют ВПСГ в клинической практике.

2.3. Для диагностики проксимальной ХТЭ ЛГ подходит высококачественная КТ АПГ, но отрицательный результат КТ АПГ, даже высококачественной, не исключает ХТЭ ЛГ, поскольку при использовании этого метода может не визуализироваться патология дистальных сегментов.

2.4. При КЛКТ и КТ с широкой областью сканирования более точно визуализируются субсегментарные сосуды. Эти методики используются для навигации в ходе БАП ЛА. Технологии не могут быть рекомендованы для рутинного клинического использования,

пока их польза не будет валидирована в проспективных исследованиях.

2.5. МРТ еще не полностью интегрирована в диагностический алгоритм ХТЭ ЛГ, потому что порядок ее использования сильно зависит от местной практики, и применяется в рутинном порядке только в нескольких крупных учреждениях, где накоплен соответствующий опыт.

#### **Предложения для будущих исследований диагностики хронической тромбоэмболической легочной гипертензии:**

- валидация ДЭКТ в качестве инструмента скрининга и диагностики ХТЭ ЛГ в проспективных многоцентровых исследованиях;
- валидация МРТ (перфузия, ангиография и параметрические модели) в качестве инструмента скрининга, диагностики и оценки степени тяжести ХТЭ ЛГ в проспективных многоцентровых исследованиях.

### **3. Эпидемиология**

#### **3.1. Заболеваемость и распространенность: хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия —**

#### **осложнение острой тромбоэмболии легочной артерии или ее часто ошибочно принимают за тромбоэмболию легочной артерии?**

Распространенность ХТЭ ЛГ в общей популяции трудно оценить, поскольку заболевание встречается редко и врачами не всегда устанавливается правильный диагноз. Некоторая информация может быть получена из национальных регистров ЛГ, в которых диагноз ХТЭ ЛГ установлен у примерно 20 % пациентов, направленных в основные центры по ЛГ [65]. Примерная распространенность ХТЭ ЛГ колеблется от 3,2 на 1 млн в Испанском регистре до 38 на 1 млн — в Национальном регистре больных легочной гипертензией Великобритании [66, 67]. По результатам эпидемиологического анализа бремени ХТЭ ЛГ в разных странах ее распространенность составила от 19 случаев на 1 млн в Японии до 30–50 случаев на 1 млн — в США и Европе [68]. По данным недавнего исследования, распространенность ХТЭ ЛГ оценивалась по диагнозам, поставленным с использованием алгоритма выявления заболевания французской исчерпывающей базы данных по выпискам из больниц (*Programme National de Médicalisation des Systèmes d'Information — PMSI*) [69]. По результатам анализа данных пациентов

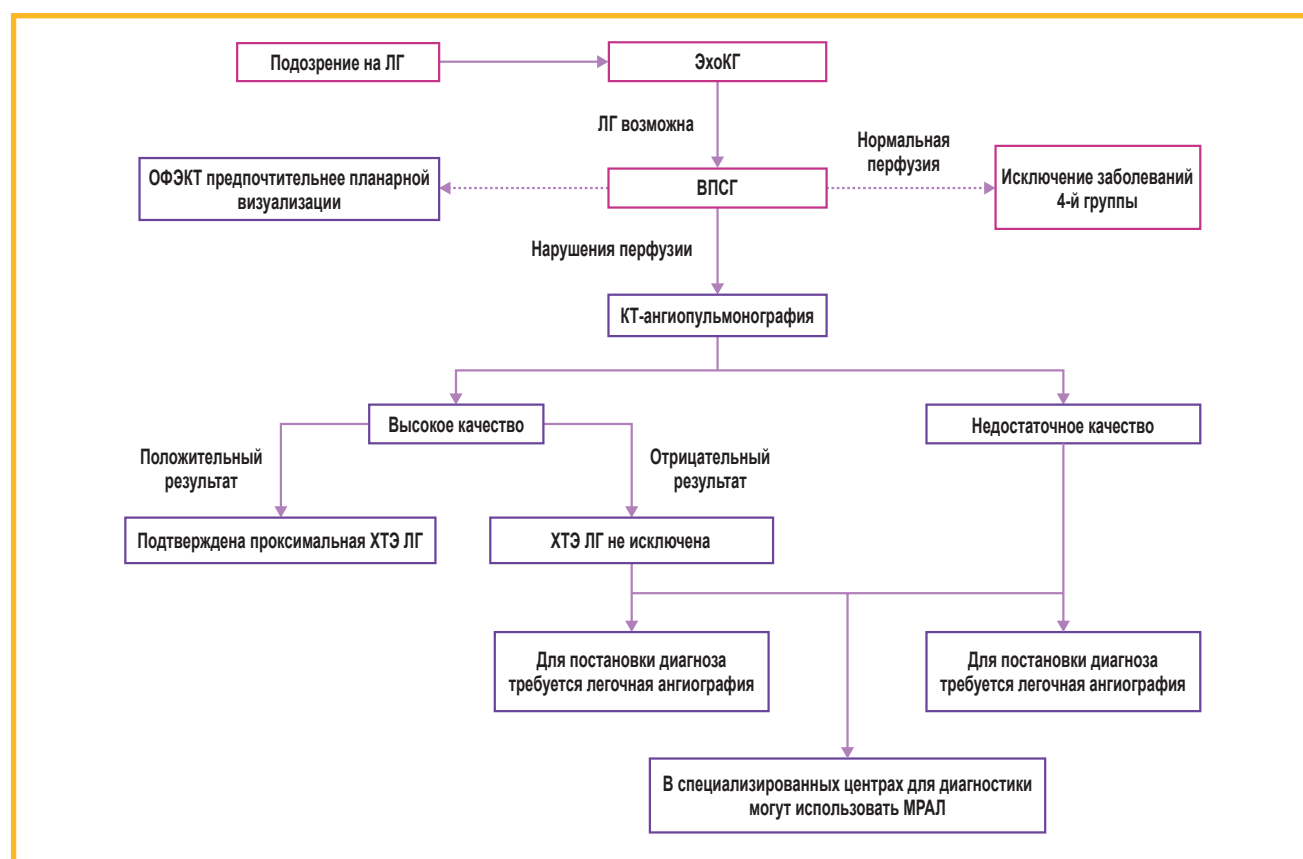


Рис. 5. Алгоритм диагностики хронической тромбоэмболической легочной гипертензии, используемый членами рабочей группы. Описан текущий подход членов рабочей группы к диагностике хронической тромбоэмболической легочной гипертензии, который не является общей рекомендацией

Примечание: ЛГ — легочная гипертензия; ЭхоКГ — эхокардиография; ОФЭКТ — однофотонная эмиссионная компьютерная томография; ВПСГ — вентиляционно-перфузионная скintiграфия; ХТЭ ЛГ — хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия; КТ — компьютерная томография; МРАЛ — магнитно-резонансная ангиография легких.

Figure 5. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension diagnostic algorithm used by task force members. The figure describes the current practice of how the members of the task force diagnose chronic thromboembolic pulmonary hypertension and is not intended as a general recommendation

( $n = 3\,138$ ), госпитализированных по поводу ХТЭ ЛГ в 2015 г. во Франции, с допущением, что их госпитализировали не реже 1 раза в год, распространенность ХТЭ ЛГ составила 47 случаев на 1 млн (диапазон — 43–50 случаев на 1 млн).

ХТЭ ЛГ обычно считается осложнением острой ТЭЛА. У 50–75 % больных ХТЭ ЛГ в анамнезе задокументирована острая ТЭЛА [70–72]. У 15 % японских пациентов в анамнезе отмечена только острая ТЭЛА [73], что подтверждает гипотезу о другом фенотипе ХТЭ ЛГ в японской популяции, которая также отличается преобладанием женщин, меньшей долей коагулопатий [72] и меньшим количеством проксимальных тромбов и свежих красных компонентов тромба в образцах, взятых во время ЛТЭЭ [74].

Кумулятивная заболеваемость ХТЭ ЛГ после острой ТЭЛА точно не установлена. Сообщалось, что в первые 2 года после симптоматической ТЭЛА она составляет 0,1–11,8 % [75–79]. Такой широкий диапазон можно объяснить систематической ошибкой при направлении больных на дальнейшее обследование, малочисленностью ранних симптомов и трудностью дифференциации симптомов острой ТЭЛА и ранее существовавшей ХТЭ ЛГ [77–79]. По данным систематического обзора и метаанализа исследований с последовательным набором пациентов с ТЭЛА, которые затем наблюдались по поводу ХТЭ ЛГ (16 исследований с участием 4 047 пациентов с ТЭЛА, которые наблюдались > 2 лет), заболеваемость ХТЭ ЛГ в популяции всех включенных пациентов составила 0,56 % (95%-ный доверительный интервал (ДИ) — 0,1–1,0 %). У лиц, выживших после ТЭЛА, и больных без серьезной сопутствующей патологии заболеваемость ХТЭ ЛГ составила 3,2 % (95%-ный ДИ — 2,0–4,4 %) и 2,8 % (95%-ный ДИ — 1,5–4,1 %) соответственно [79]. Предполагается, что в повседневной клинической практике заболеваемость составляет примерно 3 % в каждой из категорий выживших. Отмечено, что по данным исследований диагностики ХТЭ ЛГ с помощью тестов, отличных от КПОС, получена завышенная заболеваемость ХТЭ ЛГ, что подчеркивает необходимость точного обследования пациентов, у которых сохраняются симптомы после острой ТЭЛА. Однако в последующем многоцентровом обсервационном исследовании скрининга на ХТЭ ЛГ после ТЭЛА (скрининг проводился через 6, 12 и 24 мес. с использованием пошагового алгоритма, включающего опрос по телефону на предмет одышки, ЭхоКГ, КПОС и подтверждение ХТЭ ЛГ с помощью лучевой диагностики) заболеваемость ХТЭ ЛГ составила 3,7 на 1 000 пациенто-лет, а кумулятивная заболеваемость за 2 года — 0,79 % [80].

Наконец, имеются очень веские аргументы в пользу того, что врачи часто принимают ХТЭ ЛГ за ТЭЛА [75, 77, 79]. В рамках проспективного многоцентрового исследования, проведенного в 3 центрах Франции, наблюдались пациенты с острой ТЭЛА ( $n = 146$ ). Медиана продолжительности наблюдения составила 26 мес. Диагноз ХТЭ ЛГ установлен у 7 больных (частота — 4,8 %; 95%-ный ДИ — 2,3–9,6 %). Предположительно, по данным ЭхоКГ и КТ, у большинства пациентов во время острой ТЭЛА отмечалась ранее не выявлен-

ная ЛГ. Таким образом, первые клинические проявления ХТЭ ЛГ могут быть сходны с таковыми при острой ТЭЛА [77].

### 3.2. Сколько пациентов со стойкими дефектами перфузии после острой тромбоэмболии легочной артерии страдают хроническим тромбоэмболическим заболеванием легких?

По данным ВПСГ, стойкие дефекты перфузии после острой ТЭЛА отмечаются в  $\leq 50$  % случаев [81–83], но клиническая значимость этих дефектов различная. В некоторых исследованиях сообщалось о влиянии остаточной обструкции на легочную гемодинамику, ФК, переносимость ФН и исходы лечения [83, 84], тогда как по результатам проведенного позже исследования ELOPE не показано корреляции остаточной обструкции с переносимостью ФН [85]. Некоторые из этих «стойких дефектов перфузии» также могут предшествовать острой ТЭЛА, что не позволяет сделать однозначный вывод. Согласно пирамидальному графику распространенности осложнений острой ТЭЛА M. Delcroix et al. [65], ХТЭ ЗЛ без ЛГ, вероятно, встречается чаще, чем ХТЭ ЛГ. Распространенность ХТЭ ЛГ после ТЭЛА у выживших составляет 2–3 % [79], а распространенность ХТЭ ЗЛ, вероятно, выше.

### 3.3. Является ли хроническое тромбоэмболическое заболевание легких без легочной гипертензии ранней стадией хронической тромбоэмболической легочной гипертензии?

На этот вопрос нет однозначного ответа. Ограниченные знания о естественном течении ХТЭ ЛГ основаны на данных, собранных до нынешней эры терапии. Считалось, что у пациентов с ЛГ легкой степени ( $DLA_{cp} < 30$  мм рт. ст.) и пограничной ЛГ ( $DLA_{cp} = 21–24$  мм рт. ст.) отмечаются хороший прогноз с низкой вероятностью прогрессирования до тяжелой ЛГ при лечении только антикоагулянтами [86, 87], хотя в отчетах по этим исследованиям отсутствует информация о степени тяжести тромботической нагрузки. Согласно клиническому опыту, у некоторых пациентов состояние остается стабильным, в то время как у других наблюдается быстрое необъяснимое ухудшение состояния. Полученные в ходе ЛТЭЭ образцы у оперированных пациентов с ХТЭ ЗЛ без ЛГ, но с обширным тромбоэмболическим поражением, не отличались от таковых у больных ХТЭ ЛГ [2].

### 3.4. Может ли заболеваемость хроническим тромбоэмболическим заболеванием легких различаться у пациентов, получающих антагонисты витамина К и новые пероральные антикоагулянты, не являющиеся антагонистами витамина К? Может ли она различаться у пациентов, получавших разные новые пероральные антикоагулянты, не являющиеся антагонистами витамина К? Может ли тактика дозирования новых пероральных антикоагулянтов, не являющихся антагонистами витамина К, оказывать влияние на заболеваемость?

Согласно современным литературным данным, не отмечено какой-либо разницы в частоте развития

ХТЭ ЗЛ у пациентов с венозной тромбоэмболией (ВТЭ), получающих АВК и НОАК. Показано, что стойкие дефекты перфузии формируются даже при адекватной антикоагулянтной терапии (в основном АВК; примерно у 50 % пациентов) [81–83]. В литературе, посвященной теме рассасывания тромбов при тромбозе глубоких вен, по результатам некоторых исследований, спонсированных фармацевтическими компаниями, предполагается, что при назначении ривароксабана может обеспечиваться лучшая проходимость вен, чем при приеме АВК [88, 89]. Однако по данным более поздних независимых исследований это не подтвердилось [90, 91]. Факт, что по данным рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) риск раннего рецидива ВТЭ у пациентов, получавших НОАК и АВК, не различается, является сильным аргументом за отсутствие влияния класса антикоагулянтного препарата на риск ХТЭ ЛГ. Снизить распространенность ХТЭ ЛГ (эффективность НОАК по снижению риска рецидива ВТЭ при применении 50 и 100 % дозы одинакова) и предотвратить рецидивы ВТЭ стало возможно благодаря пожизненной терапии, которая применяется у все большего числа пациентов.

Однако в некоторых конкретных ситуациях применение НОАК (которые рекомендуются в последнем руководстве ESC по диагностике и лечению острой ТЭЛА вместо АВК из-за простоты использования и лучшей переносимости [92, 93]) может быть связано с более высоким риском повторных тромбоэмболических событий по сравнению с терапией АВК (рецидив ТЭЛА — фактор риска, связанный с ХТЭ ЛГ [65]). Это подтвердилось у пациентов с антифосфолипидным синдромом высокого риска (волчаночный антикоагулянт, антитела к кардиолипину и антитела к  $\beta_2$ -гликопротеину I) [94]. В других клинических ситуациях следует внимательно учитывать фармакокинетические характеристики НОАК, чтобы оптимизировать соотношение пользы и риска этих препаратов для предотвращения повторных тромбоэмболических событий и, возможно, ХТЭ ЗЛ. Например, при ожирении (индекс массы тела  $> 40$  кг / м<sup>2</sup> или масса тела  $> 120$  кг) и сопутствующем лечении ингибиторами протонной помпы или антагонистами H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов может снижаться всасывание дабигатрана в желудочно-кишечном тракте [95, 96].

**3.5. Следует ли анализировать заболеваемость и распространенность хронических тромбоэмболических заболеваний легких в конкретных субпопуляциях? Может ли эта информация составить основу рекомендаций по скринингу?**

К факторам риска ХТЭ ЛГ отнесены такие клинические особенности пациента, как постоянные внутрисосудистые устройства (электрокардиостимулятор, инфузионная камера, вентроартикулярные шунты), воспалительные заболевания кишечника и эссенциальная тромбоцитемия [97, 98]. Распространенность ХТЭ ЛГ в этой популяции пациентов описана недостаточно [68], что исключает рекомендации по скринингу у бессимптомных больных.

### Тезисы: эпидемиология

3.1. ХТЭ ЛГ — это редкое и не всегда диагностируемое осложнение ТЭЛА, которое врач при первом обращении пациента может ошибочно принять за острую ТЭЛА.

3.2. После острой ТЭЛА часто развиваются стойкие дефекты перфузии, но их клиническая значимость сильно различается — от полностью бессимптомных нарушений до подтвержденной ХТЭ ЛГ.

3.3. Из-за отсутствия данных о естественном течении заболевания отсутствуют доказательства того, что ХТЭ ЗЛ без ЛГ является ранней стадией ХТЭ ЛГ.

3.4. При поиске в опубликованных литературных источниках не показаны какие-либо различия в заболеваемости ХТЭ ЛГ в популяции больных с венозными тромбоэмболическими осложнениями, получающих АВК и НОАК, однако тщательные исследования этого вопроса не проводились.

3.5. Скрининг на ХТЭ ЛГ может быть эффективным у бессимптомных больных с определенными факторами риска, но это предположение не подтверждается никакими данными.

## 4. Наблюдение после острой тромбоэмболии легочной артерии

### 4.1. Влияет ли более раннее выявление хронической тромбоэмболической легочной гипертензии на исходы?

В повседневной практике с момента появления симптомов до диагностики ХТЭ ЛГ может пройти 14–24 мес. [71, 99–101]. Хотя в Европейском регистре ХТЭ ЛГ эта задержка не была связана с операбельностью поражений, более длительная задержка коррелировала с более высоким систолическим давлением в легочной артерии на момент установления диагноза и повышенным риском смерти [71, 99, 102]. Даже за относительно короткий промежуток времени между установлением диагноза ХТЭ ЛГ и направлением в хирургический центр (в среднем 4,4 мес.) наблюдалось снижение сердечного выброса и незначительное увеличение ДЛА<sub>ср.</sub> [103]. Кроме того, через 1 год — 15 лет после установления диагноза у пациентов с исходным ДЛА<sub>ср.</sub>  $> 30$  мм рт. ст. наблюдалось прогрессирующее увеличение ДЛА и ЛСС [86]. Это может быть связано с естественным течением ХТЭ ЛГ — развитием вторичной микроваскулопатии, что более подробно обсуждается в разделе 5. Этим фактом подтверждается важность своевременной диагностики ХТЭ ЛГ.

### 4.2. Как можно выявить пациента с высоким риском хронической тромбоэмболической легочной гипертензии после острой тромбоэмболии легочной артерии и как улучшить выявление пациентов, у которых уже есть хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, но не наблюдается картина острой тромбоэмболии легочной артерии?

ХТЭ ЛГ обычно подозревается в 2 случаях:

- при картине острой ТЭЛА, если по результатам КТ АПГ, выполненной для диагностики ТЭЛА, указывается на ХТЭ ЛГ (рис. 6, 7 и дополнительная

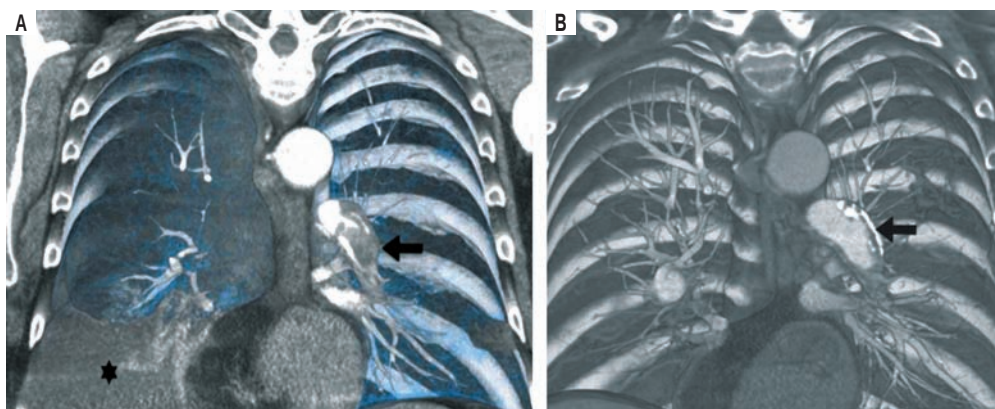


Рис. 6. А — компьютерно-томографическая ангиопульмонограмма с объемным рендерингом: во фронтальной проекции — острая тромбоз легочной артерии в левой нижней доле (стрелка; \* — плевральный выпот справа); В — 2 года спустя развилась хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия с эксцентрическим кальцинированным тромбом (стрелка)

Figure 6. A, Coronal volume rendered computed tomography pulmonary angiography images demonstrate acute pulmonary embolism in the left lower lobe (arrow; \*, indicates right pleural effusion); B, 2 years later, this has evolved into chronic thromboembolic pulmonary hypertension with eccentric calcific clot (arrow)

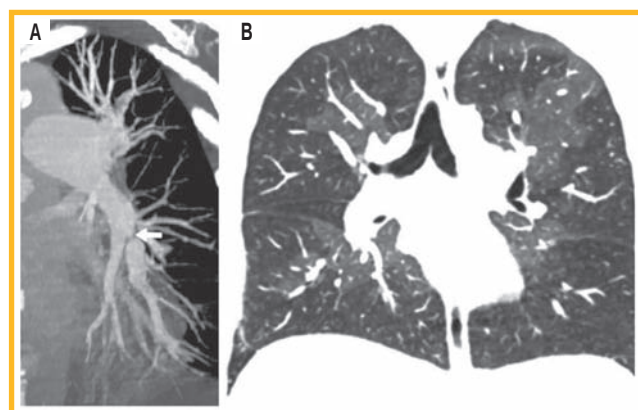


Рис. 7. Фронтальная компьютерно-томографическая ангиопульмонограмма: А — стеноз сегментарного сосуда и постстенотическая дилатация в левой нижней доле у пациента с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией (стрелка); В — мозаичное ослабление сигнала (легочный режим)

Figure 7. A, Coronal computed tomography pulmonary angiography (CTPA) reconstruction to show segmental stenosis and post-stenotic dilatation in left lower lobe in a chronic thromboembolic pulmonary hypertension case (arrow); B, coronal CTPA lung window demonstrates mosaic attenuation

табл. S6) и / или расчетное систолическое давление в легочной артерии  $> 60$  мм рт. ст. [77, 104–107];

- более классический подход — когда в клиническом течении ТЭЛА сохраняются одышка или функциональные ограничения [108–111].

Третье условие может касаться бессимптомных пациентов с факторами риска ХТЭ ЛГ или высокой вероятностью этой патологии до обследования [112] (дополнительная табл. S7).

Очевидно, что выявление признаков ХТЭ ЛГ с помощью КТ АПГ в период острой ТЭЛА приводит к подозрению на ХТЭ ЛГ как первичное заболевание. Признаки ХТЭ ЛГ по данным КТ АПГ включают пристеночный эксцентрический дефект наполнения, резкое сужение и усечение, полную окклюзию и мешкообразные дефекты, патологии интимы, внутрисосудистые сети и тяжи, стеноз, постстенотическое расширение и извилистость сосудов [93]. У большинства

пациентов с ХТЭ ЛГ после ТЭЛА отмечались несколько признаков ХТЭ ЛГ по данным индексной КТ АПГ, указывающих скорее на обострение хронической болезни, чем на острую ТЭЛА [77, 106]. По оценке экспертов, при наличии  $\geq 3$  радиологических признаков ХТЭ ЛГ по данным КТ АПГ при подозрении на ТЭЛА фактически устанавливался диагноз (специфичность — 96 %), хотя менее опытные специалисты по лучевой диагностике распознают эти признаки с меньшей вероятностью [42, 106].

Примечательно, что протоколы КТ АПГ в значительной степени зависят от доступного оборудования и различаются в зависимости от возраста, размера, движения и сердечной функции пациента. Их основная цель — добиться такого контрастирования легочной артерии, при котором можно отличить тромб от контрастного вещества в просвете сосуда. Теоретически, минимальное ослабление рентгенологической плотности крови в просвете сосуда, необходимое для визуализации острой и хронической ТЭЛА, составляет 93 и 211 HU (единиц Хаунсфилда) соответственно [113]. При проведении КТ АПГ для диагностики острой ТЭЛА не требуется синхронизации с ЭКГ, поэтому стандартные протоколы КТ АПГ для диагностики ТЭЛА могут меньше подходить для распознавания признаков ХТЭ ЛГ, чем специализированные протоколы для диагностики ХТЭ ЛГ, особенно в ситуации острого нарушения гемодинамики и респираторной функции. При разработке и валидации программного обеспечения на основе искусственного интеллекта для обнаружения ХТЭ ЛГ на стандартных снимках методом КТ АПГ точность диагностики в клинической практике может повыситься.

**4.3. Каких пациентов с тромбоэмболией легочной артерии следует систематически обследовать на наличие хронической тромбоэмболической легочной гипертензии и какой метод диагностики следует использовать в первую очередь?**

ESC / ERS не рекомендуется использовать рутинную ЭхоКГ у всех выживших после ТЭЛА из-за низкой частоты выявления ХТЭ ЛГ этим методом

и во избежание гипердиагностики [93]. Специалисты Канадского торакального общества (*Canadian Thoracic Society* – CTS) после формальной разработки рекомендаций по клинической практике на основании систематического поиска литературы и оценки доказательств в соответствии с подходом GRADE (*Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations* – градация рекомендаций, рассмотрение, формулирование и оценка) также высказались против рутинного скрининга после острой ТЭЛА [114]. Диагностическое обследование пациентов с персистирующей или впервые возникшей одышкой после ТЭЛА начинается с ЭхоКГ, за которой следуют ВПСГ и КПОС с легочной ангиографией [1], как описано в разделе 2.

Имеются также другие методы обследований, благодаря которым выявляются ключевые признаки ХТЭ ЛГ или практически исключается этот диагноз (дополнительная табл. S8). Их можно применять в популяциях с низкой распространенностью ХТЭ ЛГ, т. е. для исключения, а не для подтверждения ХТЭ ЛГ и / или установления альтернативного диагноза, поскольку большинство функциональных ограничений после ТЭЛА будет вызвано ухудшением физического состояния пациента [12, 111, 115–117]. В этом случае могут быть полезны КПНТ, ВПСГ или комбинация ЭКГ и анализа на N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического гормона В-типа (NT-proBNP) в критериях исключения ХТЭ ЛГ Лейденского университета [112].

У бессимптомных пациентов с факторами риска ХТЭ ЛГ, перенесших ТЭЛА (дополнительная табл. S7), при отсутствии доказательств следует руководствоваться здравым смыслом.

#### **4.4. Каковы оптимальные сроки ранней диагностики хронической тромбоэмболической легочной гипертензии после тромбоэмболии легочной артерии?**

Оптимальные сроки проведения обследований – 3–6 мес. после острой ТЭЛА, что совпадает с рутинной оценкой продолжительности и интенсивности антикоагулянтной терапии [93]. На этом этапе также можно оценить переносимость пациентом антикоагулянтной терапии, которая всегда назначается после ЛТЭЭ для предотвращения рецидива ТЭЛА. Конечно, пациентов с признаками тяжелой ЛГ или явной правожелудочковой недостаточности необходимо раньше направлять в экспертный центр по ХТЭ ЛГ, чтобы оценить необходимость безотлагательной терапии. Повышение уровня образования лиц, осуществляющих уход за больными с ТЭЛА, повышение осведомленности о ХТЭ ЛГ и валидация алгоритмов клинических обследований / лучевой диагностики для более раннего выявления ХТЭ ЛГ, вероятно, будут способствовать более раннему направлению к специалистам и улучшению прогноза.

#### **Тезисы: наблюдение после острой тромбоэмболии легочной артерии**

4.1. Ранняя диагностика ХТЭ ЛГ может оказать влияние на исходы лечения и возможна у пациентов с ТЭЛА при наличии факторов риска ХТЭ ЛГ или

результатов лучевой диагностики, позволяющих предположить ХТЭ ЛГ.

4.2. Риск ХТЭ ЛГ можно идентифицировать путем точной оценки изображений, полученных методом КТ АПГ для диагностики ТЭЛА, индивидуальных факторов риска ХТЭ ЛГ и симптомов функциональных ограничений и / или правожелудочковой недостаточности на фоне ТЭЛА.

4.3. При обследовании пациентов с подозрением на ХТЭ ЛГ методом выбора считается ЭхоКГ. Для исключения ХТЭ ЛГ и / или для установления альтернативного диагноза можно использовать и другие тесты, такие как критерии исключения ХТЭ ЛГ Лейденского медицинского университета, ВПСГ или КПНТ.

4.4. Оптимальное время для диагностики ХТЭ ЛГ при ТЭЛА – это плановое контрольное посещение через 3 мес., но пациентам с выраженными симптомами или ухудшением состояния обследование может потребоваться раньше.

#### **Рекомендации по направлениям исследований и обучения:**

- проспективная валидация алгоритмов ранней диагностики ХТЭ ЛГ после ТЭЛА;
- специальная подготовка специалистов по лучевой диагностике для повышения осведомленности и навыков выявления ХТЭ ЛГ в ходе рутинной КТ АПГ при подозрении на острую ТЭЛА;
- разработка и валидация программного обеспечения на основе искусственного интеллекта для обнаружения ХТЭ ЛГ на стандартных снимках методом КТ АПГ, повышения точности оценки этих снимков на предмет признаков ХТЭ ЛГ в клинической практике.

## **5. Патологическая физиология**

### **5.1. Характеристики поражения сосудов и механизмы повышенной резистентности при хронической тромбоэмболической легочной гипертензии**

С анатомической точки зрения увеличению ЛСС у пациентов с ХТЭ ЛГ способствуют поражения сосудов 2 типов – закупорка легочных артерий нерассосавшимися организованными фиброзными сгустками и вторичная микроваскулопатия (рис. 8).

#### **Обструкция легочных артерий нерассосавшимися фиброзными сгустками**

Частично реканализированные, богатые коллагеном, прикрепленные к стенке сгустки закупоривают основные легочные артерии эластичного типа и доходят до дистальных легочных артерий на дольковом уровне (см. рис. 8А, D). В проксимальных сегментах эти поражения представляются гистологическими эквивалентами линейных и сетчатых дефектов наложения, стенозов или мешочков на снимках. Кроме того, при длительном воздействии повышенного ДЛА на крупные легочные артерии эластичного типа развиваются атероматозные поражения с повышенной жесткостью стенок [118], напоминающие изменения стенки аорты у пациентов с системной гипертензией.

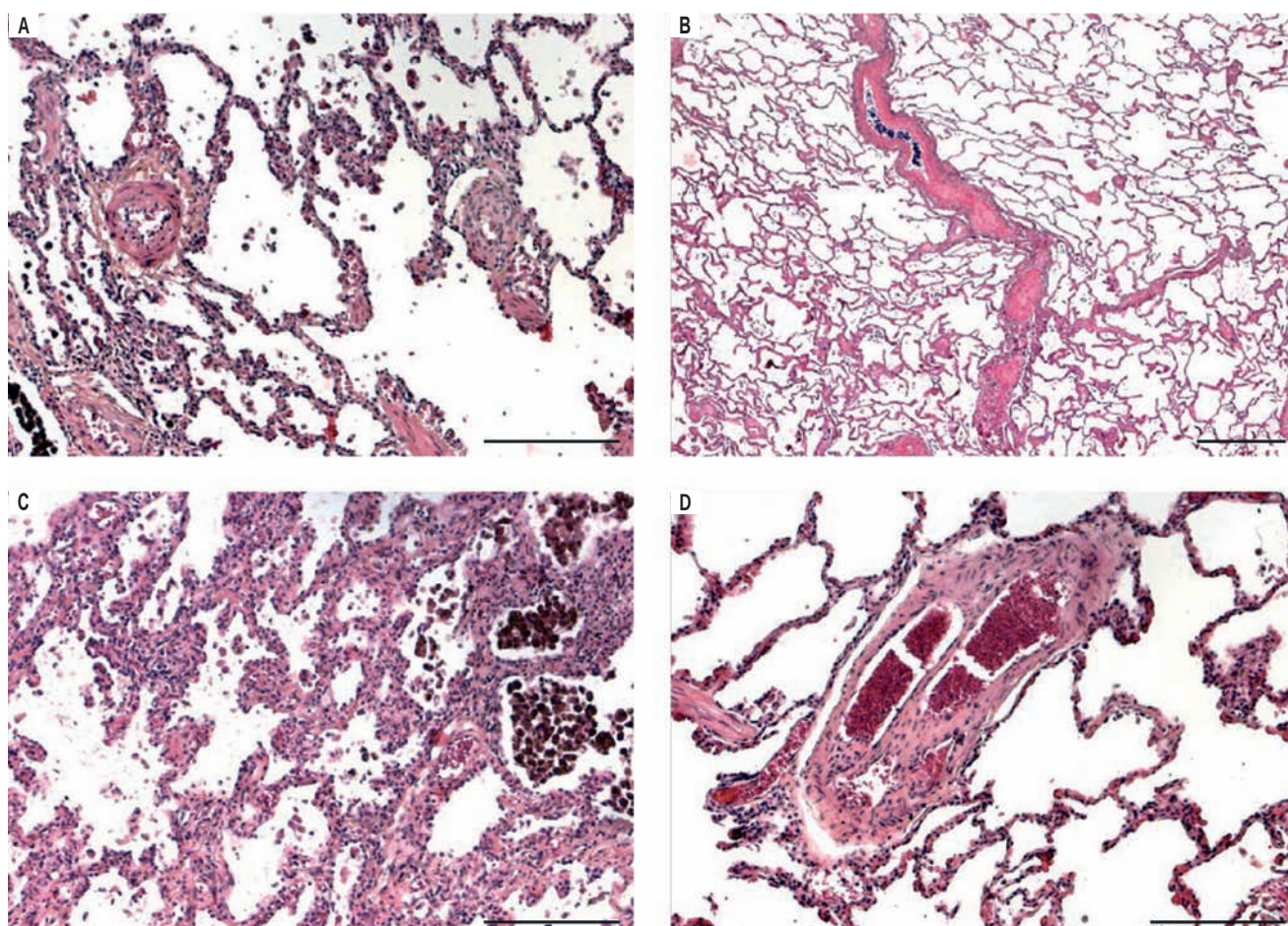


Рис. 8. Поражения легочных сосудов в образцах эксплантированных тканей легких у пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией: А — пролиферативные фиброзно-мышечные поражения микрососудов (в центре слева и в центре справа, артериолы / венулы) диаметром  $< 100$  мкм; следует обратить внимание на концентрическое утолщение стенки (масштабная полоска — 200 мкм); В — фиброз интимы и частичная окклюзия перегородочной вены и близлежащих предсептальных венул (масштабная полоска — 200 мкм); С — пролиферация капилляров внутри альвеолярных перегородок, напоминающая легочный капиллярный гемангиоматоз; следует обратить внимание на многочисленные макрофаги, нагруженные гемосидерином, в альвеолах (вверху справа) (масштабная полоска — 200 мкм); D — дуршлагоподобное поражение малой легочной артерии, соответствующее частично реканализированному тромбоэмболическому поражению (масштабная полоска — 200 мкм)

Figure 8. Pulmonary vascular lesions from explanted lungs of patients suffering from chronic thromboembolic pulmonary hypertension. A, Proliferative, fibromuscular lesions of microvessels (centre left and centre right, arterioles/venules) of  $< 100$   $\mu\text{m}$  in diameter; note the concentric wall thickening. Scale bar 200  $\mu\text{m}$ . B, Intimal fibrosis and partial occlusion of a septal vein and pre-septal venules in its vicinity. Scale bar 500  $\mu\text{m}$ . C, Capillary proliferation within the alveolar septa, reminiscent of pulmonary capillary hemangiomatosis; note the numerous packed hemosiderin-laden macrophages within the alveoli (top right). Scale bar 200  $\mu\text{m}$ . D, Colander-like lesion in a small pulmonary artery, corresponding to a partially recanalised thromboembolic lesion (Scale bar 200  $\mu\text{m}$ )

ей. В дистальных сегментах типичные обструктивные хронические тромбоэмболические поражения проявляются закупоренными сосудами с реканализацией и иногда множественными вторичными (дуршлагоподобными) просветами [119, 120].

#### Вторичная микроваскулопатия

Вторичная микроваскулопатия впервые описана К.М. Moser и С.М. Bloor [121] в ткани легкого человека, полученной при биопсии или вскрытии. Эти поражения затрагивают стенку легочных артерий мышечного типа (50–500 мкм в диаметре) и напоминают артериопатию при ЛАГ. У человека [121, 122], а также в моделях на животных [17, 123] эти поражения преобладают в областях легких, не закупоренных проксимальными тромбами (см. рис. 8А). Предлагаемый патофизиологический механизм заключается в том, что при обструкции проксимальных легочных артерий кровотоки перераспределяются на интактные участки

легких, что приводит к увеличению потока и давления, а также напряжения сдвига эндотелия [121]. Однако К.М. Moser в первоначальном отчете отмечено, что этой гипотезой не объясняется микроваскулопатия, которая также может наблюдаться в областях легких ниже по течению от полностью или частично закупоренных проксимальных сосудов.

Микроваскулопатия характеризуется ремоделированием на уровне прекапиллярных артерий, капилляров (в тяжелых случаях формируются области, напоминающие легочный гемангиоматоз) и легочных венул (как при окклюзии вен легкого). Эти микрососудистые изменения наблюдались в участках легкого дистальнее полностью или частично закупоренных проксимальных легочных артерий как у людей, так и у животных [17, 18, 121, 122] (см. рис. 8А–С). Возможный патофизиологический механизм — развитие и гипертрофия системных бронхиальных артерий

и анастомозов между бронхиальными и легочными сосудами ниже участков стеноза и окклюзии легочных артерий [124] (рис. 9). У пациентов с ХТЭ ЛГ и при экспериментальной хронической обструкции легочных артерий у животных системные бронхиальные артерии увеличиваются и пролиферируют в значимой степени (бронхиальный артерио- и ангиогенез [125]). Кроме того, масштабные бронхолегочные анастомозы на пре- и посткапиллярной стороне приводят к передаче системного артериального давления в малый круг кровообращения [17, 18]. В ядре организованной тромботической массы может наблюдаться бронхолегочное шунтирование. Проллиферирующие сосуды (эквивалентные бронхиальным артериям) отводят кровь в бронхиальные вены, которые, в свою очередь, питают легочные вены.

В модели на поросятах [126] перевязка левой главной легочной артерии, связанная с прогрессирующей эмболизацией правой нижней долевой артерии, приводит к локальной гипертрофии системной сосудистой сети легкого, но не на свободной от обструкции территории (правая верхняя доля). Подводя итог, можно предположить, что при ХТЭ ЛГ у человека связь высокого давления в большом круге кровообращения и низкого давления — в малом приводит к мышечному и фиброзному ремоделированию прекапиллярных артерий, капилляров и венул в бассейнах закупоренных сосудов [18], в то время как чрезмерное увеличение потока в легочных артериях приводит к изменениям мелких артерий и артериол на свободных от обструкции территориях. В модели ХТЭ ЛГ у поросят через 6 нед. после хирургической

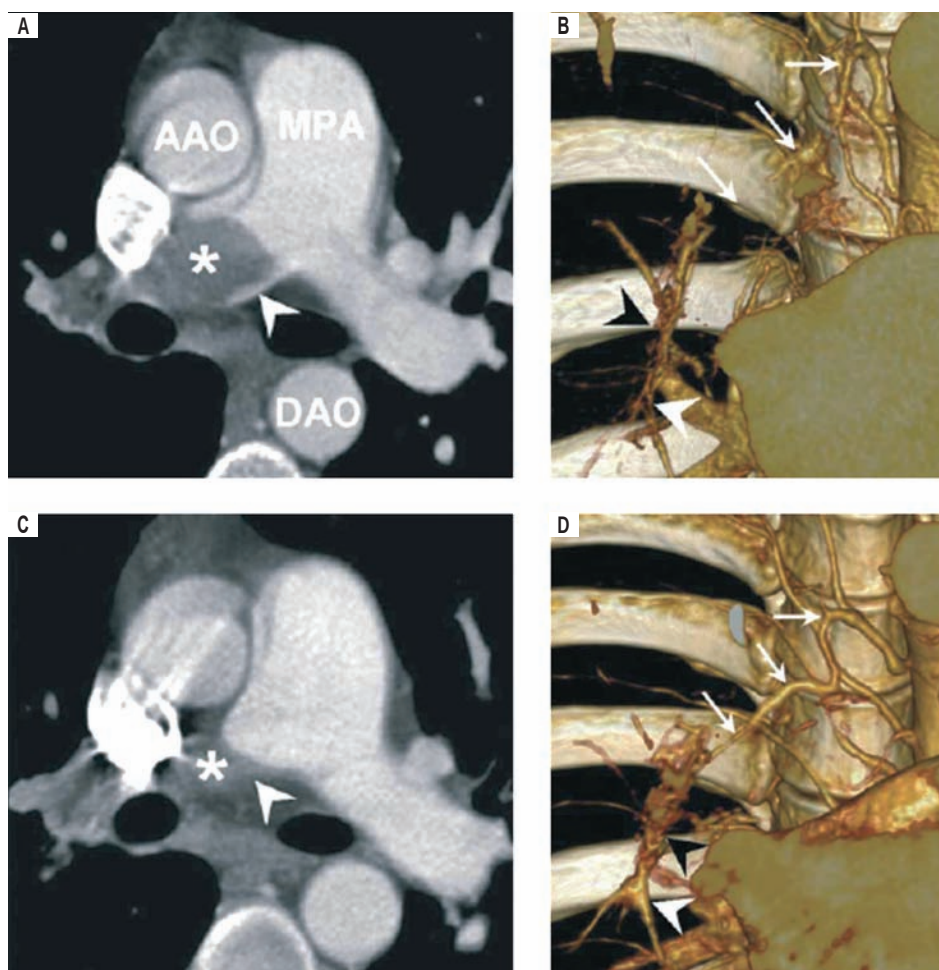


Рис. 9. А — по данным компьютерно-томографической ангиопульмонографии показана полная обструкция правой центральной легочной артерии из-за острой эмболии (\*); В — на изображении слоя с объемным рендерингом визуализируется бронхиальная артерия нормального размера (стрелки). Дистальные легочные артерии (белая стрелка) небольшого калибра; некоторые мелкие сосуды (черная стрелка) также являются второстепенными коллатеральными; С — по данным компьютерно-томографической ангиопульмонографии в период дальнейшего наблюдения (через 16 мес.) явно визуализируются признаки хронического тромбоэмболического заболевания легких; D — на изображении слоя с объемным рендерингом отмечается гипертрофия правой бронхиальной артерии (стрелки), которая соединяется с сосудами (черная стрелка) и снабжает кровью дистальные легочные артерии (белая стрелка). Примечание: ААО (*ascending aorta*) — восходящая часть аорты; МПА (*main pulmonary artery*) — главная легочная артерия; ДАО (*descending aorta*) — нисходящая часть аорты. Воспроизводится с разрешения [124].

Figure 9. A, Computed tomography pulmonary angiography (CTPA) shows complete obstruction of right central pulmonary artery due to acute emboli (\*); B, slab volume-rendering image shows normal size of bronchial artery (arrows). Distal pulmonary arteries (white arrowhead) are small in calibre; some small vasa vasora (black arrowhead) are also found as minor collaterals; C, follow-up CTPA obtained 16 months later clearly shows chronic thromboembolic pulmonary disease; D, slab volume-rendering image shows hypertrophy of right bronchial artery (arrows), which connects with vasa vasorum (black arrowhead) to supply distal pulmonary arteries (white arrowhead).

Note: Reproduced with permission from [124].

реперфузии закупоренной левой ЛА вторичная микроваскулопатия регрессировала в областях как с окклюзией, так и без таковой [17].

К.М. Moser описаны плексиформные изменения в легких у пациентов с ХТЭ ЛГ [121, 127], но по данным других исследований такие типичные для тяжелой ЛАГ поражения [18] не наблюдались. Предполагается, что плексиформные изменения при ЛАГ могут представлять собой бронхолегочные шунты через аномально развитые анастомозы [128, 129].

*Влияние проксимальных обструктивных фиброзных сгустков и вторичной микроваскулопатии на степень тяжести гемодинамических изменений*

Тяжелая микроваскулопатия при ХТЭ ЛГ обычно подозревается, когда степень механической обструкции фиброзными организованными тромботическими массами не коррелирует со степенью тяжести гемодинамических изменений, оцениваемой по ЛСС. У некоторых пациентов с ХТЭ ЛГ ЛСС очень высокое, несмотря на ограниченные дефекты перфузии по сцинтиграфии легких, что позволяет предположить обширную микроваскулопатию [130]. Влияние вторичной микроваскулопатии на гемодинамические показатели также можно оценить с помощью окклюзии сосудов легкого для разделения ЛСС на сопротивление выше по течению (из-за проксимальных организованных фиброзных тромботических масс) и ниже по течению (из-за микроваскулопатии). Более низкое сопротивление выше по течению, предполагающее обширную микроваскулопатию, перед операцией связано с худшим исходом после ЛТЭЭ и неоперабельностью [122, 131, 132]. Однако этот метод технически сложен и может не обладать достаточной дифференцирующей мощностью, поэтому не был включен в рутинное обследование.

*Клинические последствия микроваскулопатии*

Вторичная микроваскулопатия ниже неокклюзированных проксимальных легочных артерий может способствовать ухудшению клинического состояния некоторых пациентов при отсутствии рецидива ТЭЛА.

Сроки развития микроваскулопатии на фоне ХТЭ ЛГ неизвестны [121], но, вероятно, сильно различаются. Наличием вторичной микроваскулопатии при ХТЭ ЛГ можно объяснить сохранение / рецидив ЛГ и плохой исход ЛТЭЭ [133], что также является основанием для назначения ЛАГ-специфической терапии.

Гипотетически отек легких после ЛТЭЭ и БАП ЛА может быть связан с восстановлением нормального кровотока в ранее окклюзированной области легкого с микроваскулопатией, подобно тому, как это происходит при легочной веноокклюзионной болезни и легочном капиллярном гемангиоматозе.

## 5.2. Визуализация кровотока в сосудах легких и бронхов

В то время как при помощи КТ визуализируются бронхиальные коллатерали, МРТ можно использовать для как морфологической, так и количественной оценки кровотока в системно-легочном анастомозе.

*Компьютерно-томографическая ангиопульмонография*

Поскольку стандартный протокол КТ АПГ ориентирован на затемнение легких, для визуализации коллатералей бронхов требуется более длительная задержка между введением контрастного вещества и получением изображения (рис. 10). При синхронизации с ЭКГ будут более четко очерчены все бассейны сосудов без артефактов пульсации. При ограничении сбора данных одной фазой сердечного цикла с проспективным триггерингом доза облучения может быть сравнима с таковой при обследовании без синхронизации с ЭКГ.

При использовании ДЭКТ лучше контрастируются сосуды и при этом точнее оценивается перфузия легочной артерии, в т. ч. коллатерального кровообращения; последняя наиболее заметна при низком уровне киловольт. Картирование RBV позволяет рассчитать распределение йода в паренхиме, которое можно использовать в качестве суррогатного маркера резерва сосудов (рис. 11).



Рис. 10. Увеличенные бронхиальные артерии (стрелки) на: А — аксиальных, В — фронтальных компьютерно-томографических ангиопульмонограммах, С — магнитно-резонансной ангиопульмонограмме у пациента с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией

Примечание: DA (descending thoracic aorta) — нисходящий грудной отдел аорты.

Figure 10. A, Axial and B, coronal computed tomography pulmonary angiography and C, magnetic resonance pulmonary angiography images show the enlarged bronchial arteries (arrows) in a chronic thromboembolic pulmonary hypertension patient

Note: DA, descending thoracic aorta.

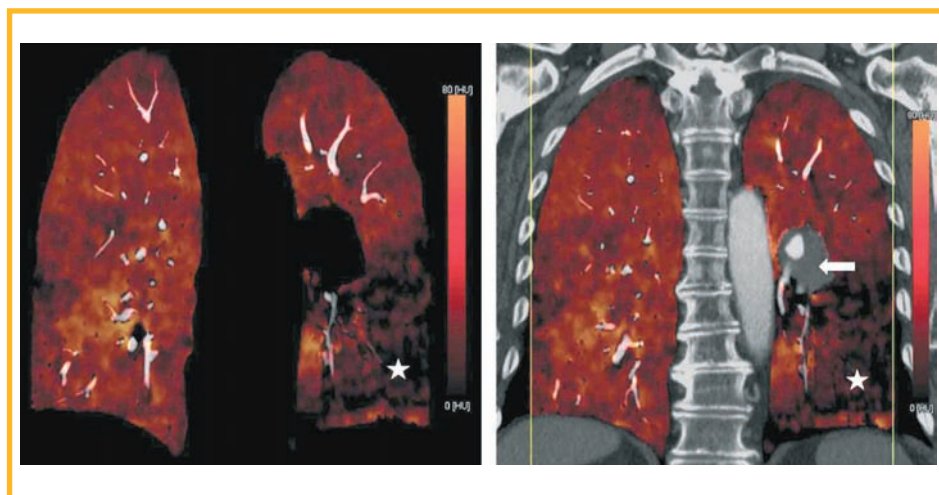


Рис. 11. Фронтальная двуэнергетическая компьютерная томограмма с цветной картой объема перфузированной крови у больного хронической тромбоэмболической легочной гипертензией: окклюзия сосудов левой нижней доли (стрелка) и соответствующий крупный дефект перфузии (\*)

Figure 11. Coronal dual-energy computed tomography images with color-coded perfused blood volume map in a chronic thromboembolic pulmonary hypertension case with left lower lobe occlusion (arrow) and corresponding large perfusion defect (\*)

### Магнитно-резонансная томография

Фазово-контрастные измерения при МРТ позволяют связать макро- и микроциркуляцию. Фазово-контрастная МРТ с высоким временным разрешением позволяет рассчитать кровотоки по бронхолегочным анастомозам путем измерения разницы кровотока между артериальным кровообращением большого и малого круга. Эта разница коррелирует с увеличением бронхиальной артерии по данным КТ, а размер анастомоза уменьшается пропорционально техническому успеху ЛТЭЭ [134, 135].

Четырехмерная МРТ потока представляет собой кинопоследовательность с временным разрешением и кодированием скорости по 3 направлениям, при которой обеспечивается комплексная оценка кровотока с помощью многоплоскостных преобразований с цветовой кодировкой, направлений движения крови и векторов скорости. При использовании этого метода установлено, что у пациентов с ЛГ нет нормального центрального ламинарного потока в главной легочной артерии. У таких больных > 14,3 % сердечного интервала составляет вихревой кровоток. Продолжительность вихрей положительно коррелирует с показателем ДЛА<sub>ср</sub> [136]. Вихревой поток крови в диастоле говорит о ЛГ средней степени, а во время систолы — о тяжелой ЛГ. При клиническом разборе небольшой серии случаев ХТЭ ЛГ показано исчезновение вихревого потока в главной легочной артерии после успешной БАП ЛА [137].

### 5.3. Правый желудочек при хронической тромбоэмболической легочной гипертензии

При сравнении гемодинамических данных при сопоставимой нагрузке продемонстрировано, что ПЖ у пациентов с ХТЭ ЛГ в среднем менее адаптирован к нагрузке по сравнению с таковым показателем при ЛАГ [138, 139]. При аналогичном ЛСС уровень ДЛА при ХТЭ ЛГ ниже, что указывает на меньшую степень адаптации ПЖ, чем при ЛАГ [139, 140]. ДЛА<sub>ср</sub> у пациентов с ХТЭ ЛГ меньше, чем при ЛАГ. Этому могут способствовать несколько факторов:

- больные ХТЭ ЛГ обычно старше лиц с ЛАГ;
- динамика увеличения нагрузки на ПЖ с течением времени при ХТЭ ЛГ и ЛАГ может различаться. Считается, что ХТЭ ЛГ начинается с острого эпи-

зода чрезмерного повышения давления во время острой ТЭЛА, что может повлиять на ремоделирование ПЖ;

- в случае одинакового ЛСС у пациентов с ХТЭ ЛГ и ЛАГ нагрузка на ПЖ может быть разной из-за различий в отражении волн [141].

При восстановлении нагрузки на ПЖ при ХТЭ ЛГ с помощью ЛТЭЭ значительно уменьшается размер ПЖ и восстанавливается систолическая функция правого и левого желудочков [142]. Патологическая реакция на ФН остается [7, 143].

### Тезисы: патофизиология

5.1. Предполагается, что при ХТЭ ЛГ возможны поражения сосудов 2 типов — проксимальная фиброзная обструкция крупных эластичных легочных артерий и вторичная микроваскулопатия легочных сосудов диаметром < 500 мкм.

5.2. При КТ АПГ различается легочное и бронхиальное кровообращение на морфологическом уровне, в то время как при МРТ визуализируется анатомия, что позволяет провести полуколичественный анализ степени бронхолегочного шунтирования. Количественно оценить микроваскулопатию не позволяет ни один из этих методов.

5.3. ПЖ адаптируется к ХТЭ ЛГ хуже, чем к идиопатической ЛАГ, но в значительной степени восстанавливается после успешной ЛТЭЭ.

### Предложения для будущих исследований патофизиологии хронической тромбоэмболической легочной гипертензии:

- поиск биомаркеров фиброзной трансформации тромбоцитарной массы;
- изучение модификаторов пути трансформирующего фактора роста-β при тромбозе.

## 6. Легочная тромбэндартерэктомия

ЛТЭЭ (рис. 12) — это терапия выбора у операбельных пациентов, при которой в экспертных центрах обеспечивается значительное улучшение гемодинамических и клинических показателей на фоне низкой ранней смертности (< 3 %).



Рис. 12. Легочная тромбэндартерэктомия: открывают правую легочную артерию и вводят секционный инструмент с отсосом между стенкой артерии и фиброзным поражением. Продвигаются внутрь артерии до сегментарного и субсегментарного уровней, отделяют фиброзный материал от стенки и удаляют его с помощью щипцов

Примечание: воспроизведено с разрешения Maren Hötten из магистерской диссертации по научной иллюстрации «Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия: диагностика и лечение» (*Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Diagnosis and Treatment*), Мaaстрехтский университет (2016).

Figure 12. Pulmonary endarterectomy. The right pulmonary artery is opened, and the suction dissector is introduced between the artery wall and the fibrosis. Following the inside of the artery down to segmental and subsegmental level, the fibrotic material is subsequently freed from the wall and removed with forceps

Note: Reproduced with permission from Maren Hötten, Master Thesis in Scientific Illustration "Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Diagnosis and Treatment", University of Maastricht, 2016.

### 6.1. Каковы требования к центру проведения легочной тромбэндартерэктомии и оперирующему хирургу?

В 2015 г. ERS рекомендовано лечить пациентов с ХТЭ ЛГ в экспертном центре [1]. D.Jenkins et al. [144] в 2017 г. предпринята попытка охарактеризовать такой центр. Предъявлены следующие требования:

- опыт кардиоторакальных хирургических операций, включая процедуры, при которых требуется глубокая гипотермическая остановка кровообращения;
- специализация на ЛГ;
- экспертная диагностическая визуализация и опытная мультидисциплинарная команда хирургов,

специалистов по лучевой диагностике, анестезиологов, реаниматологов, медицинских сестер, перфузиологов, респираторных терапевтов и интервенционистов, способных провести БАП ЛА.

В данной публикации подтверждается единое мнение экспертов о том, что в идеале количество центров ЛТЭЭ, обслуживающих популяцию с объемом процедур > 50 в год, должно быть ограничено. Это основано на показателях смертности в малых, средних и крупных центрах, участвующих в Международном регистре ХТЭ ЛГ [145] и накопивших ≥ 5 лет опыта. При этом в наиболее опытных центрах достигнут уровень больничной летальности < 5 %, имеется возможность выполнения дистальной тромбэндартерэктомии (ТЭЭ) и предлагать все 3 варианта лечения. Понятно, что в небольших странах эти требования могут быть невыполнимы. На Всемирном симпозиуме по легочной гипертензии (*World Symposium on Pulmonary Hypertension* – WSPH, 2013) рабочей группой по ХТЭ ЛГ рекомендована доступность экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО) в центрах ЛТЭЭ на случай потенциальных осложнений хирургического вмешательства, которые могут быть непредсказуемыми [19]. По данным одного из крупнейших обзоров данных по ЭКМО показано, что в поддержке нуждались 3,7 % из 829 пациентов, а выживаемость в больнице составила 48,4 % [146]. Хирурги должны иметь опыт и подготовку в области кардиохирургии или торакальной хирургии. Если торакальный хирург уверенно работает с искусственным кровообращением, то подходят обе эти дисциплины. У большинства хирургов, работающих в настоящее время в крупнейших центрах ЛТЭЭ, также имеется опыт интраторакальной трансплантации. Клинический опыт внедрения программ ЛТЭЭ говорит о том, что работа с наставником в течение 1 года и опыт проведения ≥ 50 процедур в крупномасштабном центре позволяют хирургу выбрать ЛТЭЭ без риска увеличения показателей заболеваемости или смертности. Также требуется соответствующая подготовка анестезиологов и реаниматологов.

### 6.2. Насколько совпадают легочная тромбэндартерэктомия и баллонная ангиопластика легочной артерии с анатомической точки зрения, и какая процедура больше подходит для сегментарного заболевания?

Считается, что с анатомической точки зрения поражения, подходящие для ЛТЭЭ и БАП ЛА, в значительной степени совпадают, хотя опубликованных данных недостаточно, а РКИ по прямому сравнению этих методов не проводились [147] (рис. 13). Не опубликован также порог доступности поражения по данным предоперационной визуализации. Клинический опыт показывает, что оба метода могут применяться при субсегментарных поражениях и подходят для лечения поражений, ограниченных сегментарным уровнем. Хирургическая техника обычно основана на тракции интимы в проксимальном направлении и поэтому позволяет постепенно перемещать плоскость рассечения на очень маленькие дистальные сосуды, пока образец не оторвется, за пределы точ-

ки, которая может быть визуализирована и которую можно непосредственно достичь инструментом. Вероятно, при БАП ЛА тип поражения и его расположение имеют большее значение, чем при ЛТЭЭ.

В ангиографической классификации, разработанной в Японии, показано, что при кольцевидном стенозе и фиброзных сетках исходы были лучше, а частота осложнений — ниже, чем при полной окклюзии [148]. Только ЛТЭЭ позволяет надежно вылечить заболевание главной легочной артерии и ее долевых ветвей, поскольку такое более проксимальное заболевание обычно включает организованный тромб и / или более объемные фиброзные сети.

Интраоперационная хирургическая классификация недавно была пересмотрена, при этом учтен уровень, на котором заболевание начинается, с целью отражения современной хирургической практики: разделены сегментарное и субсегментарное заболевания (уровни III и IV) [147]. При рассмотрении одной серии случаев специально изучался исход ЛТЭЭ в более дистальных отделах [149] — из пациентов ( $n = 331$ ), оперированных одним хирургом в 2008–2013 гг., ЛТЭЭ по поводу заболевания 3-го типа (сегментарного) по классификации Jamieson не сопровождалась увеличением операционной смертности или заболеваемости. Гемодинамические показатели при выписке и, что важно, через 1 год были эквивалентны таковым у пациентов с более проксимальным поражением.

### 6.3. Какой исход легочной тромбэндартерэктомии считается успешным?

Определение успешной операции ЛТЭЭ отсутствует, однако ожидания пациентов состоят в том, что они выживут после операции без когнитивной дисфункции или серьезных заболеваний, а выздоровление будет сопровождаться снижением ДЛА с последующим улучшением функционирования и качества жизни, которое можно будет поддерживать для увеличения продолжительности жизни.

По результатам недавнего метаанализа показано, что это наиболее эффективная терапия ХТЭ ЛГ с максимальным снижением ДЛА и ЛСС на 21 мм рт. ст. и 561 дин  $\times$  с  $\times$  см<sup>-5</sup> соответственно [150]. По результатам анализа данных пациентов Международного регистра ХТЭ ЛГ ( $n = 386$ ) из 17 хирургических центров установлено эталонное значение послеоперационной летальности < 5 % [145]. По данным анализа когорты ( $n = 500$ ) в экспертном центре летальность составила 2,2 % [151]. По результатам следующего анализа Международного регистра ХТЭ ЛГ 3-летняя выживаемость составила 89 % в когорте прооперированных пациентов ( $n = 404$ ) и 70 % — в когорте пациентов ( $n = 275$ ), у которых хирургическое вмешательство не проводилось [99]. Самый длительный период наблюдения пациентов ( $n = 880$ ; средний возраст — 57 лет) из общей популяции Великобритании составил 10 лет, при этом выживаемость составила 72 %, а 49 %

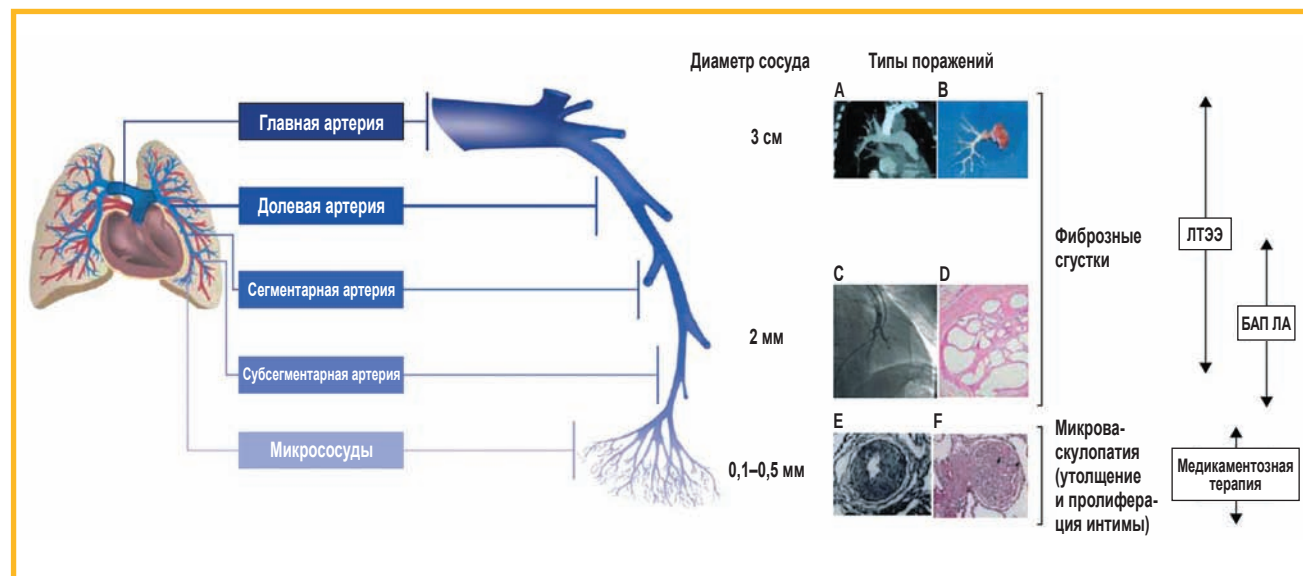


Рис. 13. Соответствующие мишени для легочной тромбэндартерэктомии и баллонной ангиопластики легочной артерии: А — компьютерная томография легочной артерии; В — организованный фиброзный материал, удаленный во время легочной тромбэндартерэктомии; С — селективная легочная ангиограмма сегментарных и субсегментарных легочных артерий, по данным которой показаны неправильный контур сосуда и окклюзия, типичные для хронической тромбоэмболической легочной гипертензии; D — микроскопический препарат, при помощи которого продемонстрирован дефект заполнения просвета с реканализированным хроническим тромбом (сетчатое поражение) и отсутствие признаков васкулопатии в субсегментарной артерии; E — фиброзно-мышечная дисплазия и пролиферация интимы; F — плексиформное поражение и окклюзия сосудов из-за васкулопатии и пролиферации.

Примечание: ЛТЭЭ — легочная тромбэндартерэктомия; БАП ЛА — баллонная ангиопластика легочной артерии; воспроизводится с разрешения авторов [147].

Figure 13. Respective targets for pulmonary endarterectomy (PEA) and balloon pulmonary angioplasty (BPA). A, Computed tomography scan of a pulmonary artery; B, organised fibrotic material removed during PEA; C, selective pulmonary angiogram of segmental and sub-segmental pulmonary arteries, showing irregular vessel contour and occlusion, typical of chronic thromboembolic pulmonary hypertension; D, microscopic examination showing a luminal filling defect with recanalised chronic thrombus (web lesion) and no evidence of vasculopathy in the subsegmental artery; E, intimal fibromuscular proliferation; F, plexiform lesion and vessel occlusion due to vasculopathy and proliferation.

Note: Reproduced with permission [147].

смертей в период длительного наблюдения не были связаны с ХТЭ ЛГ [152]. Несмотря на необходимость глубокой гипотермической остановки кровообращения для проведения ЛТЭЭ, в слепом РКИ отмечено улучшение когнитивных функций через 3 мес. и 1 год после операции [153]. Кроме того, в том же исследовании сообщалось об улучшении качества жизни по специальной Кембриджской шкале результатов лечения легочной гипертензии (CAMPHOR). Самый длительный период послеоперационного наблюдения изменений ФК в исследовании с участием пациентов ( $n = 157$ ) из центра в Павии (Италия) составлял 4 года; до операции ЛГ III–IV ФК отмечалась у 97 % пациентов, через 4 года после операции ЛГ I ФК установлена у 74 % [154].

#### 6.4. Как вести пациентов с остаточным / рецидивирующим заболеванием?

Общепринятого определения остаточной ЛГ после ЛТЭЭ не существует. В разных публикациях использовались разные критерии. Общая распространенность по результатам метаанализа составила 25 % [150]. Истинно рецидивирующая ХТЭ ЛГ (с доказательством улучшения после ЛТЭЭ с последующим появлением новых симптомов и изменений на снимках) встречается гораздо реже. Так, в Великобритании в серии случаев ТЭЛА после ЛТЭЭ вновь развилась только у 6 из 356 пациентов [152].

Сложной задачей в раннем послеоперационном периоде может стать лечение значимой остаточной ЛГ — это наиболее частая причина больничной летальности. У некоторых пациентов с тяжелой остаточной ЛГ и гемодинамическим коллапсом ЭКМО позволяет перейти к трансплантации легкого, но опыт проведения такой терапии ограничен [146]. Эффективность медикаментозной терапии на ранней стадии не доказана, только в одном небольшом РКИ продемонстрировано снижение ЛСС после терапии ингаляционным илопростом в ближнем послеоперационном периоде [155].

Остаточная ЛГ также оказывает влияние на отдаленный исход ЛТЭЭ. Показано, что  $\text{ДЛА}_{\text{ср.}} \geq 38$  мм рт. ст. и  $\text{ЛСС} \geq 425$  дин  $\times$  с  $\times$  см $^{-5}$  при повторном обследовании говорит о риске смерти вследствие ХТЭ ЛГ [152]. Предлагаемый порог  $\text{ДЛА}_{\text{ср.}}$  для начала медикаментозной терапии составил  $> 30$  мм рт. ст. [152]. По данным исследования CHEST-1 получены доказательства снижения ЛСС и увеличения пройденной дистанции при выполнении 6-минутного шагового теста (6-МШТ) на фоне терапии риоцигуатом у прооперированных пациентов с послеоперационным  $\text{ЛСС} > 300$  дин  $\times$  с  $\times$  см $^{-5}$  [156]. В настоящее время имеется некоторый опыт использования БАП ЛА для лечения остаточных дистальных поражений после ЛТЭЭ [157]. В специализированных центрах возможна еще одна альтернатива — повторная ЛТЭЭ. Имеющиеся на данный момент отдельные результаты представляются удовлетворительными [158]. Алгоритм лечения, предложенный WSPH (2018), включал медикаментозную терапию и рассмотрение возможности БАП ЛА или повторной ЛТЭЭ у па-

циентов с персистирующей симптоматической ЛГ после ЛТЭЭ [20].

#### Тезисы: легочная тромбэндартерэктомия

6.1. Требования к центру проведения ЛТЭЭ основаны только на мнении экспертов. Предложены следующие критерии:  $\geq 50$  случаев в год и хирург с надлежащей квалификацией.

6.2. С анатомической точки зрения между БАП ЛА и ЛТЭЭ много общего, но хирургическое лечение сегментарного и субсегментарного заболевания рекомендуется проводить в специализированных центрах с большим объемом операций.

6.3. Успешный исход ЛТЭЭ зависит от многих факторов и предполагает больничную летальность  $< 5$  %, выживаемость 90 % через 3 года, улучшение ФК и качества жизни.

6.4. Остаточная ЛГ после ЛТЭЭ встречается примерно в 50 % случаев. Это осложнение лечится с помощью недавно появившихся лекарственных препаратов или БАП ЛА. Имеются некоторые доказательства в пользу этой терапии у симптоматических пациентов с  $\text{ДЛА}_{\text{ср.}} > 30$  мм рт. ст. после ЛТЭЭ.

#### Предложения для будущих исследований ЛТЭЭ:

- оценка влияния предоперационного лечения (медикаментозного или интервенционного) на исход ЛТЭЭ;
- сравнение эффективности, риска и отдаленных результатов ЛТЭЭ и БАП ЛА при сегментарном заболевании.

## 7. Баллонная ангиопластика легочной артерии

7.1. Какие больные хронической тромбоэмболической легочной гипертензией являются кандидатами на проведение баллонной ангиопластики легочной артерии? Какова роль специфической терапии легочной артериальной гипертензии перед баллонной ангиопластикой легочной артерии?

Благодаря техническим усовершенствованиям, представленным японскими специалистами, у пациентов с ХТЭ ЛГ, считающейся неоперабельной с технической точки зрения, недавно вновь стала выполняться чрескожная БАП ЛА (рис. 14) [159–161]. Опыт проведения БАП ЛА сейчас накапливается во всем мире, а на фоне достижений в области ЛТЭЭ и медикаментозной терапии существенно изменился подход к обследованию и лечению ХТЭ ЛГ.

БАП ЛА не заменяет ЛТЭЭ и ЛАГ-специфическую медикаментозную терапию ХТЭ ЛГ, но заполняет пробел в случаях ХТЭ ЛГ, в которых невозможно провести ЛТЭЭ, и может быть дополнением к любому из указанных методов лечения [147, 162, 163]. Соответственно, нельзя принимать решение о применении БАП ЛА при ХТЭ ЛГ в отрыве от этих хорошо изученных методов лечения [1]. В рекомендациях ESC / ERS (2015) БАП ЛА присвоена категория IIb-C, т. е. данные по этому вмешательству основаны на мнении экспертов и / или по результатам небольших исследований [1]. В следующих рекомендациях

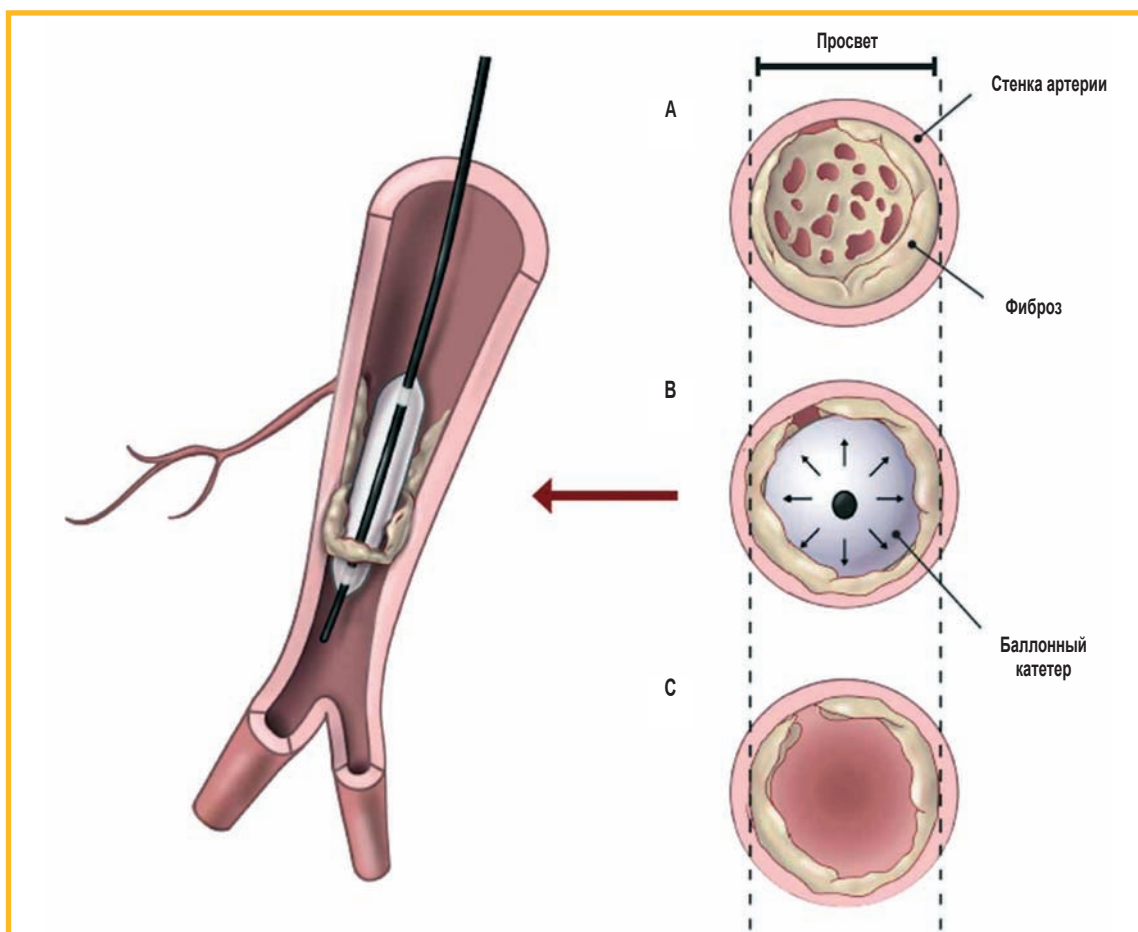


Рис. 14. Баллонная ангиопластика легочной артерии: А — сетчатое поражение в субсегментарной ветви легочной артерии; В — вводят проводник между фиброзным материалом и стенкой сосуда, надувают баллон и разрывают сеть; С — фиброзный материал соединяют со стенкой сосуда

Примечание: воспроизведено с разрешения Maren Hotten из магистерской диссертации по научной иллюстрации «Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия: диагностика и лечение» (*Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Diagnosis and Treatment*), Маастрихтский университет (2016)

Figure 14. Balloon pulmonary angioplasty. A, A web-lesion in a subsegmental branch of the pulmonary artery; B, the wire is introduced between the fibrotic material and the balloon is inflated, leading to a rupture of the web; C, fibrotic material is connected to the vessel wall

Note: Reproduced with permission from Maren Hötten, Master Thesis in Scientific Illustration “Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Diagnosis and Treatment”, University of Maastricht, 2016

необходимо будет пересмотреть категорию этого метода, поскольку и само вмешательство, и понимание его роли в лечении ХТЭ ЛГ претерпели значительные эволюционные изменения.

## 7.2. Каковы ожидания и клинические исходы от применения баллонной ангиопластики легочной артерии при хронической тромбоэмболической легочной гипертензии?

После вмешательства, проведенного опытными хирургами, при БАП ЛА за счет улучшения кровотока в малом круге кровообращения увеличиваются легочная гемодинамика, улучшаются результаты 6-МШТ, ФК и качество жизни [162, 164–166] (рис. 15). По данным МРТ сердца, после БАП ЛА дополнительно отмечается улучшение функции ПЖ, по данным КПНТ — повышение эффективности вентиляции [57, 168]. Первые сообщения о пользе БАП ЛА пришли из Японии, при этом был поднят вопрос о воспроизводимости результатов и применимости этого подхода к другим популяциям или регионам, в которых активно реализуются программы ЛТЭЭ. По данным опублико-

ванных позже в Германии в Франции национальных серий случаев БАП ЛА продемонстрирована польза этого вмешательства в случаях ХТЭ ЛГ, считающихся неоперабельными [169, 170]. Первый крупный отчет по серии случаев БАП ЛА из региона, в котором проводится большой объем операций ЛТЭЭ, поступил из Германии [169]. Сообщается об увеличении результата 6-МШТ на 33 м и снижении показателей ДЛА<sub>ср</sub> и ЛСС на 18 и 26 % соответственно после БАП ЛА. В дальнейшем из Франции поступил отчет о самой крупной с начала программы серии последовательных случаев ( $n = 1\,006$ ) БАП ЛА из одного центра [170]. Сообщается о снижении ДЛА<sub>ср</sub> и ЛСС на 26 и 43 % соответственно после БАП ЛА. При сравнении результатов в раннего и более позднего периодов программы показан более высокий благоприятный эффект на гемодинамику в более поздней когорте. Кроме того, в этой когорте понизилась частота осложнений, что подтверждает влияние на результаты кривой обучения и опыта. В целом показатель 6-МШТ в этой серии увеличился на 45 м. Соответственно результаты БАП ЛА

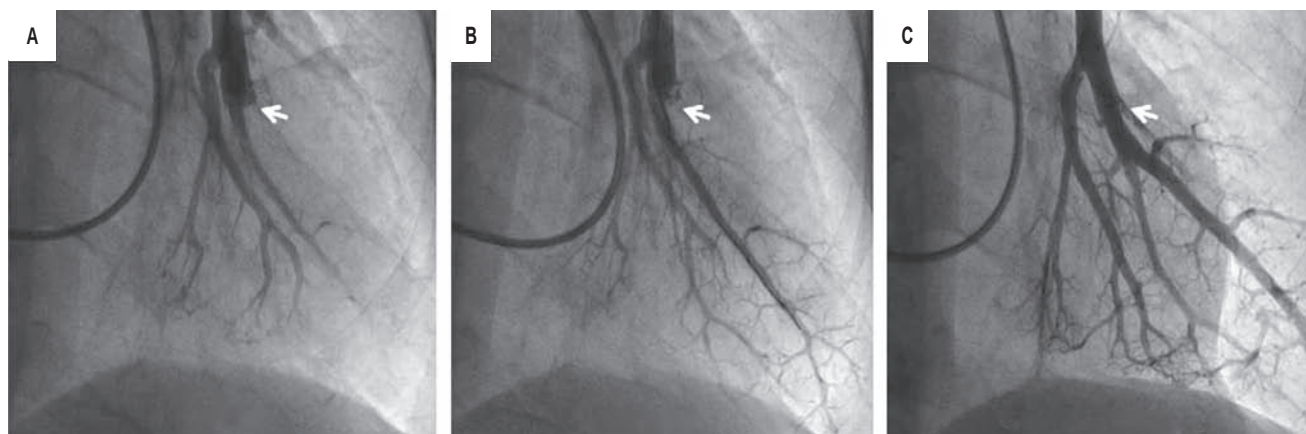


Рис. 15. Ангиограмма легких до баллонной ангиопластики легочной артерии и в 2 временных точках после нее: А — до, В — сразу после баллонной ангиопластики, С — спустя 2 мес. Воспроизводится из [167] с разрешения авторов

Figure 15. Pulmonary angiogram before and at two time periods after balloon pulmonary angioplasty (BPA) treatment. A, Pre-BPA; B, post-BPA; C, 2 months later. Reproduced from [167] with permission

были обнадеживающими даже в центрах, в которых выполнялось большое количество ЛТЭЭ (что может повлиять на типы пациентов, которые направляются на БАП ЛА).

### 7.3. Какие важные осложнения связаны с баллонной ангиопластикой легочной артерии и какова их допустимая частота в экспертном центре?

Ранние опорные данные по БАП ЛА, опубликованные в 2001 г., отличаются высокой частотой осложнений — из 18 пациентов в 61,1 % случаев отмечались повреждения легких, 16,7 % пациентов нуждались в искусственной вентиляции легких, установлен 1 летальный исход, связанный с процедурой [171]. В настоящее время безопасность БАП ЛА стала выше [164, 165]. Повышению безопасности преимущественно способствовали следующие факторы:

- лучшее понимание механизмов осложнений БАП ЛА;
- применение технических усовершенствований, предложенных экспертными центрами;
- признание кривой обучения и опыта команды (начиная с отбора пациентов) критическими факторами снижения частоты осложнений и более эффективного их лечения [148, 170, 172].

Если сначала повреждение легкого при БАП ЛА описывалось как реперфузионный отек (как и после ЛТЭЭ), то в настоящее время специалисты сходятся на том, что при БАП ЛА (рис. 16) происходит механическое повреждение сосудов во время манипуляции с проводником или избыточного расширения баллона [172]. Благодаря этим знаниям и опыту, накопленным в ходе многочисленных процедур, появилась возможность снизить частоту осложнений БАП ЛА до приемлемого уровня [170, 172]. В сериях БАП ЛА, выполненных в Германии и Франции, общая частота осложнений составила 9,4 и 11,2 % соответственно [169, 170]. В более поздней когорте из 562 последовательных процедур, выполненных во Франции (период после начальной кривой обучения), частота осложнений снизилась в 2 раза — с исходных 15,8 % до 7,7 % [170]. Согласно данным, полученным из раз-

ных когорт, показано, что частота осложнений БАП ЛА тесно связана со степенью тяжести ЛГ на момент вмешательства [170, 172, 173].

Процедуры БАП ЛА по-прежнему сопровождаются риском смерти. По данным 2 крупнейших опубликованных серий — отчетов, поступивших из Франции и многоцентрового японского регистра — смертность вследствие БАП ЛА составила 3,8 и 3,9 % соответственно [73, 170]. В настоящее время существует постояннодействующий Международный регистр БАП ЛА, цель которого — более точное определение и сравнение результатов и осложнений в проспективных условиях признанных центров БАП ЛА в Японии, Европе и США (NCT03245268). По данным этого регистра могут быть получены ценные сведения о неоднородности текущих результатов БАП ЛА между регионами и центрами.

### 7.4. Каковы требования к центру, в котором проводится баллонная ангиопластика легочной артерии? Какие критерии и параметры характеризуют экспертный центр баллонной ангиопластики легочной артерии?

Существует ряд ключевых ограничений проведения БАП ЛА и ее применения для лечения ХТЭ ЛГ. Информация о безопасности и эффективности БАП ЛА поступает из экспертных центров, в условиях которых применяются эти и другие методы лечения ХТЭ ЛГ на повседневной основе. Поскольку успех БАП ЛА определяется прежде всего правильным отбором пациентов и опытом центра БАП ЛА, наблюдаемые результаты могут быть неприменимы к менее специализированным клиникам. Процедура остается рискованной даже в руках опытного хирурга и должна проводиться только в экспертных центрах [147]. Кроме того, преимущества БАП ЛА следует интерпретировать с некоторой осторожностью, поскольку до сих пор результатов за период наблюдения > 5 лет недостаточно [174, 175]. Несмотря на некоторые обнадеживающие ранние данные об улучшении выживаемости с помощью БАП ЛА при неоперабельной ХТЭ ЛГ [176], остается неизвестным, будет ли долгосрочная выживаемость после БАП ЛА такой

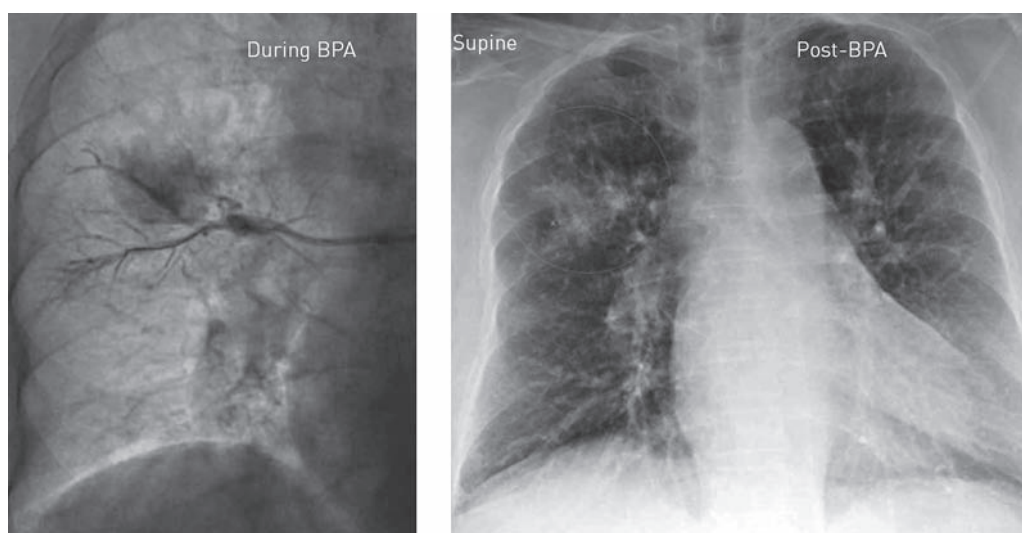


Рис. 16. Повреждение сосудов во время баллонной ангиопластики легочной артерии проявилось новым кашлем с последующим кровохарканьем, что привело к временной отмене антикоагулянтной терапии и завершению сеанса баллонной ангиопластики легочной артерии

Figure 16. Vascular injury during balloon pulmonary angioplasty signalled by new cough followed by haemoptysis resulting in temporary reversal of anticoagulation and end of balloon pulmonary angioplasty session

же превосходной, как и после успешной ЛТЭЭ [99, 152]. Кроме того, в отличие от ЛТЭЭ, БАП ЛА нужно проводить неоднократно. Нет единого мнения или рекомендаций по моменту времени, когда следует прекращать терапию или продолжать попытки БАП ЛА. Наконец, БАП ЛА — это еще один вариант лечения, который нужно рассматривать, и это усложняет принятие решение о лечении конкретного пациента. Идеальную последовательность и время применения комбинированного или поэтапного подхода, включающего все доступные методы лечения, еще предстоит определить, возможно, потребуется принимать во внимание факторы, характерные для конкретного центра или региона.

Хотя в рекомендациях ESC / ERS (2015) предложены предварительные определения экспертного центра по ЛГ, куда направляются пациенты [1], и эта тема обсуждалась рабочей группой WSPH (2018) по ХТЭ ЛГ в контексте центров по ЛТЭЭ и БАП ЛА [20], в настоящее время отсутствуют адекватные доказательства для оценки опыта исключительно по объему проводимых процедур. Однако как и в случае ЛТЭЭ [145, 151] существуют консенсус и очевидная корреляция между исходами БАП ЛА и опытом хирургов в проведении этой процедуры [170]. Следует отметить, что опыт проведения отличных от БАП ЛА чрескожных вмешательств, хотя и полезен, не гарантирует успеха БАП ЛА из-за различий между сосудистой сетью большого и малого кругов кровообращения, характера осложнений и целевой патологии [170]. Кроме того, еще раз подчеркивается, что, помимо технического мастерства, которое приходит с объемом проведенных процедур, успех БАП ЛА и исход отдельного случая также во многом зависит от правильного отбора пациентов мультидисциплинарной командой по ХТЭ ЛГ с учетом всех существующих и доступных методов лечения [1, 170]. Исходя из клинического опыта, в начале реализации программы БАП ЛА при прямом

наставничестве из центра с большим объемом операций получены хорошие результаты без чрезмерной заболеваемости или смертности после проведения  $\leq 50$  процедур.

За относительно короткий период БАП ЛА превратилась из экспериментального метода в признанный вариант лечения неоперабельной ХТЭ ЛГ. Заглядывая в будущее, необходимо изучить и установить пороговые значения успешных исходов БАП ЛА, приемлемого уровня осложнений и критерии оптимального сочетания этого метода лечения с другими. При этом потребуются согласованные усилия и сотрудничества между центрами по ХТЭ ЛГ.

#### **Тезисы: баллонная ангиопластика легочной артерии**

7.1. Неоперабельные пациенты с ХТЭ ЛГ могут получить пользу от БАП ЛА. Оптимальное лечение ХТЭ ЛГ должна выбирать мультидисциплинарная команда путем взвешивания положительных и отрицательных факторов ЛТЭЭ, медикаментозной терапии и БАП ЛА.

7.2. Имеются данные по долгосрочным результатам БАП ЛА — до 8 лет после вмешательства. Безопасность и эффективность БАП ЛА коррелируют с опытом центра в проведении этой процедуры.

7.3. Вероятная причина повреждения легких любой степени тяжести после БАП ЛА — повреждение сосудов, а не реперфузионный отек легких.

7.4. Как и в случае с ЛТЭЭ, успех БАП ЛА определяется надлежащим обучением хирургов в центре с большим объемом операций.

#### **Рекомендации для исследований и обучения:**

- установить роль ЛАГ-специфической терапии в подготовке к БАП ЛА;
- определить цели лечения и ключевые конечные точки для завершения сеансов БАП ЛА у отдельного пациента;

- сформулировать стандартизированные определения осложнений БАП ЛА;
- установить критерии или пороговые значения ожидаемых результатов для признания центра по БАП ЛА экспертным.

## 8. Медикаментозная терапия

**8.1. Долгосрочная антикоагулянтная терапия: каков текущий стандарт лечения при хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (антагонист витамина К или новые пероральные антикоагулянты, не являющиеся антагонистами витамина К)?**

Помимо пожизненной антикоагуляции, в схему базисной терапии ХТЭ ЛГ включены диуретики при правожелудочковой недостаточности и кислород — у пациентов с гипоксемией [92, 93]. Традиционно основу антикоагулянтной терапии при ЛАГ и ХТЭ ЛГ составлял АВК, но сейчас все чаще используются НОАК [90, 92, 93, 177], однако убедительные данные по эффективности и безопасности НОАК при ХТЭ ЛГ отсутствуют. Кроме того, необходима надежная информация о лекарственном взаимодействии между НОАК и легочными вазодилататорами, которые используются при ХТЭ ЛГ. Поскольку в некоторых центрах НОАК используются регулярно, недавно опубликован анализ данных реестра [90, 177].

Проведен ретроспективный анализ данных пациентов с ХТЭ ЛГ, перенесших ЛТЭЭ в 2007–2018 гг., последовательно поступивших в Королевскую больницу Папворта (Кембридж, Великобритания), при этом после ЛТЭЭ пациенты получали АВК ( $n = 794$ ) и НОАК ( $n = 206$ ) [90]. Гемодинамические и функциональные улучшения наблюдались после ЛТЭЭ в обеих группах. С точки зрения безопасности частота массивных кровотечений у пациентов, получавших АВК и НОАК, была эквивалентной (0,7 % на 1 пациента в год), но у получавших НОАК отмечена более высокая частота рецидивов ВТЭ (4,62 % на 1 пациента в год), по сравнению с получавшими АВК (0,76 % на 1 пациента в год), хотя выживаемость не различалась [90]. Кроме того, в ретроспективном анализе 405 последовательных случаев ЛТЭЭ у пациентов с ХТЭ ЛГ, получавших НОАК, вероятность удаления связанных с терапией острых или подострых тромбов во время операции была в 2 раза выше по сравнению с таковой у получавших традиционную антикоагулянтную терапию [178].

По-видимому, в большинстве экспертных центров практикуется применение АВК без перерывов на фоне БАП ЛА.

Недавно опубликованы данные регистра EXPERT — международного многоцентрового проспективного неинтервенционного исследования, в котором оценивалась безопасность применения риоцигуата в клинической практике (NCT02092818). Больные ЛАГ / ХТЭ ЛГ исходно получали риоцигуат на фоне НОАК ( $n = 227$ ) или АВК ( $n = 617$ ) [177]. У больных зарегистрированы следующие побочные эффекты: кровотечения — у 26 (11 %) получавших НОАК пациентов и 81 (13 %) получавшего АВК; тромбоэмболические

явления — у 9 (4 %) и 24 (4 %) пациентов соответственно. К серьезным побочным эффектам отнесены кровотечения у 13 (6 %) больных, получавших НОАК и 39 (6 %) получавших АВК, летальные кровотечения — у 1 (0,4 %) и 6 (1 %) пациентов соответственно, тромбоэмболические явления — у 8 (4 %) и 23 (4 %) больных соответственно. Таким образом, серьезные кровотечения / тромботические явления развивались редко. Отмечена сходная их частота у больных ЛАГ / ХТЭ ЛГ, исходно получавших НОАК или АВК, так же, как и частота серьезных кровотечений или серьезных нежелательных тромбоэмболических явлений у больных ЛАГ и ХТЭ ЛГ, исходно получавших НОАК или АВК по отдельности [177].

У больных ХТЭ ЛГ с антифосфолипидным синдромом продемонстрировано, что у лиц из группы высокого риска с тромботическим антифосфолипидным синдромом (положительный результат анализов на волчаночный антикоагулянт, антитела к кардиолипину и антитела к  $\beta_2$ -гликопротеину-I того же изотипа) прием АВК (целевое значение международного нормализованного отношения — 2,5) сопровождается большей пользой и меньшим риском, чем терапия НОАК [94].

**8.2. Специфическая терапия легочной артериальной гипертензии: каковы доказательства по применению одобренной и (еще) не одобренной специфической терапии легочной артериальной гипертензии при хронической тромбоэмболической легочной гипертензии?**

При ХТЭ ЛГ не рекомендуется проводить острую пробу с легочным вазодилататором, даже если обратимость ЛГ может быть предиктором остаточной ЛГ после ЛТЭЭ [179], при этом нет никаких указаний на использование блокаторов кальциевых каналов при этом заболевании [180]. Имеются данные о развитии у некоторых больных ХТЭ ЛГ патологий мелких легочных сосудов, неотличимых от таковых при ЛАГ, и аналогичных методах лечения, нацеленных на пути эндотелина-1, оксида азота и простаглицлина [120].

В РКИ CHEST-1 ( $n = 261$ ) у пациентов с неоперабельной ХТЭ ЛГ или персистирующей / рецидивирующей ЛГ после ЛТЭЭ при назначении перорального стимулятора гуанилациклазы риоцигуата (воздействует на путь оксида азота) отмечено значимое увеличение дистанции при выполнении 6-МШТ и снижение ЛСС по сравнению с плацебо [156]. Благодаря полученным данным применение риоцигуата одобрено у пациентов с неоперабельной ХТЭ ЛГ или персистирующей / рецидивирующей ЛГ после ЛТЭЭ. В настоящее время проводятся РКИ эффективности и безопасности применения риоцигуата в качестве переходной терапии у лиц, которым назначена ЛТЭЭ (NCT03273257). В другом исследовании применение риоцигуата сравнивалось с БАП ЛА у неоперабельных пациентов (NCT02634203).

По данным небольшого РКИ с участием больных с неоперабельной ХТЭ ЛГ протестирован ингибитор фосфодиэстеразы 5-г типа (*phosphodiesterase type-5 inhibitor* — PDE5i) силденафил [181]. Силденафил 40 мг 3 раза в день ( $n = 9$ ) или плацебо ( $n = 10$ ) назначались также неоперабельным пациентам с ХТЭ ЛГ

соответственно. Через 12 нед. улучшения первичной конечной точки (данные 6-МШТ) не наблюдалось, несмотря на положительный эффект на ЛСС [181]. Для оценки первичной конечной точки мощность указанного пилотного исследования была недостаточной, а крупномасштабные исследования применения силденафила у больных с неоперабельной ХТЭ ЛГ не проводились. Таким образом, для лечения ХТЭ ЛГ силденафил не одобрен.

При назначении двойного антагониста рецепторов эндотелина (*endothelin receptor antagonist* – ERA) бозентана улучшения 6-МШТ (несмотря на положительный эффект на ЛСС) по результатам РКИ BENEFIT с участием пациентов ( $n = 157$ ) с неоперабельной ХТЭ ЛГ или персистирующей / рецидивирующей ЛГ после ЛТЭЭ не показано [182]. Таким образом, бозентан также не одобрен для лечения ХТЭ ЛГ. По данным РКИ II фазы MERIT-1 оценивались безопасность и эффективность двойного ERA мацитентана. Показано значимое улучшение 6-МШТ и ЛСС по сравнению с плацебо у пациентов с ХТЭ ЛГ ( $n = 80$ ), признанных неоперабельными [183]. Интересно, что это было первое РКИ ХТЭ ЛГ, по результатам которого оценивалась комбинация ERA с другими препаратами, одобренными для лечения ЛАГ, но не риноцигуат (61 % пациентов получали PDE5i или пероральные / ингаляционные простагоиды вне одобренных показаний к применению).

Помимо использования вне одобренных показаний, проведено РКИ применения аналогов простагличина при неоперабельной ХТЭ ЛГ (STREPH) с участием пациентов ( $n = 105$ ) с тяжелой неоперабельной ХТЭ ЛГ [184], по результатам которого показаны не только улучшение показателей 6-МШТ, ЛСС, ФК и уровня NT-проBNP при длительном подкожном введении трепростинила, но и его безопасность и эффективность. В рамках указанного исследования 30 % пациентов получали другие легочные вазодилататоры. По результатам проведенного исследования трепростинил зарегистрирован в качестве препарата для лечения неоперабельной ХТЭ ЛГ или персистирующей / рецидивирующей ЛГ после ЛТЭЭ.

### **8.3. Комбинированная терапия: какова роль начальной или последующей комбинированной терапии при хронической тромбоэмболической легочной гипертензии?**

Последующая комбинированная ЛАГ-специфическая терапия разрешена по результатам РКИ MERIT-1 [183] и STREPH [184]. По аналогии с ЛАГ в экспертных центрах у пациентов с тяжелой формой ХТЭ ЛГ рассматривается целесообразность начальной двойной пероральной комбинированной терапии [177], которая может быть особенно полезна больным с неоперабельной ХТЭ ЛГ перед БАП ЛА, чтобы выполнять ее на фоне менее тяжелых нарушений гемодинамики и, предположительно, с более низким риском связанных с процедурой осложнений. Недавно опубликованы данные одноцентрового регистра начальной двойной пероральной комбинированной терапии ERA в сочетании с PDE5i или риноцигуатом у неоперабельных пациентов с ХТЭ ЛГ [185], при

которой отмечено более выраженное снижение ЛСС по сравнению с монотерапией.

### **8.4. Дезэскалация: когда и как прекратить прием или снизить дозу специфических препаратов, применяемых при легочной артериальной гипертензии, после успешной баллонной ангиопластики легочной артерии / легочной тромбэндартерэктомии?**

У большинства больных ХТЭ ЛГ после БАП ЛА / ЛТЭЭ заметно улучшаются клиническое состояние и гемодинамические показатели [73, 170]. Пожизненная антикоагулянтная терапия обязательна, даже если ЛТЭЭ и / или БАП ЛА позволили нормализовать легочную гемодинамику в покое, в то время как использование диуретиков и кислорода часто больше не требуется. Можно рассмотреть вопрос и о прекращении ЛАГ-специфической терапии или уменьшении дозировки после успешной БАП ЛА / ЛТЭЭ. По данным японского многоцентрового регистра БАП ЛА, ЛАГ-специфическая терапия использовалась в 72 % из 308 случаев перед БАП ЛА и в 45 % из 196 случаев – в последней точке сбора данных (среднее значение  $\pm$  SD составило  $425 \pm 281$  день после заключительных процедур БАП ЛА) [73]. По опыту французских специалистов, из 181 больного, перенесшего БАП ЛА, 62 % получали перед этой процедурой ЛАГ-специфическую терапию (26,6 % – монотерапию, 28,3 % – двойную комбинированную терапию, 7,1 % – тройную комбинированную терапию) [170]. В рамках продолжающегося Международного регистра БАП ЛА будет собрана долгосрочная информация об этой процедуре и более подробная информация о ЛАГ-специфической терапии до и после БАП ЛА (NCT03245268).

### **Тезисы: медикаментозная терапия**

8.1. Согласно действующим рекомендациям, пациенты с ХТЭ ЛГ должны получать пожизненную антикоагулянтную терапию. Преимущественно используются АВК, но все чаще применяются НОАК и опасений по их безопасности по настоящий момент не возникло. При антифосфолипидном синдроме НОАК противопоказаны.

8.2. Пероральный стимулятор гуанилатциклазы риноцигуат и аналог простагличина для подкожного применения трепростинил одобрены для пациентов с неоперабельной ХТЭ ЛГ или персистирующей / рецидивирующей ЛГ после ЛТЭЭ. Другие ЛАГ-специфические препараты при ХТЭ ЛГ также используются, но вне утвержденных показаний к применению.

8.3. Комбинированная пероральная терапия – обычная практика у больных ХТЭ ЛГ с тяжелыми гемодинамическими нарушениями.

8.4. После успешного выполнения БАП ЛА и / или ЛТЭЭ обычно оценивается возможность прекращения ЛАГ-специфической терапии.

### **Предложение по будущим исследованиям в области медикаментозной терапии хронической тромбоэмболической легочной гипертензии:**

- проспективные регистры и исследования для оценки безопасности НОАК при ХТЭ ЛГ;

- исследования эффективности и безопасности начальной пероральной комбинированной терапии у больных ХТЭ ЛГ с тяжелыми нарушениями гемодинамики;
- специальное исследование тщательного контролируемого прекращения ЛАГ-специфической терапии после успешного проведения БАП ЛА и / или ЛТЭЭ.

## 9. Мультимодальная стратегия лечения

### 9.1. Каковы критерии отбора кандидатов?

У многих пациентов отмечается смешанный анатомический характер повреждений на доле, сегментарном и микрососудистом уровнях. Теперь, когда доступны 3 эффективных метода, парадигма лечения получила эволюционные изменения и включает мультимодальный подход к ведению пациента. При таком подходе подразумевается сочетание ЛТЭЭ, БАП ЛА и фармакологической терапии, направленных на проксимальные, дистальные поражения и микроваскулопатию соответственно. В настоящее время нет рекомендаций или стандартизованного алгоритма оценки пригодности мультимодальной стратегии лечения для конкретного пациента и отбор пациентов проводится в индивидуальном порядке мультидисциплинарной командой в экспертных центрах.

С учетом различных вариантов терапии ХТЭ ЛГ трансплантация легких при лечении этих пациентов сейчас рассматривается редко.

### 9.2. Могут ли пациенты с операбельной хронической тромбоэмболической легочной гипертензией получить пользу от специфической терапии легочной артериальной гипертензии перед легочной тромбэндартерэктомией?

Доказано, что ЛСС перед операцией является предиктором послеоперационной смертности [145, 151, 186]. В Международном регистре ХТЭ ЛГ, в который включены прооперированные пациенты ( $n = 386$ ), наблюдалась почти линейная зависимость между ЛСС перед операцией и больничной летальностью [145]. При ЛАГ-специфической терапии у пациентов с высоким предоперационным ЛСС могут улучшиться гемодинамические показатели легких перед операцией и потенциально снизиться заболеваемость и смертность, связанные с ЛТЭЭ. В 2 сериях случаев обследованы пациенты ( $n = 21$ ), внутривенно получавшие эпопростенол перед ЛТЭЭ. При этом установлено улучшение гемодинамики до ЛТЭЭ, но не наблюдалось изменений гемодинамики после ЛТЭЭ по сравнению с контрольной группой [187, 188]. По результатам простого слепого РКИ ( $n = 25$ ) показатель общего легочного сопротивления составил  $> 900 \text{ дин} \times \text{см}^{-5}$  при терапии бозентаном перед ЛТЭЭ в течение 16 нед., продемонстрировано также снижение общего легочного сопротивления и ДЛА<sub>ср.</sub>, но не выявлены изменения гемодинамических показателей после ЛТЭЭ по сравнению с таковыми у лиц контрольной группы [189]. В период проведения этого исследования во время и после ЛТЭЭ умерли 4 пациента — 1 (7,6 %) — в группе бозентана и 3 (25 %) —

в контрольной. По результатам ретроспективного анализа данных пациентов с ХТЭ ЛГ, направленных в Калифорнийский университет в Сан-Диего, *K. W. Jensen et al.* [103] оценено влияние ЛАГ-специфической терапии перед ЛТЭЭ на гемодинамику до операции и исходы после нее. Для этого анализа пациенты распределены на 2 группы (получавшие ЛАГ-специфическую терапию до направления на ЛТЭЭ и не получавшие таковую (контрольная группа). Показано, что при ЛАГ-специфической терапии увеличивается время до направления на ЛТЭЭ и только в минимальной степени улучшается ДЛА<sub>ср.</sub> до операции. Кроме того, при указанной терапии не выявлено каких-либо различий в гемодинамике после операции или исходах ЛТЭЭ [103]. Также ЛАГ-специфическую терапию перед ЛТЭЭ получали 29 % прооперированных пациентов Международного регистра ХТЭ ЛГ. У этих больных отмечен более тяжелый гемодинамический профиль по сравнению с теми, кто не получал переходную терапию, при этом после операции между группами не наблюдалось значимых различий ни по ЛСС, ни по осложнениям. Интересно также, что переходная ЛАГ-специфическая терапия была связана с повышенным риском смерти [99]. Однако по результатам недавно опубликованного ретроспективного анализа данных одного центра показано, что специфическая терапия была связана со значимо более высокой выживаемостью в течение 1 года (89,1 % vs 64,1 %) у пациентов с более тяжелыми гемодинамическими нарушениями [190], что возвращает к вопросу о том, может ли при ЛАГ-специфической терапии перед операцией повыситься выживаемость пациентов с операбельной ХТЭ ЛГ. К сожалению, плацебоконтролируемое многоцентровое РКИ переходной терапии перед ЛТЭЭ, посвященное безопасности и эффективности применения риоцигуата перед ЛТЭЭ у пациентов с операбельной ХТЭ ЛГ и высоким предоперационным ЛСС ( $> 800 \text{ дин} \times \text{см}^{-5}$ ), пришлось прекратить из-за недостаточного набора пациентов (NCT03273257).

### 9.3. Может ли сочетание легочной тромбэндартерэктомии и баллонной ангиопластики легочной артерии принести пользу больным хронической тромбоэмболической легочной гипертензией?

У некоторых больных ХТЭ ЛГ могут быть одновременно выявлены доступные для хирургического вмешательства повреждения одного легкого и неоперабельные поражения второго легкого. В зависимости от тяжести ЛГ, пациентам группы низкого риска со смешанным анатомическим характером повреждений можно выполнить ЛТЭЭ и при необходимости через некоторое время после операции — БАП ЛА. Пациентам с высоким риском (высоким предоперационным ЛСС) может быть полезно сочетанное выполнение БАП ЛА (до операции или одновременно с ней) и ЛТЭЭ для снижения хирургического риска и улучшения конечного результата. Однако данные о влиянии этой стратегии на состояние больного после операции пока сильно ограничены, для подтверждения ее клинической значимости необходимы дальнейшие исследования [163, 191].

В больших когортах больных, у которых проводилась ЛТЭЭ, показано, что остаточная или рецидивирующая ЛГ после ЛТЭЭ может развиваться у значимой части пациентов и отрицательно сказаться на качестве жизни и исходе [145, 151, 152, 186]. В 3 сериях случаев ( $n = 34$ ) специально исследовались безопасность и эффективность дополнительной БАП ЛА для лечения остаточной или рецидивирующей ЛГ после ЛТЭЭ [157, 192, 193]. Большинство пациентов получали перед БАП ЛА ЛАГ-специфическую терапию. Время между ЛТЭЭ и первым сеансом БАП ЛА различалось от нескольких месяцев до нескольких лет. В этой серии случаев при БАП ЛА улучшились гемодинамические показатели и переносимость ФН. Частота осложнений была сопоставима с таковой у неоперабельных пациентов с ХТЭ ЛГ, перенесших БАП ЛА.

Сообщалось об использовании БАП ЛА в качестве терапии спасения при ранней неэффективности ЛТЭЭ, но по данным этого исследования убедительных результатов не получено [194, 195].

#### **9.4. Полезна ли комбинация специфической терапии легочной артериальной гипертензии и баллонной ангиопластики легочной артерии пациентам с неоперабельной хронической тромбоэмболической легочной гипертензией?**

В большинстве серий случаев БАП ЛА, проанализированных на сегодняшний день, высока доля пациентов, получавших ЛАГ-специфическую терапию перед БАП ЛА. По данным первоначальных отчетов из Японии, ЛАГ-специфическая терапия назначалась для повышения безопасности БАП ЛА за счет оптимизации гемодинамических показателей [159, 161]. Эта стратегия основана на результатах исследования *J.A. Feinstein et al.* [171], которыми впервые установлено, что показатель  $DLA_{cp} > 35$  мм рт. ст. до БАП ЛА коррелирует с развитием повреждения легких — одного из основных осложнений БАП ЛА.

Этот подход применялся в более поздних работах, хотя специальных клинических исследований его эффективности не проводилось [49, 73, 169, 170, 172, 175]. В 2 из этих исследований также продемонстрирована взаимосвязь между высоким  $DLA_{cp}$  до БАП ЛА и повреждением легких, что свидетельствует в пользу фармакологической терапии перед БАП ЛА [170, 172]. Последствия применения этой стратегии при неоперабельной ХТЭ ЛГ изучались в 2 исследованиях. В одноцентровом исследовании последовательно набранные пациенты с неоперабельной ХТЭ ЛГ перед БАП ЛА получали медикаментозную терапию, при которой отмечено улучшение сердечного индекса, ЛСС и переносимости ФН, но незначительное изменение  $DLA_{cp}$  [175]. После БАП ЛА наблюдалось значимое дальнейшее снижение  $DLA_{cp}$  и ЛСС, уменьшение симптомов и повышение переносимости ФН. По данным наблюдательного когортного исследования *C.B. Wiedenroth et al.* [196] более подробно изучались эффекты терапии риоцигуатом перед БАП ЛА. Показано, что при назначении риоцигуата улучшаются гемодинамические показатели у пациентов, которым разрешена БАП ЛА, а после БАП ЛА у них улучшается переносимость ФН и гемодина-

мических показателей. Эти данные позволяют предположить, что медикаментозная терапия в сочетании с БАП ЛА может иметь преимущество перед только медикаментозной терапией, хотя для подтверждения этого вывода необходимы более крупные проспективные исследования.

#### **Тезисы: мультимодальная стратегия лечения**

9.1. Нет единого мнения по критериям отбора пациентов для мультимодальной терапии. Критерии зависят от опыта и суждений специалистов центра лечения ХТЭ ЛГ. Решение о применении мультимодальной стратегии лечения в экспертных центрах принимает мультидисциплинарная команда.

9.2. Нет убедительных доказательств того, что пациентам с операбельной ХТЭ ЛГ приносит пользу фармакологическое лечение перед операцией. Тем не менее в экспертных центрах иногда у отдельных пациентов из группы высокого риска (с высоким предоперационным ЛСС) по решению мультидисциплинарной команды применяется переходная ЛАГ-специфическая терапия.

9.3. Необходимо изучить роль БАП ЛА в качестве переходной терапии перед ЛТЭЭ у пациентов со смешанными доступными и недоступными для хирургического вмешательства поражениями. Потенциальную пользу гибридных процедур — сочетания ЛТЭЭ и БАП ЛА — у таких пациентов еще предстоит подтвердить результатами клинических исследований. При ранней неэффективности ЛТЭЭ доказательств пользы БАП ЛА в качестве процедуры спасения недостаточно. У пациентов с персистирующей симптоматической ЛГ после ЛТЭЭ обычно проводится дополнительная БАП ЛА, чаще всего в сочетании с ЛАГ-специфической медикаментозной терапией.

9.4. Для повышения безопасности вмешательства большинством членов рабочей группы перед БАП ЛА проводится ЛАГ-специфическая терапия, хотя никаких клинических исследований снижения частоты осложнений БАП ЛА при использовании этого подхода не обнаружено. Некоторые данные свидетельствуют о том, что при использовании комбинации ЛАГ-специфической терапии и БАП ЛА отмечаются лучшие результаты, чем только при медикаментозной терапии.

#### **Предложение для будущих исследований мультимодальной стратегии лечения**

Необходимо определить оптимальный подход к применению сочетания БАП ЛА и ЛТЭЭ.

## **10. Реабилитация**

### **10.1. Какова причина ограниченной переносимости физической нагрузки при хронической тромбоэмболической легочной гипертензии?**

Роль реабилитации при ЛАГ и ХТЭ ЛГ изучена достаточно хорошо [197, 198]. Несмотря на то, что положительные эффекты реабилитации установлены не полностью, на животных моделях ЛГ и у пациентов с ЛАГ в результате реабилитации наблюдались повы-

шенная капилляризация скелетных мышц, а также улучшение функции ПЖ [198, 199]. Хотя характер упражнений при ХТЭ ЛГ несколько отличается от такового при ЛАГ [200], разумно полагать, что положительные эффекты реабилитации при обоих заболеваниях одинаковы. Действительно, при проведении первых крупных РКИ, по данным которых показаны положительные эффекты реабилитации, пациенты с ЛАГ и неоперабельной ХТЭ ЛГ были объединены [197, 198].

#### **10.2. Безопасна ли реабилитация при хронической тромбоэмболической легочной гипертензии?**

В группе пациентов с неоперабельной ХТЭ ЛГ *C. Nagel et al.* показана эффективность и безопасность реабилитации [201].

#### **10.3. Каковы требования к реабилитации больных хронической тромбоэмболической легочной гипертензией?**

В большинстве опорных исследований реабилитации при ХТЭ ЛГ и ЛАГ пациенты проходили практическое обучение в специализированных учреждениях третичного уровня. По результатам небольших нерандомизированных исследований показано, что реабилитация на дому также может быть эффективной и безопасной [202], однако больным ЛГ следует подбирать упражнения индивидуально. Больной должен состоять под тщательным наблюдением эксперта по ЛГ и физиотерапевта с достаточным опытом реабилитации тяжелых пациентов. Для выполнения программы реабилитации под наблюдением специалистов пациенты должны получать оптимизированную специфическую терапию и находиться в стабильном клиническом состоянии [1].

#### **10.4. Имеет ли клиническое значение реабилитация до и после легочной тромбэндартерэктомии и баллонной ангиопластики легочной артерии и безопасна ли она?**

Другая потенциальная роль реабилитации — восстановление после ЛТЭЭ и БАП ЛА. На данный момент потенциальная роль реабилитации после ЛТЭЭ изучена только по данным небольшого нерандомизированного ретроспективного исследования [203]. Хотя в течение 3-месячного периода реабилитации наблюдались значимые изменения результата 6-МШТ, остается неясным, был ли этот положительный эффект следствием именно реабилитации. В проспективном РКИ *S. Fukui et al.* [204] изучалась реабилитация непосредственно после БАП ЛА. Хотя число пациентов было небольшим, получены лучшие результаты программы реабилитации после БАП ЛА по сравнению с таковыми при отсутствии реабилитации. На основании этих исследований тщательно контролируемую программу реабилитации низкой интенсивности можно считать стандартом лечения больных ХТЭ ЛГ после хирургического вмешательства или БАП ЛА.

#### **10.5. Может ли реабилитация сыграть определенную роль у больных хроническими тромбоэмболическими заболеваниями легких без легочной гипертензии?**

Роль реабилитации в лечении больных симптоматическим ХТЭ ЛГ не установлена.

#### **Тезисы: реабилитация**

10.1. Хотя характер упражнений при ХТЭ ЛГ несколько отличается от такового при ЛАГ, есть основания полагать, что положительные эффекты реабилитации при этих патологиях сходны.

10.2. Реабилитация пациентов с неоперабельной ХТЭ ЛГ представляется эффективной и безопасной.

10.3. В большинстве опорных исследований реабилитации при ХТЭ ЛГ и ЛАГ пациенты проходили практическое обучение в специализированных учреждениях третичного уровня. По данным небольших нерандомизированных исследований показано, что реабилитация на дому также может быть эффективной и безопасной.

10.4. Тщательно контролируемую программу реабилитации низкой интенсивности можно считать стандартом лечения больных ХТЭ ЛГ после ЛТЭЭ или БАП ЛА.

#### **Предложения для будущих исследований реабилитации больных хронической тромбоэмболической легочной гипертензией:**

- осуществление крупных РКИ для определения оптимальной методологии обучения и времени проведения лечебной физкультуры (например, после ЛТЭЭ) у больных ХТЭ ЛГ;
- исследования механизмов действия физических упражнений после ЛТЭЭ.

### **11. Глобальные направления исследований**

#### **11.1. Биобанки и фундаментальные исследования**

Исследования в области молекулярных и генетических изменений, составляющих основу ХТЭ ЛГ, немногочисленны, в них принимали участие небольшое число пациентов и в большинстве случаев исключались независимые контрольные когорты [205]. В случае редких заболеваний, таких как ХТЭ ЛГ, новые генетические открытия и прогресс фундаментальной науки возможны только при условии международного сотрудничества и создания биобанков / биорепопозиторий, которые позволят исследователям получить доступ к данным, репрезентативным для большого числа пациентов. В настоящее время международный биобанк ХТЭ ЛГ не создан, однако пациенты с ХТЭ ЛГ были включены в проект по изучению ЛГ под названием PVDOMICS [206]. Международное сотрудничество между центрами лечения ЛАГ и совместные биобанки, которые позволили успешно установить генетические причины ЛАГ, были расширены за счет изучения ХТЭ ЛГ посредством полногеномных ассоциативных исследований и омиксных исследований маркеров крови [207].

Терапия с помощью ЛТЭЭ / БАП ЛА дает уникальную возможность изучить обратимость фенотипов, связанных с заболеванием. Изменения метаболических и протеомных профилей в ответ на ЛТЭЭ / БАП ЛА, улучшение легочной гемодинамики, связи с клиническими исходами и, следовательно, отслеживание омиксных изменений в ответ на терапевтические вмешательства могут быть ценными показателями исходов.

Объединение клинических и омных измерений и исследование кластеров, которые представляют собой подгруппы ХТЭ ЛГ, позволит выявить клинически значимые диагностические сигнатуры [208].

### 11.2. Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия у детей

ХТЭ ЛГ — редкое заболевание у взрослых, у детей оно встречается в исключительных случаях. Опубликовано очень мало данных о ХТЭ и лишь несколько историй болезни и серий случаев ХТЭ ЛГ у детей [209–211]. Этот важный пробел в знаниях должен быть восполнен при помощи международных проспективных реестров.

#### Тезисы: глобальные направления исследований

11.1. Для новых генетических открытий и прогресса фундаментальной науки необходимо наладить международное сотрудничество через биобанкинг, с целью получения исследователями доступа к данным большого числа пациентов. Интеграция клинических и омных показателей позволит выявить клинически ценные диагностические сигнатуры и пути для разработки новых вмешательств.

11.2. Существует потребность в изучении особенностей ХТЭ ЛГ у детей с помощью проспективного глобального реестра.

### Список сокращений

АВК — антагонист витамина К  
АПГ — ангиопульмонография  
БАП ЛА — баллонная ангиопластика легочной артерии  
ВПСГ — вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия  
ВТЭ — венозная тромбоэмболия  
ДЗЛА — давление заклинивания в легочной артерии  
ДЛА<sub>ср.</sub> — среднее давление в легочной артерии  
ДЭКТ — двуэнергетическая компьютерная томография  
КЛКТ — конусно-лучевая компьютерная томография  
КПНТ — кардиопульмональный нагрузочный тест  
КПОС — катетеризация правых отделов сердца  
КТ — компьютерная томография  
ЛА — легочная артерия  
ЛАГ — легочная артериальная гипертензия  
ЛГ — легочная гипертензия  
ЛСС — легочное сосудистое сопротивление  
ЛТЭЭ — легочная тромбэндартерэктомия  
МРТ — магнитно-резонансная томография  
НОАК — новые пероральные антикоагулянты, не являющиеся антагонистами витамина К  
ОФЭКТ — однофотонная эмиссионная компьютерная томография  
ПЖ — правый желудочек  
РКИ — рандомизированное контролируемое исследование  
ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии  
ТЭЭ — тромбэндартерэктомия  
ФК — функциональный класс  
ФН — физическая нагрузка  
ХТЭ ЛГ — хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия

ХТЭ ЛГ — хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия

ХТЭЗ — хроническое тромбоэмболическое заболевание

ЦСА — цифровая субтракционная ангиография

ЭКГ — электрокардиография

ЭКМО — экстракорпоральная мембранная оксигенация

ЭхоКГ — эхокардиография

6-МШТ — 6-минутный шаговый тест

CE-MRA (*Contrast-enhanced MR-Angiography*) — магнитно-резонансная ангиография легких с контрастным усилением

CTS (*Canadian Thoracic Society*) — Канадское торакальное общество

ERA (*endothelin receptor antagonist*) — антагонист рецепторов эндотелина

ERN (*European Reference Networks*) — Европейская сеть медицинских учреждений по редким заболеваниям легких

ERS (*European Respiratory Society*) — Европейское респираторное общество

ESC (*European Society of Cardiology*) — Европейское кардиологическое общество

GRADE (*Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations*) — градация рекомендаций, рассмотрение, формулирование и оценка

ICA (*International Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension Association*) — Международная ассоциация хронической тромбоэмболической легочной гипертензии

NT-proBNP — N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического гормона В-типа

PBV (*perfused blood volume*) — объем перфузируемой крови в тканях легких

PDE5i (*phosphodiesterase type 5 inhibitor*) — ингибитор фосфодиэстеразы 5-го типа

WSPH (*World Symposium on Pulmonary Hypertension*) — Всемирный симпозиум по легочной гипертензии

### Литература / References

- Galiè N., Humbert M., Vachiéry 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. Respir. J.* 2015; 46 (4): 903–975. DOI: 10.1183/13993003.01032-2015.
- Taboada D., Pepke-Zaba J., Jenkins D.P. et al. Outcome of pulmonary endarterectomy in symptomatic chronic thromboembolic disease. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (6): 1635–1645. DOI: 10.1183/09031936.00050114.
- de Perrot M., Mayer E. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: do we need a new definition? *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (6): 1401–1403. DOI: 10.1183/09031936.00177514.
- Simonneau G., Montani D., Celermajer D.S. et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.* 2019; 53 (1): 1801913. DOI: 10.1183/13993003.01913-2018.
- van Kan C., van der Plas M.N., Reesink H.J. et al. Hemodynamic and ventilatory responses during exercise in chronic thromboembolic disease. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2016; 152 (3): 763–771. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2016.05.058.

6. Held M., Kolb P., Grün M. et al. Functional characterization of patients with chronic thromboembolic disease. *Respiration*. 2016; 91 (6): 503–509. DOI: 10.1159/000447247.
7. Claeys M., Claessen G., La Gerche A. et al. Impaired cardiac reserve and abnormal vascular load limit exercise capacity in chronic thromboembolic disease. *JACC Cardiovasc. Imaging*. 2019; 12 (8, Pt1): 1444–1456. DOI: 10.1016/j.jcmg.2018.07.021.
8. Guth S., Wiedenroth C.B., Rieth A. et al. Exercise right heart catheterisation before and after pulmonary endarterectomy in patients with chronic thromboembolic disease. *Eur. Respir. J.* 2018; 52 (3): 1800458. DOI: 10.1183/13993003.00458-2018.
9. Swietlik E.M., Ruggiero A., Fletcher A.J. et al. Limitations of resting haemodynamics in chronic thromboembolic disease without pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.* 2019; 53 (1): 1801787. DOI: 10.1183/13993003.01787-2018.
10. Kovacs G., Herve P., Barbera J.A. et al. An official European Respiratory Society statement: pulmonary haemodynamics during exercise. *Eur. Respir. J.* 2017; 50 (5): 1700578. DOI: 10.1183/13993003.00578-2017.
11. Schwaiblmair M., Faul C., von Scheidt W. et al. Detection of exercise-induced pulmonary arterial hypertension by cardiopulmonary exercise testing. *Clin. Cardiol.* 2012; 35 (9): 548–553. DOI: 10.1002/clc.22009.
12. Held M., Grün M., Holl R. et al. Cardiopulmonary exercise testing to detect chronic thromboembolic pulmonary hypertension in patients with normal echocardiography. *Respiration*. 2014; 87 (5): 379–387. DOI: 10.1159/000358565.
13. Quezada C.A., Jiménez D. Cardiopulmonary exercise testing with ventilatory gas analysis for evaluation of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: unmasking its role after a therapeutic intervention. *Int. J. Cardiol.* 2019; 296: 155–156. DOI: 10.1016/j.ijcard.2019.08.029.
14. Weatherald J., Farina S., Bruno N., Laveneziana P. Cardiopulmonary exercise testing in pulmonary hypertension. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2017; 14 (Suppl. 1): S84–92. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201610-788FR.
15. Zhao Q.H., Wang L., Pudasaini B. et al. Cardiopulmonary exercise testing improves diagnostic specificity in patients with echocardiography-suspected pulmonary hypertension. *Clin. Cardiol.* 2017; 40 (2): 95–101. DOI: 10.1002/clc.22635.
16. Pinkstaff S.O., Burger C.D., Daugherty J. et al. Cardiopulmonary exercise testing in patients with pulmonary hypertension: clinical recommendations based on a review of the evidence. *Expert Rev. Respir. Med.* 2016; 10 (3): 279–295. DOI: 10.1586/17476348.2016.1144475.
17. Boulate D., Perros F., Dorfmueller P. et al. Pulmonary microvascular lesions regress in reperfused chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J. Heart Lung Transplant.* 2015; 34 (3): 457–467. DOI: 10.1016/j.healun.2014.07.005.
18. Dorfmueller P., Günther S., Ghigna M.R. et al. Microvascular disease in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a role for pulmonary veins and systemic vasculature. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (5): 1275–1288. DOI: 10.1183/09031936.00169113.
19. Kim N.H., Delcroix M., Jenkins D.P. et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 62 (25, Suppl.): D92–99. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.10.024.
20. Kim N.H., Delcroix M., Jais X. et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.* 2019; 53 (1): 1801915. DOI: 10.1183/13993003.01915-2018.
21. Kan Y., Yuan L., Meeks J.K. et al. The accuracy of V/Q SPECT in the diagnosis of pulmonary embolism: a meta-analysis. *Acta Radiol.* 2015; 56 (5): 565–572. DOI: 10.1177/0284185114533682.
22. Phillips J.J., Straiton J., Staff R.T. Planar and SPECT ventilation/perfusion imaging and computed tomography for the diagnosis of pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis of the literature, and cost and dose comparison. *Eur. J. Radiol.* 2015; 84 (7): 1392–1400. DOI: 10.1016/j.ejrad.2015.03.013.
23. Hess S., Frary E., Gerke O., Madsen P.H. State-of-the-art imaging in pulmonary embolism: ventilation/perfusion single-photon emission computed tomography versus computed tomography angiography – controversies, results, and recommendations from a systematic review. *Semin. Thromb. Hemost.* 2016; 42 (8): 833–845. DOI: 10.1055/s-0036-1593376.
24. Soler X., Hoh C.K., Test V.J. et al. Single photon emission computed tomography in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Respirology*. 2011; 16 (1): 131–137. DOI: 10.1111/j.1440-1843.2010.01867.x.
25. Simanek M., Koranda P. The benefit of personalized hybrid SPECT/CT pulmonary imaging. *Am. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2016; 6 (4): 215–222. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5004063/>
26. Derlin T., Kelting C., Hueper K. et al. Quantitation of perfused lung volume using hybrid SPECT/CT allows refining the assessment of lung perfusion and estimating disease extent in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Clin. Nucl. Med.* 2018; 43 (6): e170–177. DOI: 10.1097/rln.0000000000002085.
27. Roach P.J., Bailey D.L., Schembri G.P. et al. Transition from planar to SPECT V/Q scintigraphy: rationale, practicalities, and challenges. *Semin. Nucl. Med.* 2010; 40 (6): 397–407. DOI: 10.1053/j.semnuclmed.2010.07.004.
28. Bajc M., Neilly J.B., Miniati M. et al. EANM guidelines for ventilation/perfusion scintigraphy: part 1. Pulmonary imaging with ventilation/perfusion single photon emission tomography. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2009; 36 (8): 1356–1370. DOI: 10.1007/s00259-009-1170-5.
29. Fuld M.K., Halaweish A.F., Haynes S.E. et al. Pulmonary perfused blood volume with dual-energy CT as surrogate for pulmonary perfusion assessed with dynamic multidetector CT. *Radiology*. 2013; 267 (3): 747–756. DOI: 10.1148/radiol.12112789.
30. Giordano J., Khung S., Duhamel A. et al. Lung perfusion characteristics in pulmonary arterial hypertension (PAH) and peripheral forms of chronic thromboembolic pulmonary hypertension (pCTEPH): dual-energy CT experience in 31 patients. *Eur. Radiol.* 2016; 27 (4): 1631–1639. DOI: 10.1007/s00330-016-4500-6.
31. Kim S.S., Hur J., Kim Y.J. et al. Dual-energy CT for differentiating acute and chronic pulmonary thromboembolism: an initial experience. *Int. J. Cardiovasc. Imaging*. 2014; 30 (Suppl. 2): 113–120. DOI: 10.1007/s10554-014-0508-7.
32. Le Faivre J., Duhamel A., Khung S. et al. Impact of CT perfusion imaging on the assessment of peripheral chronic pulmonary thromboembolism: clinical experience in 62 patients. *Eur. Radiol.* 2016; 26 (11): 4011–4020. DOI: 10.1007/s00330-016-4262-1.
33. Takagi H., Ota H., Sugimura K. et al. Dual-energy CT to estimate clinical severity of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: comparison with invasive right heart catheterization. *Eur. J. Radiol.* 2016; 85 (9): 1574–1580. DOI: 10.1016/j.ejrad.2016.06.010.
34. Meinel F., Graef A., Thierfelder K. et al. Automated quantification of pulmonary perfused blood volume by dual-energy CTPA in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Rofö*. 2014; 186 (2): 151–156. DOI: 10.1055/s-0033-1350412.
35. Renapurkar R.D., Bolen M.A., Shrikanthan S. et al. Comparative assessment of qualitative and quantitative perfusion with dual-energy CT and planar and SPECT-CT V/Q scanning in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Cardiovasc. Diagn. Ther.* 2018; 8 (4): 414–422. DOI: 10.21037/cdt.2018.05.07.
36. Nakazawa T., Watanabe Y., Hori Y. et al. Lung perfused blood volume images with dual-energy computed tomography for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: correlation to scintigraphy with single-photon emission computed tomography. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 2011; 35 (5): 590–595. DOI: 10.1097/rct.0b013e318224e227.
37. Masy M., Giordano J., Petyt G. et al. Dual-energy CT (DECT) lung perfusion in pulmonary hypertension: concordance rate with V/Q scintigraphy in diagnosing chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH). *Eur. Radiol.* 2018; 28 (12): 5100–5110. DOI: 10.1007/s00330-018-5467-2.
38. Dournes G., Verdier D., Montaudon M. et al. Dual-energy CT perfusion and angiography in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: diagnostic accuracy and concordance with radionuclide scintigraphy. *Eur. Radiol.* 2014; 24 (1): 42–51. DOI: 10.1007/s00330-013-2975-y.
39. Johns C.S., Swift A.J., Rajaram S. et al. Lung perfusion: MRI vs SPECT for screening in suspected chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J. Magn. Reson. Imaging*. 2017; 46 (6): 1693–1697. DOI: 10.1002/jmri.25714.
40. Rajaram S., Swift A.J., Telfer A. et al. 3D contrast-enhanced lung perfusion MRI is an effective screening tool for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from the ASPIRE Registry. *Thorax*. 2013; 68 (7): 677–678. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2012-203020.

41. He J., Fang W., Lv B. et al. Diagnosis of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: comparison of ventilation/perfusion scanning and multidetector computed tomography pulmonary angiography with pulmonary angiography. *Nucl. Med. Commun.* 2012; 33 (5): 459–463. DOI: 10.1097/mnm.0b013e32835085d9.
42. Rogberg A.N., Gopalan D., Westerlund E., Lindholm P. Do radiologists detect chronic thromboembolic disease on computed tomography? *Acta Radiol.* 2019; 60 (11): 1576–1583. DOI: 10.1177/0284185119836232.
43. Dong C., Zhou M., Liu D. et al. Diagnostic accuracy of computed tomography for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2015; 10 (4): e0126985. DOI: 10.1371/journal.pone.0126985.
44. Hinrichs J., Werncke T., Kaureit T. et al. C-arm computed tomography adds diagnostic information in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension and a positive V/Q SPECT. *Rofa.* 2017; 189 (1): 49–56. DOI: 10.1055/s-0042-116232.
45. Hinrichs J.B., von Falck C., Hoepfer M.M. et al. Pulmonary artery imaging in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: comparison of cone-beam CT and 64-row multidetector CT. *J. Vasc. Interv. Radiol.* 2016; 27 (3): 361–368.e2. DOI: 10.1016/j.jvir.2015.11.046.
46. Fukuda T., Ogo T., Nakanishi N. et al. Evaluation of organized thrombus in distal pulmonary arteries in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension using cone-beam computed tomography. *Jpn. J. Radiol.* 2016; 34 (6): 423–431. DOI: 10.1007/s11604-016-0538-2.
47. Sugiyama M., Fukuda T., Sanda Y. et al. Organized thrombus in pulmonary arteries in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension; imaging with cone beam computed tomography. *Jpn. J. Radiol.* 2014; 32 (7): 375–382. DOI: 10.1007/s11604-014-0319-8.
48. Hinrichs J.B., Renne J., Hoepfer M.M. et al. Balloon pulmonary angioplasty: applicability of C-arm CT for procedure guidance. *Eur. Radiol.* 2016; 26 (11): 4064–4071. DOI: 10.1007/s00330-016-4280-z.
49. Ogo T., Fukuda T., Tsuji A. et al. Efficacy and safety of balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension guided by cone-beam computed tomography and electrocardiogram-gated area detector computed tomography. *Eur. J. Radiol.* 2017; 89: 270–276. DOI: 10.1016/j.ejrad.2016.12.013.
50. Maschke S.K., Hinrichs J.B., Renne J. et al. C-arm computed tomography (CACT)-guided balloon pulmonary angioplasty (BPA): evaluation of patient safety and peri- and post-procedural complications. *Eur. Radiol.* 2019; 29 (3): 1276–1284. DOI: 10.1007/s00330-018-5694-6.
51. Ley S., Ley-Zaporozhan J., Pitton M.B. et al. Diagnostic performance of state-of-the-art imaging techniques for morphological assessment of vascular abnormalities in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH). *Eur. Radiol.* 2012; 22 (3): 607–616. DOI: 10.1007/s00330-011-2290-4.
52. Rajaram S., Swift A.J., Capener D. et al. Diagnostic accuracy of contrast-enhanced MR angiography and unenhanced proton MR imaging compared with CT pulmonary angiography in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur. Radiol.* 2012; 22 (2): 310–317. DOI: 10.1007/s00330-011-2252-x.
53. Grothues F., Moon J.C., Bellenger N.G. et al. Interstudy reproducibility of right ventricular volumes, function, and mass with cardiovascular magnetic resonance. *Am. Heart J.* 2004; 147 (2): 218–223. DOI: 10.1016/j.ahj.2003.10.005.
54. Kreitner K.F.J., Ley S., Kauczor H.U. et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: pre- and postoperative assessment with breath-hold MR imaging techniques. *Radiology.* 2004; 232 (2): 535–543. DOI: 10.1148/radiol.2322030945.
55. Mauritz G.J., Vonk-Noordegraaf A., Kind T. Pulmonary endarterectomy normalizes interventricular dyssynchrony and right ventricular systolic wall stress. *J. Cardiovasc. Magn. Reson.* 2012; 14 (1): 5. DOI: 10.1186/1532-429x-14-5.
56. Berman M., Gopalan D., Sharples L. et al. Right ventricular reverse remodeling after pulmonary endarterectomy: magnetic resonance imaging and clinical and right heart catheterization assessment. *Pulm. Circ.* 2014; 4 (1): 36–44. DOI: 10.1086/674884.
57. Fukui S., Ogo T., Morita Y. et al. Right ventricular reverse remodeling after balloon pulmonary angioplasty. *Eur. Respir. J.* 2014; 43 (5): 1394–1402. DOI: 10.1183/09031936.00012914.
58. Roller F.C., Wiedenroth C., Breithecker A. et al. Native T1 mapping and extracellular volume fraction measurement for assessment of right ventricular insertion point and septal fibrosis in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur. Radiol.* 2017; 27 (5): 1980–1991. DOI: 10.1007/s00330-016-4585-y.
59. Roeleveld R.J., Marcus J.T., Faes T.J.C. et al. Interventricular septal configuration at MR imaging and pulmonary arterial pressure in pulmonary hypertension. *Radiology.* 2005; 234 (3): 710–717. DOI: 10.1148/radiol.2343040151.
60. Sanz J., Kuschnir P., Rius T. et al. Pulmonary arterial hypertension: noninvasive detection with phase-contrast MR imaging. *Radiology.* 2007; 243 (1): 70–79. DOI: 10.1148/radiol.2431060477.
61. Kreitner K.F., Wirth G.M., Krummenauer F. et al. Noninvasive assessment of pulmonary hemodynamics in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension by high temporal resolution phase-contrast MRI: correlation with simultaneous invasive pressure recordings. *Circ. Cardiovasc. Imaging.* 2013; 6 (5): 722–729. DOI: 10.1161/circimaging.112.000276.
62. García-Alvarez A., Fernández-Friera L., Mirelis J.G. et al. Non-invasive estimation of pulmonary vascular resistance with cardiac magnetic resonance. *Eur. Heart J.* 2011; 32 (19): 2438–2445. DOI: 10.1093/eurheartj/ehrl73.
63. Reiter G., Reiter U., Kovacs G. et al. Blood flow vortices along the main pulmonary artery measured with MR imaging for diagnosis of pulmonary hypertension. *Radiology.* 2015; 275 (1): 71–79. DOI: 10.1148/radiol.14140849.
64. Reiter G., Reiter U., Kovacs G. et al. Magnetic resonance-derived 3-dimensional blood flow patterns in the main pulmonary artery as a marker of pulmonary hypertension and a measure of elevated mean pulmonary arterial pressure. *Circ. Cardiovasc. Imaging.* 2008; 1 (1): 23–30. DOI: 10.1161/circimaging.108.780247.
65. Delcroix M., Kerr K., Fedullo P. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Epidemiology and risk factors. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2016; 13 (Suppl. 3): S201–206. DOI: 10.1513/annalsats.201509-621as.
66. Escribano-Subias P., Blanco I., López-Meseguer M. et al. Survival in pulmonary hypertension in Spain: insights from the Spanish registry. *Eur. Respir. J.* 2012; 40 (3): 596–603. DOI: 10.1183/09031936.00101211.
67. Gibbs S. National audit of pulmonary hypertension. Great Britain, 2018–19. October 24, 2019. Available at: <https://files.digital.nhs.uk/BA/4EF20E/NAPH%2010AR%20-%20Main%20Report.pdf> [Accessed: February 24, 2020].
68. Gall H., Hoepfer M.M., Richter M.J. et al. An epidemiological analysis of the burden of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in the USA, Europe and Japan. *Eur. Respir. Rev.* 2017; 26 (143): 160121. DOI: 10.1183/16000617.0121-2016.
69. Cottin V., Avot D., Lévy-Bachelot L. et al. Identifying chronic thromboembolic pulmonary hypertension through the French national hospital discharge database. *PLoS One.* 2019; 14 (4): e0214649. DOI: 10.1371/journal.pone.0214649.
70. Moser K.M., Auger W.R., Fedullo P.F., Jamieson S.W. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: clinical picture and surgical treatment. *Eur. Respir. J.* 1992; 5 (3): 334–342. Available at: <https://erj.ersjournals.com/content/erj/5/3/334.full.pdf>
71. 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.
72. Lang I.M., Madani M. Update on chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation.* 2014; 130 (6): 508–518. DOI: 10.1161/circulationaha.114.009309.
73. Ogawa A., Satoh T., Fukuda T. et al. Balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results of a multicenter registry. *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes.* 2017; 10 (11): e004029. DOI: 10.1161/circoutcomes.117.004029.
74. Chausheva S., Naito A., Ogawa A. et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension in Austria and Japan. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2019; 158 (2): 604–614.e2. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2019.01.019.
75. Pengo V., Lensing A.W.A., Prins M.H. et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350 (22): 2257–2264. DOI: 10.1056/nejmoa032274.
76. Golpe R., Pérez-de-Llano L.A., Castro-Añón O. et al. Right ventricle dysfunction and pulmonary hypertension in hemodynamically stable

- pulmonary embolism. *Respir. Med.* 2010; 104 (9): 1370–1376. DOI: 10.1016/j.rmed.2010.03.031.
77. Guérin L., Couturaud F., Parent F. et al. Prevalence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. Prevalence of CTEPH after pulmonary embolism. *Thromb. Haemost.* 2014; 112 (3): 598–605. DOI: 10.1160/th13-07-0538.
  78. Simonneau G., Hoeper M.M. Evaluation of the incidence of rare diseases: difficulties and uncertainties, the example of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.* 2017; 49 (2): 1602522. DOI: 10.1183/13993003.02522-2016.
  79. Ende-Verhaar Y.M., Cannegieter S.C., Vonk-Noordegraaf A. et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism: a contemporary view of the published literature. *Eur. Respir. J.* 2017; 49 (2): 1601792. DOI: 10.1183/13993003.01792-2016.
  80. Coquoz N., Weilenmann D., Stolz D. et al. Multicentre observational screening survey for the detection of CTEPH following pulmonary embolism. *Eur. Respir. J.* 2018; 51 (4): 1702505. DOI: 10.1183/13993003.02505-2017.
  81. Wartski M., Collignon M.A. Incomplete recovery of lung perfusion after 3 months in patients with acute pulmonary embolism treated with antithrombotic agents. THESEE Study Group. Tinzaparin ou Heparin Standard: Evaluation dans l'Embolie Pulmonaire Study. *J. Nucl. Med.* 2000; 41 (6): 1043–1048. Available at: [https://www.researchgate.net/publication/12462294\\_Incomplete\\_recovery\\_of\\_lung\\_perfusion\\_after\\_3\\_months\\_in\\_patients\\_with\\_acute\\_pulmonary\\_embolism\\_treated\\_with\\_antithrombotic\\_agents\\_THESEE\\_Study\\_Group\\_Tinzaparin\\_ou\\_Heparin\\_Standard\\_Evaluation\\_dans\\_l'Em](https://www.researchgate.net/publication/12462294_Incomplete_recovery_of_lung_perfusion_after_3_months_in_patients_with_acute_pulmonary_embolism_treated_with_antithrombotic_agents_THESEE_Study_Group_Tinzaparin_ou_Heparin_Standard_Evaluation_dans_l'Em)
  82. Nijkeuter M., Hovens M.M.C., Davidson B.L. et al. Resolution of thromboemboli in patients with acute pulmonary embolism: a systematic review. *Chest.* 2006; 129 (1): 192–197. DOI: 10.1378/chest.129.1.192.
  83. Sanchez O., Helley D., Couchon S. et al. Perfusion defects after pulmonary embolism: risk factors and clinical significance. *J. Thromb. Haemost.* 2010; 8 (6): 1248–1255. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2010.03844.x.
  84. Meneveau N., Ider O., Seronde M.F. et al. Long-term prognostic value of residual pulmonary vascular obstruction at discharge in patients with intermediate – to high-risk pulmonary embolism. *Eur. Heart. J.* 2013; 34 (9): 693–701. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs365.
  85. Ma K.A., Kahn S.R., Akaberi A. et al. Serial imaging after pulmonary embolism and correlation with functional limitation at 12 months: results of the ELOPE study. *Res. Pract. Thromb. Haemost.* 2018; 2 (4): 670–677. DOI: 10.1002/rth2.12123.
  86. Riedel M., Stanek V., Widimsky J. et al. Longterm follow-up of patients with pulmonary thromboembolism. Late prognosis and evolution of hemodynamic and respiratory data. *Chest.* 1982; 81 (2): 151–158. DOI: 10.1378/chest.81.2.151.
  87. Lewczuk J., Piszko P., Jagas J. et al. Prognostic factors in medically treated patients with chronic pulmonary embolism. *Chest.* 2001; 119 (3): 818–823. DOI: 10.1378/chest.119.3.818.
  88. Prandoni P., Ageno W., Mumoli N. et al. Recanalization rate in patients with proximal vein thrombosis treated with the direct oral anticoagulants. *Thromb. Res.* 2017; 153: 97–100. DOI: 10.1016/j.thromres.2017.03.022.
  89. Piazza G., Mani V., Goldhaber S.Z. et al. Magnetic resonance venography to assess thrombus resolution with edoxaban monotherapy versus parenteral anticoagulation/warfarin for symptomatic deep vein thrombosis: a multicenter feasibility study. *Vasc. Med.* 2016; 21 (4): 361–368. DOI: 10.1177/1358863x16645853.
  90. Bunclark K., Newnham M., Chiu Y.D. et al. A multicenter study of anticoagulation in operable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J. Thromb. Haemost.* 2020; 18 (1): 114–122. DOI: 10.1111/jth.14649.
  91. Houghton D.E., Lekah A., Macedo T.A. et al. Resolution of acute lower extremity deep vein thrombosis with rivaroxaban compared to warfarin. *J. Thromb. Thrombolysis.* 2020; 49 (2): 199–205. DOI: 10.1007/s11239-019-01932-8.
  92. Konstantinides S.V., Meyer G., Becattini C. et al. 2019 ESC guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): the task force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Respir. J.* 2019; 54 (3): 1901647. DOI: 10.1183/13993003.01647-2019.
  93. Konstantinides S.V., Meyer G., Becattini C. et al. 2019 ESC guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur. Heart J.* 2020; 41 (4): 543–603. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz405.
  94. Pengo V., Denas G., Zoppellaro G. et al. Rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome. *Blood.* 2018; 132 (13): 1365–1371. DOI: 10.1182/blood-2018-04-848333.
  95. Moll S., Crona D.J., Martin K. Direct oral anticoagulants in extremely obese patients: OK to use? *Res. Pract. Thromb. Haemost.* 2018; 3 (2): 152–155. DOI: 10.1002/rth2.12178.
  96. Ingrassiotta Y., Crisafulli S., Pizzimenti V. et al. Pharmacokinetics of new oral anticoagulants: implications for use in routine care. *Expert. Opin. Drug Metab. Toxicol.* 2018; 14 (10): 1057–1069. DOI: 10.1080/17425255.2018.1530213.
  97. Bonderman D., Jakowitsch J., Adlbrecht C. et al. Medical conditions increasing the risk of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thromb. Haemost.* 2005; 93 (3): 512–516. DOI: 10.1160/th04-10-0657.
  98. Lang I., Simonneau G., Pepke-Zaba J. et al. Factors associated with diagnosis and operability of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a case-control study. *Thromb. Haemost.* 2013; 110 (1): 83–91. DOI: 10.1160/th13-02-0097.
  99. Delcroix M., Lang I., Pepke-Zaba J. et al. Long-term outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an international prospective registry. *Circulation.* 2016; 133 (9): 859–871. DOI: 10.1161/circulationaha.115.016522.
  100. Ende-Verhaar Y.M., Huisman M.V., Klok F.A. To screen or not to screen for chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. *Thromb. Res.* 2017; 151: 1–7. DOI: 10.1016/j.thromres.2016.12.026.
  101. Ende-Verhaar Y.M., van den Hout W.B., Bogaard H.J. et al. Healthcare utilization in chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. *J. Thromb. Haemost.* 2018; 16 (11): 2168–2174. DOI: 10.1111/jth.14266.
  102. Klok F.A., Barco S., Konstantinides S.V. et al. Determinants of diagnostic delay in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from the European CTEPH Registry. *Eur. Respir. J.* 2018; 52 (6): 1801687. DOI: 10.1183/13993003.01687-2018.
  103. Jensen K.W., Kerr K.M., Fedullo P.F. et al. Pulmonary hypertensive medical therapy in chronic thromboembolic pulmonary hypertension before pulmonary thromboendarterectomy. *Circulation.* 2009; 120 (13): 1248–1254. DOI: 10.1161/circulationaha.109.865881.
  104. Nishiyama K.H., Saboo S.S., Tanabe Y. et al. Chronic pulmonary embolism: diagnosis. *Cardiovasc. Diagn. Ther.* 2018; 8 (3): 253–271. DOI: 10.21037/cdt.2018.01.09.
  105. Rajaram S., Swift A.J., Condliffe R. et al. CT features of pulmonary arterial hypertension and its major subtypes: a systematic CT evaluation of 292 patients from the ASPIRE Registry. *Thorax.* 2015; 70 (4): 382–387. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2014-206088.
  106. Ende-Verhaar Y.M., Meijboom L.J., Kroft L.J.M. et al. Usefulness of standard computed tomography pulmonary angiography performed for acute pulmonary embolism for identification of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results of the InShape III study. *J. Heart Lung Transplant.* 2019; 38 (7): 731–738. DOI: 10.1016/j.healun.2019.03.003.
  107. McIntyre K.M., Sasahara A.A. The hemodynamic response to pulmonary embolism in patients without prior cardiopulmonary disease. *Am. J. Cardiol.* 1971; 28 (3): 288–294. DOI: 10.1016/0002-9149(71)90116-0.
  108. Klok F.A., Delcroix M., Bogaard H.J. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension from the perspective of patients with pulmonary embolism. *J. Thromb. Haemost.* 2018; 16 (6): 1040–1051. DOI: 10.1111/jth.14016.
  109. Sista A.K., Klok F.A. Late outcomes of pulmonary embolism: the post-PE syndrome. *Thromb. Res.* 2018; 164: 157–162. DOI: 10.1016/j.thromres.2017.06.017.
  110. Sista A.K., Miller L.E., Kahn S.R., Kline J.A. Persistent right ventricular dysfunction, functional capacity limitation, exercise intolerance, and quality of life impairment following pulmonary embolism: systematic review with meta-analysis. *Vasc. Med.* 2017; 22 (1): 37–43. DOI: 10.1177/1358863x16670250.
  111. Klok F.A., van der Hulle T., den Exter P.L. et al. The post-PE syndrome: a new concept for chronic complications of pulmo-

- nary embolism. *Blood Rev.* 2014; 28 (6): 221–226. DOI: 10.1016/j.blre.2014.07.003.
112. Klok F.A., Dzikowska-Diduch O., Kostrubiec M. et al. Derivation of a clinical prediction score for chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. *J. Thromb. Haemost.* 2016; 14 (1): 121–128. DOI: 10.1111/jth.13175.
  113. Wittram C. How I do it: CT pulmonary angiography. *AJR Am. J. Roentgenol.* 2007; 188 (5): 1255–1261. DOI: 10.2214/ajr.06.1104.
  114. Helmersen D., Provencher S., Hirsch A.M. et al. Diagnosis of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a Canadian Thoracic Society clinical practice guideline update. *Can. J. Respir. Crit. Care Sleep Med.* 2019; 3 (4): 177–198. DOI: 10.1080/24745332.2019.1631663.
  115. Klok F.A., van Kralingen K.W., van Dijk A.P.J. et al. Prevalence and potential determinants of exertional dyspnea after acute pulmonary embolism. *Respir. Med.* 2010; 104 (11): 1744–1749. DOI: 10.1016/j.rmed.2010.06.006.
  116. Kahn S.R., Akaberi A., Granton J.T. et al. Quality of life, dyspnea, and functional exercise capacity following a first episode of pulmonary embolism: results of the ELOPE cohort study. *Am. J. Med.* 2017; 130 (8): 990.e9–990.e21. DOI: 10.1016/j.amjmed.2017.03.033.
  117. Kahn S.R., Hirsch A.M., Akaberi A. et al. Functional and exercise limitations after a first episode of pulmonary embolism: results of the ELOPE prospective cohort study. *Chest.* 2017; 151 (5): 1058–1068. DOI: 10.1016/j.chest.2016.11.030.
  118. Sznajder M., Dzikowska-Diduch O., Kurnicka K. et al. Increased systemic arterial stiffness in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Cardiol. J.* 2020; 27 (6): 742–748. DOI: 10.5603/cj.a2018.0109.
  119. Pietra G.G., Capron F., Stewart S. et al. Pathologic assessment of vasculopathies in pulmonary hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 43 (12, Suppl.): S25–32. DOI: 10.1016/j.jacc.2004.02.033.
  120. Humbert M., Guignabert C., Bonnet S. et al. Pathology and pathobiology of pulmonary hypertension: state of the art and research perspectives. *Eur. Respir. J.* 2019; 53 (1): 1801887. DOI: 10.1183/13993003.01887-2018.
  121. 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.
  122. Gerges C., Gerges M., Friewald R. et al. Microvascular disease in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: hemodynamic phenotyping and histomorphometric assessment. *Circulation.* 2020; 141 (5): 376–386. DOI: 10.1161/circulationaha.119.041515.
  123. Noly P.E., Guihaire J., Coblenz M. et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension and assessment of right ventricular function in the piglet. *J. Vis. Exp.* 2015; (105): e53133. DOI: 10.3791/53133.
  124. Tsai H.Y., Chin C.S., Tsai I.C. Imaging as a biomarker in Behcet disease: prognostic and therapeutic implications of serial pulmonary CT angiography. *AJR Am. J. Roentgenol.* 2011; 196 (1): W105–106. DOI: 10.2214/ajr.10.5147.
  125. Perino M.G., Moldobaeva A., Jenkins J. et al. Chemokine localization in bronchial angiogenesis. *PLoS One.* 2013; 8 (6): e66432. DOI: 10.1371/journal.pone.0066432.
  126. Mercier O., Fadel E. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: animal models. *Eur. Respir. J.* 2013; 41 (5): 1200–1206. DOI: 10.1183/09031936.00101612.
  127. Yi E.S., Kim H., Ahn H. et al. Distribution of obstructive intimal lesions and their cellular phenotypes in chronic pulmonary hypertension: a morphometric and immunohistochemical study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 162 (4, Pt 1): 1577–1586. DOI: 10.1164/ajrccm.162.4.9912131.
  128. Galambos C., Sims-Lucas S., Abman S.H. et al. Intrapulmonary bronchopulmonary anastomoses and plexiform lesions in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2016; 193 (5): 574–576. DOI: 10.1164/rccm.201507-1508le.
  129. Ghigna M.R., Guignabert C., Montani D. et al. BMPR2 mutation status influences bronchial vascular changes in pulmonary arterial hypertension. *Eur. Respir. J.* 2016; 48 (6): 1668–1681. DOI: 10.1183/13993003.00464-2016.
  130. Azarian R., Wartski M., Collignon M.A. et al. Lung perfusion scans and hemodynamics in acute and chronic pulmonary embolism. *J. Nucl. Med.* 1997; 38 (6): 980–983. Available at: [https://www.researchgate.net/publication/14030226\\_Lung\\_perfusion\\_scans\\_and\\_hemodynamics\\_in\\_acute\\_and\\_chronic\\_pulmonary\\_embolism](https://www.researchgate.net/publication/14030226_Lung_perfusion_scans_and_hemodynamics_in_acute_and_chronic_pulmonary_embolism)
  131. Kim N.H.S., Fesler P., Channick R.N. et al. Preoperative partitioning of pulmonary vascular resistance correlates with early outcome after thromboendarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation.* 2004; 109 (1): 18–22. DOI: 10.1161/01.cir.0000111841.28126.d4.
  132. Toshner M., Suntharalingam J., Fesler P. et al. Occlusion pressure analysis role in partitioning of pulmonary vascular resistance in CTEPH. *Eur. Respir. J.* 2012; 40 (3): 612–617. DOI: 10.1183/09031936.00134111.
  133. Simonneau G., Torbicki A., Dorfmueller P. et al. The pathophysiology of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur. Respir. Rev.* 2017; 26 (143): 160112. DOI: 10.1183/16000617.0112-2016.
  134. Ley S., Kreitner K.F., Morgenstern I. et al. Bronchopulmonary shunts in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: evaluation with helical CT and MR imaging. *AJR Am. J. Roentgenol.* 2002; 179 (5): 1209–1215. DOI: 10.2214/ajr.179.5.1791209.
  135. Miller F., Couden R.A., Sonnex E. et al. The use of MR flow mapping in the assessment of pulmonary artery blood flow following pulmonary thromboendarterectomy: Proceedings of the Scientific Assembly and Annual Meeting, December, 2003.
  136. Reiter U., Reiter G., Kovacs G. et al. Evaluation of elevated mean pulmonary arterial pressure based on magnetic resonance 4D velocity mapping: comparison of visualization techniques. *PLoS One.* 2013; 8 (12): e82212. DOI: 10.1371/journal.pone.0082212.
  137. Ota H., Sugimura K., Miura M., Shimokawa H. Four-dimensional flow magnetic resonance imaging visualizes drastic change in vortex flow in the main pulmonary artery after percutaneous transluminal pulmonary angioplasty in a patient with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur. Heart. J.* 2015; 36 (25): 1630. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv054.
  138. Polanowski T., Kurzyńska M., Kuca P. et al. [Differences in hemodynamics of thromboembolic and primary pulmonary hypertension]. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2000; 104 (5): 741–745 (in Polish).
  139. Quarck R., Nawrot T., Meyns B., Delcroix M. C-reactive protein: a new predictor of adverse outcome in pulmonary arterial hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009; 53 (14): 1211–1218. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.12.038.
  140. Axell R.G., Messer S.J., White P.A. et al. Ventriculo-arterial coupling detects occult RV dysfunction in chronic thromboembolic pulmonary vascular disease. *Physiol. Rep.* 2017; 5 (7): e13227. DOI: 10.14814/phy2.13227.
  141. MacKenzie Ross R.V., Toshner M.R., Soon E. et al. Decreased time constant of the pulmonary circulation in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2013; 305 (2): H259–264. DOI: 10.1152/ajpheart.00128.2013.
  142. Menzel T., Wagner S., Kramm T. et al. Pathophysiology of impaired right and left ventricular function in chronic embolic pulmonary hypertension: changes after pulmonary thromboendarterectomy. *Chest.* 2000; 118 (4): 897–903. DOI: 10.1378/chest.118.4.897.
  143. Bonderman D., Martischniig A.M., Vonbank K. et al. Right ventricular load at exercise is a cause of persistent exercise limitation in patients with normal resting pulmonary vascular resistance after pulmonary endarterectomy. *Chest.* 2011; 139 (1): 122–127. DOI: 10.1378/chest.10-0348.
  144. Jenkins D., Madani M., Fadel E. et al. Pulmonary endarterectomy in the management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur. Respir. Rev.* 2017; 26 (143): 160111. DOI: 10.1183/16000617.0111-2016.
  145. 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.
  146. Boulate D., Mercier O., Mussot S. et al. Extracorporeal life support after pulmonary endarterectomy as a bridge to recovery or transplantation: lessons from 31 consecutive patients. *Ann. Thorac. Surg.* 2016; 102 (1): 260–268. DOI: 10.1016/j.athoracsurg.2016.01.103.
  147. Madani M., Ogo T., Simonneau G. The changing landscape of chronic thromboembolic pulmonary hypertension management. *Eur. Respir. Rev.* 2017; 26 (146): 170105. DOI: 10.1183/16000617.0105-2017.
  148. Kawakami T., Ogawa A., Miyaji K. et al. Novel angiographic classification of each vascular lesion in chronic thromboembolic pulmonary hypertension based on selective angiogram and results of

- balloon pulmonary angioplasty. *Circ. Cardiovasc. Interv.* 2016; 9 (10): e003318. DOI: 10.1161/circinterventions.115.003318.
149. D'Armini A.M., Morsolini M., Mattiucci G. et al. Pulmonary endarterectomy for distal chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2014; 148 (3): 1005–1011. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2014.06.052.
  150. Hsieh W.C., Jansa P., Huang W.C. et al. Residual pulmonary hypertension after pulmonary endarterectomy: a meta-analysis. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2018; 156 (3): 1275–1287. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2018.04.110.
  151. Madani M.M., Auger W.R., Pretorius V. et al. Pulmonary endarterectomy: recent changes in a single institution's experience of more than 2,700 patients. *Ann. Thorac. Surg.* 2012; 94 (1): 97–103. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2012.04.004.
  152. Cannon J.E., Su L., Kiely D.G. et al. Dynamic risk stratification of patient long-term outcome after pulmonary endarterectomy: results from the United Kingdom national cohort. *Circulation.* 2016; 133 (18): 1761–1771. DOI: 10.1161/circulationaha.115.019470.
  153. Vuylsteke A., Sharples L., Charman G. et al. Circulatory arrest versus cerebral perfusion during pulmonary endarterectomy surgery (PEACOG): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2011; 378 (9800): 1379–1387. DOI: 10.1016/s0140-6736(11)61144-6.
  154. Corsico A.G., D'Armini A.M., Cerveri I. et al. Long-term outcome after pulmonary endarterectomy. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 178 (4): 419–424. DOI: 10.1164/rccm.200801-101oc.
  155. Kramm T., Eberle B., Guth S. et al. Inhaled iloprost to control residual pulmonary hypertension following pulmonary endarterectomy. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2005; 28 (6): 882–888. DOI: 10.1016/j.ejcts.2005.09.007.
  156. Ghofrani H.A., D'Armini A.M., Grimminger F. et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369 (4): 319–329. DOI: 10.1056/nejmoa1209657.
  157. Shimura N., Kataoka M., Inami T. et al. Additional percutaneous transluminal pulmonary angioplasty for residual or recurrent pulmonary hypertension after pulmonary endarterectomy. *Int. J. Cardiol.* 2015; 183: 138–142. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.01.034.
  158. Ali J.M., Dunning J., Ng C. et al. The outcome of reoperative pulmonary endarterectomy surgery. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2018; 26 (6): 932–937. DOI: 10.1093/icvts/ivx424.
  159. Mizoguchi H., Ogawa A., Munemasa M. et al. Refined balloon pulmonary angioplasty for inoperable patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ. Cardiovasc. Interv.* 2012; 5 (6): 748–755. DOI: 10.1161/circinterventions.112.971077.
  160. Kataoka M., Inami T., Hayashida K. et al. Percutaneous transluminal pulmonary angioplasty for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ. Cardiovasc. Interv.* 2012; 5 (6): 756–762. DOI: 10.1161/circinterventions.112.971390.
  161. Sugimura K., Fukumoto Y., Satoh K. et al. Percutaneous transluminal pulmonary angioplasty markedly improves pulmonary hemodynamics and long-term prognosis in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ. J.* 2012; 76 (2): 485–488. DOI: 10.1253/circj.cj-11-1217.
  162. Lang I., Meyer B.C., Ogo T. et al. Balloon pulmonary angioplasty in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur. Respir. Rev.* 2017; 26 (143): 160119. DOI: 10.1183/16000617.0119-2016.
  163. Wiedenroth C.B., Liebetau C., Breithecker A. et al. Combined pulmonary endarterectomy and balloon pulmonary angioplasty in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J. Heart Lung Transplant.* 2016; 35 (5): 591–596. DOI: 10.1016/j.healun.2015.10.030.
  164. Ogo T. Balloon pulmonary angioplasty for inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2015; 21 (5): 425–431. DOI: 10.1097/mcp.0000000000000188.
  165. Zoppellaro G., Badawy M.R., Squizzato A. et al. Balloon pulmonary angioplasty in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension – a systematic review and meta-analysis. *Circ. J.* 2019; 83 (8): 1660–1667. DOI: 10.1253/circj.cj-19-0161.
  166. Darocha S., Pietura R., Pietrasik A. et al. Improvement in quality of life and hemodynamics in chronic thromboembolic pulmonary hypertension treated with balloon pulmonary angioplasty. *Circ. J.* 2017; 81 (4): 552–557. DOI: 10.1253/circj.cj-16-1075.
  167. Ogawa A., Matsubara H. After the dawn – balloon pulmonary angioplasty for patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ. J.* 2018; 82 (5): 1222–1230. DOI: 10.1253/circj.cj-18-0258.
  168. Fukui S., Ogo T., Goto Y. et al. Exercise intolerance and ventilatory inefficiency improve early after balloon pulmonary angioplasty in patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Int. J. Cardiol.* 2015; 180: 66–68. DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.11.187.
  169. Olsson K.M., Wiedenroth C.B., Kamp J.C. et al. Balloon pulmonary angioplasty for inoperable patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: the initial German experience. *Eur. Respir. J.* 2017; 49 (6): 1602409. DOI: 10.1183/13993003.02409-2016.
  170. Brenot P., Jaïs X., Taniguchi Y. et al. French experience of balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.* 2019; 53 (5): 1802095. DOI: 10.1183/13993003.02095-2018.
  171. Feinstein J.A., Goldhaber S.Z., Lock J.E. et al. Balloon pulmonary angioplasty for treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation.* 2001; 103 (1): 10–13. DOI: 10.1161/01.cir.103.1.10.
  172. Ejiri K., Ogawa A., Fujii S. et al. Vascular injury is a major cause of lung injury after balloon pulmonary angioplasty in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ. Cardiovasc. Interv.* 2018; 11 (12): e005884. DOI: 10.1161/circinterventions.117.005884.
  173. Inami T., Kataoka M., Shimura N. et al. Incidence, avoidance, and management of pulmonary artery injuries in percutaneous transluminal pulmonary angioplasty. *Int. J. Cardiol.* 2015; 201: 35–37. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.08.052.
  174. Inami T., Kataoka M., Yanagisawa R. et al. Long-term outcomes after percutaneous transluminal pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation.* 2016; 134 (24): 2030–2032. DOI: 10.1161/circulationaha.116.024201.
  175. Aoki T., Sugimura K., Tatebe S. et al. Comprehensive evaluation of the effectiveness and safety of balloon pulmonary angioplasty for inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: long-term effects and procedure-related complications. *Eur. Heart J.* 2017; 38 (42): 3152–3159. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx530.
  176. Taniguchi Y., Jaïs X., Jevnikar M. et al. Predictors of survival in patients with not-operated chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J. Heart Lung Transplant.* 2019; 38 (8): 833–842. DOI: 10.1016/j.healun.2019.04.006.
  177. Humbert M., Simonneau G., Pittrow D. et al. Safety of riociguat in patients with pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension with concomitant novel oral anticoagulants or vitamin K antagonist use: data from the EXPERT Registry. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2020; 201: A6043. DOI: 10.1164/ajrccm-conference.2020.201.1\_MeetingAbstracts.A6043.
  178. Jeong I., Fernandes T., Alotaibi M., Kim N.H. Direct oral anticoagulant use and thrombus detection in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension referred for pulmonary thromboendarterectomy. *Eur. Respir. J.* 2019; 54: OA5161. DOI: 10.1183/13993003.congress-2019.OA5161.
  179. Skoro-Sajer N., Hack N., Sadushi-Koliqi R. et al. Pulmonary vascular reactivity and prognosis in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a pilot study. *Circulation.* 2009; 119 (2): 298–305. DOI: 10.1161/circulationaha.108.794610.
  180. Suntharalingam J., Hughes R.J., Goldsmith K. et al. Acute haemodynamic responses to inhaled nitric oxide and intravenous sildenafil in distal chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH). *Vascul. Pharmacol.* 2007; 46 (6): 449–455. DOI: 10.1016/j.vph.2007.01.008.
  181. Suntharalingam J., Treacy C.M., Doughty N.J. et al. Long-term use of sildenafil in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest.* 2008; 134 (2): 229–236. DOI: 10.1378/chest.07-2681.
  182. Jaïs X., D'Armini A.M., Jansa P. et al. Bosentan for treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: BENEFIT (Bosentan Effects in iNoperable Forms of chronic Thromboembolic pulmonary hypertension), a randomized, placebo-controlled trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 52 (25): 2127–2134. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.08.059.
  183. Ghofrani H.A., Simonneau G., D'Armini A.M. et al. Macitentan for the treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (MERIT-1): results from the multicentre, phase 2,

- randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet Respir. Med.* 2017; 5 (10): 785–794. DOI: 10.1016/s2213-2600(17)30305-3.
184. Sadushi-Koliqi R., Jansa P., Kopeć G. et al. Subcutaneous treprostinil for the treatment of severe non-operable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTREPH): a double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Respir. Med.* 2019; 7 (3): 239–248. DOI: 10.1016/s2213-2600(18)30367-9.
185. Gabrielly M., Bourlier D., Taniguchi Y. et al. Initial dual oral combination therapy in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH). *Eur. Respir. J.* 2018; 52: PA3053. DOI: 10.1183/13993003.congress-2018.PA3053.
186. Tromeur C., Jaïs X., Mercier O. et al. Factors predicting outcome after pulmonary endarterectomy. *PLoS One.* 2018; 13 (6): e0198198. DOI: 10.1371/journal.pone.0198198.
187. Nagaya N., Sasaki N., Ando M. et al. Prostacyclin therapy before pulmonary thromboendarterectomy in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest.* 2003; 123 (2): 338–343. DOI: 10.1378/chest.123.2.338.
188. Bresser P., Fedullo P.F., Auger W.R. et al. Continuous intravenous epoprostenol for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.* 2004; 23 (4): 595–600. DOI: 10.1183/09031936.04.00020004.
189. Reesink H.J., Surie S., Kloek J.J. et al. Bosentan as a bridge to pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2010; 139 (1): 85–91. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2009.03.053.
190. Castro M.A., Piloto B., Dos Santos Fernandes C.J.C. et al. Use of medical therapies before pulmonary endarterectomy in chronic thromboembolic pulmonary hypertension patients with severe hemodynamic impairment. *PLoS One.* 2020; 15 (5): e0233063. DOI: 10.1371/journal.pone.0233063.
191. Kawashima T., Yoshitake A., Kawakami T., Shimizu H. Two-stage treatment using balloon pulmonary angioplasty and pulmonary endarterectomy in a patient with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Ann. Vasc. Surg.* 2018; 49: 315.e5–315.e7. DOI: 10.1016/j.avsg.2017.11.057.
192. Yanaka K., Nakayama K., Shinke T. et al. Sequential hybrid therapy with pulmonary endarterectomy and additional balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J. Am. Heart Assoc.* 2018; 7 (13): e008838. DOI: 10.1161/jaha.118.008838.
193. Araszkiwicz A., Darocha S., Pietrasik A. et al. Balloon pulmonary angioplasty for the treatment of residual or recurrent pulmonary hypertension after pulmonary endarterectomy. *Int. J. Cardiol.* 2019; 278: 232–237. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.10.066.
194. Nakamura M., Sunagawa O., Tsuchiya H. et al. Rescue balloon pulmonary angioplasty under veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation in a patient with acute exacerbation of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Int. Heart J.* 2015; 56 (1): 116–120. DOI: 10.1536/ihj.14-257.
195. Collaud S., Brenot P., Mercier O., Fadel E. Rescue balloon pulmonary angioplasty for early failure of pulmonary endarterectomy: The earlier the better? *Int. J. Cardiol.* 2016; 222: 39–40. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.07.021.
196. Wiedenroth C.B., Ghofrani H.A., Adameit M.S.D. et al. Sequential treatment with riociguat and balloon pulmonary angioplasty for patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Pulm. Circ.* 2018; 8 (3): 2045894018783996. DOI: 10.1177/2045894018783996.
197. Mereles D., Ehlken N., Kreuscher S. et al. Exercise and respiratory training improve exercise capacity and quality of life in patients with severe chronic pulmonary hypertension. *Circulation.* 2006; 114 (14): 1482–1489. DOI: 10.1161/circulationaha.106.618397.
198. Ehlken N., Lichtblau M., Klose H. et al. Exercise training improves peak oxygen consumption and haemodynamics in patients with severe pulmonary arterial hypertension and inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a prospective, randomized, controlled trial. *Eur. Heart J.* 2016; 37 (1): 35–44. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv337.
199. Handoko M.L., De Man F.S., Happé C.M. et al. Opposite effects of training in rats with stable and progressive pulmonary hypertension. *Circulation.* 2009; 120 (1): 42–49. DOI: 10.1161/circulationaha.108.829713.
200. Zhai Z., Murphy K., Tighe H. et al. Differences in ventilatory inefficiency between pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest.* 2011; 140 (5): 1284–1291. DOI: 10.1378/chest.10-3357.
201. Nagel C., Prange F., Guth S. et al. Exercise training improves exercise capacity and quality of life in patients with inoperable or residual chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *PLoS One.* 2012; 7 (7): e41603. DOI: 10.1371/journal.pone.0041603.
202. Inagaki T., Terada J., Tanabe N. et al. Home-based pulmonary rehabilitation in patients with inoperable or residual chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a preliminary study. *Respir. Investig.* 2014; 52 (6): 357–364. DOI: 10.1016/j.resinv.2014.07.002.
203. La Rovere M.T., Pinna G.D., Pin M. et al. Exercise training after pulmonary endarterectomy for patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Respiration.* 2019; 97 (3): 234–241. DOI: 10.1159/000492754.
204. Fukui S., Ogo T., Takaki H. et al. Efficacy of cardiac rehabilitation after balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Heart.* 2016; 102 (17): 1403–1409. DOI: 10.1136/heartjnl-2015-309230.
205. Opitz I., Kirschner M.B. Molecular research in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20 (3): 784. DOI: 10.3390/ijms20030784.
206. Hemnes A.R., Beck G.J., Newman J.H. et al. PVDOMICS: a multi-center study to improve understanding of pulmonary vascular disease through phenomics. *Circ. Res.* 2017; 121 (10): 1136–1139. DOI: 10.1161/circresaha.117.311737.
207. Newnham M., South K., Bleda M. et al. The ADAMTS13-VWF axis is dysregulated in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.* 2019; 53 (3): 1801805. DOI: 10.1183/13993003.01805-2018.
208. Heresi G.A., Mey J.T., Bartholomew J.R. et al. Plasma metabolomic profile in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Pulm. Circ.* 2020; 10 (1): 2045894019890553. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7000865/>
209. Madani M.M., Wittine L.M., Auger W.R. et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension in pediatric patients. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2011; 141 (3): 624–630. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2010.07.010.
210. Kumbasar U., Aypar E., Karagöz T. et al. Pulmonary thromboendarterectomy in pediatric patients: report of three cases. *Turk. J. Pediatr.* 2018; 60 (5): 604–607. DOI: 10.24953/turkjped.2018.05.023.
211. Verbelen T., Cools B., Fejzic Z. et al. Pulmonary endarterectomy in a 12-year-old boy with multiple comorbidities. *Pulm. Circ.* 2019; 9 (4): 2045894019886249. DOI: 10.1177/2045894019886249

# Эффективность интермиттирующего режима ингаляционного илопроста при неоперабельной хронической тромбоэмболической легочной гипертензии

И.Р.Гайсин<sup>1</sup> ✉, Л.В.Рычкова<sup>2</sup>, А.С.Газимзянова<sup>3</sup>, Н.И.Максимов<sup>1</sup>, С.А.Помосов<sup>3</sup>, Г.М.Зайсанова<sup>3</sup>, Н.Б.Николаева<sup>3</sup>, Е.Г.Широбокова<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 426034, Россия, Удмуртская Республика, Ижевск, ул. Коммунаров, 281

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Филиал № 6 426-го военного госпиталя» Министерства обороны Российской Федерации: 426009, Россия, Удмуртская Республика, Ижевск, ул. Халтурина, 2

<sup>3</sup> Бюджетное учреждение здравоохранения Удмуртской Республики «Республиканский клиничко-диагностический центр» Министерства здравоохранения Удмуртской Республики: 426009, Россия, Удмуртская Республика, Ижевск, ул. Ленина, 87Б

## Резюме

Специфическая лекарственная терапия легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) может играть важную роль у неоперабельных пациентов с хронической тромбоэмболической (ХТЭ) легочной гипертензией (ЛГ). Число препаратов, относящихся к ЛАГ-специфической терапии и рекомендованных для лечения ХТЭ ЛГ, ограничено, поэтому является актуальным анализ длительного использования ЛАГ-специфических препаратов при неоперабельной ХТЭ ЛГ. **Целью** работы явилась оценка эффективности и безопасности интермиттирующего режима применения ингаляционного илопроста у пациентов с неоперабельной ХТЭ ЛГ. **Материалы и методы.** В открытое рандомизированное контролируемое исследование включены неоперабельные пациенты с ХТЭ ЛГ ( $n = 22$ : 63,6 % — женщины; возраст — 48,3 (38,4; 59,5) года; медиана ( $Me$ ) возраста — 25–75 %). ЛГ IV функционального класса (ФК) по классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) отмечена у 9,1 % больных, III — у 72,7 %, II — у 18,2 %; дистанция при выполнении 6-минутного шагового теста (6-МШТ) составила 348 (145; 443) м; среднее давление в легочной артерии — 41,8 (29,3; 52,8) мм рт. ст.; плоскость систолической экскурсии трикуспидального кольца (ПЭСТК) — 16,3 (14,5; 18,2) мм; уровень N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида плазмы (NT-proBNP) — 853,8 (562,2; 1 124,2) пг / мл. Через 3–6 мес. после острой тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) пациенты были рандомизированы 1 : 1 в 2 группы: больные 1-й группы получали стандартную терапию антагонистами витамина К и по показаниям — кислород и диуретические препараты, 2-й — илопрост 5,0 мкг ингаляционно 4 раза в день в течение 2 нед. каждые 3 мес. в течение 2 лет в комбинации со стандартным лечением. Критериями эффективности являлись изменения дистанции при выполнении 6-МШТ, ФК по ВОЗ, эхокардиографические параметры, воспалительные маркеры, время до клинического ухудшения и летальность от всех причин. **Результаты.** Исходно (до начала терапии ЛГ) существенных различий между группами не отмечалось, однако наблюдалось повышение уровней С-реактивного белка и провоспалительных цитокинов — интерлейкина (IL)-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, интерферона- $\gamma$  и фактора некроза опухоли- $\alpha$ . Через 24 мес. у больных, получавших илопрост ( $n = 11$ ), средняя дистанция 6-МШТ увеличилась на 215 м ( $p < 0,001$ ); у пациентов контрольной группы ( $n = 11$ ) — на 137 м ( $p < 0,01$ ), межгрупповая разница составила +78 м ( $p = 0,03$ ). ФК по ВОЗ ЛГ улучшился на 2 класса у 63,6 % больных 2-й группы (илопрост) vs 0 % — у пациентов контрольной группы ( $p = 0,028$ ), на 1 класс — у 36,4 % vs 30 % ( $p = 0,091$ ), остался без изменений — у 0 % vs 70 % ( $p = 0,018$ ) соответственно. При назначении ингаляционного илопроста отмечено увеличение времени до клинического ухудшения ЛГ ( $p = 0,0064$ ). Также отмечены улучшения в сравнительной разнице динамики расчетного систолического давления в легочной артерии (–18,6 мм рт. ст.;  $p = 0,0065$ ), ПЭСТК (+2,4 мм;  $p = 0,028$ ) и NT-proBNP (–256,9 пг / мл;  $p < 0,01$ ). Уровни показателей воспаления существенно снизились у получавших илопрост и остались без изменений — в контрольной группе. Комбинированная терапия ингаляционным илопростом хорошо переносилась больными. В контрольной группе отмечен 1 летальный исход ( $p = 0,093$ ). **Заключение.** При длительной интермиттирующей терапии ингаляционным илопростом у пациентов с ХТЭ ЛГ отмечено улучшение клинического и противовоспалительного статуса и гемодинамических показателей.

**Ключевые слова:** хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, ингаляционный илопрост.

**Конфликт интересов.** Конфликт интересов авторами не заявлен.

**Финансирование.** Спонсорская поддержка исследования отсутствовала.

**Этическая экспертиза.** Исследование одобрено Комитетом по биомедицинской этике Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Протокол № 35 от 29.11.12). У всех пациентов получено добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Для цитирования: Гайсин И.Р., Рычкова Л.В., Газимзянова А.С., Максимов Н.И., Помосов С.А., Зайсанова Г.М., Николаева Н.Б., Широбокова Е.Г. Эффективность интермиттирующего режима ингаляционного илопроста при неоперабельной хронической тромбоэмболической легочной гипертензии. *Пульмонология*. 2022; 32 (1): 53–61. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-1-53-61

## Efficacy of intermittent inhaled iloprost in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension

Ilshat R. Gaisin<sup>1</sup> ✉, Liubov V. Rychkova<sup>2</sup>, Alsu S. Gazimzyanova<sup>3</sup>, Nikolay I. Maksimov<sup>1</sup>, Sergey A. Pomosov<sup>3</sup>, Guzel M. Zaisanova<sup>3</sup>, Natalya B. Nikolaeva<sup>3</sup>, Elena G. Shirobokova<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Izhevsk State Medical Academy, Healthcare Ministry of Russia: ul. Kommunarov 281, Izhevsk, 426034, Udmurt Republic, Russia

<sup>2</sup> Filiation No.6 of the Military Hospital No.426, Ministry of Defense: ul. Khalturina 2, Izhevsk, 426009, Udmurt Republic, Russia<sup>3</sup> Clinical Diagnostic Centre, Healthcare Ministry of Udmurt Republic: ul. Lenina 87B, Izhevsk, 426009, Udmurt Republic, Russia

### Abstract

PH (pulmonary hypertension) targeted therapy may play an essential role in chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) patients considered inoperable. Given the limited number of PH-targeted drugs approved for CTEPH, reliable long-term data are necessary on the effects of PH-targeted drugs in patients with inoperable CTEPH. We aimed to evaluate the efficacy and safety of intermittent inhaled iloprost in inoperable CTEPH. **Methods.** The open randomized controlled trial included 22 inoperable CTEPH patients (aged (Me (25%; 75%)) 48,3 (38,4; 59,5) years; 63.6% females; 9.1% with WHO functional class (FC) IV, 72.7% with WHO-FC III, 18.2% with WHO-FC II; 6-minute walking test (6-MWT) distance of 348 (145; 443) m; mean pulmonary artery pressure (mPAP) of 41.8 (29.3; 52.8) mmHg; tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) of 16.3 (14.5; 18.2) mm; plasma NT-proBNP of 853.8 (562.2; 1124.2) pg/mL). The patients were enrolled 3 – 6 months after acute pulmonary embolism and were randomized 1:1 to receive either standard therapy with vitamin K antagonists and, if indicated, oxygen and diuretics or inhaled iloprost 5.0 µg / inhalation 4 times a day for 2 weeks every 3 months for 2 years in addition to the standard of care. Efficacy endpoints included changes from baseline in 6-MWT, WHO-FC, echo-parameters, inflammatory markers, time to clinical worsening, and all-cause mortality. **Results.** At baseline (prior to therapy), there were no significant differences between iloprost and control groups. Levels of C-reactive protein and the interleukin (IL)-1b, IL-6, IL-8, γ-IF, and TNF-α cytokines were increased. At month 24, a mean 6-MWT distance increased by 215 m ( $p < 0.001$ ) in the patients receiving inhaled iloprost and by 137 m in the control patients ( $p < 0.01$ ). The control-adjusted difference was +78 m ( $p = 0.03$ ). WHO-FC improved by two classes in 63.6% in iloprost group vs 0% in the control group ( $p = 0.028$ ), by one class in 36.4% vs 30% ( $p = 0.091$ ), and remained the same in 0% vs 70 % ( $p = 0.018$ ), respectively. Inhaled iloprost delayed the time to clinical worsening ( $p = 0.0064$ ). Improvements were noted in control-adjusted changes in ePASP (–18.6 mmHg;  $p = 0.0065$ ), TAPSE (+2.4 mm;  $p = 0.028$ ), and plasma NT-proBNP (–256.9 pg/mL;  $p < 0.01$ ). The levels of inflammation decreased significantly in the iloprost group, while remained unchanged in the control group. Combination therapy with inhaled iloprost was tolerated well. One patient died in the control group ( $p = 0.093$ ). **Conclusion.** Long-term intermittent inhaled iloprost for patients with inoperable CTEPH may improve their clinical status, hemodynamics, and anti-inflammatory status.

**Key words:** chronic thromboembolic pulmonary hypertension, inhaled iloprost.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Funding.** There was no financial support for the study.

**Ethical review.** The study protocol was approved by the Biomedical Ethics Committee of the Izhevsk State Medical Academy, Healthcare Ministry of Russia (Minutes No.35, November 29, 2012). Each patient gave written informed consent to participate in the study before initiation of any study procedures.

For citation: Gaisin I.R., Rychkova L.V., Gazimzyanova A.S., Maksimov N.I., Pomosov S.A., Zaisanova G.M., Nikolaeva N.B., Shirobokova E.G. Efficacy of intermittent inhaled iloprost in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Pul'monologiya*. 2022; 32 (1): 53–61 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-1-53-61

Хроническая тромбоэмболическая (ХТЭ) легочная гипертензия (ЛГ) — болезнь, вызванная персистирующей обструкцией легочных артерий (ЛА) организованными тромбами, приводящей к перераспределению кровотока и вторичному ремоделированию легочного микрососудистого русла [1]. Это позднее (> 3–6 мес.) потенциально фатальное последствие тромбоэмболии крупных ЛА (ТЭЛА) с совокупной частотой 0,1–9,1 % первые 2 года после клинически симптомной ТЭЛА [1–3]. Распространенность ХТЭ ЛГ составляет 3,2 случая на 1 млн, а частота, по разным данным, — 0,9–5,7 на 1 млн населения в год [4–6]. По данным международного регистра ХТЭ ЛГ, у 25,2 % больных в анамнезе нет указаний на перенесенный острый легочный эмболизм, а тромбоз глубоких вен документально подтверждается лишь в 56,1 % случаев [7]. В 39,1 % случаев обнаруживается связь ХТЭ ЛГ с различными тромбофилическими расстройствами (особенно с антифосфолипидным синдромом и высоким уровнем VIII фактора свертывания), в 3,4 % — со спленэктомией [7]. Другими факторами риска и состояниями, предрасполагающими к ХТЭ ЛГ (документированные при диагностике ТЭЛА или в течение 3–6 мес. наблюдения после острой ТЭЛА), признаны следующие:

- большие тромбы в ЛА и признаки предсуществовавшей ХТЭ ЛГ по данным компьютерно-томографической (КТ) ангиопульмонографии;
- эхокардиографические (ЭхоКГ) признаки ЛГ или дисфункции правого желудочка; вентрикулоатриальные шунты;

- инфицированные хронические внутривенные катетеры или устройства (например, электрокардиостимуляторы);
- не I группа крови;
- гипотиреоз, леченный тиреоидными гормонами;
- рак в анамнезе;
- миелопролиферативные расстройства;
- воспалительные заболевания кишечника и хронический остеомиелит [1, 3, 7].

При установлении диагноза ХТЭ ЛГ предполагается пожизненная антикоагулянтная терапия антагонистами витамина К (АВК) [1, 8] (целевое международное нормализованное отношение — 2,5–3,5) или низкомолекулярными гепаринами [8], или новыми пероральными антикоагулянтами, не являющимися антагонистами витамина К [2].

При операбельной ХТЭ ЛГ терапией выбора является двусторонняя легочная эндартерэктомия (ЛЭЭ) [1, 2, 8]. Возможность ее проведения определяется мультидисциплинарной командой экспертов, в которой должен быть хирург с опытом выполнения ЛЭЭ или прошедший обучение в хирургическом экспертном центре с участием в принятии решения по 15–20 пациентам с ХТЭ ЛГ [1, 2, 8]. Диагноз ХТЭ ЛГ должен быть подтвержден командой специалистов. Также следует оценить хирургическую доступность хронических посттромботических обструкций в главных, долевыми или сегментарных ЛА («хирургическая операбельность») и рассмотреть риски, связанные с коморбидностью

(«медицинская операбельность») [1]. Неоперабельность пациента должна быть подтверждена еще одним мультидисциплинарным консилиумом [8].

Послеоперационная летальность в центрах с большим опытом проведения ЛЭЭ составляет 1,0–4,7 % [8–10]. Благодаря ЛЭЭ ХТЭ ЛГ стала потенциально излечимой формой ЛГ [1, 2, 8]. Большинство больных после ЛЭЭ испытывают существенное облегчение симптомов, у них отмечаются улучшение переносимости физической нагрузки (ФН), качества жизни и едва ли не нормализация показателей гемодинамики [9–11]. Считается, что эффект операции достигается к 3–6-му месяцу послеоперационного периода [8]. Трехлетняя выживаемость у оперированных больных составляет 89 %, у неоперированных – 70 % [12]. Выживаемость пациентов к 10-му году после ЛЭЭ составляет 75–85 % и в дальнейшем существенно не отличается от таковой в популяции [8].

К сожалению, почти 40 % пациентов с ХТЭ ЛГ могут быть неоперабельными по разным причинам, включая сопутствующие болезни, дистальные поражения и неприемлемое соотношение «риск / польза» [1, 7, 8]. Более того, у 10–35 % больных, перенесших ЛЭЭ, отмечается персистирующая или возвратная ЛГ [13].

У больных, признанных неоперабельными, и при клинически выраженной персистирующей / возвратной ЛГ после ЛЭЭ может быть рассмотрена баллонная легочная ангиопластика [1, 2] и рекомендовано проведение таргетной (целевой) медикаментозной терапии риноцигуатом и другими препаратами, одобренными для лечения легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) [1, 2] (в России это ингаляционный илопрост, зарегистрированный также для лечения ХТЭ ЛГ, и *off-label* – бозентан, мацитантан, амбризентан и силденафил [8]). Эксперты признают необходимым получение данных об эффективности длительной специфической лекарственной терапии больных ХТЭ ЛГ [2].

Целью работы явилась оценка эффективности и безопасности интермиттирующего режима применения ингаляционного илопроста у неоперабельных пациентов с ХТЭ ЛГ.

## Материалы и методы

В условиях мультидисциплинарной системы оказания помощи при ЛГ, созданной в Удмуртской Республике [14], в открытое рандомизированное контролируемое исследование включены неоперабельные пациенты с ХТЭ ЛГ ( $n = 22$ : 14 (63,6 %) женщин, 8 (36,4 %) мужчин; возраст – 48,3 (38,4; 59,5) года). Диагноз установлен согласно рекомендациям Российского медицинского общества по артериальной гипертензии [8]. Неоперабельность была обусловлена дистальными поражениями у 6 (27,3 %) больных либо сопутствующей патологией – у 16 (72,7 %). Последняя была представлена хронической обструктивной болезнью легких в 6 (27,3 %) случаях и бронхиальной астмой средней степени тяжести – 3 (13,6 %) случая, дисфункцией печени – 2 (9,1 %) случая, выраженными стенозами брахиоцефальных артерий – 2 (9,1 %) случая, антифосфолипидным синдромом – 2 (9,1 %) случая, хронической болезнью печени стадии С IIIA – 1 (4,5 %) случаев.

При диагностике ТЭЛА у пациентов отмечены следующие факторы риска и состояния, предрасполагавшие к ХТЭ ЛГ:

- большие тромбы в ЛА – у 20 (90,9 %);
- признаки предсуществовавшей ХТЭ ЛГ по данным КТ-ангиопульмонографии – у 3 (13,6 %);
- ЭхоКГ-признаки ЛГ – у 22 (100 %) и дисфункции правого желудочка – у 6 (27,3 %);
- не I группа крови – у 19 (86,4 %);
- гипотиреоз, леченный тиреоидными гормонами – у 5 (22,7 %);
- рак матки в анамнезе – у 1 (4,5 %);
- хронический миелолейкоз – у 1 (4,5 %).

При включении в исследование ЛГ IV функционального класса (ФК) по классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) отмечена у 2 (9,1 %) пациентов [2, 8], III – у 16 (72,7 %), II – у 4 (18,2 %). Дистанция, пройденная при выполнении 6-минутного шагового теста (6-МШТ), составила 348 (145; 443) м ( $Me$  (25 %; 75 %)). Показатели среднего давления в ЛА ( $DLA_{cp}$ ) составили 41,8 (29,3; 52,8) мм рт. ст.; плоскость систолической экскурсии трикуспидального кольца (ПСЭТК) – 16,3 (14,5; 18,2) мм; уровень N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида плазмы (NT-proBNP) плазмы – 853,8 (562,2; 1 124,2) пг / мл.

Через 3–6 мес. терапевтической антикоагуляции после острой ТЭЛА пациенты были рандомизированы 1 : 1 на получение либо стандартной терапии АВК (международное нормализованное отношение – 2,5–3,5) и по показаниям – кислорода, диуретических препаратов [1, 2, 8], либо – илопроста (Вентавис®, Bayer) 5,0 мкг на 1 ингаляцию 4 раза в день в течение 2 нед. каждые 3 мес. в течение 2 лет в комбинации со стандартным лечением. Первые ингаляции проводились в отделении анестезии и реаниматологии.

Критерии эффективности включали в себя изменение дистанции при выполнении 6-МШТ, ФК по ВОЗ, параметры ЭхоКГ, уровень NT-proBNP, воспалительные маркеры, время до клинического ухудшения и летальность от всех причин.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета программ *Statistica 10.0*. Для оценки полученных результатов и проведения сравнительного анализа применялись методы описательной статистики, параметрические и непараметрические методы. Качественные характеристики описаны абсолютными величинами и относительными частотами. Для оценки межгрупповых различий по качественным данным применялся критерий  $\chi^2$  Пирсона, для внутригрупповых измерений – критерий МакНимара. Количественные показатели представлены в виде медианы ( $Me$ ) и интерквартильного размаха ( $Me$  (25 %; 75 %)). Для установления достоверности различий количественных признаков между пациентами 2 групп применялся непараметрический U-критерий Манна–Уитни. Две зависимые переменные в одной группе сравнивались с помощью t-критерия Уилкоксона. Различия счи-

тались статистически значимыми при вероятности ошибок  $p < 0,05$ .

Исследование одобрено Комитетом по биоэтической этике Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Протокол № 35 от 29.11.12) и осуществлялось с соблюдением этических норм, прописанных в Хельсинкской декларации.

У всех пациентов получено добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

## Результаты

Исходно (до начала терапии ЛГ) существенных различий оцениваемых показателей между группами не отмечено. Уровни С-реактивного белка (СРБ) и провоспалительных цитокинов — интерлейкина (IL)-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, интерферона- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) и фактора некроза опухоли- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) были повышены (см. таблицу).

Через 24 мес. у больных, получавших илопрост ( $n = 11$ ), дистанция при выполнении 6-МШТ увеличилась в среднем на 215 м ( $p < 0,001$ ), у пациентов контрольной группы ( $n = 10$ ) — на 137 м ( $p < 0,01$ ) (межгрупповая разница составила +78 м;  $p = 0,03$ ). ФК ЛГ по ВОЗ улучшился на 2 класса у 63,6 % больных группы илопроста vs 0 % — контрольной ( $p = 0,028$ ), на 1 класс — у 36,4 % vs 30 % ( $p = 0,091$ ), остался без изменений у 0 % vs 70 % ( $p = 0,018$ ) соответственно. При приеме ингаляционного илопроста отмечено увеличение времени до клинического ухудшения ЛГ ( $p = 0,0064$ ). Также наблюдалось улучшение сравнительной разницы динамики расчетного систолического давления в ЛА (–18,6 мм рт. ст.;  $p = 0,0065$ ), ПСЭТК (+2,4 мм;  $p = 0,028$ ) и NT-proBNP (–256,9 пг / мл;  $p < 0,01$ ). Уровни показателей воспаления (СРБ, IFN- $\gamma$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ ) существенно снизились в группе больных, получавших илопрост, и остались неизменными в контрольной группе. Уровень провоспалительного IL-4 при применении илопроста повысился (см. таблицу).

*Таблица*  
*Динамика сравниваемых показателей в группах пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией*

*Table*  
*Changes in the selected parameters in the groups of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension*

| Показатель                                                  | Группа получавших илопрост |                        | Группа контроля       |                       | Межгрупповые различия $p$ |              |
|-------------------------------------------------------------|----------------------------|------------------------|-----------------------|-----------------------|---------------------------|--------------|
|                                                             | исходно                    | через 2 года           | исходно               | через 2 года          | исходно                   | через 2 года |
|                                                             | $n = 11$                   | $n = 11$               | $n = 11$              | $n = 10$              |                           |              |
| Дистанция 6-МШТ, м                                          | 345 (142; 441)             | 560 (329; 765)***      | 350 (146; 445)        | 487 (296; 624)**      | $> 0,05$                  | $< 0,05$     |
| ФК по ВОЗ, $n$ (%):                                         |                            |                        |                       |                       |                           |              |
| • I                                                         | 0                          | 3 (27,3)               | 0                     | 0                     | $> 0,05$                  | $> 0,05$     |
| • II                                                        | 2 (18,2)                   | 8 (72,7)*              | 2 (18,2)              | 5 (50)                | $> 0,05$                  | $> 0,05$     |
| • III                                                       | 8 (72,7)                   | 0*                     | 8 (72,7)              | 5 (50)                | $> 0,05$                  | $< 0,05$     |
| • IV                                                        | 1 (9,1)                    | 0                      | 1 (9,1)               | 0                     | $> 0,05$                  | $> 0,05$     |
| рСДЛА, мм рт. ст.                                           | 52,3 (38,4; 61,8)          | 26,7 (20,8; 32,9)**    | 51,8 (39,1; 61,3)     | 45,3 (30,2; 53,5)     | $> 0,05$                  | $< 0,01$     |
| ПСЭТК, мм                                                   | 16,2 (14,3; 18,0)          | 19,3* (16,7; 21,3)     | 16,3 (14,8; 18,4)     | 17,0 (15,2; 19,3)     | $> 0,05$                  | $< 0,05$     |
| NT-proBNP, пг / мл                                          | 856,3 (568,3; 1128,2)      | 426,6 (245,3; 628,3)** | 850,9 (560,4; 1135,3) | 683,5 (352,4; 862,8)* | $> 0,05$                  | $< 0,01$     |
| СРБ, мг / дл                                                | 2,1 (1,3; 3,2)             | 0,5 (0; 1,2)*          | 2,2 (1,7; 3,5)        | 1,8 (0,5; 2,9)        | $> 0,05$                  | $< 0,05$     |
| Провоспалительные цитокины (референсные значения), нг / мл: |                            |                        |                       |                       |                           |              |
| • IFN- $\gamma$ (0–10)                                      | 11,7 (5,3; 24,5)           | 3,8 (0,01; 10,2)*      | 10,5 (3,5; 21,3)      | 8,2 (3,2; 15,2)       | $> 0,05$                  | $> 0,05$     |
| • TNF- $\alpha$ (0–6)                                       | 6,5 (3,5; 10,8)            | 3,2 (0,1; 5,6)*        | 6,7 (3,2; 12,3)       | 6,1 (2,1; 10,2)       | $> 0,05$                  | $< 0,05$     |
| • IL-1 $\beta$ (50–1 000)                                   | 1203,5 (576; 1356)         | 451,3 (325; 804)**     | 1129,2 (451; 1283)    | 876,4 (424; 1041)     | $> 0,05$                  | $< 0,05$     |
| • IL-4 (0–13)                                               | 0,56 (0,15; 0,94)          | 4,5 (1,3; 10,2)*       | 0,45 (0,12; 1,3)      | 0,78 (0,11; 4,2)      | $> 0,05$                  | $< 0,05$     |
| • IL-6 (0–10)                                               | 10,8 (8,3; 13,5)           | 4,1 (0,58; 8,6)*       | 12,3 (7,8; 14,4)      | 8,9 (5,6; 12,3)       | $> 0,05$                  | $< 0,05$     |
| • IL-8 (0–10)                                               | 13,5 (8,2; 19,5)           | 5,8 (2,2; 9,3)*        | 12,3 (7,1; 18,9)      | 8,3 (3,5; 13,8)       | $> 0,05$                  | $> 0,05$     |
| Время до клинического ухудшения, месяцы                     | –                          | 15,3 (7,8; 22,0)       | –                     | 7,6 (2,2; 10,5)       | –                         | $< 0,01$     |
| Летальность, $n$ (%)                                        | –                          | 0                      | –                     | 1 (9,1)               | –                         | $> 0,05$     |

Примечание: ХТЭЛГ – хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия; ФК – функциональный класс; ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения; 6-МШТ – 6-минутный шаговый тест; рСДЛА – расчетное систолическое давление в легочной артерии; ПСЭТК – плоскость систолической экскурсии трикуспидального кольца; NT-proBNP – N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида; СРБ – С-реактивный белок; IFN – интерферон; TNF- $\alpha$  – фактор некроза опухоли- $\alpha$ ; IL – интерлейкин; при сравнении с исходными данными: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$ .

Note: when compared with the baseline values: \*,  $p < 0,05$ ; \*\*,  $p < 0,01$ ; \*\*\*,  $p < 0,001$ .

Комбинированная терапия с ингаляциями ило- проста хорошо переносилась больными. У 2 (7,3 %) пациентов наблюдались приливы жара к лицу.

На 20-м месяце наблюдения от острой сердечной недостаточности скончался 1 больной контрольной группы ( $p = 0,093$ ).

## Обсуждение

В отсутствие лечения прогноз при ХТЭ ЛГ неблагоприятный и зависит от степени ЛГ [8]. Десятилетняя выживаемость пациентов с неоперабельной ХТЭ ЛГ при ДЛА<sub>ср.</sub> 31–40 мм рт. ст. составила 50 %, при 41–50 мм рт. ст. – 20 %, при ДЛА<sub>ср.</sub> > 50 мм рт. ст. – 5 % [15, 16].

Сам гемодинамический критерий ЛГ – ДЛА<sub>ср.</sub>  $\geq 25$  мм рт. ст. в покое при катетеризации правых отделов сердца (КПОС) на 6-м Всемирном симпозиуме по ЛГ (Ницца, Франция, 2018) экспертной группой под руководством *G. Simonneau* предложено снизить до > 20 мм рт. ст. [17, 18], что вызвало научные дебаты [19, 20]. Однако в связи с новым определением ЛГ неясным становится критерий начала ее лечения, поскольку доказательная база эффективности и безопасности ЛАГ-специфической терапии имеется только у пациентов с ЛГ, диагностированной на основе предыдущего гемодинамического определения, следовательно, эти препараты пока не могут быть назначены при ДЛА<sub>ср.</sub> 21–24 мм рт. ст. [21].

Диагноз ХТЭ ЛГ чаще устанавливается в возрасте 45–60 лет [8]. По данным национального регистра, средний возраст российских пациентов на момент установления диагноза составляет  $45,8 \pm 13,7$  года [8], а по данным международного проспективного регистра ХТЭ ЛГ, средний возраст пациентов – 63 года, распространенность патологии среди женщин и мужчин при этом одинакова [7]. Возраст пациентов (63,6 % – женщины), принимавших участие в данном исследовании, составил  $48,3 (38,4; 59,5)$  года.

Ранняя диагностика ХТЭ ЛГ остается сложной задачей в связи с тем, что ее клинические симптомы и признаки неспецифичны или отсутствуют при ранней ХТЭ ЛГ [2]. Среднее время между появлением симптомов и установлением диагноза в экспертных центрах составляет 14 мес. [22]. Начальные клинические симптомы ХТЭ ЛГ могут напоминать таковые при острой ТЭЛА или ЛАГ; при более поздних стадиях отеки и кровохарканье чаще возникают при ХТЭ ЛГ, а синкопы – при ЛАГ [23].

В настоящее время рекомендована рутинная клиническая оценка пациентов через 3–6 мес. после эпизода острой ТЭЛА [1]. Для того чтобы отличить ХТЭ ЛГ от острой или подострой ТЭЛА, диагностика ХТЭ ЛГ базируется на данных, полученных после как минимум 3 мес. эффективной антикоагуляции [1, 2]. Пациентов с клиническими симптомами и несоответствующими кровотоку дефектами перфузии, персистирующими при вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии легких через 3 мес. после острой ТЭЛА, рекомендовано направлять в экспертный центр ЛГ / ХТЭ ЛГ после учета факторов риска ХТЭ ЛГ, ре-

зультатов ЭхоКГ, анализа уровня натрийуретических пептидов и / или кардиопульмонального нагрузочного теста (класс рекомендаций – I) [1]. Проведение дальнейшей диагностической оценки должно рассматриваться у пациентов с персистирующей или впервые возникшей одышкой / ограничениями ФН после ТЭЛА (класс рекомендаций – IIА) или может быть рассмотрено у бессимптомных пациентов с факторами риска ХТЭ ЛГ (класс рекомендаций – IIВ) [1]. В экспертном центре для диагностики ХТЭ ЛГ необходимо провести легочные функциональные тесты с оценкой газового состава артериальной крови, сцинтиграфию вентиляции / перфузии, КТ, КТ-ангиопульмонографию, КПОС [1, 2, 8].

У некоторых пациентов, несмотря на наличие симптомов ЛГ, могут наблюдаться нормальные показатели легочной гемодинамики в покое [1, 2]. После исключения всех возможных причин ограничения ФН у таких пациентов устанавливается диагноз хроническая тромбоэмболическая болезнь (ХТЭБ) [1]. Выявление показаний к ЛЭЭ при ХТЭБ также должно проводиться в центре ХТЭ ЛГ [1]. Из 1 019 пациентов, поступивших в референсный центр Великобритании для ЛЭЭ, у 42 не выявлялась ЛГ покоя, но наблюдалось функциональное улучшение после операции [24].

Прекапиллярный характер ЛГ и поражение микрососудистого русла легких при ХТЭ ЛГ послужили обоснованием для применения при ХТЭ ЛГ препаратов, разрешенных для лечения ЛАГ [1, 2, 8]. Таргетная терапия ХТЭ ЛГ показана технически неоперабельным пациентам при наличии неприемлемого соотношения «хирургический риск / польза» при персистирующей / возвратной ЛГ после ЛЭЭ [1, 2], а также больным, отказавшимся от оперативного лечения [8]. В настоящее время единственным ЛАГ-специфическим препаратом, разрешенным для лечения ХТЭ ЛГ, является риоцигуат [1] – оральным стимулятором растворимой гуанилатциклазы. По данным проспективного рандомизированного исследования, у пациентов с неоперабельной ХТЭ ЛГ или персистирующей / возвратной ЛГ после ЛЭЭ ( $n = 261$ ) при лечении риоцигуатом существенно увеличилась дистанция при выполнении 6-МШТ и снизился показатель легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) [25]. В такой же когорте ( $n = 157$ ) показаны позитивные гемодинамические эффекты при использовании двойного антагониста рецепторов эндотелина бозентана, но не повышение переносимости ФН [26]. При использовании другого двойного антагониста эндотелина – мацитентана – у пациентов с неоперабельной ХТЭ ЛГ отмечено существенное снижение ЛСС и увеличение дистанции 6-МШТ [27]. В настоящее время исследуется эффективность и безопасность применения риоцигуата как предварительной терапии перед ЛЭЭ (национальное клиническое исследование NCT 03273257) и в сравнении с баллонной ангиопластикой легких (NCT 02634203) [1].

Эффекты таргетных препаратов при клиническом ухудшении у пациентов с ХТЭ ЛГ в целом не выяснены, отсутствуют также данные по медикаментозному лечению технически операбельных пациентов при за-

прещущей ЛЭЭ коморбидности и лиц, отказавшихся от этого хирургического лечения [1]. Пациентам с ХТЭ ЛГ и тяжелыми гемодинамическими нарушениями предлагалась *off-label* комбинация ЛАГ-специфических препаратов, но для анализа доступны лишь ограниченные проспективные данные [27].

Медикаментозная терапия не показана пациентам с наличием клинических симптомов ЛГ после острой ТЭЛА с документированными посттромботическими обструкциями ЛА, но без ЛГ при КПОС (ХТЭБ) [1].

Согласно российским клиническим рекомендациям по ХТЭ ЛГ, препаратом первого выбора для лечения неоперабельной или персистирующей / возвратной ХТЭ ЛГ также является риоцигуат. Ингаляционный илопрост рекомендован в виде моно- и комбинированной терапии как препарат 2-й линии; антагонисты рецепторов эндотелина и ингибитор фосфодиэстеразы 5-го типа силденафил рассматриваются в России *off-label* в качестве лекарственных препаратов 3-й линии [8].

По завершении данного исследования пациенты с ХТЭ ЛГ получали риоцигуат ( $n = 2$ ), силденафил ( $n = 3$ ) и мацитантан ( $n = 1$ ). По результатам анализа регистра данных 15 экспертных центров России, из пациентов с неоперабельной ХТЭ ЛГ ( $n = 130$ ) ЛАГ-специфическую терапию получали 63 %.

В условиях частого применения стартовой комбинированной терапии у 75 % больных (40 % получали комбинацию риоцигуата и илопроста, 33 % — илопрост и силденафил, 20 % — бозентан и силденафил, 7 % — бозентан и илопрост) 5-летняя выживаемость составила 93 % [28]. Начальная комбинированная терапия или быстрая последовательная комбинированная терапия уже рассматриваются как стандарт лечения для существенной доли пациентов с умеренно тяжелыми и тяжелыми формами ЛАГ [29].

Илопрост — химически стабильный аналог простациклина — единственный простаноид, зарегистрированный в Российской Федерации, рекомендован для лечения среднетяжелой и тяжелой ЛАГ и неоперабельных форм ХТЭ ЛГ [8]. Ингаляционная форма илопроста обеспечивает большую селективность препарата в отношении легочной гемодинамики [8]. Эффективность, безопасность и переносимость ингаляций илопроста оценивались по результатам рандомизированного исследования AIR (*Aerosolized Iloprost Randomized*). При этом ежедневные повторные ингаляции илопроста (6–9 раз по 2,5–5 мкг на 1 ингаляцию) сравнивались с ингаляциями плацебо у больных тяжелой ЛАГ и ХТЭ ЛГ III и IV ФК по ВОЗ в течение 12 нед. [30]. По данным исследования показано повышение толерантности к ФН, уменьшение симптомов ЛГ, снижение ЛСС и числа клинических событий в группе больных, получавших ингаляции илопроста [30]. По данным другого исследования применения ингаляционного илопроста у пациентов с ЛАГ (у 94 % отмечена ЛГ III ФК по ВОЗ), длительно получавших монотерапию бозентаном, продемонстрировано повышение переносимости ФН, улучшение ФК, достижение комплексного клинического результата, увеличение времени до клинического ухудшения, снижение

ДЛА<sub>ср.</sub> и ЛСС у больных, дополнительно получавших в течение 12 нед. ингаляции илопроста [31]. Отмечена хорошая переносимость ингаляционного илопроста, наиболее частыми побочными эффектами являлись приливы и боли в нижней челюсти [30, 31]. Ингаляционный илопрост рекомендуется также для применения в раннем послеоперационном периоде после ЛЭЭ — при сохранении ЛГ (ЛСС > 500 дин / с / см<sup>-5</sup>) по 2 мл (1 ампула 10 мкг) каждые 2–3 ч через контур искусственной вентиляции легких до 9 ингаляций в сутки [8]. Постоянные внутривенные инфузии илопроста оказались такими же эффективными у больных ЛАГ и ХТЭ ЛГ малых групп, как и инфузии другого простаноида — эпопростенола [32]. Эффекты орального илопроста при ЛГ не оценивались [2].

Блокаторы кальциевых каналов (БКК) могут назначаться больным ХТЭ ЛГ в редких случаях при положительном результате вазореактивного теста по данным КПОС [8]. Препаратами выбора являются дигидропиридиновые БКК или дилтиазем (при склонности к тахикардии). Однако эффективность БКК в высоких дозах при ХТЭ ЛГ не доказана [8].

## Заключение

Установлено, что при длительной интермиттирующей терапии ингаляционным илопростом улучшаются клиническое состояние, гемодинамические показатели и противовоспалительный статус пациентов с ХТЭ ЛГ, однако для подтверждения практического значения полученных данных при неоперабельной ХТЭ ЛГ требуются доказательства, подтвержденные результатами масштабных клинических исследований.

## Литература

1. Konstantinides S.V., Meyer G., Becattini C. et al. 2019 ESC guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur. Respir. J.* 2019; 54 (3): 1901647. DOI: 10.1183/13993003.01647-2019.
2. 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. Respir. J.* 2015; 46 (4): 903–975. DOI: 10.1183/13993003.01032-2015.
3. Lang I.M., Pesavento R., Bonderman D., Yuan J.X.J. Risk factors and basic mechanisms of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a current understanding. *Eur. Respir. J.* 2013; 41 (2): 462–468. DOI: 10.1183/09031936.00049312.
4. Escribano-Subias P., Blanco I., Lopez-Meseguer M. et al. Survival in pulmonary hypertension in Spain: insights from the Spanish registry. *Eur. Respir. J.* 2012; 40 (3): 596–603. DOI: 10.1183/09031936.00101211.
5. Pepke-Zaba J., Jansa P., Kim N.H. et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: role of medical therapy. *Eur. Respir. J.* 2013; 41 (4): 985–990. DOI: 10.1183/09031936.00201612.
6. Kramm T., Wilkens H., Fuge J. et al. Incidence and characteristics of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in Germany. *Clin. Res. Cardiol.* 2018; 107 (7): 548–553. DOI: 10.1007/s00392-018-1215-5.
7. 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.
8. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В. Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (II часть). *Терапевтический архив*. 2016; 88 (10): 63–73. DOI: 10.17116/terarkh201688663-73.
  9. 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.
  10. Madani M.M., Auger W.R., Pretorius V. et al. Pulmonary endarterectomy: recent changes in a single institution's experience of more than 2,700 patients. *Ann. Thorac. Surg.* 2012; 94 (1): 97–103. DOI: 10.1016/j.athoracsurg.2012.04.004.
  11. Jenkins D., Mayer E., Screaton N., Madani M. State-of-the-art chronic thromboembolic pulmonary hypertension diagnosis and management. *Eur. Respir. Rev.* 2012; 21 (123): 32–39. DOI: 10.1183/09059180.00009211.
  12. Delcroix M., Lang I., Pepke-Zaba J. et al. Long-term outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an international prospective registry. *Circulation*. 2016; 133 (9): 859–871. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016522.
  13. Kim N.H., Mayer E. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: the evolving treatment landscape. *Eur. Respir. Rev.* 2015; 24 (136): 173–177. DOI: 10.1183/16000617.00001515.
  14. Гайсин И.П., Рычкова Л.В., Газимзянова А.С. и др. Эффективность мультидисциплинарной системы оказания помощи при легочной гипертензии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2017; 16 (1): 82–90. DOI: 10.15829/1728-8800-2017-1-82-90.
  15. Riedel M., Stanek V., Widimsky J., Prerovsky I. Longterm follow-up of patients with pulmonary thromboembolism. Late prognosis and evolution of hemodynamic and respiratory data. *Chest*. 1982; 81 (2): 151–158. DOI: 10.1378/chest.81.2.151.
  16. Lewczuk J., Piszko P., Jagas J. et al. Prognostic factors in medically treated patients with chronic pulmonary embolism. *Chest*. 2001; 119 (3): 818–823. DOI: 10.1378/chest.119.3.818.
  17. Simonneau G., Montani D., Celermajer D.S. et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.* 2019; 53 (1): 1801913. DOI: 10.1183/13993003.01913-2018.
  18. Hoeper M.M., Humbert M. The new haemodynamic definition of pulmonary hypertension: evidence prevails, finally! *Eur. Respir. J.* 2019; 53 (3): 1900038. DOI: 10.1183/13993003.00038-2019.
  19. Gibbs J.S.R., Torbicki A. Proposed new pulmonary hypertension definition: is 4 mm(Hg) worth re-writing medical textbooks? *Eur. Respir. J.* 2019; 53 (3): 1900197. DOI: 10.1183/13993003.00197-2019.
  20. Kovacs G., Olschewski H. Debating the new haemodynamic definition of pulmonary hypertension: much ado about nothing? *Eur. Respir. J.* 2019; 54 (2): 1901278. DOI: 10.1183/13993003.01278-2019.
  21. Rosenkranz S., Diller G.P., Dumitrescu D. et al. [Hemodynamic definition of pulmonary hypertension: commentary on the proposed change by the 6<sup>th</sup> World symposium on pulmonary hypertension]. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 2019; 144 (19): 1367–1372. DOI: 10.1055/a-0918-3772 (in German).
  22. Pepke-Zaba J., Hoeper M.M., Humbert M. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: advances from bench to patient management. *Eur. Respir. J.* 2013; 41 (1): 8–9. DOI: 10.1183/09031936.00181212.
  23. Lang I.M., Simonneau G., Pepke-Zaba J.W. et al. Factors associated with diagnosis and operability of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a case-control study. *Thromb. Haemost.* 2013; 110 (1): 83–91. DOI: 10.1160/th13-02-0097.
  24. Taboada D., Pepke-Zaba J., Jenkins D.P. et al. Outcome of pulmonary endarterectomy in symptomatic chronic thromboembolic disease. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (6): 1635–1645. DOI: 10.1183/09031936.00050114.
  25. Ghofrani H.A., D'Armini A.M., Grimminger F. et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369 (4): 319–329. DOI: 10.1056/NEJMoa1209657.
  26. Jaïs X., D'Armini A.M., Jansa P. et al. Bosentan for treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: BENEFiT (Bosentan Effects in iNopEerable Forms of chronIc Thromboembolic pulmonary hypertension), a randomized, placebo-controlled trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 52 (25): 2127–2134. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.08.059.
  27. Ghofrani H.A., Simonneau G., D'Armini A.M. et al. Macitentan for the treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (MERIT-1): results from the multicentre, phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet Respir. Med.* 2017; 5 (10): 785–794. DOI: 10.1016/s2213-2600(17)30305-3.
  28. Чазова И.Е., Валиева З.С., Наконечников С.Н. и др. Особенности клинко-функционального и гемодинамического профиля, лекарственной терапии и оценка прогноза у пациентов с неоперабельной хронической тромбоэмболической и идиопатической легочной гипертензией по данным российского регистра. *Терапевтический архив*. 2019; 91 (9): 77–87. DOI: 10.26442/00403660.2019.09.000343.
  29. Авдеев С.Н., Царева Н.А., Гайсин И.П. Комбинированная терапия — новый стандарт лечения легочной артериальной гипертензии. *Терапевтический архив*. 2018; 90 (3): 72–80. DOI: 10.26442/terarkh201890372-80.
  30. Olschewski H., Simonneau G., Galie N. et al. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N. Engl. J. Med.* 2002; 347 (5): 322–329. DOI: 10.1056/nejmoa020204.
  31. McLaughlin V.V., Oudiz R.J., Frost A. et al. Randomized study of adding inhaled iloprost to existing bosentan in pulmonary arterial hypertension. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 174 (11): 1257–1263. DOI: 10.1164/rccm.200603-358oc.
  32. Higenbottam T., Butt A.Y., McMahon A. et al. Long-term intravenous prostaglandin (epoprostenol or iloprost) for treatment of severe pulmonary hypertension. *Heart*. 1998; 80 (2): 151–155. DOI: 10.1136/hrt.80.2.151.

Поступила: 16.01.20  
Принята к печати: 04.12.20

## References

1. Konstantinides S.V., Meyer G., Becattini C. et al. 2019 ESC guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur. Respir. J.* 2019; 54 (3): 1901647. DOI: 10.1183/13993003.01647-2019.
2. 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. Respir. J.* 2015; 46 (4): 903–975. DOI: 10.1183/13993003.01032-2015.
3. Lang I.M., Pesavento R., Bonderman D., Yuan J.X.J. Risk factors and basic mechanisms of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a current understanding. *Eur. Respir. J.* 2013; 41 (2): 462–468. DOI: 10.1183/09031936.00049312.
4. Escribano-Subias P., Blanco I., Lopez-Meseguer M. et al. Survival in pulmonary hypertension in Spain: insights from the Spanish registry. *Eur. Respir. J.* 2012; 40 (3): 596–603. DOI: 10.1183/09031936.00101211.
5. Pepke-Zaba J., Jansa P., Kim N.H. et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: role of medical therapy. *Eur. Respir. J.* 2013; 41 (4): 985–990. DOI: 10.1183/09031936.00201612.
6. Kramm T., Wilkens H., Fuge J. et al. Incidence and characteristics of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in Germany. *Clin. Res. Cardiol.* 2018; 107 (7): 548–553. DOI: 10.1007/s00392-018-1215-5.
7. 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.
8. Chazova I.E., Martynuk T.V. [Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension (Part 2)]. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2016; 88 (10): 63–73. DOI: 10.17116/terarkh201688663-73 (in Russian).
9. 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.
10. Madani M.M., Auger W.R., Pretorius V. et al. Pulmonary endarterectomy: recent changes in a single institution's experience of more than 2,700 patients. *Ann. Thorac. Surg.* 2012; 94 (1): 97–103. DOI: 10.1016/j.athoracsurg.2012.04.004.
  11. Jenkins D., Mayer E., Screaton N., Madani M. State-of-the-art chronic thromboembolic pulmonary hypertension diagnosis and management. *Eur. Respir. Rev.* 2012; 21 (123): 32–39. DOI: 10.1183/09059180.00009211.
  12. Delcroix M., Lang I., Pepke-Zaba J. et al. Long-term outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an international prospective registry. *Circulation.* 2016; 133 (9): 859–871. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016522.
  13. Kim N.H., Mayer E. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: the evolving treatment landscape. *Eur. Respir. Rev.* 2015; 24 (136): 173–177. DOI: 10.1183/16000617.00001515.
  14. Gaisin I.R., Richkova L.V., Gazimzyanova A.S. et al. [Efficacy of multidisciplinary management of pulmonary hypertension]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika.* 2017; 16 (1): 82–90. DOI: 10.15829/1728-8800-2017-1-82-90 (in Russian).
  15. Riedel M., Stanek V., Widimsky J., Prerovsky I. Longterm follow-up of patients with pulmonary thromboembolism. Late prognosis and evolution of hemodynamic and respiratory data. *Chest.* 1982; 81 (2): 151–158. DOI: 10.1378/chest.81.2.151.
  16. Lewczuk J., Piszko P., Jagas J. et al. Prognostic factors in medical-ly treated patients with chronic pulmonary embolism. *Chest.* 2001; 119 (3): 818–823. DOI: 10.1378/chest.119.3.818.
  17. Simonneau G., Montani D., Celermajer D.S. et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.* 2019; 53 (1): 1801913. DOI: 10.1183/13993003.01913-2018.
  18. Hoeper M.M., Humbert M. The new haemodynamic definition of pulmonary hypertension: evidence prevails, finally! *Eur. Respir. J.* 2019; 53 (3): 1900038. DOI: 10.1183/13993003.00038-2019.
  19. Gibbs J.S.R., Torbicki A. Proposed new pulmonary hypertension definition: is 4 mm(Hg) worth re-writing medical textbooks? *Eur. Respir. J.* 2019; 53 (3): 1900197. DOI: 10.1183/13993003.00197-2019.
  20. Kovacs G., Olschewski H. Debating the new haemodynamic definition of pulmonary hypertension: much ado about nothing? *Eur. Respir. J.* 2019; 54 (2): 1901278. DOI: 10.1183/13993003.01278-2019.
  21. Rosenkranz S., Diller G.P., Dumitrescu D. et al. [Hemodynamic definition of pulmonary hypertension: commentary on the proposed change by the 6<sup>th</sup> World symposium on pulmonary hypertension]. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 2019; 144 (19): 1367–1372. DOI: 10.1055/a-0918-3772 (in German).
  22. Pepke-Zaba J., Hoeper M.M., Humbert M. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: advances from bench to patient management. *Eur. Respir. J.* 2013; 41 (1): 8–9. DOI: 10.1183/09031936.00181212.
  23. Lang I.M., Simonneau G., Pepke-Zaba J.W. et al. Factors associated with diagnosis and operability of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a case-control study. *Thromb. Haemost.* 2013; 110 (1): 83–91. DOI: 10.1160/th13-02-0097.
  24. Taboada D., Pepke-Zaba J., Jenkins D.P. et al. Outcome of pulmonary endarterectomy in symptomatic chronic thromboembolic disease. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (6): 1635–1645. DOI: 10.1183/09031936.00050114.
  25. Ghofrani H.A., D'Armini A.M., Grimminger F. et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369 (4): 319–329. DOI: 10.1056/NEJMoa1209657.
  26. Jaïs X., D'Armini A.M., Jansa P. et al. Bosentan for treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: BENEFiT (Bosentan Effects in iNopErable Forms of chronIc Thromboembolic pulmonary hypertension), a randomized, placebo-controlled trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 52 (25): 2127–2134. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.08.059.
  27. Ghofrani H.A., Simonneau G., D'Armini A.M. et al. Macitentan for the treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (MERIT-1): results from the multicentre, phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet Respir. Med.* 2017; 5 (10): 785–794. DOI: 10.1016/s2213-2600(17)30305-3.
  28. Chazova I.E., Valieva Z.S., Nakonechnikov S.N. et al. [Features of clinical, functional and hemodynamics profile, medical treatment and prognosis evaluation in patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension and idiopathic pulmonary arterial hypertension according to the Russian registry]. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2019; 91 (9): 77–87. DOI: 10.26442/00403660.2019.09.000343 (in Russian).
  29. Avdeev S.N., Tsareva N.A., Gaisin I.R. [Combination therapy is a new standard for treatment of pulmonary arterial hypertension]. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2018; 90 (3): 72–80. DOI: 10.26442/ter-arkh201890372-80 (in Russian).
  30. Olschewski H., Simonneau G., Galie N. et al. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N. Engl. J. Med.* 2002; 347 (5): 322–329. DOI: 10.1056/nejmoa020204.
  31. McLaughlin V.V., Oudiz R.J., Frost A. et al. Randomized study of adding inhaled iloprost to existing bosentan in pulmonary arterial hypertension. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 174 (11): 1257–1263. DOI: 10.1164/rccm.200603-358oc.
  32. Higenbottam T., Butt A.Y., McMahon A. et al. Long-term intravenous prostaglandin (epoprostenol or iloprost) for treatment of severe pulmonary hypertension. *Heart.* 1998; 80 (2): 151–155. DOI: 10.1136/hrt.80.2.151.

Received: January 16, 2020

Accepted for publication: December 04, 2020

## Информация об авторах / Author Information

**Гайсин Ильшат Равилевич** — д. м. н., профессор кафедры госпитальной терапии с курсами кардиологии и функциональной диагностики факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (3412) 68-04-56, e-mail: igaisin@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3920-8234>)

**Ilshat R. Gaisin**, Doctor of Medicine, Professor, Department of Hospital Therapy with Courses in Cardiology and Functional Diagnostics, Faculty of Advanced Training and Professional Retraining, Izhevsk State Medical Academy, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (3412) 68-04-56, e-mail: igaisin@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3920-8234>)

**Рычкова Любовь Вячеславовна** — врач-кардиолог терапевтического отделения Федерального государственного бюджетного учреждения «Филиал № 6 426-го военного госпиталя» Министерства обороны Российской Федерации; тел.: (3412) 68-37-77; e-mail: rychkovalubov@yandex.ru  
**Liubov V. Rychkova**, Cardiologist, Therapy Department, Filiation No.6 of the Military Hospital No.426, Ministry of Defense; tel.: (3412) 68-37-77; e-mail: rychkovalubov@yandex.ru

**Газимзянова Алсу Саматовна** — врач-ревматолог отделения пороков сердца специализированной поликлиники Бюджетного учреждения здравоохранения Удмуртской Республики «Республиканский клинико-диагностический центр» Министерства здравоохранения Удмуртской Республики; тел.: (912) 758-87-02; e-mail: gazim-alsu@yandex.ru  
**Alsu S. Gazimzyanova**, Rheumatologist, Department of Heart Defects, Specialized Polyclinic, Clinical Diagnostic Centre, Healthcare Ministry of Udmurt Republic; tel.: (912) 758-87-02; e-mail: gazim-alsu@yandex.ru

**Максимов Николай Иванович** — д. м. н., заведующий кафедрой госпитальной терапии с курсами кардиологии и функциональной диагностики факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (3412) 68-53-65; e-mail: maxni@list.ru  
**Nikolay I. Maksimov**, Doctor of Medicine, Head of the Department of Hospital Therapy with Courses of Cardiology and Functional Diagnostics, Faculty of Advanced Training and Professional Retraining, Izhevsk State Medical Academy, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (3412) 68-53-65; e-mail: maxni@list.ru

**Помосов Сергей Алексеевич** — заведующий кардиологическим отделением №1 Бюджетного учреждения здравоохранения Удмуртской Республики «Республиканский клинико-диагностический центр» Министерства здравоохранения Удмуртской Республики; тел.: (3412) 64-94-01; e-mail: elksergio@yandex.ru

**Sergey A. Pomosov**, Head of Cardiology Department No.1, Clinical Diagnostic Centre, Healthcare Ministry of Udmurt Republic; tel.: (3412) 64-94-01; e-mail: elksergio@yandex.ru

**Зайсанова Гузель Мансафовна** — врач-кардиолог кардиологического отделения №1 Бюджетного учреждения здравоохранения Удмуртской Республики «Республиканский клинико-диагностический центр» Министерства здравоохранения Удмуртской Республики; тел.: (3412) 64-94-01; e-mail: forgm@mail.ru

**Guzel M. Zaisanova**, Cardiologist, Cardiology Department No.1, Clinical Diagnostic Centre, Healthcare Ministry of Udmurt Republic; tel.: (3412) 64-94-01; e-mail: forgm@mail.ru

**Николаева Наталья Борисовна** — к. м. н., врач ультразвуковой диагностики отделения ультразвуковой диагностики Бюджетного учреждения здравоохранения Удмуртской Республики «Республиканский клинико-диагностический центр» Министерства здравоохранения Удмуртской Республики; тел.: (3412) 37-49-58; e-mail: natanika19050@gmail.com

**Natalya B. Nikolaeva**, Candidate of Medicine, Ultrasound Doctor, Department of Ultrasound Diagnostics, Clinical Diagnostic Centre, Healthcare Ministry of Udmurt Republic; tel.: (3412) 37-49-58; e-mail: natanika19050@gmail.com

**Широбокова Елена Геннадьевна** — заведующая отделом клинической фармакологии и фармации Бюджетного учреждения здравоохранения Удмуртской Республики «Республиканский клинико-диагностический центр» Министерства здравоохранения Удмуртской Республики; тел.: (3412) 37-43-90; e-mail: klinfarmak@mail.ru

**Elena G. Shirobokova**, Head of Department of Clinical Pharmacology and Pharmacy, Clinical Diagnostic Centre, Healthcare Ministry of Udmurt Republic; tel.: (3412) 37-43-90; e-mail: klinfarmak@mail.ru

#### Участие авторов

**Гайсин И.Р.** — разработка концепции и дизайна работы (80 %), интерпретация полученных данных (20 %), написание статьи (50 %), редактирование статьи (80 %)

**Рычкова Л.В.** — разработка концепции и дизайна работы (20 %), сбор (30 %) и анализ данных (100 %), интерпретация полученных данных (60 %), написание статьи (50 %)

**Газимзянова А.С.** — сбор данных (30 %), интерпретация полученных данных (20 %)

**Максимов Н.И.** — редактирование текста (20 %)

**Помосов С.А.** — сбор данных (10 %)

**Зайсанова Г.М.** — сбор данных (10 %)

**Николаева Н.Б.** — сбор данных (10 %)

**Широбокова Е.Г.** — сбор данных (10 %)

Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

#### Authors Contribution

**Gaisin I.R.** — development of the concept and design of the work (80%), interpretation of the obtained data (20%), writing an article (50%), editing the article (80%)

**Rychkova L.V.** — development of the concept and design of the work (20%), collection (30%) and analysis of data (100%), interpretation of the received data (60%), writing an article (50%)

**Gazimzyanova A.S.** — data collection (30%), interpretation of the received data (20%)

**Maksimov N.I.** — text editing (20%)

**Pomosov S.A.** — data collection (10%)

**Zaisanova G.M.** — data collection (10%)

**Nikolaeva N.B.** — data collection (10%)

**Shirobokova E.G.** — data collection (10%)

All authors made a significant contribution to the search and analytical work and preparation of the article, read and approved the final version before publication.

# Eosinophil count can predict dyspnea level in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease

Bora Çekmen<sup>1</sup>, Büşra Bildik<sup>1</sup>, Emre Atış Ş.<sup>2</sup> ✉, Neşe Kaya<sup>3</sup>, Öner Bozan<sup>3</sup>, Asım Kalkan<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Department of Emergency Medicine, Karabük University Training and Research Hospital: Şirinevler, Alparslan Cd. No.1, 78200, Karabük, Turkey

<sup>2</sup> Department of Emergency Medicine, Mersin City Hospital: Korukent Mah. 96015, Şehir Hastanesi Cd, 33230, Mersin, Turkey

<sup>3</sup> Department of Emergency Medicine, Prof. Dr. Cemil Tascioglu City Hospital: Kaptan Paşa, SSK Okmeydanı Hst. No.25, 34384, İstanbul, Turkey

## Резюме

Blood eosinophil count is associated with measurements have been used as biomarkers for eosinophil-related airway inflammation. Eosinophils are found in the airways, tissues, and blood during stable disease or acute exacerbations of COPD (AECOPD). The modified Medical Research Council dyspnea scale (mMRC) and COPD assessment test (CAT) scores have been shown to be useful as novel tools for evaluating these aspects of COPD. **The aim.** This study aimed to investigate the relation of blood eosinophil count with the assessment scales and the number of emergency department (ED) admissions in patients with acute exacerbations COPD. **Study Design.** Cross-Sectional Study. **Methods.** Based on eosinophil count, the patients were divided into two groups:  $< 300$  cells  $\mu\text{L}^{-1}$  and  $\geq 300$  cells  $\mu\text{L}^{-1}$ . For these two groups, the relationship between acute exacerbation and the number of admissions to ED, the number of hospitalizations in the last one year, CAT score, mMRC score, and comorbid diseases were analyzed. **Results.** 166 patients was mean age 69.0, 126 (75.9%) male. Patients with high eosinophil count had fewer ED admission compared with those with low eosinophil count (5 and 10, respectively), Median mMRC score of patients with low eosinophil count was significantly higher compared with that of patients with high eosinophil count ( $p = 0.022$ ). The difference between the median CAT scores of the two groups was not statistically significant. A statistically significant, negative relationship was found between the eosinophil count and mMRC scores ( $r = -0.219$ ;  $p = 0.005$ ). **Conclusion.** High levels of eosinophilia in patients presenting with AECOPD are associated with low mMRC score. Also, although not statistically significant, the number of admissions to the ED may be lower.

**Key words:** risk scores; chronic obstructive pulmonary disease; dyspnea; eosinophils.

**Conflict of Interest.** We have no conflict of interest to declare.

**Funding.** The authors received no financial support for the research, authorship, and/or publication of this article.

Для цитирования: Çekmen B., Bildik B., Emre Atış Ş., Kaya N., Bozan Ö., Kalkan A. Eosinophil count can predict dyspnea level in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Pul'monologiya*. 2022; 32 (1): 62–67. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-1-62-67

# Число эозинофилов как возможный предиктор определения степени тяжести одышки у пациентов с обострением хронической обструктивной болезни легких

Бора Чекмен<sup>1</sup>, Бушра Билдик<sup>1</sup>, Эмре Атиш Шереф<sup>2</sup> ✉, Неше Кая<sup>3</sup>, Онер Бозан<sup>3</sup>, Асим Калкан<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Отделение неотложной медицинской помощи Учебно-исследовательской больницы Карабюкского университета: 78200, Турция, Карабюк, Шириневлер, Алпарслан, 1

<sup>2</sup> Отделение неотложной медицинской помощи городской больницы Мерсина: 33230, Турция, Мерсин, Корукент Мах. 96015, Шехир Хастанеси Джд.

<sup>3</sup> Отделение неотложной медицинской помощи, Городская больница имени профессора Джемила Тасджиоглу: 34384, Турция, Стамбул, Калтан Паша, ССК Окмейданы Хст. № 25

## Abstract

Число эозинофилов в крови уже используется в качестве биомаркера эозинофильного воспаления дыхательных путей. Эозинофилы обнаруживаются в дыхательных путях, тканях и крови во время стабилизации заболевания или обострений хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Полезными и проверенными новыми инструментами для оценки этих аспектов ХОБЛ являются модифицированная шкала одышки Комитета медицинских исследований (*The modified Medical Research Council dyspnea scale* – mMRC) и оценочный тест по ХОБЛ (*COPD Assessment Test* – CAT). **Целью** перекрестного исследования явилось изучение связи числа эозинофилов в крови с результатом оценки с помощью указанных шкал и количеством госпитализаций в отделение неотложной помощи у пациентов с обострениями ХОБЛ. **Материалы и методы.** Пациенты с ХОБЛ ( $n = 166$ : 126 (75,9 %) мужчин; средний возраст – 69,0 года) были распределены в 2 группы – в 1-ю группу вошли больные ХОБЛ, число эозинофилов у которых составило  $< 300$  клеток /  $\text{мкл}^{-1}$ , 2-ю –  $\geq 300$  клеток /  $\text{мкл}^{-1}$ . В обеих группах проанализирована взаимосвязь между обострениями и числом госпитализаций в отделения неотложной помощи за последний год, оценкой по CAT и mMRC и сопутствующими заболеваниями. **Результаты.** У пациентов с более высоким числом эозинофилов отмечено меньшее количество госпитализаций по сравнению с таковым при низком уровне эозинофилов (5 и 10 соответственно); установлена также значимо более высокая средняя оценка по mMRC у пациентов с низким числом эози-

нофилов по сравнению с таковой у лиц с высоким числом эозинофилов ( $p = 0,022$ ). Разница средней оценки по САТ между группами не являлась статистически значимой. Выявлена статистически значимая отрицательная взаимосвязь между числом эозинофилов и оценками по mMRC ( $r = -0,219$ ,  $p = 0,005$ ). **Заключение.** Установлено, что у пациентов с обострениями ХОБЛ и высоким числом эозинофилов показатель по mMRC обычно низкий. Кроме того, такие больные реже госпитализируются в отделения неотложной помощи, хотя это различие не являлось статистически значимым.

**Ключевые слова:** шкалы для оценки риска, хроническая обструктивная болезнь легких, одышка, эозинофилы.

**Конфликт интересов.** Конфликт интересов авторами не заявлен.

**Финансирование.** Авторы не получали финансовой поддержки за исследование, написание и / или публикацию этой статьи.

For citation: Чекмен Б., Билдик Б., Эмре Атиш Ш., Кая Н., Бозан О., Калкан А. Число эозинофилов как возможный предиктор определения степени тяжести одышки у пациентов с обострением хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*. 2022; 32 (1): 62–67. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-1-62-67

Exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) are important causes of worsening of lung functions, impairment of the quality of life, overuse of emergency health services, and mortality [1]. Airway inflammation and etiology are heterogeneous in acute exacerbations of COPD (AECOPD). In addition, causes or triggers of AECOPD may vary according to underlying mechanisms and acute treatment [2, 3]. Although the strongest predictor of AECOPD is known to be the number of acute attacks in the previous year, one of the other potential predictors is the blood eosinophil count [4]. Although COPD is considered a neutrophil-mediated inflammatory disease, eosinophils are found in the airways, tissues, and blood during stable disease or AECOPD [5]. Blood eosinophil count is associated with increased sputum eosinophil count, and both measurements have been used as biomarkers for eosinophil-related airway inflammation [6]. In addition, high sputum eosinophil count is associated with a decrease in pathogenic bacteria in the airway [7]. Furthermore, studies have shown that the risk of exacerbation is reduced with inhaled corticosteroids in patients with high blood eosinophil counts in stable COPD but there are conflicting results regarding the increase or decrease in the number of acute exacerbations [8 – 11].

Respiratory function tests are important components of the diagnosis of COPD; however, they are not descriptive enough to understand the health status and quality of life of patients [2]. Therefore, the modified Medical Research Council dyspnea scale (mMRC) and COPD assessment test (CAT) scores have been shown to be useful as novel tools for evaluating these aspects of COPD [12, 13]. The CAT score is calculated using an eight-item questionnaire and covers several aspects of the quality of life, whereas the mMRC score is determined by only one question about dyspnea [14]. However, the mMRC scale is used more frequently in clinical practice [15]. Good communication between the patient and the doctor is an important component of good clinical practice, and this can be achieved by the application of these questionnaires. Especially, when compared to the mMRC score, CAT score is a more difficult assessment to obtain, considering the age and sociocultural level of the patients.

Owing to the conflicting results in the literature, this study aimed to investigate the relation of blood eosinophil count with the assessment scales and the number of emergency department (ED) admissions in patients with AECOPD.

## Materials and methods

### Study design

This was a prospective cross-sectional study conducted in the emergency department (ED) of a tertiary training and research hospital where 300 000 patients apply annually. Patients who presented to the emergency department with the diagnosis of AECOPD between October 2018 and September 2019 were included in the study. To confirm the diagnoses of the patients, only those patients were examined who had a previous diagnosis of COPD from pulmonary diseases outpatient clinics screened through the hospital information processing system or who were diagnosed with COPD and issued a drug report through the electronic report system of the Ministry of Health. Among these patients, those with one or a few of the criteria mentioned in the Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease COPD 2019 guideline for the diagnosis of acute exacerbation (e.g., fever, increased sputum, change in sputum character, and increased dyspnea) were included in the study [2]. Patients who did not have a diagnosis of COPD in their past records, did not want to have a complete blood count, could not answer the questions in the scoring assessments, and had hematological malignancies were excluded from the study.

### Data collection and questionnaires

The demographic characteristics of the patients and their comorbid diseases, eosinophil counts of the patients whose complete blood count was studied, number of ED admissions, and number of hospitalizations because of AECOPD in the last one year were recorded. Eosinophil counts was obtained when patients visiting emergency department. The mMRC scale and CAT scores were obtained at the time of admission. The CAT score comprises eight questions; each is presented as a semantic 6-point (0 – 5) differential scale, providing a total score out of 40. Scores of 0 – 10, 11 – 20, 21 – 30, and 31 – 40 represent mild, moderate, severe, or very severe clinical impact, respectively [16]. The mMRC dyspnea score is a 5-point (0 – 4) scale based on the severity of dyspnea [17].

### Outcome

On the basis of eosinophil count, the patients were divided into two groups:  $< 300$  cells  $\mu\text{L}^{-1}$  and  $\geq 300$  cells  $\mu\text{L}^{-1}$ . For

these two groups, the relationship between acute exacerbation and the number of admissions to the emergency department, the number of hospitalizations in the last one year, CAT score, mMRC score, and comorbid diseases were analyzed.

### Statistical analysis

To summarize the data obtained from the study, descriptive statistics were presented for continuous variables as mean  $\pm$  standard deviation or median and interquartile range, depending on the distribution. Categorical variables were summarized as numbers and percentages. Normality of numerical variables was tested with the Kolmogorov – Smirnov test. In the comparison of the two groups, independent sample t-test was used for numerical variables with normal distribution and the Mann–Whitney U test was used for variables without normal distribution. To compare the differences between categorical variables, Pearson's chi-squared test was used for  $2 \times 2$  tables with expected cells of  $\geq 5$  and Fisher's exact test was used for tables with expected cells  $< 5$ . Spearman's rank correlation coefficient was used to examine the relationships between numerical variables. Statistical analysis was performed with the jamovi project (2020) jamovi (Version 1.2) and JASP team (2020). JASP (Version 0.12.2) programs were used, and the significance level was considered at  $p < 0.05$  in all analyses.

### Results

The mean age of 166 patients included in the study was 69.0 ( $\pm 11.6$ ) years. Of them, 126 (75.9%) were male and 40 (24.1%) were female. Although the eosinophil count of 128 patients with COPD presenting with acute exacerbation (77.1%) was  $< 300 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ , it was  $\geq 300 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$  in 38 (22.9%) patients. The median number of annual emergency visits because of AECOPD was 8.0 [3.0 – 15.0]. The median mMRC score of the patients was 3.0 [2.0 – 3.0], and the median CAT score was 24.5 [20.0 – 27.0]. Comorbidities of the patients are given in Table 1.

Groups were compared according to their demographic and clinical characteristics. Age and gender showed similar distribution between the groups ( $p = 0.229$  and  $p = 0.777$ , respectively; Table 2). Conversely, although patients with high eosinophil count had fewer ED admission compared with those with low eosinophil count (5 and 10, respectively), the differences between the median ED admissions and hospitalizations were not statistically significant ( $p = 0.649$  and  $p = 0.554$ , respectively; Table 2).

Median mMRC score of patients with  $< 300 \text{ cells } \mu\text{L}^{-1}$  eosinophil count was significantly higher compared with that of patients with  $\geq 300 \text{ cells } \mu\text{L}^{-1}$  eosinophil count (Figure 1,  $p = 0.022$ ). The difference between the median CAT scores of the two groups was not statistically significant ( $p = 0.242$ ). When the rates of comorbidity were compared between the groups, no statistically significant difference was found ( $p > 0.05$  for all).

The relationship between eosinophil count and age, the number of admissions to the emergency department, the number of hospitalizations, and mMRC score was investigated in the patients admitted to the emergency department

**Table 1**  
**Demographic and clinical characteristics of the patients**  
**Таблица 1**  
**Демографические и клинические характеристики пациентов**

| Variables                                             |                      |
|-------------------------------------------------------|----------------------|
| Age, Mean $\pm$ SD, years                             | 69.0 $\pm$ 11.6      |
| Gender, n (%):                                        |                      |
| • Male, n (%)                                         | 126 (75.9)           |
| • Female, n (%)                                       | 40 (24.1)            |
| Eosinophil count (cells $\mu\text{L}^{-1}$ ), n (%):  | 130.0 (52.5 – 260.0) |
| • Low ( $< 300 \text{ cells } \mu\text{L}^{-1}$ )     | 128 (77.1)           |
| • High ( $\geq 300 \text{ cells } \mu\text{L}^{-1}$ ) | 38 (22.9)            |
| No of admissions ED, median (IQR)                     | 8.0 (3.0 – 15.0)     |
| No of hospitalization, median (IQR)                   | 0.0 (0.0 – 1.0)      |
| mMRC score, median (IQR)                              | 3.0 (2.0 – 3.0)      |
| CAT score, median (IQR)                               | 24.5 (20.0 – 27.0)   |
| Comorbidity, n (%):                                   |                      |
| • Hypertension                                        | 93 (56.0)            |
| • Diabetes Mellitus                                   | 30 (18.1)            |
| • Dyslipidemia                                        | 23 (13.9)            |
| • Coronary Artery Disease                             | 70 (42.2)            |
| • Chronic renal failure                               | 6 (3.6)              |
| • Cerebrovascular disease                             | 5 (3.0)              |
| • Other                                               | 40 (24.1)            |

Note: ED, Emergency Department; IQR, Inter Quantile Range; mMRC, The modified Medical Research Council dyspnea scale; CAT, COPD assessment test.

for AECOPD (Table 3). Consequently, a statistically significant, negative, and weak relationship was found between the eosinophil count and mMRC scores of the patients ( $r = -0.219$ ,  $p = 0.005$ ). It can be said that, as the eosinophil count of the patients increases, their mMRC scores decrease (Figure 2). No statistically significant relationship was found between eosinophil count and other variables ( $p > 0.05$  for all).

### Discussion

Although COPD is a disease characterized by increased macrophages and activated neutrophils, an increase in eosinophil count is observed in some patients [18]. Eosinophil-associated airway inflammation can be detected in both stable COPD and AECOPD [5, 19], and some studies in the literature show a correlation between sputum and blood eosinophil counts [6, 11, 20]. A. Jabarkhil et al. conducted a real-life retrospective cohort study and found that patients with eosinophilic AECOPD were clinically less severe and their in-hospital and 3-year mortality rate was lower [21]. Similarly, C. Casanova et al. examined the relationship between high eosinophil count and clinical outcome and found that high eosinophil count was associated with better clinical outcome [22]. In the present study, a statistically significant and negative correlation was found between the eosinophil counts of the patients and the mMRC score, and considering that the mMRC score can be used to predict future poor outcome, this

**Table 2**  
**Comparison of some demographic and clinical characteristics according to the groups**

**Таблица 2**  
**Сравнение групп по некоторым демографическим и клиническим характеристикам**

| Characteristic                     | Eosinophil Count, cells $\mu\text{L}^{-1}$ |                        | <i>p</i> |
|------------------------------------|--------------------------------------------|------------------------|----------|
|                                    | < 300 ( <i>n</i> = 128)                    | ≥ 300 ( <i>n</i> = 38) |          |
| Age, years                         | 69.6 ± 11.7                                | 67.1 ± 11.3            | 0.229*   |
| Gender, <i>n</i> (%):              |                                            |                        |          |
| • Male, <i>n</i> (%)               | 96 (75.0)                                  | 30 (78.9)              | 0.777**  |
| • Female, <i>n</i> (%)             | 32 (25.0)                                  | 8 (21.1)               |          |
| No of admissions ED, median (IQR)  | 10.0 (3.0 – 20.0)                          | 5.0 (4.0 – 14.2)       | 0.649*** |
| No of ospitalization, median (IQR) | 0.0 (0.0 – 1.0)                            | 0.0 (0.0 – 1.0)        | 0.554*** |
| mMRC score, median (IQR)           | 3.0 (2.0 – 3.0)                            | 2.0 (2.0 – 3.0)        | 0.022*** |
| CAT score, median (IQR)            | 23.0 (19.5 – 27.0)                         | 26.0 (25.0 – 27.0)     | 0.242*** |
| Comorbidity, <i>n</i> (%):         |                                            |                        |          |
| • Hypertension                     | 72 (56.2)                                  | 21 (55.3)              | 0.999**  |
| • Diabetes Mellitus                | 24 (18.8)                                  | 6 (15.8)               | 0.860**  |
| • Dyslipidemia                     | 15 (11.7)                                  | 8 (21.1)               | 0.232**  |
| • Coronary Artery Disease          | 56 (43.8)                                  | 14 (36.8)              | 0.569**  |
| • Chronic renal failure            | 5 (3.9)                                    | 1 (2.6)                | 0.999**  |
| • Cerebrovascular disease          | 5 (3.9)                                    | 0 (0.0)                | 0.590**  |
| • Other                            | 32 (25.0)                                  | 8 (21.1)               | 0.777**  |

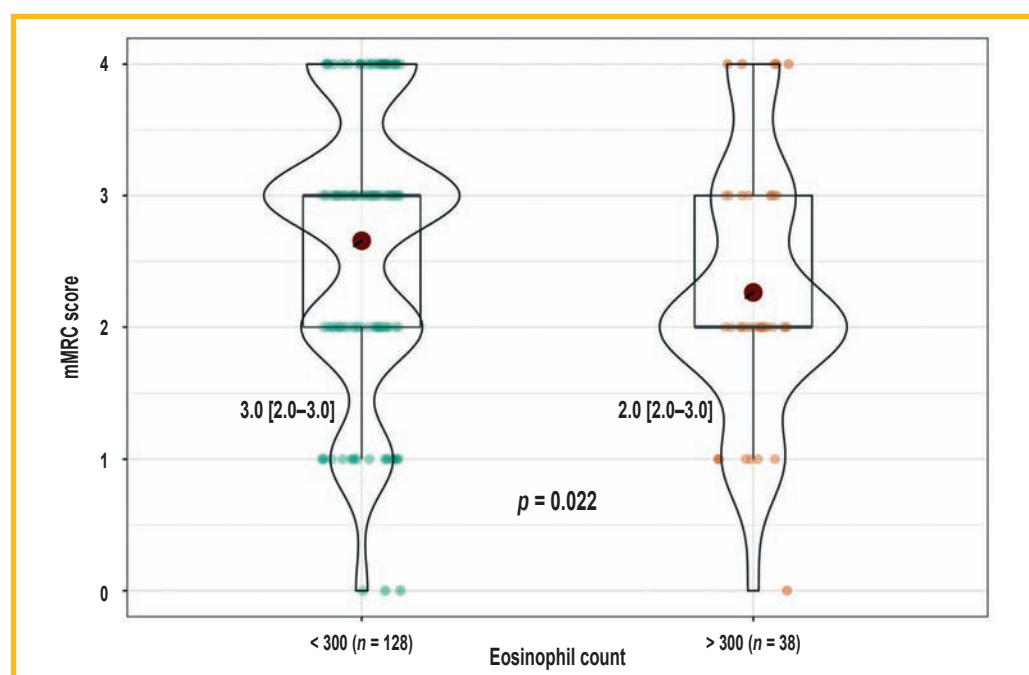
Note: IQR, Inter Quantile Range; ED, Emergency Department; mMRC, The modified Medical Research Council dyspnea scale; CAT, COPD assessment test; \*, T-test was used for independent groups. Descriptive statistics were given as mean ± standard deviation; \*\*, Pearson's  $\chi^2$  test or Fisher Exact test was used. Descriptive statistics were given as *n* (%);\*\*\*, Mann – Whitney U-test was used. Descriptive statistics are given as the median (Inter Quantile Range); *p* values indicated in bold were considered statistically significant ( $p < 0.05$ ).

Примечание: \* – для сравнения независимых групп использовался Т-критерий; описательные статистические показатели включали среднее ± стандартное отклонение; \*\* – использовался критерий  $\chi^2$  Пирсона или точный критерий Фишера; описательные статистические показатели включали число (%); \*\*\* – использовался U-критерий Манна-Уитни. Описательные статистические показатели включали медиану (межквартильный размах). Значения *p*, выделенные жирным шрифтом, считались статистически значимыми ( $p < 0.05$ ); IQR – межквартильный размах.

result is consistent with the results of the aforementioned studies.

One of the topics of interest about COPD and eosinophils is the relationship between eosinophilia and acute exacerbation risk. There are various opinions on

this subject in the literature. *S.Couillard et al.* reported an increased risk of exacerbation in eosinophilic patients with COPD in their study with 167 patients [23], whereas *D.Duman et al.* conducted a retrospective study with 1704 patients and suggested that high eosinophil count



**Figure 1. Relationship between groups and mMRC score**  
Note: mMRC, The modified Medical Research Council dyspnea scale.

Рис. 1. Различия между группами при оценке по mMRC

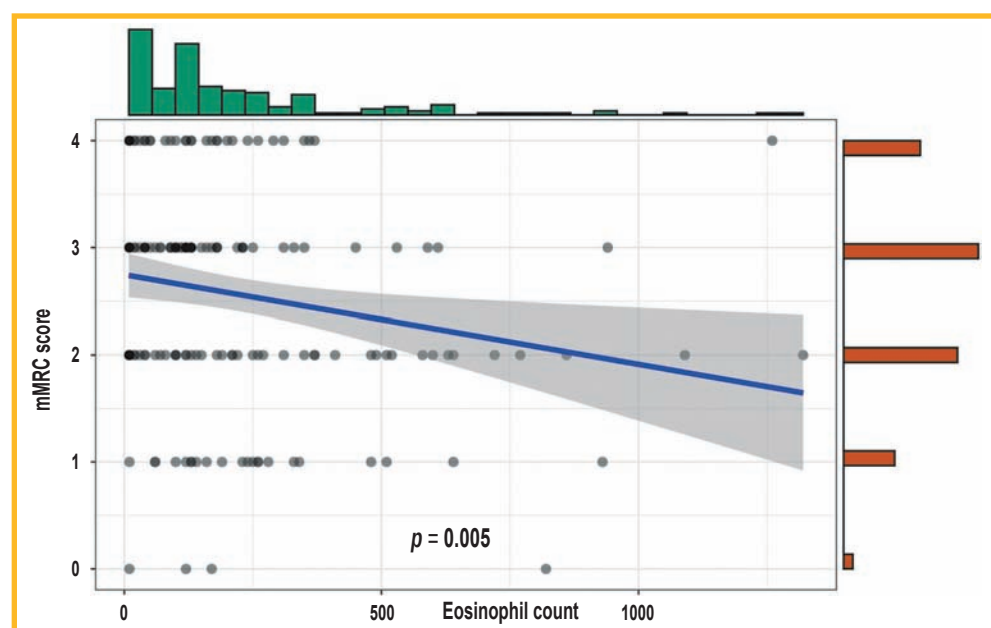
**Table 3**  
**Comparison of patients' eosinophil levels with some parameters**

**Таблица 3**  
**Взаимосвязь числа эозинофилов с некоторыми параметрами**

| Parameter           | Spearman's $\rho$ | $p$          |
|---------------------|-------------------|--------------|
| Age                 | -0.114            | 0.145        |
| No of admissions ED | -0.003            | 0.969        |
| Hospitalization     | -0.045            | 0.565        |
| mMRC score          | -0.219            | <b>0.005</b> |
| CATs score          | -0.060            | 0.711        |

Note: ED, Emergency Department; mMRC, The modified Medical Research Council dyspnea scale; CAT, COPD assessment test; Spearman's  $\rho$  correlation coefficient was used.

Примечание: использовался коэффициент корреляции Спирмена  $\rho$ .



**Figure 2. Correlation between eosinophil count and mMRC score**

Note: mMRC, The modified Medical Research Council dyspnea scale.

Рис. 2. Корреляция между числом эозинофилов и оценкой по mMRC

was protective against exacerbation [24]. In the present study, although the number of admissions to the emergency department was not significantly different in patients with high eosinophil count, it was lower compared with patients with low eosinophil count. To address the confusion created by the different results obtained in the literature, comprehensive studies with larger patient populations are needed.

CAT score is an eight-question test used to determine the impact of COPD on the patient's life and current health status [25]. It is often used to evaluate the current health status of patients with stable COPD, and its importance in evaluating the effectiveness of treatment in patients treated for AECOPD has been discussed recently [26]. The mMRC score is a short but effective scoring that determines health status through dyspnea [25]. It is used more frequently in clinical practice because of its advantages such as rapid applicability and being unaffected by sociocultural differences. In the present study, a statistically significant and negative correlation was found between eosinophil count and the mMRC score, but no significant correlation was found with the CAT score. CAT

score focuses on some chronic factors that greatly affect the quality of life rather than acute changes, which may have led to this result.

There are certain limitations to this study. First, the number of patients can be increased. Small sample size may result from using sophisticated scales to evaluate the patients. Second, there was no long-term follow-up of the patients. Third, the change in eosinophil count as response to treatment or the treatment the patients received was not investigated.

## Conclusion

High levels of eosinophilia in patients presenting with AECOPD are associated with low mMRC score and, although not statistically significant, the number of admissions to the ED may be lower.

## References / Литература

1. Kerkhof M., Sonnappa S., Postma D.S. et al. Blood eosinophil count and exacerbation risk in patients with COPD. *Eur. Respir. J.* 2017; 50 (1): 1700761. DOI: 10.1183/13993003.00761-2017.
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention Of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2019 Report. Available at: <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2018/11/GOLD-2019-v1.7-FINAL-14Nov2018-WMS.pdf>
3. Bafadhel M., McKenna S., Terry S. et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: identification of biologic clusters and their biomarkers. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 184 (6): 662–671. DOI: 10.1164/rccm.201104-0597OC.
4. Stockley R.A., Halpin D.M.G., Celli B.R., Singh D. Chronic obstructive pulmonary disease biomarkers and their interpretation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2019; 199 (10): 1195–1204. DOI: 10.1164/rccm.201810-1860SO.
5. Gao P., Zhang J., He X. et al. Sputum inflammatory cell-based classification of patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *PLoS One.* 2013; 8 (5): e57678. DOI: 10.1371/journal.pone.0057678.
6. Negewo N.A., McDonald V.M., Baines K.J. et al. Peripheral blood eosinophils: a surrogate marker for airway eosinophilia in stable COPD. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2016; 11 (1): 1495–1504. DOI: 10.2147/COPD.S100338.

7. Kolsum U., Donaldson G.C., Singh R. et al. Blood and sputum eosinophils in COPD; relationship with bacterial load. *Respir. Res.* 2017; 18 (1): 88. DOI: 10.1186/s12931-017-0570-5.
8. Vedel-Krogh S., Nielsen S.F., Lange P. et al. Blood eosinophils and exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease: The Copenhagen General Population Study. *Am. Respir. Crit. Care Med.* 2016; 193 (9): 965–974. DOI: 10.1164/rccm.201509-1869OC.
9. Pascoe S., Locantore N., Dransfield M.T. Blood eosinophil counts, exacerbations, and response to the addition of inhaled fluticasone furoate to vilanterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a secondary analysis of data from two parallel randomised controlled trials. *Lancet Respir. Med.* 2015; 3 (6): 435–442. DOI: 10.1016/s2213-2600(15)00106-x.
10. Pavord I.D., Lettis S., Locantore N. et al. Blood eosinophils and inhaled corticosteroid/long-acting  $\beta$ -2 agonist efficacy in COPD. *Thorax.* 2016; 71 (2): 118–125. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2015-207021.
11. Singh D., Kolsum U., Brightling C.E. et al. Eosinophilic inflammation in COPD: prevalence and clinical characteristics. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (6): 1697–1700. DOI: 10.1183/09031936.00162414.
12. Camargo L.A., Pereira C.A. Dyspnea in COPD: beyond the modified Medical Research Council scale. *J. Bras. Pneumol.* 2010; 36 (5): 571–578. DOI: 10.1590/s1806-37132010000500008.
13. Dodd J.W., Hogg L., Nolan J. et al. The COPD Assessment Test (CAT): response to pulmonary rehabilitation. A multicentre, prospective study. *Thorax.* 2011; 66 (5): 425–429. DOI: 10.1136/thx.2010.156372.
14. Cheng S.L., Lin C.H., Wang C.C. et al. Comparison between COPD Assessment Test (CAT) and modified Medical Research Council (mMRC) dyspnea scores for evaluation of clinical symptoms, comorbidities and medical resources utilization in COPD patients. *J. Formos. Med. Assoc.* 2019; 118 (1, Pt 3): 429–435. DOI: 10.1016/j.jfma.2018.06.018.
15. Mahler D.A., Waterman L.A., Ward J. et al. Validity and responsiveness of the self-administered computerized versions of the baseline and transition dyspnea indexes. *Chest.* 2007; 132 (4): 1283–1290. DOI: 10.1378/chest.07-0703.
16. Jones P.W., Harding G., Berry P. et al. Development and first validation of the COPD Assessment Test. *Eur. Respir. J.* 2009; 34 (3): 248–254. DOI: 10.1183/09031936.00102509.
17. Bestall J.C., Paul E.A., Garrod R. et al. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 1999; 54 (7): 581–586. DOI: 10.1136/thx.54.7.581.
18. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2020 Report. Available at: <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2019/11/GOLD-2020-REPORT-ver1.0wms.pdf>
19. Papi A., Romagnoli M., Baraldo S. et al. Partial reversibility of airflow limitation and increased exhaled NO and sputum eosinophilia in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 162 (5): 1773–1777. DOI: 10.1164/ajrccm.162.5.9910112.
20. Brusselle G., Pavord I.D., Landis S. et al. Blood eosinophil levels as a biomarker in COPD. *Respir. Med.* 2018; 138: 21–31. DOI: 10.1016/j.rmed.2018.03.016.
21. Jabarkhil A., Moberg M., Janner J. et al. Elevated blood eosinophils in acute COPD exacerbations: better short- and long-term prognosis. *Eur. Clin. Respir. J.* 2020; 7 (1): 1757274. DOI: 10.1080/20018525.2020.1757274.
22. Casanova C., Celli B.R., de-Torres J.P. et al. Prevalence of persistent blood eosinophilia: relation to outcomes in patients with COPD. *Eur. Respir. J.* 2017; 50 (5): 1701162. DOI: 10.1183/13993003.01162-2017.
23. Couillard S., Larivée P., Courteau J., Vanasse A. Eosinophils in COPD exacerbations are associated with increased readmissions. *Chest.* 2017; 151 (2): 366–373. DOI: 10.1016/j.chest.2016.10.003.
24. Duman D., Aksoy E., Agca M.C. et al. The utility of inflammatory markers to predict readmissions and mortality in COPD cases with or without eosinophilia. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2015; 10 (1): 2469–2478. DOI: 10.2147/COPD.S90330.
25. Ulaşlı S.S., Ünlü M. [New concept in the classification of chronic obstructive pulmonary disease severity]. *Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi.* 2013; 1 (1): 13–19. Available at: <http://ghs.asyod.org/Dosyalar/GHS/2013/1/3d84ce94-f9f1-4276-877b-6e5381ce0abc.pdf> (in Turkish).
26. Zhou A., Zhou Z., Peng Y. et al. The role of CAT in evaluating the response to treatment of patients with AECOPD. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2018; 13: 2849–2858. DOI: 10.2147/COPD.S175085.

Received: April 05, 2021

Accepted for publication: August 01, 2021

Поступила: 05.04.21

Принята к печати: 01.08.21

## Информация об авторах / Author Information

**Bora Çekmen**, MD, Associate Professor, Emergency Department, Department of Emergency Medicine, Karabük University Training and Research Hospital; tel.: (0090) 541-681-77-98; e-mail: ebrosrian@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3348-8375>)

**Бора Чекмен** — врач, доцент кафедры неотложной помощи, отделение неотложной медицинской помощи Учебно-исследовательской больницы Карабюкского университета; тел.: (0090) 541-681-77-98; e-mail: ebrosrian@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3348-8375>)

**Büşra Bildik**, MD, Emergency Physician, Department of Emergency Medicine, Karabük University Training and Research Hospital; tel.: (0090) 532-605-47-36; e-mail: drbusrabeyoglu@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1546-4612>)

**Бушра Билдик** — врач скорой помощи, отделение неотложной медицинской помощи Учебно-исследовательской больницы Карабюкского университета; тел.: (0090) 532-605-47-36; e-mail: drbusrabeyoglu@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1546-4612>)

**Emre Atiş Ş.**, MD, Emergency Physician, Department of Emergency Medicine, Mersin City Hospital; tel.: (0090) 506-928-81-86; e-mail: dremreatis@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5094-6000>)

**Эмре Атиш Шереф** — врач скорой помощи, отделение неотложной медицинской помощи Городской больницы Мерсина; тел.: (0090) 506-928-81-86; e-mail: dremreatis@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5094-6000>)

**Neşe Kaya**, MD, Emergency Physician, Department of Emergency Medicine, Professor, Dr. Cemil Tascioglu City Hospital; tel.: (0090) 553-533-84-95; e-mail: nashekaya@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7688-172X>)

**Неше Кая** — врач скорой помощи, отделение неотложной медицинской помощи Городской больницы имени профессора Джемила Тасджиоглу; тел.: (0090) 553-533-84-95; e-mail: nashekaya@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7688-172X>)

**Öner Bozan**, MD, Emergency Physician, Department of Emergency Medicine, Professor, Dr. Cemil Tascioglu City Hospital; tel.: (0090) 505-512-15-00; e-mail: onerbozan@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4195-2601>)

**Онер Бозан** — врач скорой помощи, отделение неотложной медицинской помощи Городской больницы имени профессора Джемила Тасджиоглу; тел.: (0090) 505-512-15-00; e-mail: onerbozan@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4195-2601>)

**Asım Kalkan**, MD, Associate Professor, Emergency Department, Department of Emergency Medicine, Professor, Dr. Cemil Tascioglu City Hospital; tel.: (0090) 533-737-09-34; e-mail: drasimkalkan@hotmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5800-0201>)

**Асим Калкан** — врач, доцент кафедры неотложной помощи, отделение неотложной медицинской помощи Городской больницы имени профессора Джемила Тасджиоглу; тел.: (0090) 533-737-09-34; e-mail: drasimkalkan@hotmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5800-0201>)

## Authors Contribution

**Bora Çekmen, Büşra Bildik, Emre Atiş Ş.** — processing of material, writing an article, editing  
**Neşe Kaya, Öner Bozan, Asım Kalkan** — collection and documenting of material  
 All authors made a significant contribution to the search and analytical work and preparation of the article, read and approved the final version before publication.

## Участие авторов

**Бора Чекмен, Бушра Билдик, Эмре Атиш Шереф** — обработка материала, написание статьи, редактирование  
**Неше Кая, Онер Бозан, Асим Калкан** — сбор и документирование материалов  
 Все авторы внесли значительный вклад в поисково-аналитическую работу и подготовку статьи, прочитали и утвердили финальную версию перед публикацией.

# Эозинофилы периферической крови при хронической обструктивной болезни легких: данные литературы и результаты собственных наблюдений

И.Ю.Визель<sup>1,2</sup>, И.Н.Салахова<sup>1</sup>✉, А.А.Визель<sup>1</sup>, Г.Р.Шакирова<sup>1,3</sup>, Э.З.Кудрявцева<sup>4</sup>, А.Р.Вафина<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 420012, Россия, Республика Татарстан, Казань, ул. Бутлерова, 49

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»: 107564, Москва, Яузская аллея, 2

<sup>3</sup> Государственное автономное учреждение здравоохранения «Республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан»: 420064, Россия, Республика Татарстан, Казань, Оренбургский тракт, 138

<sup>4</sup> Государственное автономное учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница № 16 г. Казани» Министерства здравоохранения Республики Татарстан: 4200039, Россия, Республика Татарстан, Казань, ул. Гагарина, 121

<sup>5</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации: 420008, Россия, Республика Татарстан, Казань, ул. Кремлевская, 18

## Резюме

Эозинофилы в организме человека не только играют защитную роль, но и принимают участие в патогенезе обострений у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Таким образом, при выборе оптимальной терапии этого заболевания становится актуальным изучение роли эозинофилов в патогенезе ХОБЛ, особенно при обострениях. **Целью** работы явился анализ данных литературы и их сопоставление с результатами собственных исследований в условиях реальной клинической практики. **Материалы и методы.** Проведен поиск публикаций, посвященных оценке эозинофилов при ХОБЛ, в электронных библиотеках — eLIBRARY и *National Library of Medicine*. У пациентов ( $n = 330$ ) проводились сбор анамнеза, физикальное обследование, спирометрия и оценка лабораторных данных. Статистическая обработка проведена с помощью программы SPSS-18. **Результаты.** По результатам анализа публикаций установлено, что доля пациентов с ХОБЛ со стабильным уровнем эозинофилов крови  $> 300$  клеток в 1 мкл различается от 12,3 до 17 %, их содержание при ХОБЛ варьируемо и во время обострений может достигать 37,5 %. Эозинофилия является одним из показаний к применению ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС) и сопровождается лучшими исходами, чем эозинопения. Показания к применению иГКС по количеству эозинофилов установлены у 18,58 % больных, по числу обострений  $\geq 2$  — у 53,3 %, по обострениям или госпитализациям — у 82,1 %, а по снижению объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ( $ОФВ_1$ )  $< 50$  % — у 62,1 %. У 61 % пациентов с  $ОФВ_1 < 50$  % отмечено  $\geq 2$  обострения, 87,8 % из них госпитализированы, у 12,7 % отмечена эозинофилия. Все 3 критерия для назначения иГКС отмечены только у 7,57 % пациентов с ХОБЛ. Доля пациентов с эозинофилией и  $\geq 2$  обострениями в течение 1 года составила 16,2 %, а сочетание эозинофилии со снижением  $ОФВ_1 < 50$  % отмечено у 10,3 %. Доля пациентов с эозинофилией,  $\geq 2$  обострениями в течение 1 года и  $ОФВ_1 < 50$  % составила 6,7 %. **Заключение.** По результатам анализа данных литературы и собственных наблюдений показано, что количество эозинофилов крови является одним из важных прогностических показателей при ХОБЛ, позволяющих выбрать оптимальную тройную ингаляционную терапию.

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, эозинофилы, обострения, прогноз.

**Конфликт интересов.** Конфликт интересов авторами не заявлен.

**Финансирование.** Финансовая поддержка исследования отсутствовала.

**Этическая экспертиза.** Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Выписка из протокола заседания № 2 от 26.02.19. Перед началом исследования у каждого пациента получено письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Для цитирования: Визель И.Ю., Салахова И.Н., Визель А.А., Шакирова Г.Р., Кудрявцева Э.З., Вафина А.Р. Эозинофилы периферической крови при хронической обструктивной болезни легких: данные литературы и результаты собственных наблюдений. *Пульмонология*. 2022; 32 (1): 68–76. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-1-68-76

## Peripheral blood eosinophil count in COPD: literature data and new findings

Irina Yu. Vigel<sup>1,2</sup>, Irina N. Salakhova<sup>1</sup>✉, Alexander A. Vigel<sup>1</sup>, Gulnaz R. Shakirova<sup>1,3</sup>, Elvira Z. Kudryavtseva<sup>4</sup>, Adelya R. Vafina<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Kazan' State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Butlerova 49, Kazan', 420012, Tatarstan Republic, Russia

<sup>2</sup> Federal State Scientific Institution "Central Research Institute of Tuberculosis": Yauzskaya alleya 2, Moscow, 107564, Russia

<sup>3</sup> Republican Clinical Hospital, Healthcare Ministry of Tatarstan Republic: Orenburgskiy trakt 138, Kazan', 420064, Tatarstan Republic, Russia

<sup>4</sup> City Clinical Hospital No.16 of Kazan', Healthcare Ministry of Tatarstan Republic: ul. Gagarina 121, Kazan', 4200039, Tatarstan Republic, Russia

<sup>5</sup> Kazan' Federal (Volga region) University, Ministry of Science and Higher Education of Russia: ul. Kremlevskaya 18, Kazan', 420008, Tatarstan Republic, Russia

## Abstract

Eosinophils play a protective role and are involved in the pathogenesis of exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The study of the role of eosinophils in pathogenesis of COPD, especially during exacerbations, is relevant to selecting the optimal therapy. **The aim** was to analyze literature data and compare them with the results of our study in real clinical practice. **Methods.** We analyzed the publications on eosinophil count in COPD in electronic libraries eLIBRARY and National Library of Medicine. In our study, we examined 330 patients, collected their history, and conducted physical examination, spirometry, and laboratory tests. Statistical analysis was carried out using SPSS-18 software. **Results.** Analysis of publications showed that percent of patients with COPD with a stable eosinophil count of more than 300 cells/ $\mu$ L varies from 12.3% to 17%. This percentage is variable and can reach 37.5% in patients with exacerbations. As many studies show, eosinophilia is one of the indications for inhaled corticosteroids (ICS) and is associated with better outcomes than eosinopenia. In our study, 18.58% of patients were eligible for ICSs because of their eosinophil count, 53.3% because of  $> 2$  exacerbations, 82.1% because of exacerbations or hospitalizations, and 62.1% because their  $FEV_1$  was  $< 50\%$  of the reference value. Among patients with  $FEV_1 < 50\%$ , 61% had  $> 2$  exacerbations, 87.8% had hospitalizations, and 12.7% had eosinophilia. Only 7.57% of patients with COPD met all three criteria for prescribing ICS. 16.2% of patients had eosinophilia and 2 and more exacerbations within a year. 10.3% of patients had eosinophilia combined with  $FEV_1$  less than 50%. 6.7% of patients had eosinophilia, 2 or more exacerbations within a year, and  $FEV_1 < 50\%$ . **Conclusion.** Analysis of literature data and our findings have shown that the eosinophil blood count is one of the important prognostic indicators in COPD. It facilitates selection of the optimal therapy, including triple inhalation therapy.

**Key words:** chronic obstructive pulmonary disease, eosinophils, exacerbations, prognosis.

**Conflict of interests.** There is no conflict of interest.

**Funding.** There was no financial support for the study.

**Ethical review.** The study protocol was approved by the local Ethics Committee of the Kazan' State Medical University, Healthcare Ministry of Russia, an extract from the minutes of meeting No.2 dated February 26, 2019. Each patient gave written voluntary informed consent to participate in the study before initiation of any study procedures.

For citation: Vizel I.Yu., Salakhova I.N., Vizel A.A., Shakirova G.R., Kudryavtseva E.Z., Vafina A.R. Peripheral blood eosinophil count in COPD: literature data and new findings. *Pul'monologiya*. 2022; 32 (1): 68–76 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-1-68-76

В последние годы воспалительные паттерны хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) признаны основой для более точных лечебных вмешательств, поскольку существующие методы лечения имеют ограниченную эффективность. Эозинофилы, открытые  $> 140$  лет назад, обладают очень активным метаболизмом и содержат многочисленные внутриклеточные секреторные гранулы, которые выделяют катионные белки, цитокины, хемокины и другие молекулы, которые способствуют их функционированию [1]. Эозинофильное воспаление дыхательных путей (ДП) при ХОБЛ стало предметом определения показаний для применения ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС), их сочетания с одним или двумя бронхолитическими препаратами, а позднее — таргетной биологической терапии. Однако роль эозинофилов при ХОБЛ продолжает изучаться, поскольку наблюдаются случаи повышенного, пониженного и нормального содержания эозинофилов в периферической крови, у некоторых пациентов развивается эозинофильное воспаление ДП. Показано, что при ХОБЛ количество эозинофилов в крови не всегда сопровождается эозинофилией мокроты, более того, оно кажется довольно нестабильным и зависит от разных факторов. С одной стороны, эозинофилия крови является предиктором хорошего ответа на терапию иГКС, но биологические препараты, нацеленные на эозинофилы, оказались менее эффективными при ХОБЛ, чем при бронхиальной астме [2]. В настоящее время оценка количества эозинофилов периферической крови становится особенно значимой в связи с введением в клиническую практику тройной ингаляционной терапии ХОБЛ [3, 4]. Актуальность проблемы эозинофильного воспаления при ХОБЛ подчеркивается по данным глубокого обзора литературы, проведенного в 2019 г. С.Н.Авдеевым [5].

Целью данной работы явился анализ литературных данных и их сопоставление с результатами собственных исследований в условиях реальной клинической практики.

## Материалы и методы

На 1-м этапе работы проведен поиск публикаций, посвященных оценке эозинофилов при ХОБЛ, по базам данных двух электронных библиотек — eLIBRARY (<https://www.elibrary.ru/defaultx.asp>) и National Library of Medicine (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>). На 2-м этапе проанализированы результаты обследования больных ХОБЛ ( $n = 330$ ) в условиях пульмонологических кабинетов и отделений города Казани. У всех больных проводились сбор анамнеза, физикальное обследование, спирометрия и оценка лабораторных данных медицинских карт.

Статистическая обработка проводилась с помощью программы SPSS-18 в среде Windows 10. Протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (выписка из протокола заседания № 2 от 26.02.19).

Перед началом исследования у каждого пациента получено письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

## Распространенность эозинофилии крови при ХОБЛ

По данным испанских исследователей, при наблюдении пациентов с ХОБЛ ( $n = 424$ ) в течение  $\geq 2$  лет уровень эозинофилов крови  $\geq 300$  клеток в 1 мкл достигал 12,3–15,8 % [6]. Британскими учеными по результатам анализа данных исследования ECLIPSE отмечено, что доля пациентов с ХОБЛ со стабильным уровнем эозинофилов в течение  $\geq 3$  лет не отличалась от таковой в аналогичной популяции здоровых людей, составив 13,6 %, у 37,4 % пациентов количество эозинофилов в периферической крови в течение 3 лет стабильно составляло  $< 2$  % [7]. В другой британской когорте пациентов с ХОБЛ отмечено небольшое, но стати-

стически значимое повышение количества эозинофилов крови в сравнении с таковым у лиц контрольной группы — 182,1 vs 196,6 в 1 мкл (разница — 8 %) [8]. В США при анализе данных пациентов ( $n = 3\,084$ ), госпитализированных по поводу обострения ХОБЛ, эозинофилия крови ( $\geq 300$  клеток в 1 мкл) выявлена у 17 % больных [9]. Китайскими исследователями отмечено, что стабильная в течение 1 года эозинофилия также составляла 17 %, тогда как разовое повышение, выявленное во время госпитализации по поводу обострения ХОБЛ, достигало 37,5 % [10].

В исследовании, в котором приняли участие пациенты с ХОБЛ 3 других китайских центров, доля лиц с уровнем эозинофилов периферической крови  $> 300$  клеток в 1 мкл составила 11,4 % [11]. Международными экспертами опубликован (2019) анализ данных 2 больших когорт больных ХОБЛ ( $n > 15\,000$ ) из Великобритании и США. Предпосылкой для этого анализа явилось обсуждение значимости количества эозинофилов периферической крови и частоты обострений в анамнезе в качестве показателя назначения этим пациентам тройной терапии (иГКС,  $\beta_2$ -агонист длительного действия и антагонист мускариновых рецепторов длительного действия). В обеих когортах  $\geq 2$  обострений в течение 1 года и количество эозинофилов  $\geq 300$  клеток в 1 мкл одновременно отмечено только у 10 % пациентов. Установлено, что при назначении лечения должны приниматься во внимание как эозинофилия, так и частота обострений. Кроме того, в этих когортах наблюдалась высокая вариабельность количества эозинофилов крови в течение 2 лет подряд [12]. Значительная вариабельность количества эозинофилов крови отмечена в обзоре С.Н.Авдеева и соавт. [5]. Показано, что количество эозинофилов периферической крови трудно признать константой. Так, в Нидерландах проведена оценка стабильности эозинофилов между 2 последующими тяжелыми обострениями ХОБЛ на основании принятых для назначения иГКС пороговых уровней. У лиц с эозинофилией при 1-м обострении ХОБЛ в случае следующего обострения эозинофилия сохранялась в 34–45 % случаев, в то время как у 9–21 % пациентов без эозинофилии при 1-м обострении эозинофилия наблюдалась при следующем обострении. Для принятия решения о назначении лечения отмечена необходимость оценки уровня эозинофилов при каждом новом обострении [13]. Таким образом, по данным обзора литературы показано, что частота эозинофилии у пациентов со стабильной ХОБЛ равна или незначительно превышает таковую у здоровых, но при обострениях ХОБЛ этот показатель очень вариабелен и может достигать высоких значений, определяя дальнейшую тактику лечения. Даже при таком первом приближении, как подсчет эозинофилов периферической крови, становится очевидной необходимость рассматривать ХОБЛ с точки зрения фенотипической неоднородности.

### Прогностическая значимость количества эозинофилов при ХОБЛ

Оценить с высокой достоверностью прогностическую значимость эозинофилии достаточно трудно, поскольку

ку при выявлении повышенного содержания эозинофилов в крови могут измениться лечебная тактика и, соответственно, прогноз. Так, по данным испанских исследователей, при наблюдении пациентов с ХОБЛ ( $n = 424$ ) в течение  $\geq 2$  лет частота обострений у пациентов с эозинофилией и без нее не различалась. Смертность от всех причин существенно ниже у пациентов с высоким содержанием эозинофилов по сравнению с таковой при уровне  $< 300$  клеток в 1 мкл (15,8 % vs 33,7 %). Сделан вывод о том, что у пациентов с ХОБЛ эозинофилия в течение  $\geq 2$  лет не являлась фактором риска обострения ХОБЛ и даже сопровождалась лучшей выживаемостью [6]. По данным недавно опубликованного проспективного многоцентрового обсервационного исследования (Греция), в котором принимали участие пациенты ( $n = 388$ ; 83,5 % — мужчины), госпитализированные по поводу обострения ХОБЛ, при более высоком уровне эозинофилов крови наблюдались меньшая одышка (шкала Борга), более низкий уровень С-реактивного белка и более высокий уровень оксигенации; такие больные выписывались раньше остальных, что являлось дополнительным подтверждением возможности использования в качестве прогностического биомаркера уровень эозинофилов крови [14]. Однако по данным американских исследователей, у пациентов с обострениями ХОБЛ не отмечено различий числа летальных исходов в течение 1 года наблюдения ни по результатам нескорректированного (24 % vs 21 %;), ни скорректированного анализа (отношение рисков — 0,88; 95%-ный доверительный интервал — 0,73–1,06) роли эозинофилии крови [9]. По результатам исследования, проведенного в Китае, среди пациентов (большая часть — мужчины, пациенты старшего возраста) с ХОБЛ и эозинофилией (всего 11,4 %) оценка по критериям Глобальной инициативы диагностики лечения и профилактики ХОБЛ (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease — GOLD*) была более тяжелой, а процент нейтрофилов — более низким [11]. По данным другой публикации (Китай) установлено, что эозинофильное обострение ХОБЛ связано с лучшей ранней клинической ремиссией. При стратификации по возрасту эти признаки наблюдались у пожилых пациентов, но не у лиц среднего возраста. Отмечено, что оценка уровня эозинофилов крови в разном возрасте может быть полезна для индивидуального лечения обострений ХОБЛ [15].

Китайскими исследователями оценена роль эозинофилии, периостина, хрящевого гликопротеина YKL-40 и цитокина CXCL9 у пациентов с повторными обострениями и госпитализациями ХОБЛ. Самый высокий относительный уровень повторных госпитализаций наблюдался у больных с высоким уровнем эозинофилов ( $\geq 200$  клеток в 1 мкл или 2 % от общего количества лейкоцитов) и низким уровнем CXCL9. Также у них отмечен более короткий период до первой повторной госпитализации, связанной с ХОБЛ, и увеличением числа повторных госпитализаций в течение 12 мес., связанных с ХОБЛ. Совместное использование уровня эозинофилов и YKL-40 позволяет более точно идентифицировать пациентов с высоким риском повторных госпитализаций, связанных

с ХОБЛ [16], т. е. данные о прогностическом значении эозинофилии при ХОБЛ противоречивы.

Встречаются и отличные от ставших традиционными мнения. По данным международной публикации (2018) отмечено, что текущее использование иГКС не связано со снижением риска обострений ХОБЛ, госпитализаций или обращений за неотложной медицинской помощью, связанных с ХОБЛ, а также со смертностью от всех причин [17]. В отличие от этого, по данным большого продольного когортного клинического исследования изучалось влияние количества эозинофилов в крови с градацией от 100 до 500 клеток в 1 мкл на развитие ХОБЛ у взрослых корейцев ( $n = 359\,456$ ) без бронхиальной астмы в анамнезе. Показано, что риск развития обструктивного заболевания легких увеличивался от 1,07 до 1,72, а количество эозинофилов в крови было положительно связано с риском развития ХОБЛ у пожилых лиц [18]. Согласно недавно опубликованным результатам проведенного в Дании проспективного интервенционного исследования показано, что у 51 (60 %) пациента с ХОБЛ в течение 6 мес. после резкой отмены иГКС прием препаратов возобновился, из них 34 (68 %) пациента пережили обострение во время наблюдения. Однако статистически значимых различий между 2 группами по возрасту, исходному уровню объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ( $ОФВ_1$ ) или количеству эозинофилов не установлено. При этом ни по истории обострений, ни по количеству эозинофилов не спрогнозировано, кто из больных сможет обойтись без иГКС, а кто возобновит терапию иГКС [19]. Вариабельность результатов различных исследований вполне логично соответствует большой вариабельности эозинофилии при ХОБЛ, но в этих работах не отмечено, была ли эта эозинофилия стабильной в течение длительного времени.

Другое отклонение в количестве эозинофилов периферической крови — эозинопения — также отмечена в ряде работ. При обследовании пациентов ( $n = 920$ ), госпитализированных с обострением ХОБЛ в Великобритании, установлено 5 самых сильных предикторов смерти:

- усиление одышки согласно вопроснику по оценке одышки (*Modified Medical Research Council Dyspnea Scale* — mMRC);
- эозинопения;
- консолидация;
- ацидемия;
- фибрилляция предсердий.

При этом эозинопения в сочетании с повышением уровня С-реактивного белка являлась маркером плохого прогноза течения ХОБЛ [20]. При сравнении пациентов с обострением ХОБЛ, госпитализированных в отделения интенсивной терапии (Иран), установлено, что при эозинопении продолжительность госпитализации была почти в 2 раза больше, искусственная вентиляция легких требовалась в 3 раза чаще, а госпитальная летальность составила 37,5 % vs 7,6 % у лиц без эозинопении. Таким образом, эозинопения считается простым для измерения и невысоким по стоимости биомаркером для прогнозирования течения обострений у пациентов с ХОБЛ [21].

В Великобритании проведен анализ > 20 тыс. случаев обострений ХОБЛ и повторных госпитализаций. Более высокий уровень эозинофилов крови связан со снижением риска госпитализации и увеличением периодов без обострения. Повышенный уровень эозинофилов крови (> 200 в 1 мкл) связан с лучшими результатами у пациентов с обострениями ХОБЛ, получавших оральные ГКС как амбулаторно, так и в стационаре [22].

При обследовании пациентов ( $n = 1\,566$ ) с ХОБЛ (Китай) установлено, что значения эозинофилов в лейкоцитарной формуле < 2 % сопряжено с развитием дыхательной недостаточности и пневмонии. При проведении анализа «копия—пара» (курящие и некурящие) у пациентов с курением в анамнезе не-эозинофильное обострение ХОБЛ сопровождалось более длительным пребыванием в стационаре, большей дозировкой ГКС, более высоким экономическим бременем госпитализаций и более слабым ответом на терапию ГКС по сравнению с эозинофильным обострением [23].

По результатам работы, проведенной в Бразилии, установлен в 3 раза более высокий риск смерти у пациентов с ХОБЛ в течение 9 лет наблюдения, если доля эозинофилов в лейкоцитарной формуле — < 2 %, а их количество — < 150 клеток в 1 мкл [24].

По результатам недавно опубликованной работы польских специалистов с участием пациентов с ХОБЛ ( $n = 275$ ) показано, что эозинопения была связана с внутрибольничной смертностью только тогда, когда она сосуществовала с лимфоцитопенией и ростом соотношения «нейтрофилы / лимфоциты» (индекс Кребса). Специфичность прогнозирования внутрибольничной летальности при использовании этих 3 показателей составила 100 % [25]. По результатам обзора литературных данных показано, что повышение уровня эозинофилов может быть признаком частых обострений, но лучших исходов, чем эозинопения. Не исключено, что лучшие исходы связаны со своевременным назначением эффективной терапии.

### Эозинофилия как критерий назначения иГКС

Согласно данным литературных источников (1958), история ингаляционной терапии ХОБЛ (в то время — хронического бронхита) с использованием ГКС началась в 1955 г. В то время применялся мелкодисперсный порошок гидрокортизона ацетата посредством ингалятора Пабракорт [26]. В обзоре *С.Н.Адеева и соавт.* [5] отмечено, что критериями для назначения иГКС при ХОБЛ сначала была эозинофилия мокроты, а позднее — крови. В последние годы на основании накопленных данных клинических исследований и реальной клинической практики отечественные эксперты (2016) пришли к соглашению о том, что длительная терапия иГКС показана пациентам с высоким риском обострений, эозинофилией мокроты > 3 % и / или > 300 клеток в 1 мкл крови с учетом тяжести течения заболевания [27]. Другими экспертами иГКС рекомендуются больным ХОБЛ с высоким уровнем эозинофилов в периферической крови (> 300 клеток в 1 мкл) при исключении других причин (гельминты, лямблии

и т. п.) и с постбронходилатационным значением  $\text{ОФВ}_1 < 50\%_{\text{долж.}}$  [28]. По данным работ зарубежных авторов такие положения подтвердились. Группой исследователей из Кореи установлено, что высокий уровень эозинофилов в крови и высокий уровень периостина в плазме связаны с улучшением функции легких после 3-месячного лечения иГКС / длительно действующими  $\beta_2$ -агонистами [29]. Итальянскими исследователями отмечено, что при тяжелых обострениях ХОБЛ, при которых требуется госпитализация, эозинофилия крови позволяет выявить подгруппу субъектов, у которых наблюдались быстрая реакция на лечение, наименее длительное пребывание в стационаре и снижение потребления системных ГКС [30]. По результатам другой международной работы показано, что при назначении иГКС у пациентов с ХОБЛ при эозинофилии смертность от всех причин снижалась на 12–24 % [17].

Одним из авторитетных международных экспертов — Питером Барнесом отмечено, что повышенный уровень эозинофилов в крови и мокроте связан с более частыми обострениями и предсказывает хороший ответ на ГКС. Механизм эозинофилии при ХОБЛ до конца неясен, поскольку, хотя и обнаружено повышение уровня IL-5 в мокроте этих больных, анти-IL-5-терапия для предотвращения обострений была неэффективной [31]. Китайскими учеными проведен анализ результатов 42 исследований с участием пациентов с ХОБЛ ( $n = 188\,710$ ). Установлено, что соотношение частоты обострений ХОБЛ между лечением с применением иГКС и без таковых было статистически значимым для пациентов с ХОБЛ с исходным количеством эозинофилов  $\geq 2\%$  или  $\geq 200$  клеток в 1 мкл. Однако отмечено, что особого внимания требует стабильность количества эозинофилов в периферической крови [32], что уже наблюдалось при анализе распространенности эозинофилии при ХОБЛ. По данным последних качественных обзоров четко излагается позиция относительно целесообразности назначения тройной терапии пациентам с ХОБЛ с продолжающимися обострениями на фоне проведения двойной бронходилатации и эозинофилией крови. Так, при проведении одного из таких исследований ежедневно измерялся уровень эозинофилов в крови и назначалась доза ГКС только в том случае, когда количество эозинофилов повышалось. Пациентам этой группы потребовалось меньше времени на лечение без отрицательного влияния на результаты. Подчеркивается необходимость дифференцированного подхода в терапии обострений ХОБЛ, направленной на конкретные пути воспаления [33].

Тема эффективности тройной терапии при отсутствии эозинофилии проанализирована в исследовании III фазы KRONOS при использовании будесонида / гликопиррония / формотерола фумарата. Установлено, что у пациентов с ХОБЛ от умеренной до очень тяжелой ДП без обратимости обструкции и количестве эозинофилов периферической крови  $< 300$  клеток в 1 мкл при тройной терапии значительно улучшался утренний уровень  $\text{ОФВ}_1$  и значительно снижалась частота умеренных и тяжелых обострений. Отмечено, что тройная терапия эффективна не только у пациентов с ХОБЛ с обратимой обструкцией или эозинофилией [34].

## Эозинофилы и биологическая терапия

По результатам клинического исследования фазы IIА применения бенрализумаба при ХОБЛ в целом по группе при приеме препарата снижения среднегодовой частоты обострений ХОБЛ по сравнению с плацебо не отмечено, однако у пациентов с исходными концентрациями эозинофилов в крови  $\geq 200$  клеток на 1 мкл или  $\geq 300$  клеток на 1 мкл, получавших бенрализумаб, выявлено хотя и незначительное, но численно большее снижение частоты обострений ХОБЛ, качества жизни и  $\text{ОФВ}_1$  [35].

По результатам метаанализа данных 52-недельных исследований METREX и METREO ( $n = 1\,136$ ) изучалось применение меполизумаба при ХОБЛ. Показано, что при назначении меполизумаба снижается частота обострений у пациентов с эозинофил-ассоциированной ХОБЛ. Отмечено, что наличие эозинофилии  $\geq 150$  в 1 мкл при скрининге и  $\geq 300$  в 1 мкл в предыдущем году позволяет идентифицировать пациентов с ХОБЛ, получающих тройную терапию, у которых возникают обострения и которым может быть показан меполизумаб [36].

## Результаты

Обследованы больные ХОБЛ ( $n = 330$ ), обратившиеся к пульмонологу в 2017–2020 гг. включительно. Для оценки роли возможной связи уровня эозинофилов периферической крови с другими параметрами больных ХОБЛ сопоставлены данные пациентов с уровнем эозинофилов периферической крови  $\geq 300$  клеток в 1 мкл ( $n = 47$ ) и менее указанного значения ( $n = 26$ ). Для повышения точности анализа исключались случаи, когда число эозинофилов составляло 0, поскольку в лабораториях могли использоваться автоматические анализаторы, при помощи которых доля эозинофилов не оценивалась. При оценке количества эозинофилов периферической крови в качестве пограничного выбрано значение 300 клеток в 1 мкл, которое рекомендовано в качестве одного из критериев для назначения иГКС (в сочетании с бронхолитическими препаратами) при ХОБЛ в соответствии с отечественными [37] и международными [38] клиническими рекомендациями. Наряду с эозинофилией отечественными клиническими рекомендациями иГКС рекомендованы при  $\geq 2$  обострениях и / или хотя бы 1 госпитализации. Отмечено также, что при нормальных показателях спирометрии иГКС не рекомендованы к применению (иначе говоря, в показания к применению иГКС можно включить также снижение  $\text{ОФВ}_1$ ). Исходя из этого, показания к применению иГКС по количеству эозинофилов установлены у 18,58 % больных, по числу обострений  $\geq 2$  — у 53,3 %, по обострениям или госпитализациям — у 82,1 %, а по снижению  $\text{ОФВ}_1 < 50\%$  — у 62,1 %. У 61 % пациентов с  $\text{ОФВ}_1 < 50\%$  отмечено  $\geq 2$  обострения, 87,8 % из них госпитализированы, у 12,7 % отмечена эозинофилия. Все 3 критерия для назначения иГКС отмечены только у 25 (7,57 %) пациентов с ХОБЛ. Однако среди этих больных только 80 % получали иГКС, а 44 % — системные ГКС.

Доля лиц с эозинофилией и  $\geq 2$  обострениями в течение 1 года составила 16,2 %, с эозинофилией и  $\geq 2$  обострениями в течение 1 года и хотя бы 1 госпитализацией – 15,8 %; сочетание эозинофилии со снижением  $\text{ОФВ}_1 < 50\%$  <sup>долж.</sup> выявлено у 10,3 %. Доля пациентов с эозинофилией,  $\geq 2$  обострениями в течение 1 года и  $\text{ОФВ}_1 < 50\%$  <sup>долж.</sup> составила 6,7 %, если еще учесть хотя бы 1 госпитализацию, – то 9,9 %. Полученные данные были сходны с таковыми, представленными в обзоре литературы.

Аналогичное сходство отмечено по результатам ретроспективного когортного исследования GSK ID: 207323/PRJ2647 (Великобритания), в котором у 2 512 (5,4 %) из 46 814 пациентов отмечено  $\geq 2$  умеренных /  $\geq 1$  тяжелое обострение ХОБЛ в год, при текущем использовании тройной терапии с применением нескольких ингаляторов (МИТТ) и количестве эозинофилов в крови  $\geq 150$  клеток в 1 мкл [39]. В данной работе таких пациентов насчитывалось 17 или 5,2 %.

Пациенты, у которых отмечалось разное количество эозинофилов, не различались по возрасту, типам ABCD (GOLD, 2017), частоте обострений и госпитализаций, числу набранных баллов по данным вопросников по оценке симптомов ХОБЛ (COPD Assessment Test – CAT) и mMRC, частоте сопутствующих заболеваний, приверженности лечению и частоте использования различных бронхолитических препаратов, но по параметрам спирометрии меньшая тяжесть вентиляционных нарушений отмечена у лиц с ХОБЛ и эозинофилией (44,7 % vs 34,5 %), между спирометрическими показателями степени тяжести и данным делением пациентов по количеству эозинофилов выявлена статистически значимая сопряженность ( $\chi^2 = 8,609$ ; d.f. = 3;  $p < 0,05$ ). Среди пациентов с количеством эозинофилов  $\geq 300$  реже встречались больные с крайне тяжелой ХОБЛ (12,8 % vs 20,8 %) и, наоборот, чаще – с ХОБЛ среднетяжелого течения (44,7 % vs 27,2 %). При назначении иГКС отмечена сопряженность с наличием эозинофилии крови  $\geq 300$  клеток в 1 мкл ( $\chi^2 = 8,268$ ; d.f. = 1;  $p < 0,01$ ) и сильная сопряженность – с наличием частых обострений ХОБЛ ( $\chi^2 = 18,717$ ; d.f. = 1;  $p < 0,001$ ) (см. рисунок).

Критерий сопряженности  $\chi^2$  Пирсона для таблиц  $2 \times 2$  и d.f. = 1 при назначении иГКС пациентам с  $\geq 2$  обострениями или хотя бы 1 госпитализацией составил 27,899; с  $\geq 2$  обострениями – 17,652; со снижением  $\text{ОФВ}_1 < 50\%$  <sup>долж.</sup> – 16,765; с эозинофилией  $\geq 300$  клеток в 1 мкл – 6,644; при уровне эозинофилов  $> 150$  клеток в 1 мкл сопряженность отсутствовала ( $\chi^2 = 0,853$ ). У 90,7 % получавших иГКС отмечено  $\geq 2$  обострений и / или 1 госпитализация,  $\geq 2$  обострений – у 63,7 %,  $\text{ОФВ}_1 < 50\%$  <sup>долж.</sup> – у 28 %, у 24 % –  $\geq 300$  эозинофилов в 1 мкл, т. е. как расчет критерия сопряженности, так и частота параметров свидетельствовали о том, то чаще всего иГКС назначались больным с частыми обострениями и госпитализациями, а эозинофилия как критерий назначения этих препаратов занимал последнее место.

При сравнении пациентов с пограничным уровнем эозинофилов в 150 клеток в 1 мкл значимых различий между подгруппами не установлено.

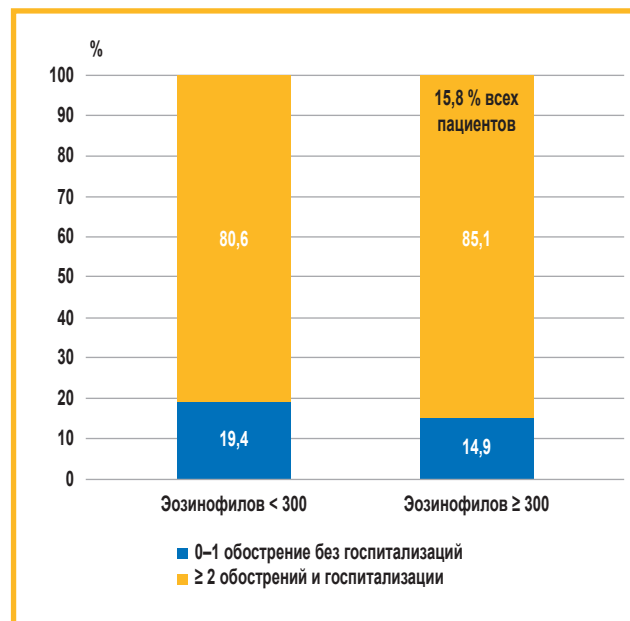


Рисунок. Распределение больных хронической обструктивной болезнью легких с разной частотой обострений и разным количеством эозинофилов периферической крови ( $n = 253$ )

Figure. Distribution of COPD patients with a different frequency of exacerbations and different peripheral blood eosinophil count ( $n = 253$ )

## Обсуждение

По данным анализа литературных источников и собственных наблюдений показано, что количество эозинофилов периферической крови является одним из важных прогностических показателей при ХОБЛ. Доля пациентов со стабильно повышенным уровнем эозинофилов невелика, при этом эозинофилия может быть связана с более благоприятными исходами, лучшими параметрами внешнего дыхания и лучшим ответом на иГКС. Литературные данные о значимости количества эозинофилов периферической крови неоднородны, а эозинофилия при ХОБЛ может быть непостоянной. Наличие эозинопении у пациентов с прогрессирующим течением ХОБЛ с неблагоприятным исходом свидетельствует о значимости эозинофилов как клеток иммунной защиты человека. Назначение иГКС при ХОБЛ чаще связывалось с  $\geq 2$  обострениями и госпитализациями, снижением  $\text{ОФВ}_1$ . В то же время количество эозинофилов не зависло от возраста пациентов, типа ХОБЛ согласно делению по типам ABCD по GOLD, частоты обострений и выраженности одышки. Сочетание 3 показаний к назначению иГКС при ХОБЛ (эозинофилия, частые обострения и снижение  $\text{ОФВ}_1$ ) отмечено только в 9,9 % случаев. Данные литературы и результаты проведенного исследования свидетельствуют в пользу расширения применения тройной ингаляционной терапии при ХОБЛ, которая включает как двойную бронходилатацию, так и иГКС, что может стать более универсальным подходом в общей клинической практике ведения пациентов с ХОБЛ с частыми обострениями и снижением значений  $\text{ОФВ}_1 < 50\%$  <sup>долж.</sup>. Значимым фактором при принятии решения о назначении тройной терапии может быть наличие эозинофилии.

## Заключение

По результатам изложенного сделаны следующие выводы:

- оценка количества эозинофилов периферической крови является важным компонентом обследования больных ХОБЛ, при этом значимы как эозинофилия, так и эозинопения;
- эозинофилия периферической крови является одним из параметров, на основании которого пациентам с ХОБЛ могут назначаться ИГКС, однако в клинической практике учитываются также частота обострений и степень снижения ОФВ<sub>1</sub>;
- при выборе между двойной бронходилатацией и тройной терапией опорной точкой может стать дальнейшее изучение количества эозинофилов периферической крови.

## Литература

- Rodrigo-Muñoz J.M., Sastre B., Cañas J.A. et al. Eosinophil response against classical and emerging respiratory viruses: COVID-19. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 2021; 31 (2): 94–107. DOI: 10.18176/jiaci.0624.
- Mycroft K., Krenke R., Górka K. Eosinophils in COPD-current concepts and clinical implications. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2020; 8 (8): 2565–2574. DOI: 10.1016/j.jaip.2020.03.017.
- Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Архипов В.В. и др. Ингаляционные глюкокортикостероиды в лечении хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология.* 2020; 30 (3): 330–343. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-3-330-343.
- Huang W.C., Chen C.Y., Liao W.C. et al. A real-world study to assess the effectiveness of switching to once daily closed triple therapy from mono/dual combination or open triple therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2021; 16: 1555–1568. DOI: 10.2147/COPD.S308911.
- Авдеев С.Н., Трущенко Н.В., Мерзоева З.М. и др. Эозинофильное воспаление при хронической обструктивной болезни легких. *Терапевтический архив.* 2019; 91 (10): 144–152. DOI: 10.26442/00403660.2019.10.000426.
- Casanova C., Celli B.R., de-Torres J.P. et al. Prevalence of persistent blood eosinophilia: relation to outcomes in patients with COPD. *Eur. Respir. J.* 2017; 50 (5): 1701162. DOI: 10.1183/13993003.01162-2017.
- Singh D., Kolsum U., Brightling C.E. et al. Eosinophilic inflammation in COPD: prevalence and clinical characteristics. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (6): 1697–1700. DOI: 10.1183/09031936.00162414.
- Landis S., Suruki R., Maskell J. et al. Demographic and clinical characteristics of COPD patients at different blood eosinophil levels in the UK Clinical Practice Research Datalink. *COPD.* 2018; 15 (2): 177–184. DOI: 10.1080/15412555.2018.1441275.
- Hasegawa K., Camargo C.A.Jr. Prevalence of blood eosinophilia in hospitalized patients with acute exacerbation of COPD. *Respirology.* 2016; 21 (4): 761–764. DOI: 10.1111/resp.12724.
- Zhang Y., Liang L.R., Zhang S. et al. Blood eosinophilia and its stability in hospitalized COPD exacerbations are associated with lower risk of all-cause mortality. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2020; 15: 1123–1134. DOI: 10.2147/COPD.S245056.
- Zheng D.L., Wang H.M., Liu Y.C. et al. [The distribution of blood eosinophils and the related clinical characteristics in chronic obstructive pulmonary disease patients]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi.* 2021; 44 (3): 218–224. DOI: 10.3760/cma.j.cn112147-20200617-00715 (in Chinese).
- Vogelmeier C.F., Kostikas K., Fang J. et al. Evaluation of exacerbations and blood eosinophils in UK and US COPD populations. *Respir. Res.* 2019; 20 (1): 178. DOI: 10.1186/s12931-019-1130-y.
- Citgez E., van der Palen J., van der Valk P. et al. Stability in eosinophil categorisation during subsequent severe exacerbations of COPD. *BMJ Open Respir. Res.* 2021; 8 (1): e000960. DOI: 10.1136/bmjresp-2021-000960.
- Kostikas K., Papathanasiou E., Papaioannou A.I. et al. Blood eosinophils as predictor of outcomes in patients hospitalized for COPD exacerbations: a prospective observational study. *Biomarkers.* 2021; 26 (4): 354–362. DOI: 10.1080/1354750X.2021.1903998.
- Zeng Q., Wang H., Wang K. et al. Eosinophilic phenotype was associated with better early clinical remission in elderly patients but not middle-aged patients with acute exacerbations of COPD. *Int. J. Clin. Pract.* 2021; 75 (9): e14415. DOI: 10.1111/ijcp.14415.
- Peng J., Yu Q., Fan S. et al. High blood eosinophil and YKL-40 levels, as well as low CXCL9 levels, are associated with increased readmission in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2021; 16: 795–806. DOI: 10.2147/COPD.S294968.
- Oshagbemi O.A., Franssen F.M.E., Braeken D.C.W. et al. Blood eosinophilia, use of inhaled corticosteroids, and risk of COPD exacerbations and mortality. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* 2018; 27 (11): 1191–1199. DOI: 10.1002/pds.4655.
- Park H.Y., Chang Y., Kang D. et al. Blood eosinophil counts and the development of obstructive lung disease: the kangbuk samsung health study. *Eur. Respir. J.* 2021; 58 (4): 2003823. DOI: 10.1183/13993003.03823-2020.
- Nielsen A.O., Hilberg O., Jensen J.U.S. et al. Withdrawal of inhaled corticosteroids in patients with COPD – a prospective observational study. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2021; 16: 807–815. DOI: 10.2147/COPD.S294217.
- Steer J., Gibson J., Bourke S.C. et al. The DECAF Score: predicting hospital mortality in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2012; 67 (11): 970–976. DOI: 10.1136/thorax-jnl-2012-202103.
- Rahimi-Rad M.H., Asgari B., Hosseinzadeh N., Eishi A. Eosinopenia as a marker of outcome in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Maedica (Bucur).* 2015; 10 (1): 1–13.
- Kerkhof M., Chaudhry I., Pavord I.D. et al. Blood eosinophil count predicts treatment failure and hospital readmission for COPD. *ERJ Open Res.* 2020; 6 (4): 00188–02020. DOI: 10.1183/23120541.00188-2020.
- Cui Y., Zhan Z., Zeng Z. et al. Blood eosinophils and clinical outcomes in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a propensity score matching analysis of real-world data in China. *Front. Med. (Lausanne).* 2021; 8: 653777. DOI: 10.3389/fmed.2021.653777.
- Prudente R., Ferrari R., Mesquita C.B. et al. Peripheral blood eosinophils and nine years mortality in COPD patients. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2021; 16: 979–985. DOI: 10.2147/COPD.S265275.
- Karada T., Kornicki K., Jarri A. et al. Eosinopenia and neutrophil-to-lymphocyte count ratio as prognostic factors in exacerbation of COPD. *Sci. Rep.* 2021; 11 (1): 4804. DOI: 10.1038/s41598-021-84439-8.
- Helm W.H., Heyworth F. Bronchial asthma and chronic bronchitis treated with hydrocortisone acetate inhalations. *Br. Med. J.* 1958; 2 (5099): 765–768. DOI: 10.1136/bmj.2.5099.765.
- Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С. и др. Перспективы фармакотерапии ХОБЛ: возможности комбинированных бронходилататоров и место ингаляционных глюкокортикостероидов. Заключение Совета экспертов. *Пульмонология.* 2016; 26 (1): 65–72. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-1-65-72.
- Овчаренко С.И., Визель А.А., Гамова И.В. и др. Место фиксированной комбинации будесонид / формотерол в лечении хронической обструктивной болезни легких стабильного течения. Заключение совета экспертов Приволжского федерального округа Российской Федерации. *Пульмонология.* 2017; 27 (1): 114–121. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-1-114-121.
- Park H.Y., Lee H., Koh W.J. et al. Association of blood eosinophils and plasma periostin with FEV1 response after 3-month inhaled corticosteroid and long-acting beta2-agonist treatment in stable COPD patients. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2015; 11: 23–30. DOI: 10.2147/copd.s94797.
- Serafino-Agrusa L., Scichilone N., Spatafora M., Battaglia S. Blood eosinophils and treatment response in hospitalized exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a case-control study. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2016; 37: 89–94. DOI: 10.1016/j.pupt.2016.03.004.
- Barnes P.J. Inflammatory endotypes in COPD. *Allergy.* 2019; 74 (7): 1249–1256. DOI: 10.1111/all.13760.

32. Liu T., Xiang Z.J., Hou X.M. et al. Blood eosinophil count-guided corticosteroid therapy and as a prognostic biomarker of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Ther. Adv. Chronic. Dis.* 2021; 12: 20406223211028768. DOI: 10.1177/20406223211028768.
33. MacLeod M., Papi A., Contoli M. et al. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbation fundamentals: diagnosis, treatment, prevention and disease impact. *Respirology*. 2021; 26 (6): 532–551. DOI: 10.1111/resp.14041.
34. Muro S., Sugiura H., Darken P., Dorinsky P. Efficacy of budesonide/glycopyrronium/formoterol metered dose inhaler in patients with COPD: post-hoc analysis from the KRONOS study excluding patients with airway reversibility and high eosinophil counts. *Respir. Res.* 2021; 22 (1): 187. DOI: 10.1186/s12931-021-01773-1.
35. Brightling C.E., Bleecker E.R., Panettieri R.A.Jr. et al. Benralizumab for chronic obstructive pulmonary disease and sputum eosinophilia: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2a study. *Lancet Respir. Med.* 2014; 2 (11): 891–901. DOI: 10.1016/s2213-2600(14)70187-0.
36. Pavord I.D., Chapman K.R., Bafadhel M. et al. Mepolizumab for eosinophil-associated COPD: analysis of METREX and METREO. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2021; 16: 1755–1770. DOI: 10.2147/COPD.S294333.
37. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Хроническая обструктивная болезнь: Федеральные клинические рекомендации. Доступно на: [https://www.spulmo.ru/upload/federal\\_klinicheskie\\_rekomendaciy\\_hobl.pdf](https://www.spulmo.ru/upload/federal_klinicheskie_rekomendaciy_hobl.pdf) [Дата обращения: 09.2021].
38. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for Prevention, Diagnosis and Management of COPD. 2021 GOLD reports. Available at: <https://goldcopd.org/2021-gold-reports/> [Accessed: September, 2021].
39. Müllerová H., Meeraus W.H., Galkin D.V. et al. Clinical burden of illness among patients with severe eosinophilic COPD. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2019; 14: 741–755. DOI: 10.2147/COPD.S194511.

Поступила 21.09.21  
Принята к печати 14.11.21

## References

1. Rodrigo-Muñoz J.M., Sastre B., Cañas J.A. et al. Eosinophil response against classical and emerging respiratory viruses: COVID-19. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 2021; 31 (2): 94–107. DOI: 10.18176/jiaci.0624.
2. Mycroft K., Krenke R., Górska K. Eosinophils in COPD-current concepts and clinical implications. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2020; 8 (8): 2565–2574. DOI: 10.1016/j.jaip.2020.03.017.
3. Avdeev S.N., Aisanov Z.R., Arkhipov V.V. [Inhalation glucocorticosteroids in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease]. *Pul'monologiya*. 2020; 30 (3): 330–343. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-3-330-343 (in Russian).
4. Huang W.C., Chen C.Y., Liao W.C. et al. A real-world study to assess the effectiveness of switching to once daily closed triple therapy from mono/dual combination or open triple therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2021; 16: 1555–1568. DOI: 10.2147/COPD.S308911.
5. Avdeev S.N., Trushenko N.V., Merzhoeva Z.M. et al. [Eosinophilic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease]. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2019; 91 (10): 144–152. DOI: 10.26442/00403660.2019.10.000426 (in Russian).
6. Casanova C., Celli B.R., de-Torres J.P. et al. Prevalence of persistent blood eosinophilia: relation to outcomes in patients with COPD. *Eur. Respir. J.* 2017; 50 (5): 1701162. DOI: 10.1183/13993003.01162-2017.
7. Singh D., Kolsum U., Brightling C.E. et al. Eosinophilic inflammation in COPD: prevalence and clinical characteristics. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (6): 1697–1700. DOI: 10.1183/09031936.00162414.
8. Landis S., Suruki R., Maskell J. et al. Demographic and clinical characteristics of COPD patients at different blood eosinophil levels in the UK Clinical Practice Research Datalink. *COPD*. 2018; 15 (2): 177–184. DOI: 10.1080/15412555.2018.1441275.
9. Hasegawa K., Camargo C.A.Jr. Prevalence of blood eosinophilia in hospitalized patients with acute exacerbation of COPD. *Respirology*. 2016; 21 (4): 761–764. DOI: 10.1111/resp.12724.
10. Zhang Y., Liang L.R., Zhang S. et al. Blood eosinophilia and its stability in hospitalized COPD exacerbations are associated with lower risk of all-cause mortality. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2020; 15: 1123–1134. DOI: 10.2147/COPD.S245056.
11. Zheng D.L., Wang H.M., Liu Y.C. et al. [The distribution of blood eosinophils and the related clinical characteristics in chronic obCOPD patients]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2021; 44 (3): 218–224. DOI: 10.3760/cma.j.cn112147-20200617-00715 (in Chinese).
12. Vogelmeier C.F., Kostikas K., Fang J. et al. Evaluation of exacerbations and blood eosinophils in UK and US COPD populations. *Respir. Res.* 2019; 20 (1): 178. DOI: 10.1186/s12931-019-1130-y.
13. Citgez E., van der Palen J., van der Valk P. et al. Stability in eosinophil categorisation during subsequent severe exacerbations of COPD. *BMJ Open Respir. Res.* 2021; 8 (1): e000960. DOI: 10.1136/bmjresp-2021-000960.
14. Kostikas K., Papaathanasiou E., Papaioannou A.I. et al. Blood eosinophils as predictor of outcomes in patients hospitalized for COPD exacerbations: a prospective observational study. *Biomarkers*. 2021; 26 (4): 354–362. DOI: 10.1080/1354750X.2021.1903998.
15. Zeng Q., Wang H., Wang K. et al. Eosinophilic phenotype was associated with better early clinical remission in elderly patients but not middle-aged patients with acute exacerbations of COPD. *Int. J. Clin. Pract.* 2021; 75 (9): e14415. DOI: 10.1111/ijcp.14415.
16. Peng J., Yu Q., Fan S. et al. High blood eosinophil and YKL-40 levels, as well as low CXCL9 levels, are associated with increased readmission in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2021; 16: 795–806. DOI: 10.2147/COPD.S294968.
17. Oshagbemi O.A., Franssen F.M.E., Braeken D.C.W. et al. Blood eosinophilia, use of inhaled corticosteroids, and risk of COPD exacerbations and mortality. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* 2018; 27 (11): 1191–1199. DOI: 10.1002/pds.4655.
18. Park H.Y., Chang Y., Kang D. et al. Blood eosinophil counts and the development of obstructive lung disease: the kangbuk sam-sung health study. *Eur. Respir. J.* 2021; 58 (4): 2003823. DOI: 10.1183/13993003.03823-2020.
19. Nielsen A.O., Hilberg O., Jensen J.U.S. et al. Withdrawal of inhaled corticosteroids in patients with COPD – a prospective observational study. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2021; 16: 807–815. DOI: 10.2147/COPD.S294217.
20. Steer J., Gibson J., Bourke S.C. et al. The DECAF Score: predicting hospital mortality in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2012; 67 (11): 970–976. DOI: 10.1136/thorax-jnl-2012-202103.
21. Rahimi-Rad M.H., Asgari B., Hosseinzadeh N., Eishi A. Eosinopenia as a marker of outcome in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Maedica (Bucur)*. 2015; 10 (1): 1–13.
22. Kerkhof M., Chaudhry I., Pavord I.D. et al. Blood eosinophil count predicts treatment failure and hospital readmission for COPD. *ERJ Open Res.* 2020; 6 (4): 00188–02020. DOI: 10.1183/23120541.00188-2020.
23. Cui Y., Zhan Z., Zeng Z. et al. Blood eosinophils and clinical outcomes in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a propensity score matching analysis of real-world data in China. *Front. Med. (Lausanne)*. 2021; 8: 653777. DOI: 10.3389/fmed.2021.653777.
24. Prudente R., Ferrari R., Mesquita C.B. et al. Peripheral blood eosinophils and nine years mortality in COPD patients. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2021; 16: 979–985. DOI: 10.2147/COPD.S265275.
25. Karauda T., Kornicki K., Jarri A. et al. Eosinopenia and neutrophil-to-lymphocyte count ratio as prognostic factors in exacerbation of COPD. *Sci. Rep.* 2021; 11 (1): 4804. DOI: 10.1038/s41598-021-84439-8.
26. Helm W.H., Heyworth F. Bronchial asthma and chronic bronchitis treated with hydrocortisone acetate inhalations. *Br. Med. J.* 1958; 2 (5099): 765–768. DOI: 10.1136/bmj.2.5099.765.
27. Avdeev S.N., Aisanov Z.R., Belevskiy A.S. et al. [Perspectives of pharmacological therapy of chronic obstructive pulmonary disease: opportunities of dual bronchodilation and a role of inhaled steroids. Expert Council Consensus]. *Pul'monologiya*. 2016; 26 (1): 65–72. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-1-65-72 (in Russian).
28. Ovcharenko S.I., Vize' A.A., Gamova I.V. et al. [A role of budesonide/formoterol fixed combination in the treatment of stable chronic obstructive pulmonary disease. A conclusion of the Expert Council of the

- Volga Federal district of Russia]. *Pul'monologiya*. 2017; 27 (1): 114–121. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-1-114-121 (in Russian).
29. Park H.Y., Lee H., Koh W.J. et al. Association of blood eosinophils and plasma periostin with FEV1 response after 3-month inhaled corticosteroid and long-acting beta2-agonist treatment in stable COPD patients. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2015; 11: 23–30. DOI: 10.2147/copd.s94797.
  30. Serafino-Agrusa L., Scichilone N., Spatafora M., Battaglia S. Blood eosinophils and treatment response in hospitalized exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a case-control study. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2016; 37: 89–94. DOI: 10.1016/j.pupt.2016.03.004.
  31. Barnes P.J. Inflammatory endotypes in COPD. *Allergy*. 2019; 74 (7): 1249–1256. DOI: 10.1111/all.13760.
  32. Liu T., Xiang Z.J., Hou X.M. et al. Blood eosinophil count-guided corticosteroid therapy and as a prognostic biomarker of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Ther. Adv. Chronic. Dis.* 2021; 12: 20406223211028768. DOI: 10.1177/20406223211028768.
  33. MacLeod M., Papi A., Contoli M. et al. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbation fundamentals: diagnosis, treatment, prevention and disease impact. *Respirology*. 2021; 26 (6): 532–551. DOI: 10.1111/resp.14041.
  34. Muro S., Sugiura H., Darken P., Dorinsky P. Efficacy of budesonide/glycopyrronium/formoterol metered dose inhaler in patients with COPD: post-hoc analysis from the KRONOS study excluding patients with airway reversibility and high eosinophil counts. *Respir. Res.* 2021; 22 (1): 187. DOI: 10.1186/s12931-021-01773-1.
  35. Brightling C.E., Bleecker E.R., Panettieri R.A.Jr. et al. Benralizumab for chronic obstructive pulmonary disease and sputum eosinophilia: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2a study. *Lancet Respir. Med.* 2014; 2 (11): 891–901. DOI: 10.1016/s2213-2600(14)70187-0.
  36. Pavord I.D., Chapman K.R., Bafadhel M. et al. Mepolizumab for eosinophil-associated COPD: analysis of METREX and METREO. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2021; 16: 1755–1770. DOI: 10.2147/COPD.S294333.
  37. Ministry of Health of the Russian Federation. [Chronic obstructive pulmonary disease: Federal guidance]. Available at: [https://www.spulmo.ru/upload/federal\\_klinicheskie\\_rekomendaciy\\_hobl.pdf](https://www.spulmo.ru/upload/federal_klinicheskie_rekomendaciy_hobl.pdf) [Accessed: September, 2021].
  38. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for Prevention, Diagnosis and Management of COPD. 2021 GOLD reports. Available at: <https://goldcopd.org/2021-gold-reports/> [Accessed: September, 2021].
  39. Müllerová H., Meeraus W.H., Galkin D.V. et al. Clinical burden of illness among patients with severe eosinophilic COPD. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2019; 14: 741–755. DOI: 10.2147/COPD.S194511.

Received: September 21, 2021

Accepted for publication: November 14, 2021

### Информация об авторах / Author Information

**Визель Ирина Юрьевна** — д. м. н., профессор Общероссийской общественной организации «Российская академия естественных наук», доцент кафедры фтизиопульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; научный сотрудник Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»; тел.: (843) 236-06-13; e-mail: tatpulmo@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/orcid.org/0000-0002-8855-8177>)

**Irina Yu. Vizel**, Doctor of Medicine, Professor, All-Russian Public Organization “Russian Academy of Natural Sciences”, Associate Professor, Department of Phthisiopulmonology, Kazan’ State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; Researcher, Federal State Scientific Institution “Central Research Institute of Tuberculosis”; tel.: (843) 236-06-13; e-mail: tatpulmo@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/orcid.org/0000-0002-8855-8177>)

**Салахова Ирина Николаевна** — аспирант кафедры фтизиопульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (843) 236-06-13; e-mail: iboroznova@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8539-4413>)

**Irina N. Salakhova**, Postgraduate student, Department of Phthisiopulmonology, Kazan’ State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (843) 236-06-13; e-mail: iboroznova@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8539-4413>)

**Визель Александр Андреевич** — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой фтизиопульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (843) 236-06-13; e-mail: lordara@inbox.ru (ORCID: <https://orcid.org/orcid.org/0000-0001-5028-5276>)

**Alexander A. Vizel**, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Phthisiopulmonology, Kazan’ State Medical University, Healthcare Ministry

of Russia; tel.: (843) 236-06-13; e-mail: lordara@inbox.ru (ORCID: <https://orcid.org/orcid.org/0000-0001-5028-5276>)

**Шакирова Гульназ Ринатовна** — к. м. н., ассистент кафедры фтизиопульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-пульмонолог Государственного автономного учреждения здравоохранения «Республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан»; тел.: (843) 231-21-09; e-mail: adeleashakirova@mail.ru

**Gulnaz R. Shakirova**, Candidate of Medicine, Assistant, Department of Phthisiopulmonology, Kazan’ State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; pulmonologist, Republican Clinical Hospital, Healthcare Ministry of Tatarstan Republic; tel.: (843) 231-21-09; e-mail: adeleashakirova@mail.ru

**Кудрявцева Эльвира Зуфировна** — заведующая пульмонологическим отделением Государственного автономного учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница № 16 г. Казани» Министерства здравоохранения Республики Татарстан; тел.: (843) 222-06-59; e-mail: elk-a@mail.ru

**Elvira Z. Kudryavtseva**, Head of Pulmonology Department, City Clinical Hospital No.16 of Kazan’, Healthcare Ministry of Tatarstan Republic; tel.: (843) 222-06-59; e-mail: elk-a@mail.ru

**Вавина Аделя Рустемовна** — ассистент кафедры фундаментальных основ клинической медицины Института фундаментальной медицины и биологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (843) 236-51-09; e-mail: adelyavafina@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/orcid.org/0000-0002-2157-9870>)

**Adelya R. Vafina**, Assistant, Department of Fundamental Foundations clinical medicine, Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan’ Federal (Volga region) University, Ministry of Science and Higher Education of Russia; tel.: (843) 236-51-09; e-mail: adelyavafina@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/orcid.org/0000-0002-2157-9870>)

### Участие авторов

**Визель И.Ю.** — концепция и дизайн исследования, редактирование текста  
**Салахова И.Н.** — сбор и обработка материала, статистическая обработка  
**Визель А.А.** — написание текста и статическая обработка  
**Шакирова Г.Р., Кудрявцева Э.З.** — редактирование текста и сбор материала  
**Вавина А.Р.** — сбор и обработка материала.  
 Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

### Authors Contribution

**Vizel I.Yu.** — research concept and design, text editing  
**Salakhova I.N.** — collection and processing of the material, statistical analysis  
**A.A. Vizel** — writing the text and statistical analysis  
**Shakirova G.R., Kudryavtseva E.Z.** — text editing and collection of the material  
**Vafina A.R.** — collection and processing of the material.  
 All authors made a significant contribution to the search and analytical work and preparation of the article, read and approved the final version before publication.

# Частота, факторы риска и клиническая характеристика облитерирующего бронхиолита после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

Е.А.Кулагин<sup>1</sup>✉, А.Г.Волкова<sup>2</sup>, И.Ю.Николаев<sup>2</sup>, А.Г.Смирнова<sup>2</sup>, И.К.Голубовская<sup>2</sup>, Ю.Д.Рабик<sup>1</sup>, Р.Д.Скворцова<sup>1</sup>, И.С.Моисеев<sup>2</sup>, В.И.Трофимов<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8

<sup>2</sup> Научно-исследовательский институт детской онкологии, гематологии и трансплантологии имени Р.М.Горбачевой Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8

## Резюме

Облитерирующий бронхиолит (ОБ) является тяжелой формой хронической реакции «трансплантат против хозяина» (хРТПХ) после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). **Целью** исследования явилось изучение частоты, факторов риска и клинической манифестации ОБ после алло-ТГСК. **Материалы и методы.** В исследование включены взрослые больные ( $n = 1\,189$ ), госпитализированные в стационар Научно-исследовательского института детской онкологии, гематологии и трансплантологии имени Р.М.Горбачевой Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации и получившие алло-ТГСК в 2008–2019 гг. Диагностика ОБ проводилась согласно критериям Национальных институтов здоровья США (2014), включающим показатели функции внешнего дыхания и компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР) органов грудной клетки (ОГК). Проводился анализ кумулятивной частоты ОБ с учетом конкурирующих событий, факторов риска в регрессионной модели *Fine–Gray*, клинических симптомов и степени тяжести, динамики формирования бронхообструкции. **Результаты.** ОБ диагностирован у 42 (3,5 %) больных. Кумулятивная частота ОБ составила 1,8 % (95%-ный доверительный интервал (ДИ) – 1,2–2,7), 3,9 (95%-ный ДИ – 2,8–5,2) и 4,5 % (95%-ный ДИ – 3,2–6,1) через 1 год, 3 и 5 лет после алло-ТГСК соответственно. Медиана (*Me*) времени манифестации и выявления ОБ составила 321 (86–1 771) и 371 (161–2 134) день соответственно. Факторами риска явились неродственный частично совместимый и гаплоидентичный донор (относительный риск (ОР) – 2,301; 95%-ный ДИ – 1,247–4,246;  $p = 0,0076$ ), миелоаблативное кондиционирование (ОР – 2,544; 95%-ный ДИ – 1,384–4,674;  $p = 0,0026$ ), профилактика РТПХ без посттрансплантационного циклофосфида (ОР – 2,152; 95%-ный ДИ – 1,154–4,013;  $p = 0,016$ ). При клинической манифестации ОБ отмечались кашель (88 %) и одышка (90 %). По данным КТВР ОГК чаще всего (95 %) выявлялись утолщения бронхиальных стенок и «воздушные ловушки» в фазе выдоха (79 %). ОБ легкой, средней и тяжелой степени установлены у 9 (21 %), 12 (29 %) и 21 (50 %) пациентов соответственно. *Me* объема форсированного выдоха за 1-ю секунду составила 39 % (20–74). Наиболее значимый компонент утраты бронхиальной проводимости формировался в период между 100-м днем («день + 100») и 1 годом после алло-ТГСК. **Заключение.** По данным крупного когортного исследования детализирована частота развития, факторы риска и клинические особенности ОБ на современном этапе развития алло-ТГСК. Полученные данные позволяют прогнозировать развитие и своевременно диагностировать ОБ.

**Ключевые слова:** облитерирующий бронхиолит, аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, реакция «трансплантат против хозяина», функция внешнего дыхания, объем форсированного выдоха за 1-ю секунду.

**Конфликт интересов.** Конфликт интересов авторами не заявлен.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Этическая экспертиза.** Исследование одобрено локальным этическим комитетом. У всех больных получено письменное добровольное информированное согласие.

Для цитирования: Кулагин Е.А., Волкова А.Г., Николаев И.Ю., Смирнова А.Г., Голубовская И.К., Рабик Ю.Д., Скворцова Р.Д., Моисеев И.С., Трофимов В.И. Частота, факторы риска и клиническая характеристика облитерирующего бронхиолита после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. *Пульмонология*. 2022; 32 (1): 77–88. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-1-77-88

# Incidence, risk factors and clinical characteristics of bronchiolitis obliterans after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

Egor A. Kulagin<sup>1</sup>✉, Alisa G. Volkova<sup>2</sup>, Il'ya Yu. Nikolaev<sup>2</sup>, Anna G. Smirnova<sup>2</sup>, Irina K. Golubovskaya<sup>2</sup>, Julia D. Rabik<sup>1</sup>, Ruf D. Skvortsova<sup>1</sup>, A. Smirnova<sup>2</sup>, Ivan S. Moiseev<sup>2</sup>, Vasilii I. Trofimov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Academician I.P.Pavlov First Federal Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. L'va Tolstogo 6–8, Saint-Petersburg, 197089, Russia

<sup>2</sup> R.M.Gorbacheva Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Academician I.P.Pavlov First Federal Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. L'va Tolstogo 6–8, Saint-Petersburg, 197089, Russia

## Abstract

Bronchiolitis obliterans (BO) is a severe form of chronic graft-versus-host disease (cGVHD) after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT). **Aim.** The aim of current study was to evaluate the incidence, risk factors, and clinical manifestation of BO after allo-HSCT. **Methods.** The study included 1189 adult patients who received allo-HSCT at R.M.Gorbacheva Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Academician I.P.Pavlov First Federal Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia in 2008 – 2019. BO was diagnosed according to the US National Institutes of Health criteria (2014), including pulmonary function test (PFT) and high-resolution computed tomography (HRCT) of the chest. We analyzed the cumulative incidence of BO with competing events, risk factors in the Fine – Gray regression model, clinical symptoms, BO severity, and bronchial obstruction formation dynamics. **Results.** BO was diagnosed in 42 (3.5%) patients. Cumulative incidence of BO was 1.8% (95% CI, 1.2 – 2.7), 3.9 (95% CI, 2.8 – 5.2) и 4.5% (95% CI, 3.2 – 6.1) at 1, 3, and 5 years after allo-HSCT, respectively. The median time of BO onset and diagnosis was 321 (86 – 1 771) and 371 (161 – 2 134) days, respectively. Risk factors were HLA-mismatched unrelated and haploidentical donor (OP – 2.301, 95% CI, 1.247 – 4.246;  $p = 0.0076$ ), myeloablative conditioning (OP – 2.544, 95% CI, 1.384 – 4.674;  $p = 0.0026$ ) and GVHD prophylaxis without posttransplant cyclophosphamide (OP – 2.152, 95% CI, 1.154 – 4.013;  $p = 0.0160$ ). The clinical manifestation included cough (88 %) and shortness of breath (90%). Bronchial wall thickening (95%) and expiratory air trapping (79%) were frequent chest HRCT findings. Mild, moderate, and severe BO was identified in 9 (21%), 12 (29%), and 21 (50%) patients, respectively. The median forced expiratory volume in 1 second (FEV<sub>1</sub>) was 39% (20 – 74). The most significant loss of bronchial conductivity was between day + 100 and 1 year after allo-HSCT. **Conclusion.** The large cohort study provided details on current incidence, risk factors, and clinical features of BO after HSCT. The results create the basis for predicting and early diagnosis of BO after allo-HSCT.

**Key words:** bronchiolitis obliterans, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, graft versus host reaction, respiratory function, forced expiratory volume in 1 second.

**Conflict of interest.** Authors report no conflicts of interest.

**Funding.** This study did not have any sponsor support.

**Ethical review.** The study was approved by the local ethics committee. All the patients gave written informed consent.

For citation: Kulagin E.A., Volkova A.G., Nikolaev I.Yu., Smirnova A.G., Golubovskaya I.K., Rabik J.D., Skvortsova R.D., Smirnova A.G., Moiseev I.S. Incidence, risk factors and clinical characteristics of bronchiolitis obliterans after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Pul'monologiya*. 2022; 32 (1): 77–88 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-1-77-88

Облитерирующий бронхиолит (ОБ) является редким хроническим прогрессирующим воспалительным заболеванием нижних дыхательных путей и характеризуется частичным или полным нарушением воздушной проходимости бронхиол вследствие облитерации их просвета соединительной тканью [1]. В качестве потенциальных причин ОБ рассматриваются инфекции, лекарственные препараты, системные аутоиммунные заболевания, аллоиммунное повреждение при трансплантации легких (отторжение) и аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) в структуре хронической реакции «трансплантат против хозяина» (хРТПХ) [2]. Морфологическая картина ОБ отражает повреждение и воспаление эпителиальных клеток мелких бронхов и бронхиол и субэпителиальных структур, которые в результате неэффективной регенерации приводят к чрезмерной фибропролиферации [2, 3]. Патогенез ОБ при хРТПХ связан со сложным взаимодействием механизмов врожденного и адаптивного иммунитета [3, 4].

ОБ занимает особое место среди поздних неинфекционных осложнений алло-ТГСК, определяя неблагоприятный вариант хРТПХ с высокой инвалидизацией и летальностью. Однако до настоящего времени устоявшихся представлений о частоте, факторах риска и прогнозе ОБ не сложилось. По данным крупных одноцентровых и многоцентровых исследований, частота ОБ составляет 1–26 % и возрастает до 3–32 % у больных с предшествующей хРТПХ [5–19]. Среди потенциальных факторов риска ОБ рассматриваются возраст реципиента и донора, донор женского пола, бронхиальная обструкция до алло-ТГСК, респираторные вирусные инфекции, профилактика РТПХ метотрексатом, миелоаблативное кондиционирование (МАК) с бусульфаном, периферическая кровь — как источник трансплантата, низкий уровень имму-

ноглобулина G, анамнез острой РТПХ и хРТПХ [5–19]. По разным данным, летальность составляет от 14 до 100 % [5, 7, 8, 10, 12–19].

Значительный разброс представлений о проблеме ОБ можно связать с ретроспективным дизайном исследований, фенотипической гетерогенностью и трудностью раннего распознавания, использованием разных критериев диагноза и включения в анализ. Имеют значение изменяющиеся условия проведения алло-ТГСК, а именно — повышение возраста реципиентов, расширенный спектр показаний и предтрансплантационного лечения, внедрение немиелоаблативного кондиционирования, использование периферической крови как источника трансплантата, более частое вовлечение неродственных и гаплоидентичных доноров, новые режимы профилактики и методы лечения РТПХ, улучшение качества сопроводительной терапии и др.

В России проблема ОБ после алло-ТГСК рассматривается преимущественно у детей, в т. ч. с описанием редких вариантов течения и развитием синдрома торакальной «утечки воздуха» [20].

Исследование ОБ актуально в крупной когорте больных, перенесших алло-ТГСК. Целью данного фрагмента исследования явились оценка частоты, факторов риска, динамики формирования бронхообструкции, вариантов клинической манифестации ОБ после алло-ТГСК.

## Материалы и методы

В исследование включались взрослые больные, получавшие первую алло-ТГСК по поводу различных злокачественных и незлокачественных заболеваний в Научно-исследовательском институте детской онкологии, гематологии и трансплантологии имени Р.М.Горбачевой Федерального государственного

бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации в 2008–2019 гг.

Наблюдательное исследование, одобренное локальным этическим комитетом, состояло из ретроспективной и проспективной фаз.

Всеми больными подписано информированное согласие на проведение диагностических процедур.

Ключевые характеристики больных и процедуры алло-ТГСК представлены в табл. 1.

Функция внешнего дыхания (ФВД) исследовалась при помощи спирометрии, бодиплетизмографии, выполнялись проба с бронхолитическим препаратом и оценка диффузионной способности легких по монооксиду углерода ( $DL_{CO}$ ). Все исследования осуществлялись на аппарате *MasterScreen (CareFusion 234 GmbH, Erich Jaeger, Хёхберг, Германия)* в соответствии со стандартами Американского торакального и Европейского респираторного обществ [21]. Использовались формулы должных величин *Р.Ф.Клемента* (1987) [22]. Исследование  $DL_{CO}$  проводилось методом однократного вдоха с задержкой дыхания. Использовалась газовая смесь с содержанием  $CO$  (0,25–0,30 %), гелия (8,9–10,0 %) и синтетического воздуха. Полученное значение  $DL_{CO}$  корректировалось по уровню гемоглобина в крови на момент проведения исследования. С учетом результатов предшествующего исследования использовался метод коррекции *P.Dinakar* [23, 24].

В анализ включены следующие параметры:

- общая емкость легких (ОЕЛ);
- спирометрическая жизненная емкость легких (ЖЕЛ);
- форсированная ЖЕЛ (ФЖЕЛ);
- объем форсированного выдоха за 1-ю секунду ( $O_{FV_1}$ );
- соотношение  $O_{FV_1}$  / ЖЕЛ (индекс Тиффно);
- остаточный объем легких (ООЛ);
- соотношение ООЛ / ОЕЛ;
- $DL_{CO}$  (корректированная по уровню гемоглобина);
- фактор Крога ( $K_{CO}$ );
- альвеолярный объем ( $V_a$ ).

Оценивались абсолютные значения показателей и их процентное отношение к должным величинам.

В проспективной фазе исследование ФВД проводилось у всех больных до и в установленные сроки после алло-ТГСК (через 100 дней после алло-ТГСК («день + 100»), 1 год, при выявлении первых признаков хРТПХ и каждые 6 мес. в течение 2 лет при наличии хРТПХ) и по клиническим показаниям.

Диагноз ОБ устанавливался согласно модифицированным критериям Национальных институтов здоровья США (2014):

- $O_{FV_1}$  / ЖЕЛ < 0,7 (70 %);
- $O_{FV_1}$  < 75 %<sub>долж.</sub> со снижением  $\geq 10$  % за > 2 года;
- отсутствие активной инфекции нижних дыхательных путей на основании клинических симптомов, рентгенологических и микробиологических исследований;

Таблица 1  
Характеристика больных (n = 1 189)

Table 1  
Patient characteristics (n = 1 189)

| Характеристика                                   | Значение      |
|--------------------------------------------------|---------------|
| Число пациентов, n (%)                           | 1 189 (100)   |
| Когорта:                                         |               |
| • ретроспективная                                | 884 (74)      |
| • проспективная                                  | 305 (26)      |
| Год ТКМ:                                         |               |
| • ранее 2015                                     | 571 (48)      |
| • после 2015                                     | 618 (52)      |
| Ме (диапазон) возраста на момент алло-ТГСК, годы | 33 (18–77)    |
| Пол, n (%):                                      |               |
| • мужской                                        | 654 (55)      |
| • женский                                        | 535 (45)      |
| Диагноз, n (%):                                  |               |
| • ТАА                                            | 57 (5)        |
| • ОМЛ                                            | 501 (42)      |
| • ОЛЛ                                            | 286 (24)      |
| • ХМЛ                                            | 102 (9)       |
| • МДС                                            | 64 (5)        |
| • МПЗ                                            | 40 (3)        |
| • Лимфомы, включая ХЛЛ                           | 139 (12)      |
| Ме (диапазон) времени «диагноз – ТГСК», дни      | 454 (44–7828) |
| Донор, n (%):                                    |               |
| • HLA-совместимый сиблинг                        | 300 (25)      |
| • Неродственный совместимый                      | 603 (51)      |
| • Неродственный частично совместимый             | 173 (15)      |
| • Гаплоидентичный                                | 113 (9)       |
| Пол донора / реципиента*:                        |               |
| • женский / женский                              | 192 (16)      |
| • женский / мужской                              | 233 (20)      |
| • мужской / женский                              | 334 (29)      |
| • мужской / мужской                              | 413 (35)      |
| Режим кондиционирования, n (%):                  |               |
| • МАК                                            | 417 (35)      |
| • РИК                                            | 772 (65)      |
| Профилактика РТПХ, n (%):                        |               |
| • АТГ ± ИК, микрофенолат мофетил, метотрексат    | 306 (26)      |
| • ИК ± микрофенолат мофетил, метотрексат         | 197 (16)      |
| • птЦФ ± ИК ± микрофенолат мофетил               | 686 (58)      |
| Источник трансплантата, n (%):                   |               |
| • КМ                                             | 484 (41)      |
| • СКПК                                           | 705 (59)      |

Примечание: Ме – медиана; ТАА – тяжелая апластическая анемия; ТГСК – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; ОМЛ – острый миелоидный лейкоз; ОЛЛ – острый лимфобластный лейкоз; ХМЛ – хронический миелоидный лейкоз; МДС – миелодиспластический синдром; МПЗ – миелопролиферативные заболевания; ХЛЛ – хронический лимфолейкоз; МАК – миелоаблативное кондиционирование; РИК – редуцированная интенсивность кондиционирования; АТГ – антилимфоцитарный глобулин; ИК – ингибитор кальциневрина; птЦФ – посттрансплантационный циклофосфамид; КМ – костный мозг; СКПК – стволовые клетки периферической крови; РТПХ – реакция «трансплантат против хозяина»; \* – в 17 случаях у больных группы без облитерирующего бронхолита пол донора не уточнен.

Note: \*, the gender of the donor was not specified in 17 patients of the group without obliterating bronchiolitis.

- один из 2 сопутствующих признаков:
  - наличие «воздушных ловушек» в фазу выдоха или утолщение стенок мелких дыхательных путей, или наличие бронхолоэктазов по данным компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР) органов грудной клетки (ОГК);
  - наличие «воздушных ловушек» по данным ФВД (ООЛ > 120 % или ООЛ / ОЕЛ выше верхней границы 90%-ного доверительного интервала (ДИ)) [25].

При внелегочных проявлениях хРТПХ было достаточно первых 3 критериев.

Биопсия легкого рутинно в рамках исследования не проводилась.

Документация респираторных симптомов, факторов и степени легочной коморбидности проводилась согласно ранее описанному алгоритму [24]. Степень выраженности одышки при выполнении физической нагрузки оценивалась с помощью модифицированного вопроса по оценке одышки (*modified Medical Research Council dyspnea scale* – mMRC) [26]. Исключение инфекционного процесса в легких проводилось на основании клинических, лабораторных, микробиологических критериев, тестирования галактоманна, данных КТВР ОГК, фибробронхоскопии с комплексным исследованием бронхоальвеолярного лаважа по принятому протоколу [27]. Степень тяжести ОБ определялась по уровню ОФВ<sub>1</sub>:

- легкая (60–79 %);
- средняя (40–59 %);
- тяжелая ( $\leq 39$  %) [25].

КТВР ОГК выполнялась на аппаратах *Optima 660* (*General Electric Hangwei Medical Systems Co. Ltd*) в режиме «вдох–выдох».

Статистический анализ когорты проведен по состоянию на 01.08.20.

Для описания дискретных факторов применялись число наблюдений и пропорции, для непрерывных величин – медианы (*Me*), диапазон значений, межквартильные размахи, 95%-ный ДИ. Межгрупповые различия оценивались с помощью критериев Манна–Уитни и Крускала–Уоллиса (количественные характеристики), точного теста Фишера и  $\chi^2$  Пирсона (категориальные характеристики). Динамика ФВД оценивалась с использованием критерия Фридмана.

Момент установления диагноза ОБ определялся датой выявления критериальных изменений ФВД, дебют – датой документации первых симптомов, определенно связанных с ОБ при исключении активного инфекционного процесса. Кумулятивная частота развития ОБ рассчитывалась от даты алло-ТГСК до даты установления диагноза ОБ. Смерть до развития ОБ, рецидив и отторжение трансплантата считались конкурирующими рисками. Факторы риска ОБ тестированы в регрессионной модели *Fine–Gray* для конкурирующих событий. Факторы риска с уровнем статистической значимости  $p < 0,10$  в однофакторном анализе оценивались в многофакторном анализе с пошаговой процедурой отбора с включением в окончательную модель при уровне значимости  $p < 0,05$ . В ландмарк-

анализ включались пациенты, пережившие первые 100 дней после алло-ТГСК.

Статистический анализ выполнен с помощью пакетов EZR, версия 2.15.2 (*R Foundation for Statistical Computing*, Вена, Австрия) и SAS, версия 9.3 (*SAS Institute Inc.*, Cary, NC, США).

## Результаты

### Частота развития и клиническая характеристика облитерирующего бронхолита

*Me* наблюдения за живыми пациентами составила 30 (0,9–129) мес. Диагноз ОБ установлен у 42 (3,5 %) больных всей когорты и 4,3 % из 986 больных, переживших 100 дней после алло-ТГСК («день + 100»). Удельный вес пациентов с ОБ в ретроспективной когорте был выше по сравнению с проспективной (4,5 % vs 2,5 %). С учетом конкурирующих рисков кумулятивная частота ОБ достигла 1,8 % (95%-ный ДИ – 1,2–2,7), 3,9 (95%-ный ДИ – 2,8–5,2) и 4,5 % (95%-ный ДИ – 3,2–6,1) в течение 1, 3 и 5 лет соответственно (рис. 1А). В 100-дневном ландмарке кумулятивная частота ОБ составила 2,9 % (95%-ный ДИ – 1,9–4,1), 4,7 % (95%-ный ДИ – 3,3–6,3) и 5,4 % (95%-ный ДИ – 3,8–7,3) соответственно (см. рис. 1В).

*Me* времени от алло-ТГСК до развития симптомов и диагностики ОБ составила 321 (86–1 771) и 371 (161–2 134) день соответственно. Диагноз ОБ установлен в течение 1-го, 2-го годов и в более поздние сроки после алло-ТГСК у 21 (50 %), 14 (33 %) и 7 (17 %) больных соответственно.

У 41 (98 %) пациента до появления симптомов ОБ отмечались другие клинические проявления хРТПХ и только в 1 (2 %) случае ОБ явился первым проявлением хРТПХ. У 18 (43 %) больных развитию ОБ предшествовали эпизоды инфекции легких и диагноз пересматривался после их купирования.

Клиническая симптоматика ОБ представлена кашлем в 88 % случаев и одышкой при физической нагрузке 0-й (9,5 %), I (5 %), II (33 %), III (47,5 %) и IV (5 %) степени тяжести при оценке по mMRC. У 3 (7 %) больных на момент установления диагноза ОБ активные жалобы со стороны бронхолегочной системы отсутствовали.

Показатели ФВД на момент диагностики ОБ приведены в табл. 2.

Ключевой критериальный параметр ОФВ<sub>1</sub> составлял 20–74 %<sub>долж.</sub> (*Me* – 39 %). Первично положительная проба с бронхолитическим препаратом выявлена у 5 больных, однако при оценке ФВД в динамике во всех случаях стала отрицательной. На основании показателей ОФВ<sub>1</sub> ОБ легкой, средней и тяжелой степени установлен у 9 (21 %), 12 (29 %) и 21 (50 %) пациента соответственно. Следовательно, диагноз ОБ устанавливался достаточно поздно, когда у 50 % пациентов бронхообструкция достигала тяжелой степени. За исключением 1 пациента, у всех больных одновременно со значительным снижением ОФВ<sub>1</sub> отмечено повышение ООЛ > 120 % (*Me* – 193 % (108–447)).

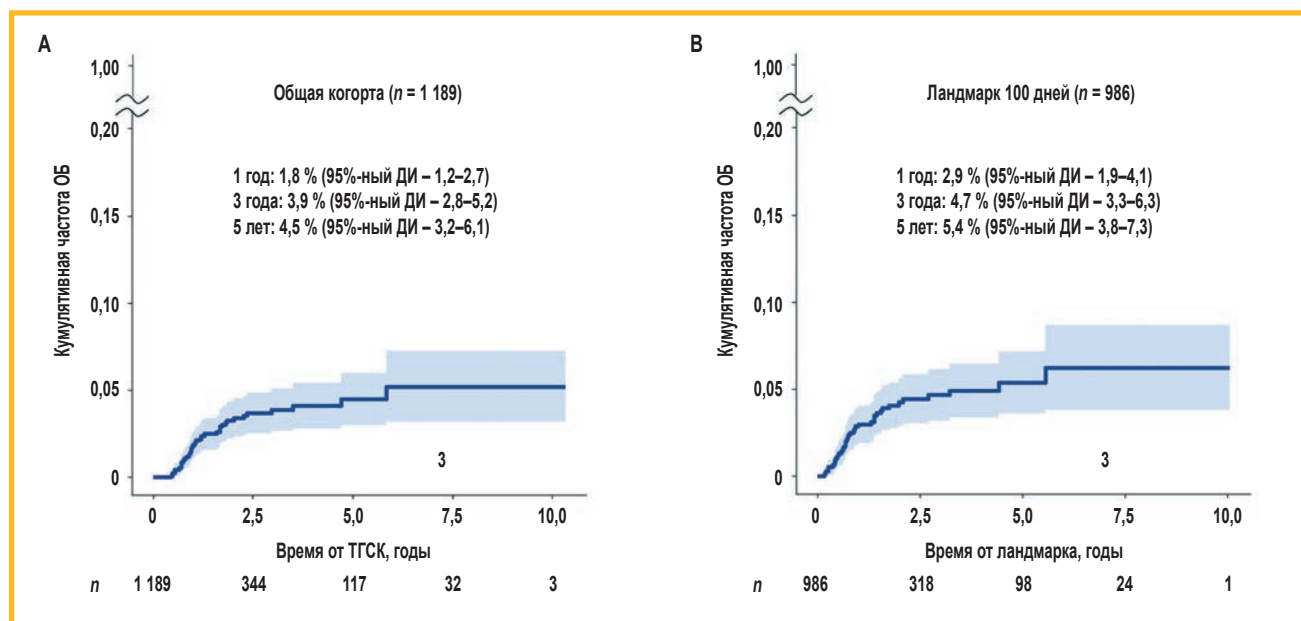


Рис. 1. Кумулятивная частота развития облитерирующего бронхиолита: А – общая когорта ( $n = 1189$ ); В – ландмарк 100 дней ( $n = 986$ ). Примечание: ОБ – облитерирующий бронхиолит; ТГСК – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; ДИ – доверительный интервал.  
Figure 1. Cumulative incidence of obliterating bronchiolitis: A, general cohort ( $n = 1189$ ); B, Landmark 100 days ( $n = 986$ )

**Результаты исследований функции внешнего дыхания на момент диагностики облитерирующего бронхиолита ( $n = 42$ )**

**Results of studies of the respiratory function at the time of diagnosis of obliterating bronchiolitis ( $n = 42$ )**

| Параметр                             | Me    | Диапазон |       | Квартиль |         |
|--------------------------------------|-------|----------|-------|----------|---------|
|                                      |       | min      | max   | нижний   | верхний |
| ОЕЛ, % допж.                         | 107,2 | 73,5     | 149,1 | 99,1     | 117,4   |
| ЖЕЛ, % допж.                         | 70,2  | 39,3     | 104   | 62,2     | 87,0    |
| ФЖЕЛ, % допж.                        | 66,5  | 32,4     | 102   | 54,3     | 79,6    |
| ОФВ <sub>1</sub> , % допж.           | 39,2  | 20,0     | 74,1  | 30,0     | 52,6    |
| ОФВ <sub>1</sub> / ЖЕЛ, %            | 48,6  | 29,8     | 69,8  | 40,9     | 57,6    |
| ООЛ, % допж.                         | 192,7 | 108,2    | 447,0 | 162,2    | 251,4   |
| ООЛ / ОЕЛ, %                         | 183,0 | 119,4    | 300,4 | 153,5    | 218,5   |
| DL <sub>CO</sub> (Dinakara), % допж. | 53,9  | 26,0     | 87,5  | 42,4     | 58,5    |
| V <sub>a</sub> , % допж.             | 74,8  | 50,7     | 94,2  | 63,7     | 81,4    |
| K <sub>CO</sub> (Dinakara), % допж.  | 62,7  | 34,7     | 110,2 | 56,3     | 74,2    |

Примечание: ОЕЛ – общая емкость легких; ЖЕЛ – жизненная емкость легких; ФЖЕЛ – форсированная ЖЕЛ; Me – медиана; ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ООЛ – остаточный объем легких; DL<sub>CO</sub> – диффузионная способность легких для оксида углерода, скорректированная по уровню гемоглобина по методу Dinakara; K<sub>CO</sub> – фактор Крога, V<sub>a</sub> – альвеолярный объем.

В подавляющем большинстве случаев наблюдался обструктивный тип структуры ОЕЛ с резким повышением доли ООЛ. Так, снижение ОЕЛ < 85 % отмечено лишь в 4 случаях, тогда как уровень ЖЕЛ и ФЖЕЛ < 80 % – у 26 (62 %) и 32 (76 %) пациентов соответственно, а Me ООЛ / ОЕЛ достигала 183 %. При потенциальном ограничении экскурсии грудной клетки у 6 больных со склеродермическим фенотипом хРТПХ существенного вклада ОЕЛ в снижение не показано (Me – 97,6 % vs 107,6 % в группе без склеродермических проявлений;  $p = 0,659$ ).

Наряду с критериальными нарушениями бронхиальной проводимости в группе ОБ обнаруживалась высокая частота снижения DL<sub>CO</sub>. Уровень DL<sub>CO</sub>

< 70 % отмечен у 83 % больных, Me DL<sub>CO</sub> составила 54 % (26–88).

КТВР ОГК на момент диагностики ОБ выполнялась во всех случаях. Наиболее частыми изменениями в легких по данным КТВР ОГК были утолщение бронхиальных стенок (95 %), признаки мозаичности вентиляции («воздушные ловушки» в фазе выдоха) (79 %) и локальный пневмофиброз (79 %). Бронхиолоэктазы выявлены в 31 % случаев. Синдром торакальной утечки воздуха в дебюте ОБ не выявлялся, однако в 2 случаях развился при прогрессировании ОБ.

Детальная компьютерно-томографическая характеристика документированных случаев ОБ приведена в табл. 3.

**Таблица 3**  
**Частота отдельных компьютерно-томографических симптомов на момент диагностики облитерирующего бронхиолита (n = 42); n (%)**

**Table 3**  
**Frequency of individual computed tomographic symptoms at the time of diagnosis of bronchiolitis obliterans (n = 42); n (%)**

| Симптом                                                           | Число больных |
|-------------------------------------------------------------------|---------------|
| Утолщение бронхиальных стенок                                     | 40 (95,2)     |
| Мозаичность вентиляции («воздушные ловушки» в момент фазы выдоха) | 33 (78,6)     |
| Локальный пневмофиброз                                            | 33 (78,6)     |
| «Матовое стекло»                                                  | 29 (69,1)     |
| Очаговые изменения                                                | 24 (57,1)     |
| Терминальный бронхиолит («дерево в почках»)                       | 13 (31,0)     |
| Бронхо-, бронхиолоэктазы                                          | 13 (31,0)     |
| Альвеолярная инфильтрация                                         | 3 (7,1)       |
| Лимфаденопатия                                                    | 2 (4,8)       |
| Буллы                                                             | 2 (4,8)       |
| Эмфизема                                                          | 2 (4,8)       |
| Плевральный выпот                                                 | 1 (2,4)       |
| Ателектаз                                                         | 1 (2,4)       |

В качестве контроля проанализированы данные КТВР ОГК больных (n = 145) без развития ОБ через 1 год после алло-ТГСК. Утолщение бронхиальных стенок, бронхиолоэктазы и «воздушные ловушки» в фазе выдоха документированы в 41 (28 %), 16 (11 %) и 14 (10 %) случаях соответственно, что было статистически значимо ниже, чем у больных с ОБ (p < 0,0001).

#### Факторы, ассоциированные с риском развития облитерирующего бронхиолита

С учетом зависимости частоты ОБ от сроков наблюдения после алло-ТГСК и конкурирующих рисков, оценка факторов риска проводилась в регрессионной модели *Fine–Gray* для конкурирующих событий. При проведении однофакторного анализа в общей когорте и ландмарк-анализа 100 дней после ТГСК риск развития ОБ ассоциировался с использованием неродственного частично совместимого и гаплоидентичного донора, МАК и режима профилактики РТПХ без включения посттрансплантационного циклофосамида (птЦФ) (табл. 4).

Указанные закономерности подтверждены по результатам многофакторного анализа (рис. 2).

ОБ статистически значимо чаще развивался у пациентов, получивших гаплоидентичную и неродствен-

**Таблица 4**  
**Однофакторный анализ характеристик, ассоциированных с развитием облитерирующего бронхиолита**

**Table 4**  
**Univariate analysis of characteristics associated with the development of bronchiolitis obliterans**

| Фактор                                              | Общая когорта (n = 1 189) |       | Ландмарк > 100 дней (n = 986) |        |
|-----------------------------------------------------|---------------------------|-------|-------------------------------|--------|
|                                                     | ОР (95%-ный ДИ)           | p     | ОР (95%-ный ДИ)               | p      |
| Год ТГСК<br>• ≥ 2015 vs < 2015                      | 0,686 (0,363–1,296)       | 0,245 | 0,640 (0,336–1,219)           | 0,175  |
| Возраст<br>• ≥ 33 года vs < 33 лет                  | 1,323 (0,721–2,428)       | 0,367 | 1,331 (0,725–2,444)           | 0,357  |
| Пол, донор → реципиент<br>• Ж→М vs других сочетаний | 1,121 (0,541–2,324)       | 0,758 | 1,160 (0,560–2,401)           | 0,690  |
| Диагноз                                             | 0,949 (0,69–1,305)        | 0,748 | 0,952 (0,696–1,301)           | 0,756  |
| Анамнез БА и ХОБЛ<br>• Да vs Нет                    | 2,289 (0,716–7,321)       | 0,163 | 2,061 (0,645–6,585)           | 0,223  |
| Курение<br>• Да vs Нет                              | 1,398 (0,716–2,730)       | 0,326 | 1,333 (0,683–2,604)           | 0,399  |
| Источник трансплантата<br>• СКПК vs КМ              | 1,425 (0,747–2,716)       | 0,282 | 1,375 (0,720–2,624)           | 0,335  |
| ABO-совместимость<br>• Нет vs Да                    | 1,000 (0,542–1,846)       | 1,000 | 0,979 (0,530–1,808)           | 0,947  |
| Донор<br>• ЧСН и гаплоидентичный vs ПСР и ПСН       | 2,052 (1,104–3,814)       | 0,023 | 2,450 (1,318–4,554)           | 0,0046 |
| Кондиционирование<br>• МАК vs РИК                   | 2,515 (1,377–4,592)       | 0,003 | 2,536 (1,388–4,633)           | 0,0025 |
| Профилактика РТПХ<br>• АТГ и / или ИК vs птЦФ       | 1,790 (0,956–3,350)       | 0,069 | 1,926 (1,023–3,624)           | 0,0422 |

Примечание: Ж – женский, М – мужской пол; БА – бронхиальная астма; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; СКПК – стволовые клетки периферической крови; КМ – костный мозг; ЧСН – частично совместимый неродственный; ПСР – полностью совместимый родственник; ПСН – полностью совместимый неродственный; МАК – миелоаблативное кондиционирование, РИК – редуцированная интенсивность кондиционирования; РТПХ – реакция «трансплантат против хозяина»; АТГ – антилимфоцитарный глобулин; ИК – ингибитор кальциневрина; птЦФ – посттрансплантационный циклофосфамид.

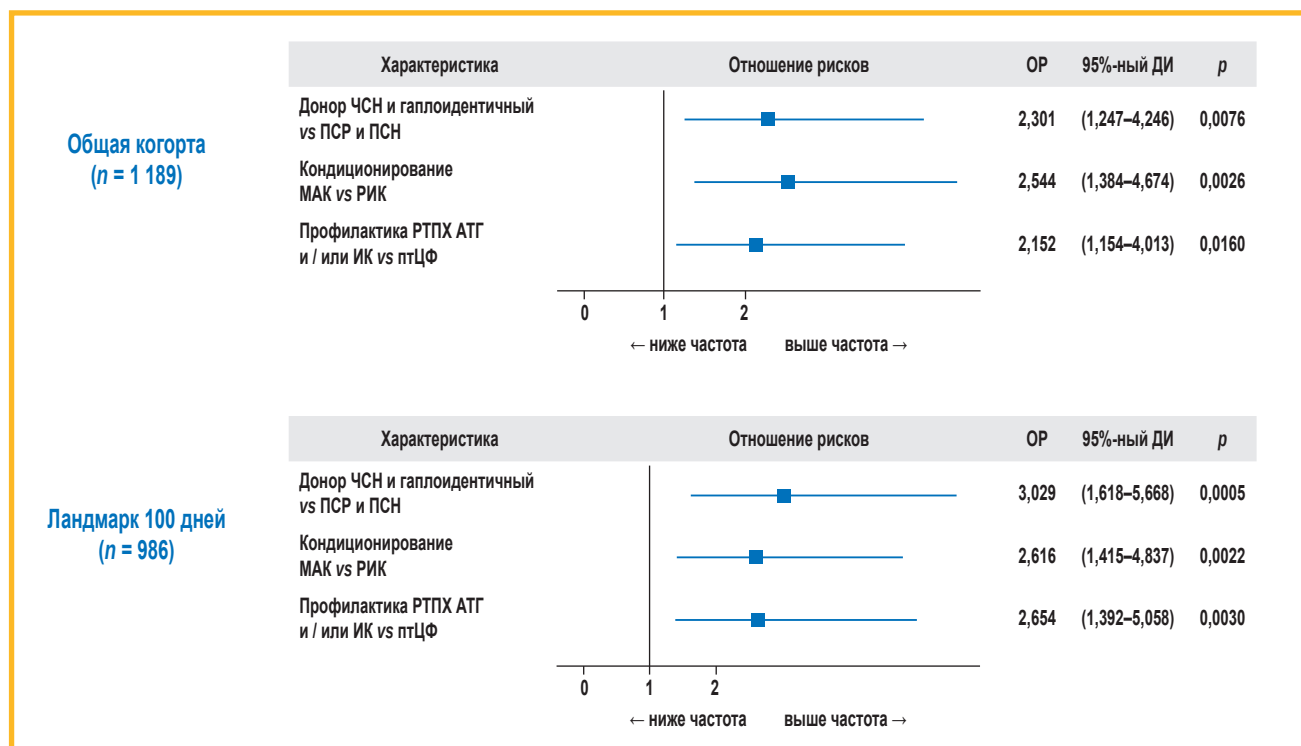


Рис. 2. Многофакторный анализ характеристик, ассоциированных с развитием облитерирующего бронхиолита

Примечание: ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал; ЧСН – частично совместимый неродственный; ПСР – полностью совместимый родственник; ПСН – полностью совместимый неродственный; РТПХ – реакция «трансплантат против хозяина»; АТГ – антигиперчувствительный глобулин; ИК – ингибитор кальциневрина; птЦФ – посттрансплантационный циклофосфамид; МАК – миелоаблативное кондиционирование; РИК – редуцированная интенсивность кондиционирования.

Figure 2. Multivariate analysis of characteristics associated with the development of bronchiolitis obliterans

ную частично совместимую алло-ТГСК (ОР – 2,301; 95%-ный ДИ – 1,247–4,246;  $p = 0,0076$ ) с использованием МАК (ОР – 2,544; 95%-ный ДИ – 1,384–4,674;  $p = 0,0026$ ) и режима профилактики РТПХ без включения птЦФ (ОР – 2,152; 95%-ный ДИ – 1,154–4,013;  $p = 0,0160$ ). Аналогичные закономерности выявлены и при ландмарк-анализе больных, переживших 100 дней после алло-ТГСК.

### Динамика формирования бронхообструкции

Принимая во внимание сроки установления диагноза ОБ ( $Me$  – 1 год после алло-ТГСК) и анамнестические данные о более раннем клиническом дебюте, представлялось важным установить скорость и сроки формирования бронхообструкции. В когорте больных ОБ изучался динамический профиль данных ОФВ<sub>1</sub> от первичного тестирования до алло-ТГСК до последнего тестирования. Контрольную группу составили больные, у которых ОБ не развился.

Показатели ОФВ<sub>1</sub> до алло-ТГСК статистически значимо не различались между пациентами с ОБ и контрольной группы ( $Me$  – 98,1 % (64–124) vs 99,0 % (49–145);  $p = 0,3748$ ) (рис. 3).

У пациентов контрольной группы существенных колебаний уровня ОФВ<sub>1</sub> в течение всего срока наблюдения (анализ повторных измерений;  $p = 0,9809$ ) не продемонстрировано.  $Me$  уровня ОФВ<sub>1</sub> в разные сроки от алло-ТГСК составила 92–101 %. Единичные документированные случаи ( $n = 13$ ) снижения

уровня ОФВ<sub>1</sub> < 75 % на всех этапах наблюдения после алло-ТГСК не рассматривались как критерияльные для установления диагноза ОБ в связи с отсутствием других необходимых критериев, преходящим характером и наличием отчетливых альтернативных причин, таких как текущая инфекция нижних дыхательных путей.

В противоположность этому у больных, у которых развился ОБ, выявлялось устойчивое прогрессирующее снижение уровня ОФВ<sub>1</sub> (анализ повторных измерений;  $p = 0,00007$ ). При этом наиболее быстрый и значимый компонент утраты бронхиальной проводимости приходился на временной промежуток между «днем + 100» ( $Me$  – 91 %) и 1 годом ( $Me$  – 42 %) после алло-ТГСК, чем в целом объясняется  $Me$  срока установления диагноза ОБ в данной когорте. Дальнейшая динамика уровня ОФВ<sub>1</sub> наряду с естественным течением ОБ отражает ответ на предпринятое лечение у лиц с установленным диагнозом.

### Обсуждение

Данное исследование посвящено оценке частоты, факторов риска и вариантов клинической манифестации ОБ у взрослых больных после алло-ТГСК. С учетом редкости этого осложнения прецизионный анализ возможен лишь в крупных когортах. В данное исследование были включены > 1 000 пациентов. Диагноз ОБ установлен у 42 (3,5 %) больных всей когорты и 4,3 % переживших первые 100 дней посттранс-

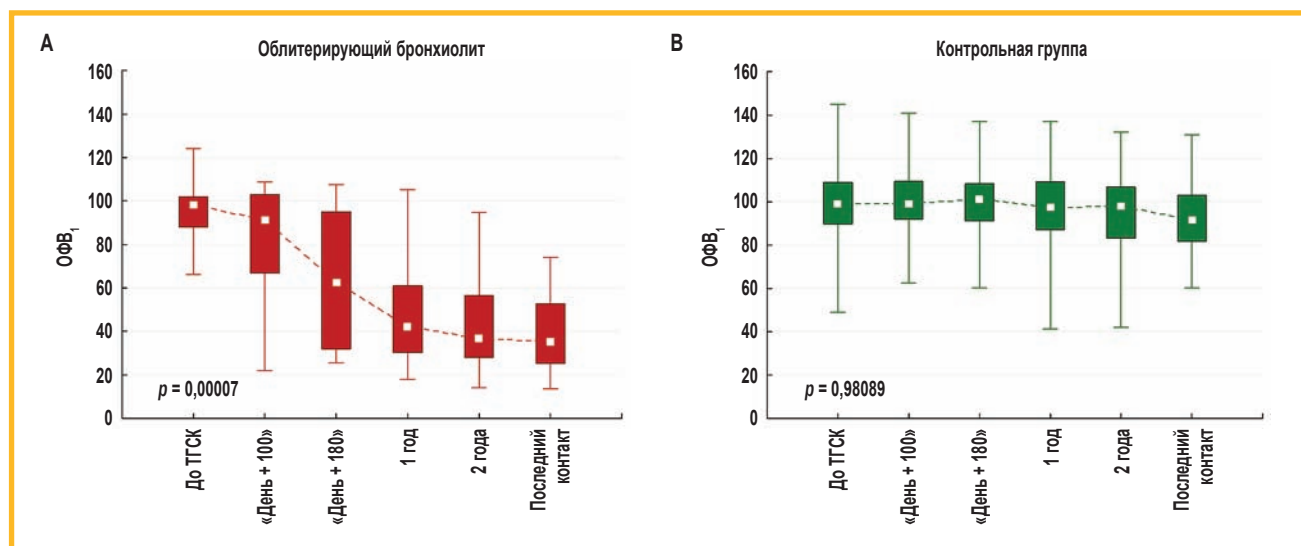


Рис. 3. Динамика показателя объема форсированного выдоха за 1-ю секунду: А — у больных облитерирующим бронхиолитом; В — у лиц контрольной группы

Примечание: ОФВ<sub>1</sub> — объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ТГСК — трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; «День + 100», «День + 180» — период между 100-м и 180-м днем после алло-ТГСК; данные представлены в виде медианы, интерквартильного размаха, минимального и максимального значений.

Figure 3. Dynamics of the forced expiratory volume indicator in the 1<sup>st</sup> second: A, in patients with obliterating bronchiolitis; B, in the control group  
Note: data are presented as median, interquartile range, minimum and maximum values.

плантационного периода («день + 100»). Подобная частота ОБ после алло-ТГСК описана в ряде ранних наблюдений [9–13].

Тенденция к увеличению частоты ОБ у больных, трансплантация у которых выполнена до 2015 г., частично связана с селекцией срока наблюдения после ТГСК и может также объясняться изменениями технологии ТГСК с частым использованием кондиционирования редуцированной интенсивности и широким внедрением профилактики РТПХ на основе птЦФ [5, 16].

С учетом конкурирующих рисков (смерть до развития ОБ от других причин, отторжение трансплантата и рецидив основного заболевания) кумулятивная частота ОБ достигает плато 4,5 % в течение 5 лет после алло-ТГСК, что сопоставимо с другими данными [7, 12]. Более высокая кумулятивная частота ОБ отмечалась лишь в единичных исследованиях. Так, *A. Bergeron et al.* при использовании ландремарка в 100 дней сообщалось о кумулятивной частоте 10,7 % развития ОБ через 3 года после алло-ТГСК [17]. В данном исследовании 3-летняя кумулятивная частота развития ОБ от 100-дневного ландремарка составила 4,7 %. *S. Yoshihara et al.* также выявлена высокая кумулятивная частота (17 %) развития ОБ в течение 2 лет только при использовании МАК, тогда как после кондиционирования редуцированной интенсивности она составляла 2,3 % [16].

В 50 % всех случаев ОБ диагностировался в течение 1-го года после алло-ТГСК (*Me* — 371 день). Аналогичная *Me* времени развития ОБ отмечена в исследованиях *C. Nakaseko* и *M. Arora* (335 дней и 12,2 мес. соответственно) [8, 10]. По данным других сообщений ОБ диагностировался в более ранние сроки [6, 12, 16]. Следует отметить, что клиническая манифестация ОБ в когорте настоящего исследования существенно опережала таковую при верификации диагноза (*Me* — 321 день). По данным *S. Yoshihara et al.*, развитие

симптоматики ОБ документировано еще в более ранние сроки — 221 (102–350) день [16]. В свою очередь, *N. Fujii et al.* описан более поздний дебют ОБ (*Me* — 456 (243–1 369 дней) после алло-ТГСК [11].

В 98 % случаев в указанной когорте развитию ОБ предшествовали другие признаки хРТПХ с более частыми внелегочными поражениями кожи, слизистых, печени и т. п., что отмечается в ранних сообщениях и подтверждает патогенетическую связь ОБ с хРТПХ [7, 10, 11, 14–16, 20]. Одновременно с этим в единичных работах сообщается о более частом (26 %) дебюте хРТПХ с проявлением ОБ [12]. Таким образом, по крайней мере у части больных распознавание ОБ может быть существенно отсрочено.

В клинической картине ОБ доминировали одышка (93 %) и кашель (88 %). Более чем в 50 % случаев отмечалась одышка III–IV степени, обусловленная тяжелой бронхообструкцией на момент диагностики ОБ. В литературе описаны схожие клинические проявления ОБ после алло-ТГСК, однако степень выраженности одышки по шкале mMRC не оценивалась [9, 11, 12, 16, 17, 29].

Степень бронхообструкции по показателям ОФВ<sub>1</sub> и ООЛ в ранее описанных когортах составляла 47–59 и 135–179 % соответственно [9, 13, 14]. Наряду с клиническими характеристиками это позволяет предполагать, что в данном исследовании установление диагноза ОБ происходило на более поздних этапах — при формировании тяжелой бронхообструкции и выраженного феномена «воздушных ловушек» (*Me* ОФВ<sub>1</sub> — 39 %, ООЛ — 193 %). Элементы рестриктивных нарушений обнаружены у небольшого числа больных (9,5 %). При этом существенного значения внелегочного механизма, связанного с ограничением экскурсии грудной клетки при склеродермическом варианте хРТПХ, не выявлено.

Снижение диффузии газов (*Me* уровня  $DL_{CO}$  — 53–63 %) при ОБ после алло-ТГСК описано в единичных исследованиях [13, 14]. У 83 % больных отмечено критериальное снижение  $DL_{CO}$ , скорректированного по уровню гемоглобина. Эти данные должны интерпретироваться осторожно, поскольку диффузионные нарушения характерны для реципиентов гемопоэтических стволовых клеток, что обусловлено широким спектром факторов повреждения легких. У 69 % больных при обследовании до алло-ТГСК продемонстрировано снижение  $DL_{CO}$  [24]. Следовательно, вклад ОБ в формирование нарушений диффузии должен быть верифицирован при отсутствии таковых до алло-ТГСК.

Дополнительные критерии для диагностики ОБ могут быть получены по данным КТВР ОГК [25]. Подтверждены характерные рентгенологические паттерны в виде утолщения стенок бронхиального дерева (95 %), «воздушных ловушек» в фазе выдоха (79 %) и бронхиолоэктазов (31 %). В литературе частота этих признаков сильно различается (2–85 %), что может свидетельствовать об индивидуальных сроках формирования, неспецифичности или недостаточной стандартизации их оценки [9, 14, 15]. Следует отметить, что утолщение стенок бронхиального дерева выявлялось относительно часто и у пациентов контрольной группы через 1 год после алло-ТГСК (28 %), а также до трансплантации (19 %) [24]. Однако у пациентов контрольной группы значительно реже формировались «воздушные ловушки» (10 %) и бронхиолоэктазы (11 %), а до алло-ТГСК эти симптомы выявлялись лишь в 2–4 % случаев [24], что позволяет констатировать диагностическую ценность этих паттернов. На момент диагностики ОБ не обнаружена торакальная «утечка воздуха», описанная у детей [20].

Поскольку ОБ рассматривается в структуре хРТПХ, при оценке факторов риска РТПХ как таковая не учитывалась, внимание было сосредоточено на характеристиках, известных на момент алло-ТГСК. Учитывались пол и возраст реципиентов, статус табакокурения и бронхообструктивные заболевания в анамнезе, диагноз, пол донора, соотношение пола донора / реципиента, режимы кондиционирования и профилактики РТПХ, источник трансплантата.

Отмечена более высокая частота развития ОБ у реципиентов старшей возрастной группы, при выборе донора женского пола и стволовых клеток периферической крови в качестве источника трансплантата [5, 8, 10–12, 15, 17–19]. Также фактором риска ОБ выступают предтрансплантационные бронхообструктивные нарушения (снижение  $ОФВ_1$  / ФЖЕЛ) [18, 19]. Значимость указанных факторов в исследовании не продемонстрирована.

Повышенный риск развития ОБ при использовании МАК показан ранее [5, 16]. Эта связь в полной мере подтвердилась в общей когорте и при ландмарк-анализе данных пациентов, переживших 100 дней после алло-ТГСК.

Особенностями исследования явились анализ ТГСК от частично совместимых неродственных

и гаплоидентичных доноров и оценка профилактики РТПХ с включением птЦФ. По данным одно- и многофакторных анализов, проведенных в общей когорте и группе пациентов, переживших 100 дней после алло-ТГСК, показана более высокая частота развития ОБ у лиц, получавших алло-ТГСК от частично совместимого и гаплоидентичного донора при использовании режима профилактики РТПХ без включения птЦФ, что ранее не было документировано.

У больных ОБ и контрольной группы проведен анализ динамики  $ОФВ_1$  от предтрансплантационного тестирования до последнего контакта. Уровень  $ОФВ_1$  до алло-ТГСК в сравниваемых группах статистически значимо не различался, что соответствует раннему общению [13]. По другим данным, *Me*  $ОФВ_1$  до алло-ТГСК была ниже у пациентов, у которых развился ОБ [14].

Значимой динамики показателя  $ОФВ_1$  после алло-ТГСК в контрольной группе не продемонстрировано, что подтверждено *J.W.Chien* [19]. При ОБ выявлено стойкое прогрессирующее снижение  $ОФВ_1$ , наиболее выраженное между «днем + 100» и 12-м месяцем посттрансплантационного периода. Подобная отрицательная динамика ФВД описана в работах [13, 17, 19], что указывает на прогрессирующее течение и необходимость раннего распознавания и лечения ОБ.

Особую сложность представляют пациенты, у которых снижен показатель  $ОФВ_1$  на относительно ранних сроках после алло-ТГСК. Формирование бронхообструктивных нарушений по данным ФВД может быть обусловлено текущей инфекцией нижних дыхательных путей, при которой наряду с КТВР ОГК требуется углубленное клиническое обследование с комплексным микробиологическим исследованием бронхоальвеолярного лаважа. Критериями диагностики предусматривается отсутствие активного инфекционного процесса [25], однако возможно выявление сочетания ОБ и бактериального, вирусного и / или микотического бронхоолита, при которых затруднена диагностика. В данном исследовании транзитное снижение  $ОФВ_1$  наблюдалось у 1 % пациентов и после купирования инфекции показатель возвращался к нормальному значению. Однако у 18 больных (1,5 % всей когорты и 43 % больных ОБ) при динамическом тестировании ФВД после купирования инфекции подтвердился диагноз ОБ.

## Заключение

В структуре хРТПХ ОБ выступает одним из самых серьезных осложнений алло-ТГСК. При прогрессирующем течении ОБ, ассоциированном с инвалидизацией и неблагоприятным прогнозом, требуются раннее выявление и лечение. По данным представленного одного из крупнейших в мире исследований характеризуются частота, факторы риска, клиническая манифестация и динамика формирования ОБ на современном этапе развития технологии алло-ТГСК. Благодаря полученным результатам может быть расширено представление о данном редком осложнении, что может оказать существенную помощь в своевременной диаг-

ностике ОБ при междисциплинарном сотрудничестве гематологов и пульмонологов.

## Список сокращений

алло-ТГСК — аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток  
 АТГ — антиtimoцитарный глобулин  
 «день + 100» — период 100 дней после алло-ТГСК  
 ДИ — доверительный интервал  
 ЖЕЛ — жизненная емкость легких  
 ИК — ингибитор кальциневрина  
 КМ — костный мозг  
 КТВР — компьютерная томография высокого разрешения  
 МАК — миелоаблативное кондиционирование  
 МДС — миелодиспластический синдром  
 МПЗ — миелопролиферативные заболевания  
 ОБ — облитерирующий бронхиолит  
 ОГК — органы грудной клетки  
 ОЕЛ — общая емкость легких  
 ОЛЛ — острый лимфобластный лейкоз  
 ОМЛ — острый миелоидный лейкоз  
 ООЛ — остаточный объем легких  
 ОР — относительный риск  
 ОФВ<sub>1</sub> — объем форсированного выдоха за 1-ю секунду  
 ПСН — полностью совместимый неродственный  
 ПСР — полностью совместимый родственник  
 птЦФ — посттрансплантационный циклофосфамид  
 РИК — редуцированная интенсивность кондиционирования  
 РТПХ — реакция «трансплантат против хозяина»  
 СКПК — стволовые клетки периферической крови  
 ТАА — тяжелая апластическая анемия  
 ТГСК — трансплантация гемопоэтических стволовых клеток  
 ФВД — функция внешнего дыхания  
 ФЖЕЛ — форсированная ЖЕЛ  
 ХЛЛ — хронический лимфолейкоз  
 ХМЛ — хронический миелоидный лейкоз  
 хРТПХ — хроническая реакция «трансплантат против хозяина»  
 ЧСН — частично совместимый неродственный  
 DL<sub>CO</sub> — диффузионная способность легких для оксида углерода  
 K<sub>CO</sub> — фактор Крога  
 Me — медиана  
 V<sub>a</sub> — альвеолярный объем

## Литература

- Чучалин А.Г., ред. Пульмонология: Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013.
- Barker A.F., Bergeron A., Rom W.N., Hertz M.I. Obliterative bronchiolitis. *N. Engl. J. Med.* 2014; 370 (19): 1820–1828. DOI: 10.1056/NEJMr1204664.
- Zeiser R., Blazar B.R. Pathophysiology of chronic graft-versus-host disease and therapeutic targets. *N. Engl. J. Med.* 2017; 377 (26): 2565–2579. DOI: 10.1056/NEJMr1703472.
- Cooke K. R., Luznik L., Sarantopoulos S. et al. The biology of chronic graft-versus-host disease: a task force report from the National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2017; 23 (2): 211–234. DOI: 10.1016/j.bbmt.2016.09.023.
- Santo Tomas L.H., Loberiza F.R. Jr, Klein J.P. et al. Risk factors for bronchiolitis obliterans in allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for leukemia. *Chest.* 2005; 128 (1): 153–161. DOI: 10.1378/chest.128.1.153.
- Holland H.K., Wingard J.R., Beschoner W.E. et al. Bronchiolitis obliterans in bone marrow transplantation and its relationship to chronic graft-v-host disease and low serum IgG. *Blood.* 1988; 72 (2): 621–627. DOI: 10.1182/blood.V72.2.621.621.
- Dudek A.Z., Mahaseth H., DeFor T.E., Weisdorf D.J. Bronchiolitis obliterans in chronic graft-versus-host disease: analysis of risk factors and treatment outcomes. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2003; 9 (10): 657–666. DOI: 10.1016/s1083-8791(03)00242-8.
- Nakaseko C., Ozawa S., Sakaida E. et al. Incidence, risk factors and outcomes of bronchiolitis obliterans after allogeneic stem cell transplantation. *Int. J. Hematol.* 2011; 93 (3): 375–382. DOI: 10.1007/s12185-011-0809-8.
- Uhlving H.H., Andersen C.B., Christensen I.J. et al. Biopsy-verified bronchiolitis obliterans and other noninfectious lung pathologies after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2015; 21 (3): 531–538. DOI: 10.1016/j.bbmt.2014.12.004.
- Arora M., Cutler C.S., Jagasia M.H. et al. Late acute and chronic graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2016; 22 (3): 449–455. DOI: 10.1016/j.bbmt.2015.10.018.
- Fujii N., Nakase K., Asakura S. et al. Bronchiolitis obliterans with allogeneic hematopoietic cell transplantation: a 10-year experience of the Okayama BMT Group. *Int. J. Hematol.* 2014; 99 (5): 644–651. DOI: 10.1007/s12185-014-1556-4.
- Vieira A.G., Funke V.A.M., Nunes E.C. et al. Bronchiolitis obliterans in patients undergoing allogeneic hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant.* 2014; 49 (6): 812–817. DOI: 10.1038/bmt.2014.25.
- Rhee C.K., Ha J.H., Yoon B.S. et al. Risk factor and clinical outcome of bronchiolitis obliterans syndrome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Yonsei Med. J.* 2016; 57 (2): 365–372. DOI: 10.3349/yonsei.2016.57.2.365.
- Au B.K.C., Au M.A., Chien J.W. Bronchiolitis obliterans syndrome epidemiology after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2011; 17 (7): 1072–1078. DOI: 10.1016/j.bbmt.2010.11.018.
- Bergeron A., Godet C., Chevret S. et al. Bronchiolitis obliterans syndrome after allogeneic hematopoietic SCT: phenotypes and prognosis. *Bone Marrow Transplant.* 2013; 48 (6): 819–824. DOI: 10.1038/bmt.2012.241.
- Yoshihara S., Tateishi U., Ando T. Lower incidence of bronchiolitis obliterans in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning compared with myeloablative conditioning. *Bone Marrow Transplant.* 2005; 35 (12): 1195–1200. DOI: 10.1038/sj.bmt.1704985.
- Bergeron A., Chevret S., de Latour R.P. et al. Noninfectious lung complications after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Eur. Respir. J.* 2018; 51 (5): 1702617. DOI: 10.1183/13993003.02617-2017.
- Clark J.G., Schwartz D.A., Flournoy N. et al. Risk factors for airflow obstruction in recipients of bone marrow transplants. *Ann. Intern. Med.* 1987; 107 (5): 648–656. DOI: 10.7326/0003-4819-107-5-648.
- Chien J.W., Martin P.J., Gooley T.A. et al. Airflow obstruction after myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 168 (2): 208–214. DOI: 10.1164/rccm.200212-1468OC.
- Терещенко Г.В., Терновая Е.С., Шелихова Л.Н. и др. Синдром торакальной «утечки воздуха»: частота встречаемости и рентгенологическая семиотика в структуре поздних неинфекционных поражений легких у детей после аллогенной ТГКС. *Вопросы гематологии / онкологии и иммунопатологии в педиатрии.* 2019; 18 (2): 92–102. DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-2-92-102.
- Pellegrino R., Viegi G., Brusasco V. et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur. Respir. J.* 2005; 26 (5): 948–968. DOI: 10.1183/09031936.05.00035205.
- Клемент П.Ф. Принципиальные и методические основы разработки единой системы должных величин. В кн.: Клемент П.Ф.

Современные проблемы клинической физиологии дыхания. Л.; 1987: 5–19.

23. Dinakara P., Blumenthal W.S., Johnston R.F. et al. The effect of anemia on pulmonary diffusing capacity with derivation of a correction equation. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1970; 102 (6): 965–969. DOI: 10.1164/arrd.1970.102.6.965.
24. Kulagin E.A., Volkova A.G., Nikolaev I.Yu., Goloshchapov O.V. Clinical features and prognostic value of functional disorders and pulmonary comorbidity in adult patients prior to allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Cell. Ther. Transplant.* 2019; 8 (2): 26–37. DOI: 10.18620/ctt-1866-8836-2019-8-2-26-37.
25. Jagasia M.H., Greinix H.T., Arora M. et al. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. The 2014 Diagnosis and staging working group report. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2015; 21 (3): 389–401. DOI: 10.1016/j.bbmt.2014.12.001.
26. Bestall J.C., Paul E.A., Garrod R. et al. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 1999; 54 (7): 581–586. DOI: 10.1136/thx.54.7.581.
27. Волкова А.Г., Фролова А.С., Швецов А.Н. и др. Значение бронхоальвеолярного лаважа для диагностики инфекционных поражений легких у детей с онкогематологическими заболеваниями после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. *Педиатрия.* 2019; 98 (4): 32–39. DOI: 10.24110/0031-403X-2019-98-4-32-39.
12. Vieira A.G., Funke V.A.M., Nunes E.C. et al. Bronchiolitis obliterans in patients undergoing allogeneic hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant.* 2014; 49 (6): 812–817. DOI: 10.1038/bmt.2014.25.
13. Rhee C.K., Ha J.H., Yoon B.S. et al. Risk factor and clinical outcome of bronchiolitis obliterans syndrome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Yonsei Med. J.* 2016; 57 (2): 365–372. DOI: 10.3349/ymj.2016.57.2.365.
14. Au B.K.C., Au M.A., Chien J.W. Bronchiolitis obliterans syndrome epidemiology after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2011; 17 (7): 1072–1078. DOI: 10.1016/j.bbmt.2010.11.018.
15. Bergeron A., Godet C., Chevret S. et al. Bronchiolitis obliterans syndrome after allogeneic hematopoietic SCT: phenotypes and prognosis. *Bone Marrow Transplant.* 2013; 48 (6): 819–824. DOI: 10.1038/bmt.2012.241.
16. Yoshihara S., Tateishi U., Ando T. Lower incidence of bronchiolitis obliterans in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning compared with myeloablative conditioning. *Bone Marrow Transplant.* 2005; 35 (12): 1195–1200. DOI: 10.1038/sj.bmt.1704985.
17. Bergeron A., Chevret S., de Latour R.P. et al. Noninfectious lung complications after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Eur. Respir. J.* 2018; 51 (5): 1702617. DOI: 10.1183/13993003.02617-2017.
18. Clark J.G., Schwartz D.A., Flournoy N. et al. Risk factors for airflow obstruction in recipients of bone marrow transplants. *Ann. Intern. Med.* 1987; 107 (5): 648–656. DOI: 10.7326/0003-4819-107-5-648.
19. Chien J.W., Martin P.J., Gooley T.A. et al. Airflow obstruction after myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 168 (2): 208–214. DOI: 10.1164/rccm.200212-1468OC.
20. Tereshchenko G.V., Ternovaya E.S., Shelikhova L.N. et al. [The thoracic air-leak syndrome (TALS): the frequency of occurrence and radiological signs in the structure of late non-infectious lung lesions in children after the allogeneic HSCT]. *Voprosy gematologii / onkologii i immunopatologii v pediatrii.* 2019; 18 (2): 92–102. DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-2-92-102 (in Russian).
21. Pellegrino R., Viegi G., Brusasco V. et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur. Respir. J.* 2005; 26 (5): 948–968. DOI: 10.1183/09031936.05.00035205.
22. Klement R. F. [Fundamental and methodological foundations for the development of a unified system of due values]. In: Klement R.F. [Modern problems of clinical physiology of respiration]. Leningrad; 1987: 5–19 (in Russian).
23. Dinakara P., Blumenthal W.S., Johnston R.F. et al. The effect of anemia on pulmonary diffusing capacity with derivation of a correction equation. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1970; 102 (6): 965–969. DOI: 10.1164/arrd.1970.102.6.965.
24. Kulagin E.A., Volkova A.G., Nikolaev I.Yu., Goloshchapov O.V. Clinical features and prognostic value of functional disorders and pulmonary comorbidity in adult patients prior to allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Cell. Ther. Transplant.* 2019; 8 (2): 26–37. DOI: 10.18620/ctt-1866-8836-2019-8-2-26-37.
25. Jagasia M.H., Greinix H.T., Arora M. et al. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. The 2014 Diagnosis and staging working group report. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2015; 21 (3): 389–401. DOI: 10.1016/j.bbmt.2014.12.001.
26. Bestall J.C., Paul E.A., Garrod R. et al. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 1999; 54 (7): 581–586. DOI: 10.1136/thx.54.7.581.
27. Volkova A.G., Frolova A.S., Shvetsov A.N. et al. [Bronchoalveolar lavage value for diagnosis of lungs infectious lesions in children with oncohematological diseases after hematopoietic stem cells transplantation]. *Pediatriya.* 2019; 98 (4): 32–39. DOI: 10.24110/0031-403X-2019-98-4-32-39 (in Russian).

Поступила: 08.12.20  
Принята к печати: 05.04.21

## References

1. Chuchalin A.G. [Pulmonology: National guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media; 2013 (in Russian).
2. Barker A.F., Bergeron A., Rom W.N., Hertz M.I. Obliterative bronchiolitis. *N. Engl. J. Med.* 2014; 370 (19): 1820–1828. DOI: 10.1056/NEJMra1204664.
3. Zeiser R., Blazar B.R. Pathophysiology of chronic graft-versus-host disease and therapeutic targets. *N. Engl. J. Med.* 2017; 377 (26): 2565–2579. DOI: 10.1056/NEJMra1703472.
4. Cooke K. R., Luznik L., Sarantopoulos S. et al. The biology of chronic graft-versus-host disease: a task force report from the National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2017; 23 (2): 211–234. DOI: 10.1016/j.bbmt.2016.09.023.
5. Santo Tomas L.H., Loberiza F.R. Jr, Klein J.P. et al. Risk factors for bronchiolitis obliterans in allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for leukemia. *Chest.* 2005; 128 (1): 153–161. DOI: 10.1378/chest.128.1.153.
6. Holland H.K., Wingard J.R., Beschoner W.E. et al. Bronchiolitis obliterans in bone marrow transplantation and its relationship to chronic graft-v-host disease and low serum IgG. *Blood.* 1988; 72 (2): 621–627. DOI: 10.1182/blood.V72.2.621.621.
7. Dudek A.Z., Mahaseth H., DeFor T.E., Weisdorf D.J. Bronchiolitis obliterans in chronic graft-versus-host disease: analysis of risk factors and treatment outcomes. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2003; 9 (10): 657–666. DOI: 10.1016/s1083-8791(03)00242-8.
8. Nakaseko C., Ozawa S., Sakaida E. et al. Incidence, risk factors and outcomes of bronchiolitis obliterans after allogeneic stem cell transplantation. *Int. J. Hematol.* 2011; 93 (3): 375–382. DOI: 10.1007/s12185-011-0809-8.
9. Uhlving H.H., Andersen C.B., Christensen I.J. et al. Biopsy-verified bronchiolitis obliterans and other noninfectious lung pathologies after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2015; 21 (3): 531–538. DOI: 10.1016/j.bbmt.2014.12.004.
10. Arora M., Cutler C.S., Jagasia M.H. et al. Late acute and chronic graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2016; 22 (3): 449–455. DOI: 10.1016/j.bbmt.2015.10.018.
11. Fujii N., Nakase K., Asakura S. et al. Bronchiolitis obliterans with allogeneic hematopoietic cell transplantation: a 10-year experience of the Okayama BMT Group. *Int. J. Hematol.* 2014; 99 (5): 644–651. DOI: 10.1007/s12185-014-1556-4.

Received: December 08, 2020  
Accepted for publication: April 05, 2021

## Информация об авторах / Author Information

**Кулагин Егор Александрович** — ассистент кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени академика М.В.Черноруцкого с клиникой Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 338-67-46; e-mail: egor.kulagin.spb@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4309-8186>)

**Egor A. Kulagin**, Assistant of M.Chernorutskiy Department of Hospital Therapy with clinic, Academician I.P.Pavlov First Federal Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (812) 338-67-46; e-mail: egor.kulagin.spb@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4309-8186>)

**Волкова Алиса Георгиевна** — к. м. н., заведующая отделением восстановительной медицины Научно-исследовательского института детской онкологии, гематологии и трансплантологии имени Р.М.Горбачевой Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 338-62-65; e-mail: alisa-md@inbox.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3183-3462>)

**Alisa G. Volkova**, Candidate of Medicine, Head of Rehabilitative Medical Department, R.M.Gorbacheva Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Academician I.P.Pavlov First Federal Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (812) 338-62-65; e-mail: alisa-md@inbox.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3183-3462>)

**Николаев Илья Юрьевич** — врач-рентгенолог Научно-исследовательского института детской онкологии, гематологии и трансплантологии имени Р.М.Горбачевой Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 338-62-65; e-mail: ilya511@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8589-4618>)

**Ilya Yu. Nikolaev** — Radiologist, R.M.Gorbacheva Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Academician I.P.Pavlov First Federal Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (812) 338-62-65; e-mail: ilya511@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8589-4618>)

**Смирнова Анна Геннадьевна** — к. м. н., заведующая поликлиническим отделением для взрослых Научно-исследовательского института детской онкологии, гематологии и трансплантологии имени Р.М.Горбачевой Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 338-62-36; e-mail: dr.annasmirnova@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2814-7683>)

**Anna G. Smirnova**, Candidate of Medicine, Head of Outpatient Department with day care facilities for adults, R.M.Gorbacheva Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Academician I.P.Pavlov First Federal Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (812) 338-62-36; e-mail: dr.annasmirnova@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2814-7683>)

**Голубовская Ирина Константиновна** — к. м. н., врач-гематолог Научно-исследовательского института детской онкологии, гематологии и трансплантологии имени Р.М.Горбачевой Федерального государственного

бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 338-62-36; e-mail: dr.irinagolubovskaya@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0469-7338>)

**Irina K. Golubovskaya**, Candidate of Medicine, Hematologist, R.M.Gorbacheva Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Academician I.P.Pavlov First Federal Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (812) 338-62-36; e-mail: dr.irinagolubovskaya@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0469-7338>)

**Рабик Юлия Дмитриевна** — к. м. н., заведующая отделением функциональной диагностики № 2 Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 338-78-29; e-mail: fvd-lab2@yandex.ru

**Julia D. Rabik**, Candidate of Medicine, Head of Department of Functional Diagnostics No.2, Academician I.P.Pavlov First Federal Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (812) 338-78-29; e-mail: fvd-lab2@yandex.ru

**Скворцова Руфь Дмитриевна** — врач функциональной диагностики отделения функциональной диагностики № 2 Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 338-78-29; e-mail: grutata@gmail.com

**Ruf' D. Skvortsova**, Physician of functional diagnostics, Department of Functional Diagnostics No.2, Academician I.P.Pavlov First Federal Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (812) 338-78-29; e-mail: grutata@gmail.com

**Моисеев Иван Сергеевич** — д. м. н., заместитель директора по научной работе Научно-исследовательского института детской онкологии, гематологии и трансплантологии имени Р.М.Горбачевой Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 338-62-65; e-mail: moisiv@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4332-0114>)

**Ivan S. Moiseev**, Doctor of Medicine, Deputy Director for science, R.M.Gorbacheva Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Academician I.P.Pavlov First Federal Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (812) 338-62-65; e-mail: moisiv@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4332-0114>)

**Трофимов Василий Иванович** — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени академика М.В.Черноруцкого с клиникой Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 338-67-46; e-mail: trofvi@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6430-6960>)

**Vasily I. Trofimov**, Doctor of Medicine, Professor, Head of M.Chernorutskiy Department of Hospital Therapy with clinic, Academician I.P.Pavlov First Federal Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (812) 338-67-46; e-mail: trofvi@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6430-6960>)

## Участие авторов

**Кулагин Е.А.** — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, статистическая обработка результатов, подготовка рукописи (20 %)

**Волкова А.Г.** — сбор и обработка материала (10 %)

**Николаев И.Ю.** — сбор и обработка материала (10 %)

**Смирнова А.Г.** — сбор и обработка материала (10 %)

**Голубовская И.К.** — сбор и обработка материала (10 %)

**Рабик Ю.Д.** — сбор и обработка материала (10 %)

**Скворцова Р.Д.** — сбор и обработка материала (10 %)

**Моисеев И.С.** — концепция и дизайн исследования, редактирование (10 %)

**Трофимов В.И.** — концепция и дизайн исследования, редактирование (10 %)

Все авторы внесли существенный вклад в обследование и лечение больных, проведение анализа и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

## Authors Contribution

**Kulagin E.A.** — research concept and design, data collection and processing, statistical analysis, writing the manuscript (20%)

**Volkova A.G.** — data collection and processing (10%)

**Nikolaev I.Yu.** — data collection and processing (10%)

**Smirnova A.G.** — data collection and processing (10%)

**Golubovskaya I.K.** — data collection and processing (10%)

**Rabik Ju.D.** — data collection and processing (10%)

**Skvortsova R.D.** — data collection and processing (10%)

**Moiseev I.S.** — research concept and design, editing (10%)

**Trofimov V.I.** — research concept and design, editing (10%)

All authors made a significant contribution to the examination and treatment of patients, analysis and preparation of the article, read and approved the final version before publication.

# Исследование ассоциации инсерционно-делеционного полиморфизма гена ангиотензин-превращающего фермента с риском развития саркоидоза легких (на примере жителей Республики Карелия)

И.Е.Малышева<sup>1</sup> ✉, Л.В.Топчиева<sup>1</sup>, Э.Л.Тихонович<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Институт биологии – обособленное подразделение Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр «Карельский научный центр Российской академии наук»: 185910, Россия, Республика Карелия, Петрозаводск, ул. Пушкинская, 11

<sup>2</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Республики Карелия «Республиканская больница имени В.А.Баранова»: 185019, Россия, Республика Карелия, Петрозаводск, ул. Пирогова, 3

## Резюме

**Целью** исследования явилось изучение связи инсерционно-делеционного полиморфизма гена ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) с риском развития саркоидоза легких у этнически русских больных, проживающих в Республике Карелия. **Материалы и методы.** Обследованы пациенты ( $n = 242$ ; 112 – этнические русские, проживающие в Республике Карелия) с морфологически верифицированным саркоидозом и поражением легких, а также здоровые доноры ( $n = 130$ ). Изучено распределение аллелей и генотипов инсерционно-делеционного полиморфизма гена АПФ (rs4646994) у больных саркоидозом легких и лиц контрольной группы (здоровые доноры). Для определения аллелей указанного полиморфизма гена АПФ применялся метод полимеразной цепной реакции с анализом полиморфизма длин рестрикционных фрагментов. **Результаты.** По данным сравнительного анализа статистически значимых различий в распределении частот аллелей и генотипов полиморфного маркера (rs4646994) гена АПФ между лицами контрольной группы и больными саркоидозом легких не установлено ( $\chi^2 = 0,619$ ;  $p > 0,05$ ;  $\chi^2 = 0,368$ ;  $p > 0,05$  соответственно). **Заключение.** Инсерционно-делеционный полиморфизм гена АПФ не связан с риском развития саркоидоза легких у этнически русских больных, проживающих в Республике Карелия.

**Ключевые слова:** саркоидоз легких, ген ангиотензин-превращающего фермента, полиморфизм.

**Конфликт интересов.** Конфликт интересов авторами не заявлен.

**Финансирование.** Финансовое обеспечение исследования осуществлялось из средств федерального бюджета на выполнение государственного задания Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр «Карельский научный центр Российской академии наук» (тема № 0218-2019-0077).

**Этическая экспертиза.** Исследование выполнено с соблюдением этических норм согласно критериям Всемирной ассоциации медицинских редакторов (*The World Association of Medical Editors* – WAME) и одобрено локальным этическим комитетом Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Республики Карелия «Республиканская больница имени В.А.Баранова» (Петрозаводск) (Протокол № 96 от 11.07.17). До включения в исследование у всех пациентов получено письменное добровольное информированное согласие.

Для цитирования: Малышева И.Е., Топчиева Л.В., Тихонович Э.Л. Исследование ассоциации инсерционно-делеционного полиморфизма гена ангиотензин-превращающего фермента с риском развития саркоидоза легких (на примере жителей Республики Карелия). *Пульмонология*. 2022; 32 (1): 89–94. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-1-89-94

# Study of association of ACE gene I/D polymorphism with the risk of pulmonary sarcoidosis (with the participation of the Republic of Karelia residents)

Irina E. Malysheva<sup>1</sup> ✉, Ludmila V. Topchieva<sup>1</sup>, Ella L. Tikhonovich<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Institute of Biology – a separate subdivision of the Federal State Budgetary Scientific Institution “Federal Research Center” Karelian Research Center of the Russian Academy of Sciences: ul. Pushkinskaya 11, Petrozavodsk, 185910, Republic of Karelia, Russia

<sup>2</sup> State Budgetary Healthcare Institution of the Republic of Karelia “Republican hospital named after V.A. Baranov”: ul. Pirogova 3, Petrozavodsk, 185019, Republic of Karelia, Russia

## Abstract

**The aim** of the study was to analyze the association of I/D polymorphism of angiotensin-converting enzyme (ACE) gene with the risk of pulmonary sarcoidosis in ethnic Russians of the Republic of Karelia. **Methods.** The study enrolled 242 individuals, including 112 patients of Russian nationality residing in the Republic of Karelia with confirmed pulmonary sarcoidosis and 130 healthy donors as a control group. The distribution of alleles and genotypes of I/D polymorphism of ACE gene (rs4646994) in these groups was investigated. Alleles of this polymorphic marker were identified by the method of PCR-RFLP. **Results.** The comparative analysis showed no statistically significant differences in the distribution of alleles and genotypes of indel locus of ACE gene (rs4646994) between the control group and the group of patients with pulmonary sarcoidosis ( $\chi^2 = 0.619$ ;  $p > 0.05$ ;  $\chi^2 = 0.368$ ;  $p > 0.05$ , respectively). **Conclusion.** I/D polymorphism of ACE gene is not associated with the risk of pulmonary sarcoidosis in ethnic Russians of the Republic of Karelia.

**Key words:** pulmonary sarcoidosis, angiotensin-converting enzyme gene, polymorphism.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interest.

**Funding.** The research was financed from the federal budget via a state assignment to the Federal State Budgetary Scientific Institution “Federal Research Center” Karelian Scientific Center of the Russian Academy of Sciences (topic No.0218-2019-0077).

**Ethical review.** The clinical trial was carried out in accordance with the ethical standards in accordance with the criteria of The World Association of Medical Editors (WAME) and approved by the local ethics committee of the State Budgetary Healthcare Institution of the Republic of Karelia “Republican hospital named after V.A. Baranov” (Petrozavodsk) (Protocol No.96, July 11, 2017).

All participants signed voluntary informed consent prior to enrollment in the study.

For citation: Malysheva I.E., Topchieva L.V., Tikhonovich E.L. Study of association of ACE gene I/D polymorphism with the risk of pulmonary sarcoidosis (with the participation of the Republic of Karelia residents). *Pul'monologiya*. 2022; 32 (1): 89–94 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-1-89-94

Саркоидоз (болезнь Бенъе – Бека – Шаумана) представляет собой системное воспалительное заболевание неизвестной этиологии, для которого характерно образование эпителиоидноклеточных гранулем. Гранулемы при саркоидозе (саркоидные) могут возникать в любых органах и тканях, но чаще всего поражают легкие и внутригрудные лимфатические узлы [1, 2]. Клиническое течение и исход заболевания в большинстве случаев благоприятный. В то же время примерно у 20 % больных наблюдается дальнейшее прогрессирование патологического процесса. Например, при саркоидозе легких и нейросаркоидозе это может приводить к развитию дыхательной недостаточности, а также фатальным нарушениям при поражении саркоидным процессом всех 3 оболочек сердца [3, 1].

Заболеванию саркоидозом подвержены лица любого возраста (наиболее часто данной патологией страдают люди в возрасте 20–40 лет), разной этнической принадлежности, пола. Согласно литературным данным, частота встречаемости саркоидоза, а также тяжесть течения заболевания наиболее высоки среди афроамериканского населения по сравнению с таковыми у жителей скандинавских стран (представителей европеоидной расы) [4, 5]. В России отмечена тенденция роста распространенности и заболеваемости саркоидозом. В российских регионах наиболее высокая распространенность заболевания наблюдается в Республике Карелия, а наименьшая – в Амурской области [6, 5].

Предполагается, что гранулематозные поражения при саркоидозе возникают вследствие aberrantных иммунных реакций в ответ на неустановленный антиген у генетически восприимчивых людей [7].

Генетическая составляющая в патогенезе саркоидоза имеет немаловажное значение, о чем свидетельствуют разной степени чувствительность к развитию данного заболевания, более высокая распространенность саркоидоза среди родственников первой степени родства [8, 9]. Эпителиоидные клетки гранулем продуцируют ряд провоспалительных факторов, одним из которых является ангиотензин-превращающий фермент (АПФ). В норме АПФ вырабатывается эпителиальными клетками легких, синтезируется в щеточной каемке эпителия проксимальных канальцев почек, а также в эндотелии кровеносных сосудов [10]. Являясь составной частью ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, АПФ участвует в регуляции артериального давления, регулируя синтез вазоконстриктора ангиотензина II [11]. Последний выступает в качестве провоспалительного фактора [12].

При саркоидозе уровень АПФ в крови значительно повышается [13]. Предполагается, что эти изменения могут отражать степень активности патологического процесса при саркоидозе [14]. На уровень АПФ могут оказывать влияние генетические факторы. В гене АПФ идентифицированы 28 мутаций [15]. Так, например, один из полиморфизмов гена АПФ связан с наличием – инсерцией (I) или отсутствием – делецией (D) в 16-м интроне 287 пар нуклеотидов. Известны 3 генотипа: гомозиготы по инсерции (II), гомозиготы по делеции (DD) и гетерозиготы (ID). I/D-полиморфизм гена АПФ влияет на уровень АПФ в плазме крови: у лиц с DD-генотипом он максимальный [15–17]. По результатам проведенного метаанализа установлена связь развития саркоидоза у носителей D-аллеля гена АПФ [18]. В то же время данные по изучению ассоциации I/D-полиморфизма с риском развития данного заболевания в разных этнических группах достаточно противоречивы. Так, например, отсутствие ассоциации I/D-полиморфизма гена АПФ с риском развития саркоидоза отмечено у европейцев, тогда как у жителей Восточной Азии такая связь установлена [18]. Сведения о влиянии I/D-полиморфизма гена АПФ на риск развития саркоидоза в российских популяциях малочислены, а у жителей Республики Карелия они вовсе отсутствуют.

Целью исследования явилось изучение связи I/D-полиморфизма гена АПФ с риском развития саркоидоза легких у этнически русских больных, проживающих в Республике Карелия.

## Материалы и методы

Обследованы пациенты ( $n = 242$ : 78 женщин, 34 мужчины; средний возраст – 41,0 (36,0–56,0) год;  $n = 112$  – этнические русские, проживающие в Республике Карелия) с морфологически верифицированным саркоидозом и поражением легких, а также здоровые доноры ( $n = 130$ : 87 женщин, 43 мужчины; средний возраст – 44,5 (34,0–54,0) года) (контроль).

Средний возраст пациентов групп исследования значимо не различался (U-тест = 7 451,0;  $p$ -value = 0,515). Распределение данных по возрасту согласно тесту Колмогорова–Смирнова в исследуемых группах не соответствовало нормальному (DN = 0,09839;  $p = 0,019562$ ). Возраст доноров представлен как медиана ( $Me$ ) и межквартильный интервал (*interquartile range*).

Саркоидоз диагностировался в соответствии с критериями на основе клинико-рентгенологических

и лабораторных изменений. Критерии диагностики соответствовали консенсусу Всемирной ассоциации саркоидоза и других гранулематозных заболеваний (1999) и национальным клиническим рекомендациям [19].

Критерием исключения из исследования являлось наличие артериальной гипертензии у пациентов с саркоидозом.

В качестве материала для исследования использовались образцы цельной венозной крови.

Исследование выполнено с соблюдением этических норм согласно критериям Всемирной ассоциации медицинских редакторов (*The World Association of Medical Editors* – WAME) и одобрено локальным этическим комитетом Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Республики Карелия «Республиканская больница имени В.А.Баранова» (Петрозаводск) (Протокол № 96 от 11.07.17).

До включения в исследование у всех пациентов получено письменное добровольное информированное согласие.

ДНК из лейкоцитов периферической крови выделялась с помощью набора для выделения геномной ДНК *Analytik Jena* (Германия). Полимеразная цепная реакция (ПЦР) осуществлялась при помощи прибора *Maxygene* (США). Сиквенс используемых праймеров (Евроген, Россия) указан в работе [20]. ПЦР с анализом полиморфизма длин рестрикционных фрагментов применялись для генотипирования по I/D-полиморфному локусу (rs4646994) гена *АПФ*.

Для разделения ПЦР-продуктов использовался 2%-ный агарозный гель, окрашенный 1%-ным раствором бромистого этидия. Визуализировались ПЦР-фрагменты в проходящем ультрафиолетовом свете.

Для статистического анализа результатов исследования использовался пакет программ *StatGraphics 2.1*. Для определения достоверности различий частот аллелей и генотипов у пациентов исследуемых групп применялся критерий  $\chi^2$ . Различия считались достоверными при  $p < 0,05$ . Исследования выполнены при помощи научного оборудования Центра коллективного пользования Института биологии – обособлен-

ного подразделения Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр «Карельский научный центр Российской академии наук».

## Результаты

Данные по исследованию инсерционно-делеционного полиморфизма гена *АПФ* представлены в таблице.

Тест на соответствие распределения генотипов I/D-полиморфного маркера гена *АПФ* равновесию Харди–Вайнберга проведен у здоровых доноров (контрольная группа) и в группе больных саркоидозом легких. Установлено, что в группе здоровых доноров распределение частот генотипов I/D-полиморфизма гена *АПФ* соответствовало ожидаемому согласно закону Харди–Вайнберга ( $\chi^2 = 1,02$ ;  $df = 2$ ;  $p = 0,600$ ). В группе больных саркоидозом легких отклонение частот генотипов инсерционно-делеционного полиморфизма гена *АПФ* от равновесия Харди–Вайнберга также не выявлено ( $\chi^2 = 1,84$ ;  $df = 2$ ;  $p = 0,398$ ).

По результатам сравнительного анализа статистически значимых различий в распределении частот аллелей и генотипов I/D-полиморфного маркера гена *АПФ* в исследуемых группах ( $p > 0,05$ ) не выявлено (см. таблицу). У пациентов исследуемых групп установлена практически одинаковая встречаемость аллелей и генотипов по указанному полиморфному маркеру гена *АПФ*. Так, доля гомозигот по D-аллелю у больных саркоидозом легких и лиц контрольной группы составила 18,8 и 17,7 % соответственно.

## Обсуждение

В настоящее время установлена важная роль *АПФ* в патогенезе многих заболеваний, в т. ч. саркоидоза. *АПФ* является ключевым ферментом, ответственным за образование ангиотензина II (вазоконстриктор) и разрушение брадикинина (вазодилатор), поэтому играет ключевую роль в регуляции тонуса сосудов и артериального давления [21]. Образующий в ходе

Таблица  
Распределение частот аллелей и генотипов I/D-полиморфизма гена *АПФ* у больных саркоидозом легких и лиц контрольной группы

Table  
Frequency distribution of alleles and genotypes of I/D polymorphism of the ACE gene in the control group and the group of patients with pulmonary sarcoidosis

| Показатель |    | Контрольная группа (n = 130) | Больные саркоидозом легких (n = 112) | Критерий $\chi^2$ | p      |
|------------|----|------------------------------|--------------------------------------|-------------------|--------|
| Аллели     | I  | 144 (0,554)                  | 119 (0,531)                          | 0,619 (df = 1)    | > 0,05 |
|            | D  | 116 (0,446)                  | 105 (0,469)                          |                   |        |
| Генотипы   | II | 37 (0,285)                   | 28 (0,250)                           | 0,369 (df = 2)    | > 0,05 |
|            | ID | 70 (0,538)                   | 63 (0,562)                           |                   |        |
|            | DD | 23 (0,177)                   | 21 (0,188)                           |                   |        |

Примечание: данные представлены в виде абсолютных значений (относительная частота).

Note: Data are presented as absolute values (relative frequency).

метаболизма ангиотензин II является также провоспалительным медиатором, который стимулирует иммунный ответ [12]. В результате наблюдается активация клеток иммунной системы (моноциты, макрофаги, эпителиальные клетки), которые играют важную роль в процессе формирования гранулемы при саркоидозе. По данным литературы установлена корреляция между количеством саркоидных гранул и уровнем АПФ в сыворотке крови. Высокий уровень АПФ отмечен у 60 % больных саркоидозом [22]. Значимое влияние на уровень и активность этого фермента могут оказывать I/D-полиморфные варианты гена АПФ [23]. Так, по результатам метаанализа установлена связь между риском развития саркоидоза и носительством D-аллеля I/D-полиморфного маркера гена АПФ (ОШ — 1,206; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) — 1,049–1,386;  $p = 0,009$ ) [18].

Ассоциация носительства аллельных вариаций по I/D-полиморфному маркеру гена АПФ с риском развития саркоидоза легких у этнически русских больных, проживающих в Республике Карелия, не установлена. Встречаемость аллелей и генотипов исследуемого полиморфизма (rs4646994) гена АПФ среди населения Карелии была аналогичной таковой в популяции стран Западной Европы [18]. Отсутствие ассоциации исследуемого полиморфного маркера, возможно, связано с малочисленностью выборки.

Следует отметить, что результаты по наличию или отсутствию связи между носительством аллельных вариаций по I/D-полиморфному маркеру гена АПФ и риском развития саркоидоза зависят от этнической принадлежности пациентов исследуемых групп. Так, по данным метаанализа показано, что у носителей DD-генотипа I/D-полиморфного локуса гена АПФ риск развития саркоидоза выше среди представителей кавказской популяции (отношение шансов (*odds ratio* — OR) — 1,16; 95%-ный ДИ — 1,01–1,36;  $I_2 = 24\%$ ) по сравнению с таковым у жителей Восточной Азии (OR — 1,37; 95%-ный ДИ — 0,94–1,99;  $I_2 = 78\%$ ) [24]. Полученные результаты согласуются с таковыми, обнаруженными в литературных источниках, по данным которых проанализировано распределение частот аллелей и генотипов инсерционно-делеционного полиморфизма гена АПФ в группах здоровых людей и больных саркоидозом европейских популяций. По результатам анализа связь между наличием в генотипе D-аллеля и саркоидозом не выявлена (OR — 1,103; 95%-ный ДИ — 0,979–1,243;  $p = 0,107$ ) [18].

## Заключение

Таким образом, по результатам проведенного исследования связь I/D-полиморфизма гена АПФ с риском развития саркоидоза легких у этнически русских больных, проживающих в Республике Карелия, не установлена.

## Литература

- Мухин Н.А., ред. Саркоидоз. Клинические рекомендации. М.: ИМА-ПРЕСС; 2009.
- Judson M.A. The clinical features of sarcoidosis: a comprehensive review. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2015; 49 (1): 63–78. DOI: 10.1007/s12016-014-8450-y.
- Министерство здравоохранения Российской Федерации. Саркоидоз: клинические рекомендации. Доступно на: [https://spulmo.ru/download/2020\\_klin\\_rek\\_sarkoidoz\\_final.pdf](https://spulmo.ru/download/2020_klin_rek_sarkoidoz_final.pdf)
- Визель А.А., Визель И.Ю., Амиров Н.Б. Эпидемиология саркоидоза в Российской Федерации. *Вестник современной клинической медицины.* 2017; 10 (5): 66–73. DOI: 10.20969/VSKM.2017.10(5).66-73.
- Чучалин А.Г., Визель А.А., Илькович М.М. и др. Диагностика и лечение саркоидоза. Резюме федеральных согласительных клинических рекомендаций. Часть I. Классификация, этиопатогенез, клиника. *Вестник современной клинической медицины.* 2014; 7 (4): 62–70. 10.20969/vskm.2014.7(4).62-70.
- Тихонович Э.Л., Везикова Н.Н., Маркелова О.А., Мальшева И.Е. Эпидемиология, особенности клиники, диагностики и лечения саркоидоза в Карелии. *Ученые записки Петрозаводского государственного университета.* 2015; 151 (6): 67–71. Доступно на: <https://uchzap.petrus.ru/files/n151.pdf>
- Mortaz E., Adcock I.M., Abedini A. et al. The role of pattern recognition receptors in lung sarcoidosis. *Eur. J. Pharmacol.* 2017; 808: 44–48. DOI: 10.1016/j.ejphar.2017.01.020.
- Rivera N.V., Ronninger M., Shchetynsky K. et al. High-density genetic mapping Identifies new Susceptibility variants in sarcoidosis phenotypes and shows genomic-driven phenotypic differences. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2016; 193 (9): 1008–1022. DOI: 10.1164/rccm.201507-1372OC.
- Terwiel M., van Moorsel C.H.M. Clinical epidemiology of familial sarcoidosis: a systematic literature review. *Respir. Med.* 2019; 149: 36–41. DOI: 10.1016/j.rmed.2018.11.022.
- Карабаева А.Ж. Альдостерон, сердечно-сосудистая система и почки. *Нефрология.* 2006; 10 (1): 25–34. DOI: 10.24884/1561-6274-2006-10-1-25-34.
- Шалыгин Л.Д. Современные представления о механизмах регуляции артериального давления. *Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И.Пирогова.* 2015; 10 (2): 109–116. Доступно на: <https://readera.org/sovremennye-predstavleniya-o-mehanizmah-reguljacii-arterialnogo-davlenija-140188411>
- Chang Y., Wei W. Angiotensin II in inflammation, immunity and rheumatoid arthritis. *Clin. Exp. Immunol.* 2015; 179 (2): 137–145. DOI: 10.1111/cei.12467.
- Sari G., Kurt E., Saydam F. et al. Association between I/D polymorphism in the ACE gene and sarcoidosis in Turkish patients. *Cytotechnology.* 2015; 67 (6): 1067–1072. DOI: 10.1007/s10616-014-9747-7.
- Baudin B. [Angiotensin I-converting enzyme (ACE) for sarcoidosis diagnosis]. *Pathol. Biol. (Paris).* 2005; 53 (3): 183–188. DOI: 10.1016/j.patbio.2004.09.003 (in French).
- Oktem F., Sirin A., Bilge I. et al. ACE I/D gene polymorphism in primary FSGS and steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Pediatr. Nephrol.* 2004; 19 (4): 384–389. DOI: 10.1007/s00467-003-1398-4.
- Miller J.A., Scholey J.W. The impact of rennin-angiotensin system polymorphisms on physiological and pathophysiological processes in humans. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2004; 13 (1): 101–106. DOI: 10.1097/00041552-200401000-00014.
- Rigat B., Hubert C., Alhenc-Gelas F. et al. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J. Clin. Invest.* 1990; 86 (4): 1343–1346. DOI: 10.1172/jci.114844.
- Song G.G., Kim J.H., Lee Y.H. Associations between the angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism and susceptibility to sarcoidosis: a meta-analysis. *J. Renin. Angiotensin. Aldosterone Syst.* 2015; 16 (1): 219–226. DOI: 10.1177/1470320313489059.
- Bickett A.N., Lower E.E., Baughman R.P. Sarcoidosis diagnostic score: a systematic evaluation to enhance the diagnosis of sarcoidosis. *Chest.* 2018; 154 (5): 1052–1060. DOI: 10.1016/j.chest.2018.05.003.
- Rigat B., Hubert C., Corvol P., Soubrier F. PCR detection of the insertion/deletion polymorphism of the human angiotensin converting enzyme gene (DCP1) (dipeptidyl carboxypeptidase 1). *Nucleic Acids Res.* 1992; 20 (6): 1433. 10.1093/nar/20.6.1433-a.
- Te Riet L., van Esch J.H., Roks A.J. et al. Hypertension: renin-angiotensin-aldosterone system alterations. *Circ. Res.* 2015; 116 (6): 960–975. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.303587.

22. McGrath D.S., Foley P.J., Petrek M. et al. Ace gene I/D polymorphism and sarcoidosis pulmonary disease severity. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164 (2): 197–201. DOI: 10.1164/ajrccm.164.2.2011009.
23. Alía P., Mañá J., Capdevila O. et al. Association between ACE gene I/D polymorphism and clinical presentation and prognosis of sarcoidosis. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 2005; 65 (8): 691–697. DOI: 10.1080/00365510500354128.
24. Yang H., Mo T., Nie W., Li B. Angiotensin converting enzyme I/D polymorphism and sarcoidosis risk. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2016; 32 (4): 284–288.

Поступила: 08.03.21  
Принята к печати: 24.08.21

## References

1. Mukhin N.A., ed. [Sarcoidosis. Clinical guidelines]. Moscow: IMA-PRESS; 2009 (in Russian).
2. Judson M.A. The clinical features of sarcoidosis: a comprehensive review. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2015; 49 (1): 63–78. DOI: 10.1007/s12016-014-8450-y.
3. Ministry of Health of the Russian Federation. [Sarcoidosis: Clinical guidelines]. Available at: [https://spulmo.ru/download/2020\\_klin\\_rek\\_sarkoidoz\\_final.pdf](https://spulmo.ru/download/2020_klin_rek_sarkoidoz_final.pdf) (in Russian).
4. Vizel' A.A., Vizel' I.Yu., Amirov N.B. [Epidemiology of sarcoidosis in the Russian Federation.]. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny.* 2017; 10 (5): 66–73. DOI: 10.20969/VSKM.2017.10(5).66-73 (in Russian).
5. Chuchalin A.G., Vizel' A.A., Il'kovich M.M. et al. [Diagnosis and treatment of sarcoidosis. Summary of federal conciliative clinical recommendations. Part I. Classification, etiopathogenesis, clinic]. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny.* 2014; 7 (4): 62–70. DOI: 10.20969/vskm.2014.7(4).62-70 (in Russian).
6. Tikhonovich E.L., Vezikova N.N., Markelova O.A., Malysheva I.E. [Epidemiology, clinical features, diagnosis and treatment of sarcoidosis in Karelia]. *Uchenye zapiski Petrozavodskogo gosudarstvennogo universiteta.* 2015; 151 (6): 67–71. Available at: <https://uchzap.petsu.ru/files/n151.pdf> (in Russian).
7. Mortaz E., Adcock I.M., Abedini A. et al. The role of pattern recognition receptors in lung sarcoidosis. *Eur. J. Pharmacol.* 2017; 808: 44–48. DOI: 10.1016/j.ejphar.2017.01.020.
8. Rivera N.V., Ronninger M., Shchetynsky K. et al. High-density genetic mapping Identifies new Susceptibility variants in sarcoidosis phenotypes and shows genomic-driven phenotypic differences. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2016; 193 (9): 1008–1022. DOI: 10.1164/rccm.201507-1372OC.
9. Terwiel M., van Moorsel C.H.M. Clinical epidemiology of familial sarcoidosis: a systematic literature review. *Respir. Med.* 2019; 149: 36–41. DOI: 10.1016/j.rmed.2018.11.022.
10. Karabaeva A.Zh. [Aldosterone, cardiovascular system and kidneys]. *Nefrologiya.* 2006; 10 (1): 25–34. DOI: 10.24884/1561-6274-2006-10-1-25-34 (in Russian).
11. Shalygin L.D. [Modern views on the mechanisms of blood pressure regulation]. *Vestnik Natsional'nogo mediko-khirurgicheskoy tsentra im. N.I. Pirogova.* 2015; 10 (2): 109–116. Available at: <https://readera.org/sovremennye-predstavleniya-o-mehanizmah-reguljacii-arterialno-go-davleniya-140188411> (in Russian).
12. Chang Y., Wei W. Angiotensin II in inflammation, immunity and rheumatoid arthritis. *Clin. Exp. Immunol.* 2015; 179 (2): 137–145. DOI: 10.1111/cei.12467.
13. Sari G., Kurt E., Saydam F. et al. Association between I/D polymorphism in the ACE gene and sarcoidosis in Turkish patients. *Cytotechnology.* 2015; 67 (6): 1067–1072. DOI: 10.1007/s10616-014-9747-7.
14. Baudin B. [Angiotensin I-converting enzyme (ACE) for sarcoidosis diagnosis]. *Pathol. Biol. (Paris).* 2005; 53 (3): 183–188. DOI: 10.1016/j.patbio.2004.09.003 (in French).
15. Oktem F., Sirin A., Bilge I. et al. ACE I/D gene polymorphism in primary FSGS and steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Pediatr. Nephrol.* 2004; 19 (4): 384–389. DOI: 10.1007/s00467-003-1398-4.
16. Miller J.A., Scholey J.W. The impact of rennin-angiotensin system polymorphisms on physiological and pathophysiological processes in humans. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2004; 13 (1): 101–106. DOI: 10.1097/00041552-200401000-00014.
17. Rigat B., Hubert C., Alhenc-Gelas F. et al. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J. Clin. Invest.* 1990; 86 (4): 1343–1346. DOI: 10.1172/jci114844.
18. Song G.G., Kim J.H., Lee Y.H. Associations between the angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism and susceptibility to sarcoidosis: a meta-analysis. *J. Renin. Angiotensin. Aldosterone Syst.* 2015; 16 (1): 219–226. DOI: 10.1177/1470320313489059.
19. Bickett A.N., Lower E.E., Baughman R.P. Sarcoidosis diagnostic score: a systematic evaluation to enhance the diagnosis of sarcoidosis. *Chest.* 2018; 154 (5): 1052–1060. DOI: 10.1016/j.chest.2018.05.003.
20. Rigat B., Hubert C., Corvol P., Soubrier F. PCR detection of the insertion/deletion polymorphism of the human angiotensin converting enzyme gene (DCP1) (dipeptidyl carboxypeptidase 1). *Nucleic Acids Res.* 1992; 20 (6): 1433. DOI: 10.1093/nar/20.6.1433-a.
21. Te Riet L., van Esch J.H., Roks A.J. et al. Hypertension: renin-angiotensin-aldosterone system alterations. *Circ. Res.* 2015; 116 (6): 960–975. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.303587.
22. McGrath D.S., Foley P.J., Petrek M. et al. Ace gene I/D polymorphism and sarcoidosis pulmonary disease severity. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164 (2): 197–201. DOI: 10.1164/ajrccm.164.2.2011009.
23. Alía P., Mañá J., Capdevila O. et al. Association between ACE gene I/D polymorphism and clinical presentation and prognosis of sarcoidosis. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 2005; 65 (8): 691–697. DOI: 10.1080/00365510500354128.
24. Yang H., Mo T., Nie W., Li B. Angiotensin converting enzyme I/D polymorphism and sarcoidosis risk. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2016; 32 (4): 284–288.

Received: March 08, 2021

Accepted for publication: August 24, 2021

## Информация об авторах / Author Information

**Мальшева Ирина Евгеньевна** — к. б. н., старший научный сотрудник лаборатории генетики Института биологии — обособленного подразделения Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр «Карельский научный центр Российской академии наук»; тел.: (8142) 57-31-07; e-mail: i.e.malysheva@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3583-0218>)

**Irina E. Malysheva**, Candidate of Biology, Senior Researcher, Laboratory of Genetics, Institute of Biology — a separate subdivision of the Federal State Budgetary Scientific Institution “Federal Research Center” Karelian Research Center of the Russian Academy of Sciences, tel.: (8142) 57-31-07; e-mail: i.e.malysheva@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3583-0218>)

**Топчиева Людмила Владимировна** — к. б. н., ведущий научный сотрудник лаборатории генетики Института биологии — обособленного подразделения Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр «Карельский научный центр

Российской академии наук»; тел.: (8142) 57-31-07; e-mail: topchieva67@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8697-2086>)

**Ludmila V. Topchieva**, Candidate of Biology, Leading Researcher, Laboratory of Genetics, Institute of Biology — a separate subdivision of the Federal State Budgetary Scientific Institution “Federal Research Center” Karelian Research Center of the Russian Academy of Sciences, tel.: (8142) 57-31-07; e-mail: topchieva67@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8697-2086>)

**Тихонович Элла Леонидовна** — к. м. н., заведующая отделением Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Республики Карелия «Республиканская больница имени В.А. Баранова»; тел.: (8142) 76-39-10; e-mail: tikhonovich.ella@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5416-9536>)

**Ella L. Tikhonovich**, Candidate of Medicine, Head of Department, State Budgetary Healthcare Institution of the Republic of Karelia “Republican hospital named after V.A. Baranov”; tel.: (8142) 76-39-10; e-mail: tikhonovich.ella@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5416-9536>)

#### Участие авторов

**Мальшева И.Е.** — сбор данных, подготовка рукописи, разработка дизайна и методологии, руководство проведением исследования, рецензирование и утверждение финальной версии рукописи (40 %)

**Топчиева Л.В.** — применение статистических методов анализа, подготовка рукописи (30 %)

**Тихонович Э.Л.** — сбор данных, подготовка рукописи (30 %)

Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

#### Authors Contribution

**Malysheva I.E.** — data collection, development of design and methodology, preparation of the manuscript, oversight and leadership over the study, critical review and approval of the final version of the publication (40%)

**Topchieva L.V.** — statistical analysis, preparation of the manuscript (30%)

**Tikhonovich E.L.** — data collection, preparation of the manuscript (30%)

All authors made a significant contribution to the search and analytical work and preparation of the article, read and approved the final version before publication.



И.Н.Крамской (1881). Портрет Сергея Петровича Боткина  
Государственная Третьяковская галерея (Москва)

Сергей Петрович Боткин (1832–1889) — уникальная личность в истории отечественной медицины. С его именем связаны зарождение и формирование первой в России научной терапевтической школы.

С.П.Боткин родился в Москве в богатой купеческой семье. Он был 11-м из 25 детей, рожденных от двух браков у купца первой гильдии фабриканта Петра Кононовича Боткина. Воспитанием Сергея, как и остальных младших детей, занимался старший брат — Василий Петрович — не только успешный купец, но и видный общественный деятель, активный член кружка русских мыслителей и литераторов начала 40-х годов XIX века, в который входили В.Г.Белинский, Т.Н.Грановский, А.И.Герцен, Н.П.Огарев. Дом Боткиных, где проходили собрания кружка московских «западников», в ту пору являлся одним из культурных центров Москвы; тем самым на формирование личности Сергея Петровича с раннего детства оказывал влияние научный и литературный мир Московского университета.

В 1850 г. С.П.Боткин поступил на медицинский факультет Московского университета. Здесь на формирование будущего врача и ученого наибольшее влияние оказали профессор А.И.Полунин, И.В.Варвинский, Ф.И.Иноземцев и И.Т.Глебов (позднее — вице-президент Императорской медико-хирургической академии), а дружбу со своим однокурсником И.М.Сеченовым Сергей Петрович пронес через всю жизнь.

По окончании университета (1855) С.П.Боткин принял участие в Крымской войне, работая ординатором Бахчисарайского лазарета Великой княгини Елены Павловны под руководством Н.И.Пирогова.

В феврале 1856 г. с целью продолжить свое образование Боткин выехал в Европу, где пробыл почти 4 года, получив обширную подготовку по различным дисциплинам, — в клинике профессора Г.Хирша (Кенигсберг), институте патологии у Р.Вирхова (Вюрцбург, Берлин), лаборатории Гоппе-Зейлера, клинике знаменитого терапевта Л.Траубе, у невропатолога Ромберга, сифилидолога Береншпрунга (Берлин), физиолога К.Людвига и клинициста И.Оппольцера (Вена), в лаборатории физиолога-экспериментатора К.Бернара, клиниках Бартеза, Бюшу, Трюссо (Париж) и др.

В 1858 г. вышла в свет первая научная работа С.П.Боткина «Образование застоя в кровеносных сосудах брыжейки лягушки от действия средних солей». В конце 1859 г. Сергей Петрович получил приглашение в клинику терапии Императорской Медико-хирургической академии и 10 августа 1860 г. вернулся в Санкт-Петербург. Здесь 17 сентября того же года С.П.Боткин блестяще защитил докторскую диссертацию, а 12 октября получил должность адъюнкт-профессора кафедры академической терапевтической клиники Императорской медико-хирургической академии, которая до последнего дня жизни стала основным местом его работы.

В стремлении сделать клинику современным лечебным и научным учреждением С.П.Боткин внедрил в повседневную практику физические и химические методы исследований, организовав первую в России и одну из первых в Европе клинических лабораторий. Здесь Сергею Петровичу пришлось поначалу все делать своими руками, поскольку подготовленных лаборантов не было.

С.П.Боткину потребовался всего 1 год работы, чтобы рекомендовать себя зрелым клиницистом и педагогом, и 19 ноября 1861 г. он был утвержден на должность ординарного профессора академической терапевтической клиники. Двадцатидевятилетний профессор с воодушевлением принялся за перестройку системы диагностики, лечения больных и преподавания терапии студентам и врачам. Клиника стала главным средоточием его забот, вторым домом, где Сергей Петрович самоотверженно трудился, воплощая свои замыслы, именно здесь была основана его научная школа.

Больше всего С.П.Боткин любил преподавательское дело; в чтении лекций он видел не простое исполнение своего долга — для него они составляли живую, неоценимую потребность натуры делиться собственными обширными знаниями и прививать молодым формирующимся умам ту же веру в медицину как точную науку, которая воодушевляла его самого.

Сергей Петрович был прирожденным педагогом, он стремился показывать врачам и студентам разнообразные проявления одних и тех же заболеваний. Лекции Боткина пользовались исключительной популярностью — аудитория, рассчитанная на 500 человек, всегда была переполнена.

Окончание см. на 3-й стр. обложки

# Опыт работы с больными нетуберкулезными микобактериозами

Е.И.Шмелев, А.С.Зайцева, Н.Н.Макарьянц, М.Н. Ковалевская, А.П.Саргсян ✉

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

## Резюме

Данные по заболеваемости и распространенности нетуберкулезных микобактериозов (НТМБ) регистрируются во многих странах, однако эти показатели различны. Данные официальной статистики о распространенности и заболеваемости НТМБ в Российской Федерации в настоящее время отсутствуют. Нормативная и клиничко-экспертная база по НТМБ пока не разработана. **Целью** данной статьи явилась демонстрация опыта Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» (ФГБНУ «ЦНИИТ») по работе с больными НТМБ в течение последних 7 лет. **Материалы и методы.** Обследованы пациенты ( $n = 190$ ) с подтвержденным диагнозом НТМБ, получавшие лечение в ФГБНУ «ЦНИИТ» в 2011–2018 гг. Все пациенты до установления диагноза НТМБ длительно наблюдались у различных специалистов (пульмонолог, врач общей практики) по поводу различных хронических заболеваний органов дыхания. НТМБ из диагностического материала выделялся культуральным методом. Материал подвергался культивированию на жидкой среде в автоматизированной системе BACTEC MGIT 960 и плотной среде Левенштейна–Йенсена до получения роста культуры. Видовая принадлежность НТМБ устанавливалась с использованием ДНК-стрипов Hain Lifescience (Германия) GenoType® *Mycobacterium* CM. **Результаты.** На учете у фтизиатра по поводу различных клинических форм туберкулеза легких (диссеминированный, фиброзно-кавернозный, очаговый) состояли > 50 % пациентов. В 85,6 % случаев в мокроте не обнаруживались ДНК МБТ, кожные пробы с антигеном туберкулезным рекомбинантным (Диаскинтест®) были отрицательны. Тем не менее наличие изменений в легких, выявленных по данным компьютерной томографии органов грудной клетки, и даже однократное выявление кислотоустойчивых микроорганизмов без типирования, приводили к ошибочной диагностике туберкулеза. У 6,8 % больных определялось сочетание туберкулеза легких и НТМБ. Среди хронических неспецифических заболеваний легких наиболее часто встречались бронхоэктатическая болезнь и хроническая обструктивная болезнь легких. В 66,7 % случаев у пациентов встречались центрилобулярные очаги, характеризующиеся не только вовлечением стенки бронхов, но и сосудов легких. У 118 из 190 больных определена устойчивость к большому спектру антибактериальных препаратов. При длительном применении химиопрепаратов выявлен большой спектр лекарственной непереносимости. Преодоление побочных эффектов устранялось различными способами — от замены препарата (в рамках чувствительности) и временной отмены до прекращения приема препарата. **Заключение.** Данная работа отражает многолетний опыт работы коллектива ФГБНУ «ЦНИИТ» с больными НТМБ, что может быть использовано в создании национальных рекомендаций по НТМБ.

**Ключевые слова:** нетуберкулезные микобактерии, диагностика, лечение, побочные эффекты.

**Конфликт интересов.** Конфликт интересов авторами не заявлен.

**Финансирование.** Статья выполнена при проведении плановой темы научно-исследовательской работы «Совершенствование методов лечения гранулематозных, интерстициальных и неспецифических заболеваний легких». Уникальный номер 0515-2019-0014. РК АААА-А16-116032560102-9.

**Этическая экспертиза.** Исследование выполнено с соблюдением этических норм в соответствии с Хельсинкской декларацией и одобрено локальным этическим комитетом Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» (Протокол № 1 / 1 от 27.01.22).

**Добровольное информированное согласие** не оформлялось (исследование ретроспективное).

Для цитирования: Шмелев Е.И., Зайцева А.С., Макарьянц Н.Н., Ковалевская М.Н., Саргсян А.П. Опыт работы с больными нетуберкулезными микобактериозами. *Пульмонология*. 2022; 32 (1): 95–102. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-1-95-102

## Patients with non-tuberculous mycobacteriosis in clinical practice

Evgeny I. Shmelev, Anna S. Zaitseva, Natalya N. Makaryants, Marina N. Kovalevskaya, Anna P. Sargsyan ✉

Federal State Scientific Institution “Central Research Institute of Tuberculosis”: Yauzskaya alleya 2, Moscow, 107564, Russia

## Abstract

Incidence and prevalence of non-tuberculous mycobacteriosis (NTM) are recorded in many countries, but the rates vary. There are no official statistics on the prevalence and incidence of NTMs in the Russian Federation at the moment. The regulatory and expert clinical database for NTMs has not yet been developed. **The aim** of the article is to share the experience of the Federal State Scientific Institution “Central Research Institute of Tuberculosis” (FSSI “CRIT”) in working with patients with NTMB over the past 7 years. **Methods.** The study included 190 patients with a confirmed diagnosis of NTMB who were treated at the FSSI “CRIT” in 2011 – 2018. Before the diagnosis of NTMB, all patients were followed for a long time by various specialists (pulmonologists, general practitioners) for various chronic respiratory diseases. NTMs were isolated from the diagnostic material by the culture method. The material was inoculated into a liquid medium in an automated BACTEC MGIT 960 system and into Levenshtein – Jensen dense medium until the culture growth was obtained. The HTM species was determined using DNA strips GenoType® *Mycobacterium* CM by Hain Lifescience (Germany). **Results.** More than half of the examined patients were registered with a phthisiatrician for various clinical forms of pulmonary tuberculosis (disseminated, fibro-cavernous, focal). In 85.6% of cases, no MBT DNA was found in the sputum and skin tests with recombinant tuberculosis antigen (Diaskintest®) were negative. Nevertheless, the changes in the lungs detected on the chest CT

and even a single detection of acid-fast microorganisms (AFB) without typing led to an erroneous diagnosis of tuberculosis. In some patients (6.8%), a combination of pulmonary tuberculosis and NTMB was diagnosed. Bronchiectasis and COPD were the most common chronic nonspecific lung diseases. 66.7% of the patients had centrilobular foci characterized by the involvement of not only the bronchial wall but also the pulmonary vessels. NTMB resistance to a wide range of antibacterial drugs was determined in 118 patients (out of 190). The prolonged use of chemotherapy drugs revealed a wide range of drug intolerance. Side effects were handled in various ways: drug replacement (with consideration to the sensitivity), temporary withdrawal, and drug discontinuation. **Conclusion.** This work reflects the long-term experience of the FSSI "CRIT" staff with patients with NTMs, which can be used in creating national recommendations on NTMs.

**Key words:** Non-tuberculous mycobacteria, diagnosis, treatment, side effects.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interest.

**Funding.** The article was part of the planned research topic "Improvement of methods of treatment of granulomatous, interstitial, and nonspecific lung diseases". Unique identifier 0515-2019-0014. PK AAAA-A16-116032560102-9.

**Ethical review.** The clinical trial was carried out in accordance with the ethical standards in accordance with the criteria of Helsinki Declaration and approved by the local ethics committee of Federal State Scientific Institution "Central Research Institute of Tuberculosis" (Protocol No.1/1, January 27, 2022).

**Voluntary informed consent** was not issued (retrospective study).

For citation: Shmelev E.I., Zaitseva A.S., Makaryants N.N., Kovalevskaya M.N., Sargsyan A.P. Patients with non-tuberculous mycobacteriosis in clinical practice. *Pul'monologiya*. 2022; 32 (1): 95–102 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-1-95-102

Нетуберкулезные микобактериозы (НТМБ) — это заболевания, вызываемые нетуберкулезными микобактериями с формированием в пораженных органах и тканях гранулематозного воспаления. Первое сообщение о болезнях, вызванных атипичными (нетуберкулезными) микобактериями, опубликовано в работе A. Timpe и E.H. Runyon (1954) [1]. НТМБ широко распространены в окружающей среде и при сниженной иммунологической реактивности человека могут вызывать тяжелые заболевания, что указывает на большую значимость НТМБ как инфекционного агента\* [2].

Данные по заболеваемости и распространенности НТМБ регистрируются во многих странах, однако эти показатели различны. Так, данные официальной статистики о распространенности и заболеваемости НТМБ в Российской Федерации в настоящее время отсутствуют, а нормативная и клинико-экспертная базы по НТМБ пока не разработаны.

Лица с предрасположенностью к развитию НТМБ условно подразделяются в группы риска [3, 4], каждую из которых составляют пациенты, у которых отмечены:

- туберкулез легких и остаточные явления после излечения;
- синдром приобретенного иммунодефицита и другие иммунодефициты;
- перенесенные трансплантации внутренних органов;
- термические травмы;
- пневмокониозы;
- хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ);
- бронхиальная астма;
- муковисцидоз;
- бронхоэктазии;
- саркоидоз легких;
- легочный фиброз различной природы;
- гемобластоз;
- пожилой возраст;
- получение длительной иммуносупрессивной или глюкокортикостероидной терапии.

Основным морфологическим проявлением НТМБ является воспалительная реакция продуктивного типа

с формированием эпителиоидных гигантоклеточных гранулем. Тканевая реакция при микобактериальной инфекции может быть разнообразной — от формирования классической казеифицирующей гранулемы до проявлений, напоминающих гистиоцитоз. Тип воспаления определяется видом НТМБ, фазой развития заболевания и иммунной реактивности больного [5, 6].

Клиническая картина НТМБ неспецифична и в большей мере определяется заболеванием, к которому присоединился микобактериоз. Общепринятыми в мировом сообществе являются критерии диагностики микобактериозов, основанные на клинических и микробиологических признаках [7].

Целью данного исследования является демонстрация опыта Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» (ФГБНУ «ЦНИИТ») по работе с больными НТМБ в течение последних 7 лет.

## Материалы и методы

Обследованы пациенты ( $n = 190$ : 105 (61,1 %) женщин, 85 (38,8 %) мужчин; средний возраст —  $51,2 \pm 15,3$  года) с подтвержденным диагнозом НТМБ, получавшие лечение в ФГБНУ «ЦНИИТ» в 2011–2018 гг. Больные старше 50 лет составили  $\frac{1}{3}$  всех обследованных, 8 пациентов были старше 70 лет. До установления диагноза НТМБ все пациенты длительно наблюдались у различных специалистов (пульмонолог, врач общей практики) по поводу различных хронических заболеваний органов дыхания. Заболевания, по поводу которых пациенты наблюдались до обращения в ФГБНУ «ЦНИИТ», представлены в табл. 1.

Средняя длительность заболевания до установления диагноза НТМБ составила  $2,3 \pm 2,3$  года, из них 3 пациента наблюдались  $> 10$  лет. Впервые за медицинской помощью в ФГБНУ «ЦНИИТ» в связи с выявленными изменениями в легких при плановом рентгенологическом обследовании обратились 11 человек, остальные больные длительно наблюдались

\* Оттен Т.Ф. Особенности бактериологической диагностики и этиотропной терапии микобактериозов легких: Дисс. д-ра мед. наук. СПб; 1994.

**Таблица 1**  
**Спектр респираторных заболеваний,**  
**по поводу которых пациенты (n = 190) наблюдались**  
**до обследования в Федеральном государственном**  
**бюджетном научном учреждении**  
**«Центральный научно-исследовательский**  
**институт туберкулеза»; n (%)**

**Table 1**  
**Spectrum of respiratory diseases for which the patients**  
**(n = 190) were treated before the examination**  
**at the Federal State Scientific Institution "Central Research**  
**Institute of Tuberculosis"; n (%)**

| Респираторные болезни               | Число больных, n (%) |
|-------------------------------------|----------------------|
| Туберкулез органов дыхания          | 105 (55,3)           |
| Бронхоэктатическая болезнь          | 40 (24,4)            |
| ХОБЛ                                | 22 (17,8)            |
| Хронический бронхит                 | 11 (8,9)             |
| Интерстициальные заболевания легких | 9 (8,9)              |
| Бронхиальная астма                  | 3 (6,7)              |

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

в различных медицинских учреждениях по поводу хронических заболеваний легких. У 105 пациентов установлен диагноз туберкулез легких и проводилась соответствующая противотуберкулезная терапия.

Диагностический материал выделялся из мокроты (3-кратное культуральное исследование), либо бронхоальвеолярного смыва, либо из биоптата легочной ткани. Метод получения диагностического материала определялся состоянием больных – наличие или отсутствие мокроты, возможности бронхологического исследования. В 22,2 % случаев для получения диагностического материала потребовалась хирургическая биопсия. НТМБ из диагностического материала выделялся культуральным методом. Материал подвергался культивированию на жидкой среде в автоматизированной системе *BACTEC MGIT 960* и плотной среде Левенштейна–Йенсена до получения роста культуры. Видовая принадлежность НТМБ устанавливалась с использованием ДНК-стрипов *Hain Lifescience* (Германия) *GenoType® Mycobacterium CM*. Результаты исследования подвергались статистической обработке.

## Результаты

Все больные до выявления НТМБ длительно наблюдались у врачей разных специальностей по поводу ХОБЛ, хронического бронхита, бронхоэктазий и других хронических болезней респираторной системы. На учете у фтизиатра в связи с ошибочной гипердиагностикой различных клинических форм туберкулеза легких (диссеминированный, фиброзно-кавернозный, очаговый) состояли 65,6 % пациентов. Все они получали противотуберкулезную терапию в различных режимах. При этом ДНК МБТ у них не обнаружены, кожные пробы с антигеном туберкулезным рекомбинантным (Диаскинтест®) были отрицательны. Однако наличие изменений в легких, выявленных по данным

компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки (ОГК), и даже однократное выявление кислотоустойчивых микроорганизмов без типирования приводили к ошибочной диагностике туберкулеза.

У 6,8 % больных определялось сочетание туберкулеза легких и НТМБ, подтвержденное соответствующими культуральными исследованиями. У этих пациентов установлен диагноз туберкулез легких и НТМБ. В табл. 2 представлены клинические формы туберкулеза у пациентов данной группы.

**Таблица 2**  
**Клинические формы туберкулеза легких в сочетании**  
**с нетуберкулезным микобактериозом легких**

**Table 2**  
**Clinical forms of pulmonary tuberculosis in combination**  
**with non-tuberculous mycobacteriosis of the lungs**

| Клинический диагноз             | Число пациентов (n = 13) |
|---------------------------------|--------------------------|
| Фиброзно-кавернозный туберкулез | 3                        |
| Очаговый туберкулез             | 2                        |
| Инфильтративный туберкулез      | 2                        |
| Диссеминированный туберкулез    | 1                        |
| Кавернозный туберкулез          | 3                        |
| Цирротический туберкулез        | 2                        |

Терапия у этих больных проводилась с учетом результатов чувствительности *Mycobacterium tuberculosis* и НТМБ.

Из хронических неспецифических заболеваний легких у пациентов, у которых выявлен НТМБ, наиболее часто встречались ХОБЛ и бронхоэктатическая болезнь.

У всех больных отмечено усиление кашля, увеличение количества гнойной мокроты, в связи с этим назначалась монотерапия различными антибактериальными препаратами (АБП) широкого спектра действия, включая респираторные фторхинолоны, кларитромицин, при приеме которых дальнейшая микробиологическая диагностика НТМБ могла быть затруднена.

Легкое течение ХОБЛ наблюдалось у 1 (6,3 %) пациента, среднетяжелое – в 56,3 % случаев, тяжелое – в 6 (37,4 %). Также в 6 случаях установлен диагноз ХОБЛ в сочетании с бронхиальной астмой. Все пациенты, наблюдаемые по поводу ХОБЛ и бронхиальной астмы, длительно получали базисную терапию комбинированными препаратами, включавшими ингаляционные глюкокортикостероиды, у них отмечено увеличение продолжительности и учащение ежегодных обострений, снижение эффективности базисной терапии.

Жалобы, предъявляемые пациентами с НТМБ, неспецифичны и маскировались симптомами т. н. основного заболевания органов дыхания, в т. ч. туберкулеза. Данные обследованных больных представлены в табл. 3.

Симптоматика НТМБ в значительной степени зависела от распространенности поражения легких

**Таблица 3**  
**Основные симптомы больных нетуберкулезным микобактериозом легких**

**Table 3**  
**The main symptoms of patients with non-tuberculous mycobacteriosis of the lungs**

| Симптомы                 | Частота обнаружения, % |
|--------------------------|------------------------|
| Без симптомов            | 20                     |
| Длительный субфебрилитет | 32                     |
| Боль в грудной клетке    | 15,5                   |
| Кровохарканье            | 13                     |
| Выделение мокроты        | 50                     |
| Кашель                   | 64,4                   |
| Одышка                   | 35,6                   |
| Интоксикация             | 49                     |

и основного заболевания, к которому присоединился НТМБ.

Рентгенологическая семиотика выявленных изменений в легких у обследованных пациентов представлена в табл. 4.

Центрилобулярные очаги характеризовались не только вовлечением стенки бронхов, но и сосудов лег-

ких. Очаги располагались асимметрично, с локализацией преимущественно в субплевральных отделах. Определялись множественные бронхиоло- и бронхоэктазы в виде четко очерченных Y- и V-образных очагов (симптом «дерева в почках») с формированием деформации бронхиального дерева. Бронхоэктазы встречались как локализовано, так и диффузно, местами формируя крупные кистозные полости (одиночные и множественные).

У 45,6 % пациентов выявлены полости деструкции — как одиночные, так и множественные, которые локализовались преимущественно в верхних и средних отделах легких, с множественными эндобронхиальными очагами отсева с плевральными наложениями.

При неинформативности исследования мокроты или ее отсутствия пациентам с высокой вероятностью НТМБ выполнялась бронхоскопия с целью получения бронхоальвеолярных смывов (БАС) с аспирационной биопсией бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ).

При осмотре бронхиального дерева не выявлено признаков, специфичных для НТМБ. При бронхоскопии наиболее часто определялись эндоскопические признаки катарального или атрофического эндобронхита.

В табл. 5 представлены данные, полученные при бронхологическом обследовании пациентов.

**Таблица 4**  
**Рентгенологическая семиотика нетуберкулезных микобактериозов легких по данным компьютерной томографии высокого разрешения**

**Table 4**  
**X-ray signs of non-tuberculous mycobacteriosis of the lungs according to high resolution computed tomography**

| Рентгенологический признак            | Число пациентов | Частота определения (n = 190), % | Наиболее часто определяемые виды НТМБ при различных рентгенологических признаках | Частота определения, % |
|---------------------------------------|-----------------|----------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| Центрилобулярные очаги (диссеминация) | 60              | 66,7                             | MAC                                                                              | 51,6                   |
|                                       |                 |                                  | <i>M. chelonae</i>                                                               | 13,3                   |
|                                       |                 |                                  | <i>M. kansasii</i>                                                               | 11,7                   |
|                                       |                 |                                  | <i>M. xenopi</i>                                                                 | 10                     |
| Бронхоэктазии                         | 44              | 48,9                             | MAC                                                                              | 63,6                   |
|                                       |                 |                                  | <i>M. kansasii</i>                                                               | 11,4                   |
|                                       |                 |                                  | <i>M. chelonae</i>                                                               | 6,8                    |
| Деформация бронхов                    | 27              | 30                               | MAC                                                                              | 66,7                   |
|                                       |                 |                                  | <i>M. xenopi</i>                                                                 | 11,1                   |
|                                       |                 |                                  | <i>M. kansasii</i>                                                               | 36,8                   |
| Фокусы (одиночные, множественные)     | 19              | 21,1                             | MAC                                                                              | 21,1                   |
|                                       |                 |                                  | <i>M. xenopi</i>                                                                 | 10,5                   |
| Инфильтраты                           | 29              | 32,2                             | MAC                                                                              | 51,7                   |
|                                       |                 |                                  | <i>M. kansasii</i>                                                               | 20,6                   |
|                                       |                 |                                  | <i>M. chelonae</i>                                                               | 10,3                   |
| Полости (одиночные, множественные)    | 41              | 45,6                             | MAC                                                                              | 58,5                   |
|                                       |                 |                                  | <i>M. kansasii</i>                                                               | 19,5                   |
| Кальцинаты                            | 25              | 27,8                             | MAC                                                                              | 52                     |
|                                       |                 |                                  | <i>M. xenopi</i>                                                                 | 16                     |
|                                       |                 |                                  | <i>M. chelonae</i>                                                               | 12                     |

Примечание: НТМБ – нетуберкулезный микобактериоз; MAC – *Micobacterium avium complex*.

**Таблица 5**  
**Эндоскопическая картина и результаты цитографии бронхоальвеолярной лаважной жидкости у больных с нетуберкулезными микобактериозами легких; n (%)**  
**Table 5**

**Results of endoscopy and cytogram of bronchoalveolar lavage in patients with non-tuberculous mycobacteriosis of the lungs; n (%)**

| ФБС                                 | n = 46    | Цитограмма БАС         | n = 46    |
|-------------------------------------|-----------|------------------------|-----------|
| Норма                               | 17 (36,9) | Норма                  | 16 (34,8) |
| Признаки атрофического эндобронхита | 11 (23,9) | Нейтрофильный (> 1 %)  | 21 (45,7) |
| Признаки катарального эндобронхита  | 12 (26,1) | Лимфоцитарный (> 10 %) | 9 (19,5)  |
| Стеноз бронха                       | 5 (10,8)  | –                      | –         |

Примечание: ФБС – фибробронхоскопия; БАС – бронхоальвеолярные смывы.

У 50 % больных с повышенным количеством нейтрофилов в БАС также был получен рост неспецифической микробной флоры. У 7 пациентов выявлен *Staphylococcus aureus* в титре > 10<sup>3</sup> КОЕ / мл, у 2 – *Pseudomonas aeruginosa* в титре 10<sup>4</sup> КОЕ / мл. У 30 (65,2 %) пациентов в БАС / БАЛ были идентифицированы НТМБ и определена лекарственная чувствительность. У 20 (22,2 %) пациентов, несмотря на проводимое обследование, не удалось выявить НТМБ в различных биологических средах. Кроме того, все эти пациенты наблюдались и лечились у фтизиатра по месту жительства по поводу туберкулеза легких, при этом проводимая противотуберкулезная терапия была неэффективной. По данным КТ ОГК у пациентов этой группы сохранялись одиночные или множественные фокусы, полости деструкции, плотные очаги.

Учитывая сомнения в туберкулезной природе выявленных изменений, с лечебно-диагностической целью выполнялась резекция легких.

В табл. 6 представлены основные рентгенологические изменения, выявленные в легких у пациентов.

В 22,2 % случаев лишь после проведенного оперативного вмешательства удалось подтвердить наличие у пациентов НТМБ.

Итак, при отсутствии свободно отделяемой и индуцированной мокроты у пациентов с высокой вероятностью НТМБ проведены бронхологическое обследование и / или хирургическая биопсия. У каждого больного объем и направленность диагностических

методов решался индивидуально, в зависимости от клинической картины.

В табл. 7 приведены данные идентификации НТМБ в различных биологических средах.

Результаты видовой идентификации НТМБ у обследованных больных представлены в табл. 8.

Наиболее часто встречались инфицирование *Mycobacterium avium complex* (MAC) (37,8 %), *M. kansasii* (16,7 %), *M. chelonae* (12,2 %) и *M. intracellulare* (11,1 %).

Лечение больных НТМБ сложное и трудоемкое, при этом требуются образованность клинициста и определенный опыт. При назначении лечения врачу следует помнить, что он лечит больного со всеми сосуществующими заболеваниями, поэтому не может ограничиваться терапией только НТМБ.

При лечении больных НТМБ придерживались 3 принципов:

- применение лекарственных и нелекарственных средств, направленных на элиминацию НТМБ;
- применение средств и методов лечения заболевания, на фоне которого развился НТМБ;
- получение доказательства вредоносности носительства микобактерий.

Очень важным моментом при выборе стратегии и тактики лечения больного являлось получение доказательства вредоносности носительства микобактерий, т. е. дифференцировалось ухудшение состояния больного от банального обострения хронически текущего процесса до ухудшения, связанного с НТМБ. Обычно индикаторами вредоносности НТМБ явля-

**Таблица 6**  
**Изменения в легких, выявленные по данным компьютерной томографии высокого разрешения у оперированных пациентов (n = 20)**

**Table 6**  
**Changes in the lungs detected by high resolution computed tomography in patients who had surgical treatment (n = 20)**

| Форма         | n (%)   | Возбудитель                                       |
|---------------|---------|---------------------------------------------------|
| Плотные очаги | 10 (50) | MAC (70 %), <i>M. chelonae</i> , <i>M. xenopi</i> |
| Фокусы        | 3 (15)  | <i>M. kansasii</i>                                |
| Каверны       | 7 (35)  | MAC (71 %)                                        |

Примечание: MAC – *Mycobacterium avium complex*.

**Таблица 7**  
**Идентификация возбудителя в различных биологических средах (n = 90)**

**Table 7**  
**Identification of the pathogen in various biological media (n = 90)**

| Материал                        | Число пациентов, n (%) |
|---------------------------------|------------------------|
| Мокрота                         | 40 (44,4)              |
| БАС                             | 12 (13,3)              |
| Операционный материал           | 13 (14,4)              |
| Мокрота + БАС                   | 18 (20)                |
| Мокрота + операционный материал | 7 (7,8)                |

Примечание: БАС – бронхоальвеолярные смывы.

Таблица 8

**Видовая идентификация нетуберкулезных микобактериозов у пациентов (n = 90), обследованных в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» (2016–2018)**

Table 8

**Identification of species of non-tuberculous mycobacteria in patients (n = 90) examined at the Federal State Scientific Institution "Central Research Institute of Tuberculosis" (2016 – 2018)**

| Вид НТМБ                         | Частота определения, n (%) |
|----------------------------------|----------------------------|
| <i>M. avium</i>                  | 34 (37,8)                  |
| <i>M. chelonae</i>               | 11 (12,2)                  |
| <i>M. kansasii</i>               | 15 (16,7)                  |
| <i>M. intracellulare</i>         | 10 (11,1)                  |
| <i>M. xenopi</i>                 | 8 (8,9)                    |
| <i>M. gordonae</i>               | 2 (2,2)                    |
| <i>M. fortuitum</i>              | 2 (2,2)                    |
| <i>M. lentiflavium</i>           | 2 (2,2)                    |
| <i>M. malmoense</i>              | 1 (1,1)                    |
| <i>M. interjectum</i>            | 1 (1,1)                    |
| <i>M. simiae</i>                 | 1 (1,1)                    |
| <i>M. szuglai</i>                | 1 (1,1)                    |
| <i>Lentiflavium / Fortuitum</i>  | 1 (1,1)                    |
| <i>Intracellulare / Chelonae</i> | 1 (1,1)                    |

лись возникновение интоксикации, появление полостных или инфильтративных образований в легких и другие необычные явления, не наблюдавшиеся ранее при хроническом течении заболевания легких. Конечно, все это сочеталось с получением микробиологического подтверждения НТМБ.

Опыт лечения НТМБ накапливается в различных регионах. Так, есть сообщения об успешном лечении без АБП. Возможна конверсия мокроты при адекватном «туалете бронхов» (постуральный дренаж, кинезиотерапия) [8]. Спонтанная конверсия мокроты встречается в 51,6 % случаев, наиболее часто — у молодых пациентов [9].

Однако основным средством, направленным на элиминацию НТМБ, являются АБП.

При обследовании у 118 из 190 больных с микробиологически доказанными НТМБ определена устойчивость к большому спектру АБП (табл. 9).

АБП у больных НТМБ применяются длительно. Большинство препаратов токсичны и при их применении проводился контроль за состоянием органов / функций органов зрения, вестибулярного аппарата, слуха, печени, почек, крови (гемография). При длительном применении химиопрепаратов выявлен большой спектр лекарственной непереносимости (табл. 10).

Преодоление побочных эффектов устранилось различными способами — от замены препарата (в рамках чувствительности), временной отмены до прекращения приема препарата. После купирования признаков лекарственной непереносимости лечение продолжалось с учетом чувствительности НТМБ. Длительность

Таблица 9

**Спектр лекарственной устойчивости нетуберкулезных микобактериозов**

Table 9

**Drug resistance spectrum of non-tuberculous mycobacteria**

| Вид микобактерий         | Лекарственная устойчивость |                      |
|--------------------------|----------------------------|----------------------|
|                          | основной ряд               | резервный ряд        |
| <i>M. avium</i>          | HRE                        | Am                   |
| <i>M. xenopi</i>         | HRERb                      | Триметоприм          |
| <i>M. intracellulare</i> | HRE                        | CiproPas триметоприм |
| <i>M. kansasii</i>       | S                          | KCap                 |
| <i>M. abscessus</i>      | HR                         | CsPt / Et            |
| <i>M. chelonae</i>       | HRZ                        | Нет                  |
| <i>M. malmoense</i>      | HRS                        | Pt / EtCipro         |

Примечание: H — изониазид, R — рифампицин, Rb — рифабутин, Z — пиразинамид, E — этамбутол, Km — канамицин, Am — амикацин, Pt — протионамид, Et — этионамид, Cap — капреомицин, Cs — циклосерин, PAS — аминосалициловая кислота.

Таблица 10

**Побочные эффекты химиотерапии**

Table 10

**Side effects of chemotherapy**

| Препарат       | Побочное действие                     | Число пациентов, n |
|----------------|---------------------------------------|--------------------|
| Рифампицин     | Гепатотоксическое                     | 3                  |
|                | Лейкопения                            | 1                  |
| Рифабутин      | Лихорадка                             | 3                  |
|                | Лейкопения                            | 2                  |
| Моксифлоксацин | Гепатотоксическое                     | 5                  |
|                | Лихорадка                             | 2                  |
|                | Тахикардия, аритмия                   | 1                  |
|                | Брадикардия                           | 1                  |
|                | Головокружение, нарушение сознания    | 1                  |
|                | Лейкопения                            | 3                  |
| Пиразинамид    | Гепатотоксическое                     | 4                  |
|                | Боли в суставах                       | 2                  |
| Теризидон      | Тревожное состояние                   | 1                  |
|                | Угнетение центральной нервной системы | 5                  |
| ПАСК           | Гепатотоксическое                     | 3                  |
|                | Лихорадка                             | 2                  |
| Капреомицин    | Аллергическая сыпь                    | 2                  |
| Сумамед        | Диспепсия                             | 1                  |

лечения составила от 3 до 6 мес. К моменту выписки удалось достигнуть положительной клинической динамики 86 % больных, положительной рентгенологической динамики — у 75 %, абациллирования мокроты — у 98 %. После выписки из клиники рекомендовано продолжить химиотерапию до 12 мес. с момента абациллирования под наблюдением пульмонолога по месту жительства. По опыту, никто из больных не смог продолжить терапию АБП в течение 12 мес. после абациллирования.

Для оценки эффективности терапии АБП рекомендованы микробиологический мониторинг бактериовыделения и рентгенологическое обследование [8, 10].

Английскими экспертами рекомендуется микробиологический контроль каждые 4–12 нед. — во время лечения и в течение еще 12 мес. — по завершении терапии [7, 10]. С точки зрения экспертов Американского общества инфекционных болезней (*Infectious Disease Society of America* — IDSA) и Американского торакального общества (*American Thoracic Society* — ATS) и других исследователей, для оценки эффективности лечения показаны  $\geq 3$  отрицательных анализов мокроты после антимикробной терапии в течение  $\geq 10$  мес. [7].

Длительность терапии АБП определяется следующими факторами: переносимостью, наличием бактериовыделения, динамикой рентгенологических данных и клинической картиной.

Очень важной проблемой являются обострения и рецидивы заболевания, если после периода отсутствия НТМБ в мокроте снова выявляются те же НТМБ, что и ранее, при нарастании клинической симптоматики. Это нередкое явление [10]. В то же время возможно повторное заражение, если пациент относится к группе риска с сохранением основных условий для повторной инвазии. Главной мерой профилактики обострений и рецидивов является лечение заболевания, определяемого как фактор риска НТМБ.

## Обсуждение

Известно, что НТМБ широко распространены в окружающей среде и при сниженной иммунологической реактивности человека могут вызывать тяжелые заболевания, что указывает на большую значимость НТМБ как инфекционного агента [2]. Однако первое описание заболевания, вызываемого НТМБ, появилось относительно недавно [1]. Весьма вероятно, что НТМБ существовали и до их первого описания, но рассматривались как различные варианты «рефрактерных к лечению» заболеваний легких. По мере совершенствования методов идентификации НТМБ это заболевание начало приобретать черты отдельной нозологической формы. Данные по заболеваемости и распространенности НТМБ регистрируются во многих странах, но эти показатели различны. Однако до настоящего времени данных официальной статистики о распространенности и заболеваемости НТМБ в Российской Федерации пока нет. Нормативная и клинично-экспертная база по НТМБ пока не разработана. В ФГБНУ «ЦНИИТ» созданы техническая и интеллектуальная базы для выявления и лечения этих больных. Целью данной работы явилась демонстрация личного опыта работы в этом направлении. В статье представлены оригинальные результаты обследования больных НТМБ. Из хронических неспецифических заболеваний легких, при которых выявлялся НТМБ, наряду с туберкулезом наиболее часто встречались ХОБЛ и бронхоэктатическая болезнь. Симптоматика НТМБ в значительной степени зависела от распространенности поражения легких и основного заболевания, к которому присо-

единился НТМБ. Представлена последовательность выполнения диагностических методик для установления диагноза НТМБ. Особую оригинальность имеют результаты выявления отдельных видов НТМБ, их чувствительности к АБП. В статье показаны оригинальные принципы лечебной стратегии и тактики применительно к конкретным больным. Полученные данные о частоте и характере побочных реакций и их преодолении аналогичны таковым, обнаруженным в литературных источниках. В целом материалы статьи являются отражением опыта работы с больными НТМБ в крупном противотуберкулезном учреждении и могут быть учтены при создании регламентирующих документов.

## Заключение

НТМБ — нередкое заболевание, поражающее преимущественно лиц с нарушением защитных механизмов. Увеличение числа случаев НТМБ в мире связано с совершенствованием методов диагностики и ухудшением экологической обстановки в регионах. В Российской Федерации еще не созданы регламентирующие документы по диагностике и лечению НТМБ. По результатам настоящей работы представлен многолетний опыт работы коллектива ФГБНУ «ЦНИИТ» с больными НТМБ, который может быть использован при создании национальных рекомендаций по НТМБ.

## Литература / References

1. Timpe A., Runyon E.H. The relationship of atypical acid-fast bacteria to human disease; a preliminary report. *J. Lab. Clin. Med.* 1954; 44 (2): 202–209.
2. Prevots D.R., Marras T.K. Epidemiology of human pulmonary infection with nontuberculous mycobacteria: a review. *Clin. Chest Med.* 2015; 36 (1): 13–34. DOI: 10.1016/j.ccm.2014.10.002.
3. Daley C.L., Griffith D.E. Pulmonary non-tuberculous mycobacterial infections. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2010; 14 (6): 665–671.
4. Falkinham J.O. 3<sup>rd</sup>, Environmental sources of nontuberculous mycobacteria. *Clin. Chest Med.* 2015; 36 (1): 35–41. DOI: 10.1016/j.ccm.2014.10.003.
5. Dorman S.E., Holland S.M. Interferon-gamma and interleukin-12 pathway defects and human disease. *Cytokine Growth. Factor Rev.* 2000; 11 (4): 321–333. DOI: 10.1016/s1359-6101(00)00010-1.
6. Field S.K., Fisher D., Cowie R.L. Mycobacterium avium complex pulmonary disease in patients without HIV infection. *Chest.* 2004; 126 (2): 566–581. DOI: 10.1378/chest.126.2.566.
7. Griffith D.E., Aksamit T., Brown-Elliott B.A. et al. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 175 (4): 367–416. DOI: 10.1164/rccm.200604-571ST.
8. Ahn C.H., Lowell J.R., Onstad G.D. et al. Elimination of mycobacterium intracellulare from sputum after bronchial hygiene. *Chest.* 1979; 76 (4): 480–482. DOI: 10.1378/chest.76.4.480.
9. Hwang J.A., Kim S., Jo K.W., Shim T.S. Natural history of mycobacterium avium complex lung disease in untreated patients with stable course. *Eur. Respir. J.* 2017; 49 (3): 1600537. DOI: 10.1183/13993003.00537-2016.
10. Haworth C.S., Banks J., Capstick T. et al. British Thoracic Society guidelines for the management of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease (NTM-PD). *Thorax.* 2017; 72 (Suppl. 2): ii1–64. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2017-210927.

Поступила: 24.02.21

Принята к печати: 16.10.21

Received: February 24, 2021

Accepted for publication: October 16, 2021

## Информация об авторах / Author Information

**Шмелев Евгений Иванович** — д. м. н., профессор, главный научный сотрудник Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»; тел.: (499) 785-90-08; e-mail: eishmelev@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1908-5601>)

**Evgeny I. Shmelev**, Doctor of Medicine, Professor, Chief Researcher, Federal State Scientific Institution "Central Research Institute of Tuberculosis"; tel.: (499) 785-90-08; e-mail: eishmelev@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1908-5601>)

**Зайцева Анна Сергеевна** — к. м. н., старший научный сотрудник, заведующая 4-м терапевтическим отделением Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»; тел.: (499) 785-90-31; e-mail: anyasyls@yandex.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7155-5730>)

**Anna S. Zaitseva**, Candidate of Medicine, Senior Researcher, Head of the 4<sup>th</sup> Department of Therapy, Federal State Scientific Institution "Central Research Institute of Tuberculosis"; tel.: (499) 785-90-31; e-mail: anyasyls@yandex.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7155-5730>)

**Макарянц Наталья Николаевна** — д. м. н., ведущий научный сотрудник, заведующая отделом дифференциальной диагностики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»; тел.: (499) 785-91-56; e-mail: Roman4000@yandex.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6390-8759>)

**Natalya N. Makaryants**, Doctor of Medicine, Leading Researcher, Head of the Department of Differential Diagnostics, Federal State Scientific Institution "Central Research Institute of Tuberculosis"; tel.: (499) 785-91-56; e-mail: Roman4000@yandex.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6390-8759>)

**Ковалевская Марина Николаевна** — к. м. н., старший научный сотрудник Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»; тел.: (499) 785-90-31; e-mail: Ya-kovmar60-dom@ya.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8728-2634>)

**Marina N. Kovalevskaya**, Candidate of Medicine, Senior Researcher, Federal State Scientific Institution "Central Research Institute of Tuberculosis"; tel.: (499) 785-90-31; e-mail: Ya-kovmar60-dom@ya.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8728-2634>)

**Саргсян Анна Петросовна** — аспирант Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»; тел.: (499) 785-91-56; e-mail: a.sargsyan1993@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5700-1045>)

**Anna P. Sargsyan**, Postgraduate Student, Federal State Scientific Institution "Central Research Institute of Tuberculosis"; tel.: (499) 785-91-56; e-mail: a.sargsyan1993@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5700-1045>)

## Участие авторов

**Шмелев Е.И.** — разработка концепции, дизайна, анализ и интерпретация данных; обоснование рукописи, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи, согласие быть ответственным за все аспекты работы

**Зайцева А.С.** — участие в разработке концепции, анализе и интерпретации данных; проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи, согласие быть ответственным за все аспекты работы

**Макарянц Н.Н.** — участие в разработке концепции, анализе и интерпретации данных; проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи

**Ковалевская М.Н.** — участие в разработке концепции, анализе и интерпретации данных; проверка критически важного интеллектуального содержания

**Саргсян А.П.** — участие в клиническом обследовании больных, организация и обеспечение основных этапов параклинических обследований, обработка и статистический анализ получаемых результатов

Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

## Authors Contribution

**Shmelev E.I.** — development of the concept, design, analysis and interpretation of the data; justification of the manuscript, review of the essential intellectual content, final approval for publication of the manuscript, agreement to be responsible for all aspects of the work

**Zaitseva A.S.** — participation in the development of the concept, analysis and interpretation of the data; review of the essential intellectual content, final approval for publication of the manuscript, agreement to be responsible for all aspects of the work

**Makaryants N.N.** — participation in the development of the concept, analysis and interpretation of the data; review of the essential intellectual content, final approval for manuscript publication

**Kovalevskaya M.N.** — participation in the development of the concept, analysis and interpretation of the data; validation of the essential intellectual content

**Sargsyan A.P.** — participation in clinical examination of patients, organization and maintenance of the main stages of paraclinical examinations, processing and statistical analysis of the results

All authors made a significant contribution to the search and analytical work and preparation of the article, read and approved the final version before publication.

# Эффективность химиотерапии у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя с использованием бедаквиллина

Г.С.Баласанянц

Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова» Министерства обороны Российской Федерации: 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6

## Резюме

**Целью** исследования являлась оценка эффективности лечения больных туберкулезом (ТБ) с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) микобактерий туберкулеза (МБТ) с использованием бедаквиллина в противотуберкулезных стационарах Санкт-Петербурга в 2017 г. **Материалы и методы.** Изучены результаты лечения больных ( $n = 56$ ) с МЛУ МБТ, в схему терапии которых включен препарат бедаквиллин. У всех пациентов установлено бактериовыделение (БВ). Широкая лекарственная устойчивость (ШЛУ) МБТ установлена у 43 (67,8 %), преширокая (пре-ШЛУ) — у 7 (12,5 %) пациентов, МЛУ отмечалась в 6 (10,7 %) случаях. **Результаты.** Полный курс бедаквиллина получили 35 пациентов, неполный курс (от нескольких дней до 4 мес.) — 16; > 6 мес. получали бедаквиллин 5 прооперированных больных с ШЛУ. Продолжительность приема бедаквиллина в среднем составила  $4,7 \pm 0,3$  мес. Из 27 (48,2 %) эффективно завершивших лечение пациентов ШЛУ выявлена у 22, пре-ШЛУ — у 3, МЛУ — у 2. Средний срок прекращения БВ в этой группе составил  $4,00 \pm 0,42$  мес. Самостоятельно прекратили лечение 13 (23,2 %) пациентов, у 9 из них на момент прекращения терапии БВ не определялось. Эти пациенты получали бедаквиллин в течение 1–14 мес. Неэффективность терапии зафиксирована в 12 (21,4 %) случаях, у всех сохранялось БВ после интенсивной фазы лечения. В течение интенсивной фазы лечения констатированы 4 (7,14 %) летальных исхода. В конце интенсивной фазы БВ прекратилось у пациентов, у которых зарегистрирован эффективный исход ( $n = 27$ ), и лиц, эффективно завершивших интенсивную фазу лечения ( $n = 9$ ), но прекративших лечение в фазе продолжения терапии. **Заключение.** При рутинном назначении бедаквиллина по медицинским показаниям без отбора по принципу приверженности лечению повышается результативность интенсивной фазы (64,3 %) без существенного влияния на общую эффективность лечения (48,2 %). Серьезным препятствием на пути повышения эффективности лечения остается высокая частота самостоятельного прекращения терапии больными.

**Ключевые слова:** туберкулез, множественная лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза, бедаквиллин, режим лечения, эффективность лечения.

**Конфликт интересов.** Конфликт интересов автором не заявлен.

**Финансирование.** Исследование проводилось без участия спонсоров.

**Добровольное информированное согласие** не оформлялось (исследование ретроспективное).

Для цитирования: Баласанянц Г.С. Эффективность химиотерапии у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя с использованием бедаквиллина. *Пульмонология*. 2022; 32 (1): 103–108. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-1-103-108

## Effectiveness of chemotherapy of multidrug-resistant tuberculosis using bedaquiline

Goar S. Balasaniantc

Federal State Budgetary Military Educational Institution of higher education “Military Medical Academy named after S.M.Kirov” of the Ministry of Defense of the Russian Federation: ul. Academica Lebedeva 6, 194044, Saint Petersburg, Russia

## Abstract

**The aim** of the study was to evaluate the effectiveness of MDR/XDR TB treatment with bedaquiline. **Methods.** The author analyzed the treatment results of 56 patients in Saint Petersburg in 2017 with MDR/XDR TB whose treatment regimen included bedaquiline. All patients were smear/culture-positive: 43 (67.8%) cases with XDR MBT; 7 (12.5%) with pre-XDR MBT and only 6 (10.7 %) cases with MDR TB. **Results.** 35 (62.5%) patients received full bedaquiline course, 16 received the treatment for a few days to 4 months and did not complete the course, 5 patients with XDR tuberculosis who underwent surgery were treated for more than 6 months. The average duration of bedaquiline course was  $4.7 \pm 0.3$  months. Among the 27 (48.2%) patients who completed the treatment effectively, 22 had XDR TB, 3 — pre-XDR TB, and 2 — MDR TB. The median sputum conversion period was  $4.00 \pm 0.42$  months (CI: 3.14 — 4.86). 13 (23.2%) patients interrupted the treatment, but 9 of them had negative cultures for MBT at this time. These patients received bedaquiline for 1 to 14 months. Treatment failure was recorded in 12 (21.4%) patients, and 4 (7.14%) patients died during the intensive treatment phase. In general, 27 patients with a successful outcome had negative cultures at the end of the intensive phase and 9 patients who effectively completed the intensive phase but interrupted the treatment continuation phase. In total, 36 patients (64.3%) had a successful treatment outcome. **Conclusion.** The analysis showed that routine administration of the drug without consideration for treatment compliance increases the effectiveness of the intensive phase (64.3%) and does not significantly affect general effectiveness of the treatment (48.2%). The high frequency of treatment interruption remains a serious obstacle to improving the treatment effectiveness.

**Key words:** tuberculosis, multidrug-resistant tuberculosis, bedaquiline, treatment regimen, treatment effectiveness.

**Conflict of interest.** The author declared no conflict of interest.

**Funding.** The study was performed without any sponsorship.

**Voluntary informed consent** was not issued (retrospective study).

For citation: Balasaniantc G.S. Effectiveness of chemotherapy of multidrug-resistant tuberculosis using bedaquiline. *Pul'monologiya*. 2022; 32 (1): 103–108 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-1-103-108

Одним из серьезных препятствий на пути элиминации микобактерий туберкулеза (МБТ) как возбудителя массового инфекционного заболевания остается феномен множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) МБТ к противотуберкулезным препаратам (ПТП) [1, 2].

Причин, по которым для пациентов этой категории сложно добиться высоких показателей эффективности лечения, несколько. В первую очередь, это недостаток новых ПТП с бактерицидной активностью в отношении МБТ, которые позволили бы составить эффективную схему химиотерапии (ХТ) [3]. Важную роль играет социальный статус больных, не способных к длительному систематическому приему лекарственных препаратов; в связи с этим современный продолжительный (20–26 мес.) режим лечения (длительность режима обусловлена использованием относительно слабых ПТП резервного ряда) малоэффективен [4]. В условиях ограниченности ПТП значительный вклад в снижение эффективности противотуберкулезной терапии вносят сопутствующие заболевания, при которых отягощается течение туберкулезного (ТБ) процесса и развиваются побочные реакции [5, 6].

Таким образом, если рассматривать все причины низкой эффективности лечения ТБ при МЛУ, то основной остается отсутствие новых химиопрепаратов, из-за которого невозможно составить эффективную схему лечения, уменьшить количество принимаемых препаратов хотя бы до 4 максимально эффективных (как при лечении лекарственно-чувствительного ТБ), сократить сроки лечения, оперативно менять набор лекарств при развитии среднетяжелых и тяжелых побочных реакций. Поэтому появление нового ПТП бедаквилина с оригинальным механизмом действия воспринято фтизиатрами с большим энтузиазмом. Препарат вошел в активную фтизиатрическую практику и стал важным компонентом терапии больных с МЛУ МБТ [7–9].

Целью исследования явилась оценка эффективности лечения больных с МЛУ МБТ с использованием в схеме терапии бедаквилина в противотуберкулезных стационарах Санкт-Петербурга.

## Материалы и методы

Для выполнения поставленной цели изучены данные о лечении в 2017 г. всех пациентов с МЛУ МБТ ( $n = 56$ : 66,1 % — мужчины; возраст — 19–74 года; средний возраст —  $41,0 \pm 2,0$  года), в схему терапии которых был включен бедаквилин (доверительный интервал (ДИ) — 37,1–44,9).

Согласно современным международным и отечественным клиническим рекомендациям [10, 11], основной задачей ХТ при ТБ является прекращение бактериовыделения (БВ), поэтому эффективность всего курса лечения оценивалась именно в интенсивную фазу. Кроме того, согласно инструкции, длительность приема бедаквилина составляет 6 мес. Препарат назначается только в интенсивную фазу лечения [7, 11]. Бедаквилин включался в схему лечения, состоя-

щую минимум из 4 ПТП, к которым у пациентов была сохранена чувствительность МБТ.

Лекарственная устойчивость (ЛУ) МБТ по классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) обозначалась как множественная при выявлении ЛУ как минимум к 2 ПТП — изониазиду и рифампицину одновременно. Если помимо ЛУ к изониазиду и рифампицину у возбудителя определялась ЛУ к любому из фторхинолонов и инъекционных антибактериальных препаратов (канамицин, амикацин или капреомицин), то такая ЛУ обозначалась как широкая (ШЛУ). При наличии ЛУ к одному из указанных резервных препаратов (фторхинолоны или инъекционные антибактериальные препараты) указывалось на преширокую (пре-ШЛУ) МБТ. ШЛУ и пре-ШЛУ МБТ в мировой практике рассматриваются как наиболее отягощенные случаи МЛУ МБТ, поэтому такие варианты МЛУ часто разделяются ввиду их серьезной эпидемической, клинической и экономической значимости [12, 13].

У 15 (26,8 %) пациентов отмечен впервые выявленный ТБ, 41 (73,2 %) больной ранее неоднократно получал противотуберкулезное лечение, инвалидность по ТБ (в основном 2-я группа) установлена в 37 (66,1 %) случаях.

У 48 (85,7 %) пациентов диагностирован ТБ органов дыхания, у 14,3 % — внелегочный ТБ. Во всех случаях ТБ органов дыхания выявлены деструктивные изменения в легких и МБТ, среди клинических форм доминировали инфильтративный и фиброзно-кавернозный ТБ легких.

Курение установлено у 82,1 % пациентов, наркомагия — у 21,4 %, алкоголизм — у 32,1 %, сопутствующие заболевания не выявлены только у 18 (14,3 %) больных, в остальных случаях зарегистрированы 35 разнообразных болезней, из которых наиболее часто встречались хронические гепатиты В и С (39,3 %), инфицирование вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) (21,4 %), хроническая обструктивная болезнь легких (19,9 %) (в основном — хронический бронхит (12,5 %)), хронический гастрит (7,14 %). Все пациенты с сочетанием ТБ и ВИЧ-инфекции получали антиретровирусную терапию, уровень CD4-клеток колебался от 30 до 2 260 (медиана ( $Me$ ) — 237; ДИ — 149,5–616).

У 25 (44,6 %) больных с БВ отмечено умеренное и обильное БВ (рост на плотных питательных средах — 20–100 и  $> 100$  колоний соответственно). Преобладали пациенты с ШЛУ — 43 (67,8 %); у 7 (12,5 %) больных определялась пре-ШЛУ МБТ, у 6 (10,7 %) — МЛУ. Среди лиц с МЛУ МБТ отмечена ЛУ в среднем к 4,2 препарата, а среди пациентов с ШЛУ устойчивость МБТ была субтотальной — 7,5 препарата (ДИ — 5,65–9,35).

У пациентов со впервые выявленным ТБ ( $n = 15$ ) установлена первичная МЛУ. Из 15 больных, ранее никогда не получавших противотуберкулезное лечение, ШЛУ отмечена в 8 случаях, пре-ШЛУ — в 5, МЛУ — в 2. Сопутствующие заболевания диагностированы у 13 (86,7 %) больных.

Из пациентов, ранее получавших противотуберкулезное лечение, на момент принятия решения

о назначении бедаквилина первичная ЛУ отмечена в 9 (21,95 %) случаях, вторичная — в 24 (58,54 %); в 8 (19,51 %) случаях данные о предыдущей ЛУ отсутствовали. Препараты резервного ряда принимали 36 (87,8 %) пациентов. Перед началом интенсивной фазы лечения в этой группе МЛУ МБТ установлена у 2 больных, пре-ШЛУ — в 5; в 34 (82,9 %) случаях — ШЛУ МБТ.

Эффективность интенсивной фазы ХТ и основного курса лечения оценивалась по показателю прекращения БВ. Эффективность основного курса лечения оценивалась по принятой международной классификации: лечение завершено успешно (БВ прекращено), неудача лечения (завершен полный курс лечения, но БВ не прекращено), лечение прервано (в т. ч. больной выбыл). Отмечен 1 летальный исход [14].

Статистическая обработка материала выполнена в *Microsoft Excel*. Длительность лечения и приема бедаквилина представлены в виде среднего  $\pm$  ДИ. Остальные данные представлены в виде *Me* с указанием размаха от 1-го (25 %) до 3-го (75 %) квартиля.

## Результаты

У всех больных со впервые выявленным ТБ лечение бедаквилином началось сразу после получения результатов исследования лекарственной чувствительности МБТ. Что касается пациентов, ранее получавших лечение, то среди них длительность безуспешного лечения до последней госпитализации и назначения схемы с использованием бедаквилина различалась от нескольких дней до 25 мес. (*Me* — 2 мес.; ДИ — 1–3,8 мес.). В описываемый этап лечения бедаквилин назначался всем пациентам с самого начала терапии.

Полный курс бедаквилина получили 35 пациентов, неполный (от нескольких дней до 4 мес.) — 16, > 6 мес. — 5 больных (пациенты с ШЛУ, у которых выполнялись операции, получали повторный курс бедаквилина при возобновлении интенсивной фазы лечения на послеоперационном этапе, т. к. им невозможно было составить 4-компонентную схему лечения). Средняя длительность приема бедаквилина составила  $4,7 \pm 0,3$  мес.

Результаты полного курса лечения таковы: эффективное завершение лечения отмечено у 27 (48,2 %) пациентов, неудача лечения — у 12 (21,4 %), умерли 4 (7,2 %), прекратили лечение 13 (23,2 %) пациентов.

Среди больных, эффективно завершивших лечение ( $n = 27$ ), полный курс бедаквилина в течение интенсивной фазы получили 20 (74,1 %) пациентов — 7 из 15 больных со впервые выявленным ТБ и 20 из 41 (48,8 %) ранее леченых. Длительность приема бедаквилина среди эффективно завершивших лечение составила  $4,7 \pm 0,32$  мес. (ДИ — 4,4; 5,0), продолжительность интенсивной фазы —  $8,7 \pm 0,21$  мес. (ДИ — 8,4; 8,8).

Среди эффективно завершивших лечение пациентов ( $n = 22$ ) выявлена ШЛУ; пре-ШЛУ и МЛУ отмечена в 3 и 2 случаях соответственно. Средний срок прекращения БВ в этой группе составил  $4,00 \pm 0,42$  мес. (ДИ — 3,14–4,86).

Хирургическое лечение проводилось у 15 (55,6 %) пациентов, 5 из них повторно назначен бедаквилин, однако на момент операции они были абациллированы. В дальнейшем успешное лечение продолжилось, у этих больных отмечено эффективное завершение основного курса.

Если оценивать эффективность лечения по признаку прекращения БВ в конце интенсивной фазы, кроме 27 пациентов, у которых зарегистрирован эффективный исход полного курса лечения, интенсивную фазу лечения с абациллизацией завершили 9 пациентов, в дальнейшем прекративших терапию на фазе продолжения лечения (всего 36 пациентов); положительный результат лечения составил 64,3 %.

Отказались от лечения 13 (23,2 %) пациентов; у 10 из них на момент прекращения терапии БВ уже не определялось. Это были лица, получавшие бедаквилин в течение 1–14 мес. В интенсивную фазу прервали лечение 3 больных — 1 ушел из стационара после 1-го месяца, 1 — после 2-го, 1 — после 3-го месяца лечения. Из 3 пациентов, самовольно ушедших из стационара в интенсивную фазу, БВ сохранялось у 2.

Не завершили основной курс 9 пациентов, которые прервали лечение на фазе продолжения. Причиной отказа от лечения явились окончание интенсивной фазы и переход на амбулаторное лечение; 2 больных отказались от лечения сразу после выписки из стационара, остальные — на более поздних сроках фазы продолжения.

Среди 13 случаев отказа от лечения в 2 случаях диагностирован впервые выявленный ТБ; 11 пациентов получали ПТП до описываемого этапа терапии. Из ранее получавших лечение первичная МЛУ МБТ отмечена у 2 больных, у остальных — вторичная МЛУ, обусловленная предыдущими отказами от лечения, однако такие пациенты считали прекращение терапии нормой.

Неэффективность лечения зафиксирована у 12 (21,4 %) пациентов; у всех сохранялось БВ после интенсивной фазы и окончания основного курса лечения. В этой группе ТБ был впервые выявлен у 4 (26,7 %) больных; 8 (19,5 %) пациентов ранее получали лечение, причем среди последних первичная ЛУ МБТ зарегистрирована у 2, вторичная — у 6.

В период интенсивной фазы лечения скончались 4 (7,14 %) пациента: 1 молодой человек 19 лет со впервые выявленным ТБ и тяжелым течением сопутствующего сахарного диабета и 3 ранее получавших лечение со вторичной, практически тотальной ЛУ, у 1 из них на фоне ВИЧ-инфекции развился генерализованный ТБ.

Как показано на рис. 1, всем пациентам, кроме бедаквилина, чаще всего назначались фторхинолоны (100 %), линезолид (91,1 %) и циклосерин (87,5 %). Выбор препаратов обусловлен данными по спектру ЛУ МБТ и клинической целесообразностью. Кроме того, часто назначался пиразинамид (71,4 %).

При эффективном результате лечения отмечена аналогичная частота назначения ПТП, за исключением более редкого назначения пиразинамида, однако различия по данному химиопрепарату не достоверны.

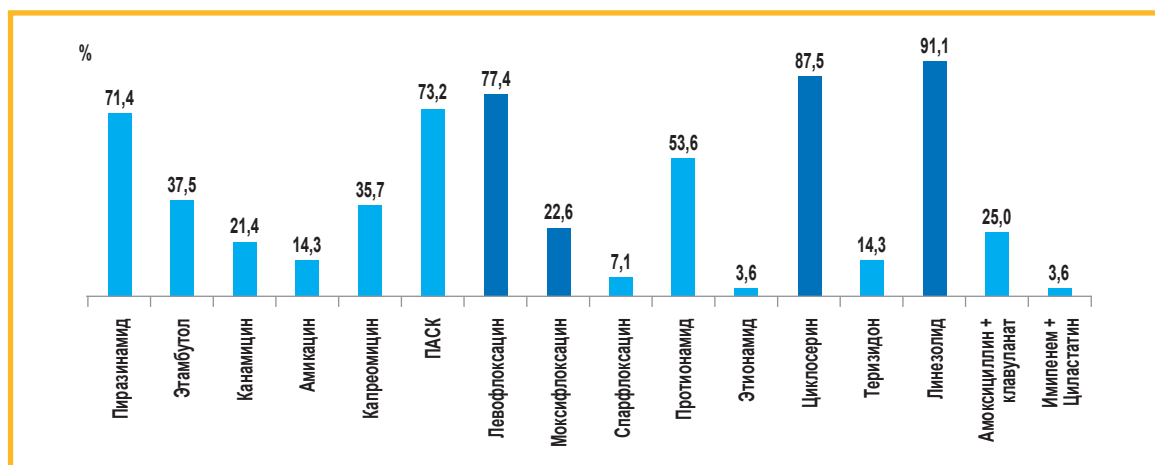


Рис. 1. Противотуберкулезные препараты (помимо бедаквилина), которые получали все пациенты в процессе лечения  
Примечание: ПАСК – парааминосалициловая кислота.

Figure 2. Antituberculosis drugs (other than bedaquiline) that all patients received during treatment

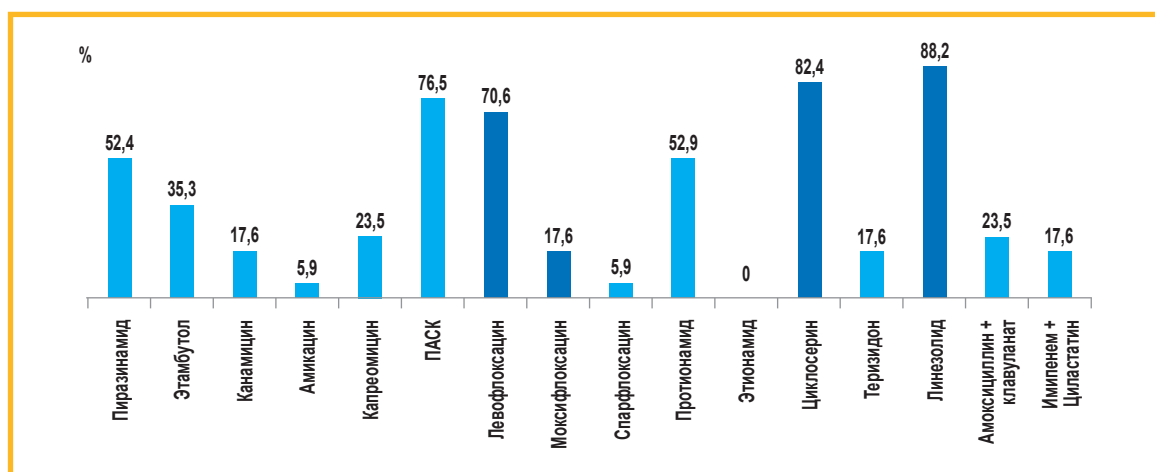


Рис. 2. Противотуберкулезные препараты (помимо бедаквилина), которые получали пациенты, эффективно завершившие лечение  
Примечание: ПАСК – парааминосалициловая кислота.

Figure 2. Antituberculosis drugs (other than bedaquiline) that were administered to the patients who completed the treatment effectively

( $p > 0,05$ ) (рис. 2). Следует отметить, что при значительной доле ШЛУ среди случаев резистентного ТБ с фактически субтотальной ЛУ врачи вынуждены были часто (73,2 %) включать в схему лечения и парааминосалициловую кислоту (ПАСК), однако ВОЗ (2018) [6] рекомендует делать это в последнюю очередь.

Следует подчеркнуть, что при положительном исходе лечения из предлагаемой 4-компонентной схемы пациенты не получали по 1 препарату ( $n = 7$ ), 2 препарата ( $n = 3$ ), 3 препарата ( $n = 1$ ), однако лечение было эффективным.

По данным ВОЗ и отечественных клинических рекомендаций, независимо от спектра ЛУ при назначении бедаквилина из фторхинолонов следует выбирать левифлоксацин из-за риска появления кардиотоксических побочных реакций (увеличение интервала QT, развитие QT-патий) (при сочетании бедаквилина и моксифлоксацина) [6, 7]. Большинство врачей придерживались этого принципа. Однако при ШЛУ (устойчивости к левифлоксацину) при назначении этого препарата эффективность лечения может снижаться,

поэтому в 22,6 % случаев назначался бедаквилин в сочетании с моксифлоксацином. При еженедельном электрокардиографическом контроле ни в одном случае увеличения интервала QT не отмечено.

## Обсуждение

Официально задокументированная (2017) эффективность лечения пациентов с МЛУ МБТ в мире составила 55,5 %, в Российской Федерации – 54,5 % [1, 15]. По ШЛУ возбудителя успешные результаты ХТ в мире еще ниже – 33,3 % [10, 15]. С этой точки зрения полученный результат эффективного завершения полного курса лечения при доминировании пациентов с ШЛУ, составивший 48,2 %, был несущественно выше приведенных официальных данных.

Если учитывать непосредственный факт прекращения БВ, на которое направлено действие ПТП (т. к. противотуберкулезный эффект от назначения бедаквилина и приверженность лечению – 2 разных аспекта лечения больных ТБ), то успешность лечения

повышается до 64,3 %. В таком случае можно констатировать, что результативность терапии при включении в схему бедаквилина повышается.

Тем не менее по данным настоящего исследования показано, что даже обобщенный положительный итог лечения существенно ниже такового, полученного при клинических испытаниях препарата как за рубежом, так и в Российской Федерации, что свидетельствует о неизбежном различии результатов при использовании лекарств и технологий в клинических испытаниях и реальной клинической практике [16–19].

У каждого 5-го пациента отмечено неэффективное завершение лечения, и это ожидаемо при таком сочетании спектра ЛУ с преобладанием ШЛУ возбудителя (67,8 %) с субтотальной устойчивостью МБТ (в среднем — к 7,5 химиопрепарата) и длительности туберкулезного анамнеза (8 из 12 пациентов ранее неоднократно получали лечение).

Тем не менее по данным исследования показано, что отказ от терапии (23,4 %) оказывает более негативное влияние на его исходы, чем спектр ЛУ, и этот факт никак нельзя игнорировать.

При терапии ЛУ ТБ используется многокомпонентная полихимиотерапия, поэтому для уточнения влияния бедаквилина на успешность лечения оценивалась частота назначения лекарственных средств среди всех эффективно излеченных пациентов. При сравнении рис. 1 и 2 показано, что в целом применялись схожие схемы, а неудачи лечения не были обусловлены использованием более слабой комбинации химиопрепаратов.

ВОЗ и федеральными клиническими рекомендациями установлена схема лечения пациентов с МЛУ и ШЛУ МБТ с применением 6–7 ПТП [6, 20], однако в клинической практике МЛУ и ШЛУ, как правило, не ограничивается устойчивостью к 2 или 4 лекарствам соответственно, поэтому соблюдался принцип ВОЗ — схема лечения составлялась из минимум 4 лекарств [6]. Такими химиопрепаратами, помимо бедаквилина, являлись линезолид, левофлоксацин / моксифлоксацин и циклосерин (см. рис. 1, 2). По данным последних рекомендаций ВОЗ (2018), по градации ПТП для лечения МЛУ подтверждена правильность принятого решения, т. к. именно эти 3 лекарства обозначены ВОЗ как приоритетные при лечении МЛУ или рифампицин-резистентного ТБ [6, 11]. Данная триада также предлагается отечественными клиническими рекомендациями по ТБ у взрослых в качестве обязательных ПТП в схеме лечения МЛУ и ШЛУ ТБ [20].

## Заключение

По результатам анализа вклада бедаквилина в лечение пациентов с ТБ при МЛУ, в т. ч. ШЛУ МБТ, продемонстрировано, что при рутинном назначении препарата по медицинским показаниям без отбора пациентов по принципу приверженности лечению эффективность терапии повышается на 10–20 %, причем это происходит в равной степени как среди больных со впервые выявленным ТБ, так и среди ранее получавших ПТП. Серьезным препятствием на пути

повышения эффективности лечения остается низкая мотивация, которая обуславливает высокую частоту случаев прекращения терапии больными. Необходимо отметить, что для предотвращения многократных случаев неэффективности терапии представляется обоснованным начинать лечение всех, тем более — больных со впервые выявленным ТБ с МЛУ сразу со включения в схему бедаквилина, а не сохранять назначение этого препарата в качестве последней надежды для пациента при МЛУ МБТ.

## Список сокращений

БВ — бактериовыделение  
ВИЧ — вирус иммунодефицита человека  
ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения  
ДИ — доверительный интервал  
ЛУ — лекарственная устойчивость  
МБТ — микобактерии туберкулеза  
МЛУ — множественная лекарственная устойчивость  
ПАСК — парааминосалициловая кислота  
пре-ШЛУ — преширокая лекарственная устойчивость  
ПТП — противотуберкулезный препарат  
ТБ — туберкулез  
ХТ — химиотерапия  
ШЛУ — широкая лекарственная устойчивость  
Me — медиана

## Литература

1. Васильева И.А., Белиловский Е.М., Борисов С.Е., Стерликов С.А. Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в странах мира и в Российской Федерации. *Туберкулез и болезни легких*. 2017, 95 (11): 5–17. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-11-5-17.
2. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2011. Available at: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44597/9789241501583\\_eng.pdf;jsessionid=15B51F3D928C3A3877156D07956EE7A0?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44597/9789241501583_eng.pdf;jsessionid=15B51F3D928C3A3877156D07956EE7A0?sequence=1)
3. Matteelli A., D'Ambrosio L., Centis R. et al. Compassionate and optimum use of new tuberculosis drugs. *Lancet Infect. Dis.* 2015; 15 (10): 1131–1132. DOI: 10.1016/S1473-3099(15)00296-0.
4. Trauer J.M. TB, you're a long time cured. *Eur. Respir. J.* 2019; 53 (3): 1900104. DOI: 10.1183/13993003.00104-2019.
5. Иванова Д.А., Борисов С.Е., Родина О.В. и др. Безопасность режимов лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя согласно новым рекомендациям ВОЗ 2019 г. *Туберкулез и болезни легких*. 2020; 98 (1): 5–15. DOI: 10.21292/2075-1230-2020-98-1-5-15.
6. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. WHO/CDS/TB/2019.3. Geneva: World Health Organization; 2019. Available at: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/311389/9789241550529-eng.pdf;sequence=1&isAllowed=y>
7. The use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: interim policy guidance. Geneva: World Health Organization; 2013. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK154134/>
8. Gandhi N.R., Brust J.C.M., Shah N.S. A new era for treatment of drug-resistant tuberculosis. *Eur. Respir. J.* 2018; 52 (4): 1801350 DOI: 10.1183/13993003.01350-2018.
9. Report of the Guideline Development Group Meeting on the use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: a review of available evidence (2016). Geneva: World Health Organization; 2017. Available at: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254712/WHO-HTM-TB-2017.01-eng.pdf;sequence=1&isAllowed=y>
10. Pontali E., Raviglione M.C., Migliori G.B. et al. Regimens to treat multidrug-resistant tuberculosis: past, present and future perspectives

- tives. *Eur. Respir. Rev.* 2019; 28 (152): 190035. DOI: 10.1183/16000617.0035-2019.
11. Dheda K., Chang K.C., Guglielmetti L. et al. Clinical management of adults and children with multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis. *Clin. Microbiol. Infect.* 2017; 23 (3): 131–140. DOI: 10.1016/j.cmi.2016.10.008.
  12. Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2014. Available at: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/130918/9789241548809\\_eng.pdf](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/130918/9789241548809_eng.pdf)
  13. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis. 2016 update. Geneva: World Health Organization; 2016. Available at: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/250125/9789241549639-eng.pdf>
  14. Definitions and reporting framework for tuberculosis – 2013 revision (updated December 2014 and January 2020). Geneva: World Health Organization 2013. Available at: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/79199/9789241505345\\_eng.pdf](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/79199/9789241505345_eng.pdf)
  15. Global Tuberculosis Report. Geneva: World Health Organization; 2018. Available at: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/274453/9789241565646-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
  16. Harari S. Randomised controlled trials and real-life studies: two answers for one question. *Eur. Respir. Rev.* 2018; 27 (149): 180080. DOI: 10.1183/16000617.0080-2018.
  17. Diacon A.H., Pym A., Grobusch M.P. et al. Multidrug-resistant tuberculosis and culture conversion with bedaquiline. *N. Engl. J. Med.* 2014; 371 (8): 723–732. DOI: 10.1056/NEJMoa1313865.
  18. Olayanju O., Limberis J., Esmail A. et al. Long-term bedaquiline-related treatment outcomes in patients with extensively drug-resistant tuberculosis from South Africa. *Eur. Respir. J.* 2018; 51 (5): 1800544. DOI: 10.1183/13993003.00544-2018.
  19. Mbuagbaw L., Guglielmetti L., Hewison C. et al. Outcomes of bedaquiline treatment in patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Emerg. Infect. Dis.* 2019; 25 (5): 936–943. DOI: 10.3201/eid2505.181823.
  20. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Туберкулез у взрослых: Клинические рекомендации. 2020. Доступно на: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/16\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/16_1)
- Поступила: 10.06.20**  
**Принята к печати: 19.02.21**
- ## References
1. Vasil'eva I.A., Belilovskij E.M., Borisov S.E., Sterlikov S.A. [Multi drug resistant tuberculosis in the world and Russian Federation]. *Tuberkulez i bolezni legkih.* 2017; 95 (11): 5–17. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-11-5-17 (in Russian).
  2. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2011. Available at: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44597/9789241501583\\_eng.pdf?jsessionid=15B51F3D928C3A3877156D07956EE7A0?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44597/9789241501583_eng.pdf?jsessionid=15B51F3D928C3A3877156D07956EE7A0?sequence=1)
  3. Matteelli A., D'Ambrosio L., Centis R. et al. Compassionate and optimum use of new tuberculosis drugs. *Lancet Infect. Dis.* 2015; 15 (10): 1131–1132. DOI: 10.1016/S1473-3099(15)00296-0.
  4. Trauer J.M. TB, you're a long time cured. *Eur. Respir. J.* 2019; 53 (3): 1900104. DOI: 10.1183/13993003.00104-2019.
  5. Ivanova D.A., Borisov S.E., Rodina O.V. et al. [Safety of treatment regimens in multiple drug resistant tuberculosis patients compiled as per the new WHO recommendations as of 2019]. *Tuberkulez i bolezni legkih.* 2020; 98 (1): 5–15. DOI: 10.21292/2075-1230-2020-98-1-5-15 (in Russian).
  6. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. WHO/CDS/TB/2019.3. Geneva: World Health Organization; 2019. Available at: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/311389/9789241550529-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
  7. The use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: interim policy guidance. Geneva: World Health Organization; 2013. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK154134/>
  8. Gandhi N.R., Brust J.C.M., Shah N.S. A new era for treatment of drug-resistant tuberculosis. *Eur. Respir. J.* 2018; 52 (4): 1801350 DOI: 10.1183/13993003.01350-2018.
  9. Report of the Guideline Development Group Meeting on the use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: a review of available evidence (2016). Geneva: World Health Organization; 2017. Available at: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254712/WHO-HTM-TB-2017.01-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
  10. Pontali E., Raviglione M.C., Migliori G.B. et al. Regimens to treat multidrug-resistant tuberculosis: past, present and future perspectives. *Eur. Respir. Rev.* 2019; 28 (152): 190035. DOI: 10.1183/16000617.0035-2019.
  11. Dheda K., Chang K.C., Guglielmetti L. et al. Clinical management of adults and children with multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis. *Clin. Microbiol. Infect.* 2017; 23 (3): 131–140. DOI: 10.1016/j.cmi.2016.10.008.
  12. Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2014. Available at: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/130918/9789241548809\\_eng.pdf](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/130918/9789241548809_eng.pdf)
  13. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis. 2016 update. Geneva: World Health Organization; 2016. Available at: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/250125/9789241549639-eng.pdf>
  14. Definitions and reporting framework for tuberculosis – 2013 revision (updated December 2014 and January 2020). Geneva: World Health Organization 2013. Available at: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/79199/9789241505345\\_eng.pdf](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/79199/9789241505345_eng.pdf)
  15. Global Tuberculosis Report. Geneva: World Health Organization; 2018. Available at: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/274453/9789241565646-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
  16. Harari S. Randomised controlled trials and real-life studies: two answers for one question. *Eur. Respir. Rev.* 2018; 27 (149): 180080. DOI: 10.1183/16000617.0080-2018.
  17. Diacon A.H., Pym A., Grobusch M.P. et al. Multidrug-resistant tuberculosis and culture conversion with bedaquiline. *N. Engl. J. Med.* 2014; 371 (8): 723–732. DOI: 10.1056/NEJMoa1313865.
  18. Olayanju O., Limberis J., Esmail A. et al. Long-term bedaquiline-related treatment outcomes in patients with extensively drug-resistant tuberculosis from South Africa. *Eur. Respir. J.* 2018; 51 (5): 1800544. DOI: 10.1183/13993003.00544-2018.
  19. Mbuagbaw L., Guglielmetti L., Hewison C. et al. Outcomes of bedaquiline treatment in patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Emerg. Infect. Dis.* 2019; 25 (5): 936–943. DOI: 10.3201/eid2505.181823.
  20. Ministry of Health of the Russian Federation. [Tuberculosis in adults: Clinical guidelines]. 2020. Available at: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/16\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/16_1) (in Russian).

Received: June 10, 2020

Accepted for publication: February 19, 2021

### Информация об авторе / Author Information

Баласанянц Гоар Сисаковна — д. м. н., профессор, профессор кафедры фтизиатрии Федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова» Министерства обороны Российской Федерации; тел.: (812) 514-14-08; e-mail: balasanjanz@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6709-6789>)

Goar S. Balasaniantc, Doctor of Medicine, Professor, Professor of Phthysiology Department, Federal State Budgetary Military Educational Institution of higher education "Military Medical Academy named after S.M.Kirov" of the Ministry of Defense of the Russian Federation; tel.: (812) 514-14-08; e-mail: balasanjanz@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6709-6789>)

# Опыт использования аддитивных технологий на примере трехмерной реконструкции легких в клинической практике противотуберкулезного диспансера

А.Г.Наумов , А.С.Шпрыков, Э.Р.Крюков

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 603005, Россия, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10 / 1

## Резюме

**Целью** исследования явилось изучение объема кровопотери и длительность оперативного сеанса у пациентов с деструктивным туберкулезом легких при использовании трехмерных анатомических моделей легких. **Материалы и методы.** В клиническом проспективном исследовании принимали участие пациенты с деструктивным туберкулезом легких ( $n = 80$ ). Все пациенты были распределены на 2 группы: 1-ю (основную) составили больные ( $n = 40$ ), у которых выполнялась предоперационная реконструкция легких (для изучения синтопии здоровой и пораженной ткани (визуальное оценивание) и подготовки к оперативному сеансу (нарезка модели скальпелем) перед операцией торакальные хирурги взаимодействовали с трехмерной анатомической моделью легких); 2-ю (контрольную) группу – больные ( $n = 40$ ), у которых трехмерная предоперационная реконструкция легких не проводилась (торакальные хирурги не взаимодействовали с трехмерной анатомической моделью легких). Результаты в контрольной и основной группе сравнивались с использованием U-критерия Манна–Уитни, коэффициентов корреляции Спирмена и Кендалла. Полученные данные представлены в виде абсолютных и относительных величин, а также в виде боксплотов, отражающих медиану и межквартильный интервал, диаграмм рассеивания с линиями тренда, графиками плотности вероятности. Уровень статистической значимости различий при проверке гипотез выбран при  $p < 0,05$ . **Результаты.** Показано, что объем кровопотери ( $U = 590$ ;  $p = 0,042$ ) и длительность оперативного вмешательства ( $U = 587$ ;  $p = 0,041$ ) у пациентов основной группы меньше по сравнению с таковыми у больных группы контроля. При использовании критерия Спирмена установлена корреляция средней силы между объемом кровопотери и продолжительностью оперативного вмешательства ( $\rho = 0,54$ ;  $p < 0,001$ ) у больных основной группы. Положительная корреляция наблюдалась также при анализе с использованием критерия Кендалла ( $\tau = 0,42$ ;  $p < 0,001$ ). **Заключение.** Благодаря установленным различиям между пациентами основной и контрольной групп в отношении параметров объема кровопотери и продолжительности оперативного вмешательства при предоперационной подготовке торакальных хирургов с использованием полимерных макетов легких подтвердилась гипотеза о влиянии аддитивных технологий на указанные индикаторы, что свидетельствует о значимости примененного метода реконструкции.

**Ключевые слова:** туберкулез, реконструкция, легкие, операция, аддитивные технологии.

**Конфликт интересов.** Конфликт интересов авторами не заявлен.

**Финансирование.** Работа выполнена за счет средств Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Этическая экспертиза.** Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. У всех пациентов, принявших участие в исследовании, получено письменное добровольное информированное согласие.

Для цитирования: Наумов А.Г., Шпрыков А.С., Крюков Э.Р. Опыт использования аддитивных технологий на примере трехмерной реконструкции легких в клинической практике противотуберкулезного диспансера. *Пульмонология*. 2022; 32 (1): 109–117. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-1-109-117

# The experience of using additive technologies for three-dimensional reconstruction of the lungs in the clinical practice of a tuberculosis dispensary

Aleksey G. Naumov , Aleksandr S. Shprykov, Emil' R. Kryukov

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Privolzhsky Research Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation: Minina i Pozharskogo pl. 10/1, Nizhny Novgorod, 603950, Russia

## Abstract

**The aim** was to study the volume of blood loss and the duration of a surgical session in patients with destructive pulmonary tuberculosis using three-dimensional anatomical models of the lungs. **Methods.** The study was conducted in 2020 – 2021 in the State Budgetary Healthcare Institution of the Nizhny Novgorod region “Nizhny Novgorod Regional Clinical Tuberculosis Dispensary” as part of an internal grant from the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Privolzhsky Research Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation. The prospective clinical study included 80 patients. All patients were divided into two groups. The main group included 40 patients. Preoperative lung reconstruction was performed for these patients. Thoracic surgeons used the three-dimensional anatomical models of the lungs to study the syntopy of healthy and diseased tissue (visual assessment) and prepare for the surgical session (cutting the model with a scalpel). Three-dimensional preoperative lung reconstruction was not performed for the other 40 patients in the control group. In this group, the thoracic surgeons did not use 3D anatomical models of the lungs. Comparison of the results in the control and the main group was carried out using the Mann – Whitney U-test and Spearman and Kendall correlation tests. The obtained data are described with absolute and relative values, boxplots reflecting median (*Me*) and interquartile interval (*IQI*), scatter plots with trend lines, and probability density plots. The level of statistical significance of differences for testing the hypotheses was chosen at  $p < 0.05$ . **Results.** It was shown that the volume of blood loss ( $U = 590$ ;  $p = 0.042$ ) and the

duration of surgery ( $U = 587$ ;  $p = 0.041$ ) in patients of the main group are smaller than in patients in the control group. A moderate correlation was established between the volume of blood loss and the duration of the surgical session ( $\rho = 0.54$ ;  $p < 0.001$ ) in the main group using the Spearman's test. Kendall's test also showed a positive correlation ( $\tau = 0.42$ ;  $p < 0.001$ ). **Conclusion.** The established differences between the main group and control group in the volume of blood loss and the duration of surgery due to the inclusion of polymer models of the lungs in preoperative preparation of thoracic surgeons confirm our hypothesis about the effect of additive technologies on the above parameters and indicate the significance of the applied reconstruction method.

**Key words:** tuberculosis, reconstruction, lungs, surgery, additive technologies.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interest.

**Funding.** The work was carried out at the expense of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Privolzhsky Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation.

**Ethical review.** This study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki of the World Medical Association. All patients participating in the study gave their written informed consent.

For citation: Naumov A.G., Shprykov A.S., Kryukov E.R. The experience of using additive technologies for three-dimensional reconstruction of the lungs in the clinical practice of a tuberculosis dispensary. *Pul'monologiya*. 2022; 32 (1): 109–117 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-1-109-117

Благодаря усилиям противотуберкулезной службы и позитивным изменениям в социально-экономической сфере государства в настоящее время в Российской Федерации отмечается снижение заболеваемости и смертности населения от туберкулеза (ТБ) [1]. Однако на фоне эпидемиологической стабилизации не снижается число пациентов с лекарственно-устойчивыми формами ТБ как среди взрослого контингента [1, 2], так и среди детей [3]. У таких пациентов при низком уровне приверженности приему противотуберкулезных препаратов, стойком сохранении деструктивных изменений в легочной ткани и частой неэффективности терапевтического лечения специфического процесса, особенно с лекарственной устойчивостью возбудителя, требуется проведение оперативных вмешательств по показаниям.

По данным отечественной литературы, потребность в оперативном разрешении ТБ в Российской Федерации крайне высока: в 2013 г. прооперированы > 13 тыс. пациентов (6,2 % от общего числа больных, состоящих на учете в противотуберкулезных диспансерах) [4].

Даже при высокой эффективности выполненного оперативного разрешения деструктивных изменений при ТБ легких в 5–40 % случаев могут наблюдаться обострения и рецидивы специфического процесса, при которых требуется повторное хирургическое лечение [5], что может быть проявлением в т. ч. неправильно подобранной оперативной стратегии из-за отсутствия у врача ясного представления об синтопии (анатомо-топографическом соотношении) пораженной и здоровой ткани в легком.

Повторные радикальные оперативные сеансы ассоциированы с высоким уровнем травматизма, который проявляется в увеличении продолжительности операции, развитии выраженной кровопотери и риска интраоперационных осложнений вплоть до летального исхода [6].

В отечественной [7–12] и зарубежной литературе [13–16] все чаще встречаются публикации, связанные с возможностями применения технологий аддитивного производства в различных отраслях медицины.

Процесс трехмерной печати представлен на рис. 1. Как правило, для воссоздания из цифро-

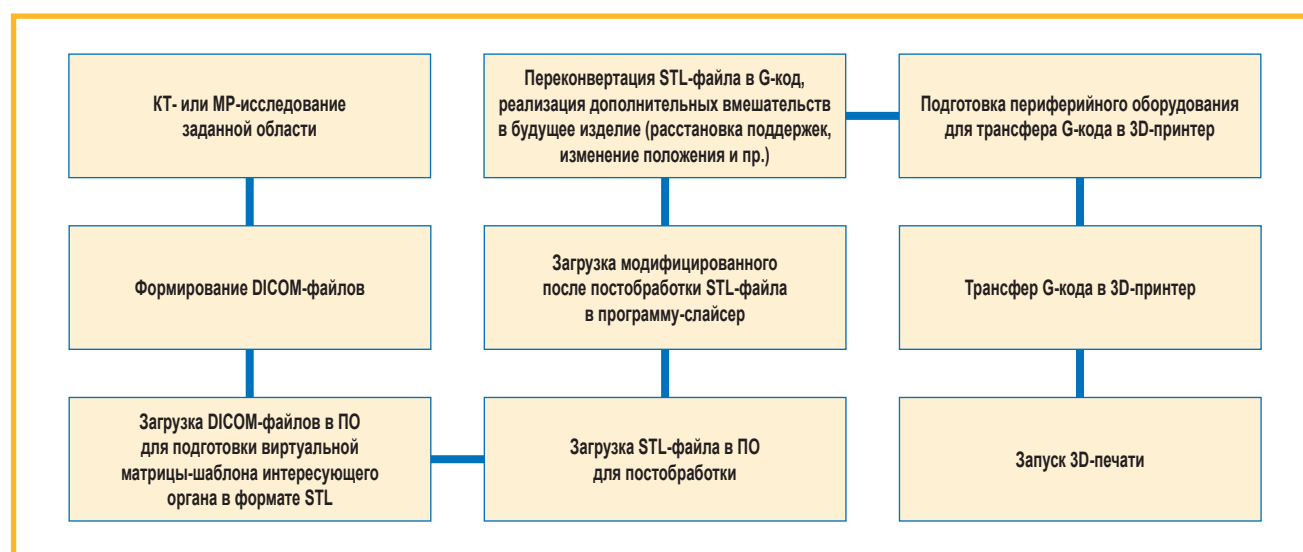


Рис. 1. Процесс изготовления материального объекта при использовании технологии трехмерной печати

Примечание: КТ – компьютерная томография; МР – магнитный резонанс; STL – формат *Stereolithography*; G-код (GCODE) – программный язык печати; DICOM (*Digital Imaging and Communications in Medicine*) – отраслевой медицинский стандарт; ПО – программное обеспечение.

Figure 1. The process of manufacturing a material object using 3D printing technology

вых данных материального объекта (например, органа или органокомплекса) в медицине требуется наличие компонентов отраслевого медицинского стандарта *Digital Imaging and Communications in Medicine (DICOM)*, представляющего собой совокупность объектных файлов с теговой организацией, которые генерируются и кодируются в процессе проведения, например, компьютерно-томографического (КТ) или магнитно-резонансного исследования. После компиляции DICOM-файлов их можно загрузить в специализированное компьютерное программное обеспечение (ПО), способное подготовить (извлечь) виртуальную матрицу-шаблон будущего материального объекта. По завершении данного этапа специалист выгружает из ПО в персональный компьютер электронный файл 3D-модели органа в широкоиспользуемом формате *Stereolithography (STL)*. Далее эта модель подгружается в другое ПО, в котором оператор может провести цифровую постобработку — удалить артефакты, выделить нужную область, стабилизировать модель, заполнить полые образования или сохранить их и т. д. На последнем этапе работы с ПО специалист загружает 3D-модель в т. н. программу-слайсер, где происходят перекодирование STL-файла в понятный для 3D-принтера программный язык печати — G-код (GCODE), а также техническая коррекция будущего изделия — изменение толщины слоя печати, положения модели, масштаба, интеграция поддержек и пр. Образовавшийся набор команд (G-код) переносится с помощью периферийного устройства (FLASH-накопителя, карты памяти или посредством USB-кабеля) в 3D-принтер и запускается печать.

Благодаря детальной предоперационной оценке соотношения здоровой и патологически измененной легочной ткани использование в клинической практике трехмерной анатомической модели легких, изготовленной с помощью 3D-принтера на основе цифровых данных (DICOM-файлы), полученных при проведении КТ органов грудной клетки (ОГК), позволит торакальному хирургу в процессе операции не только наиболее четко скоординировать свои действия, но и оптимизировать продолжительность оперативного сеанса и уменьшить объем кровопотери.

Целью данного исследования явилось изучение объема кровопотери и продолжительности оперативного сеанса у пациентов с деструктивным ТБ легких при использовании трехмерных анатомических моделей легких.

## Материалы и методы

В клиническом проспективном исследовании принимали участие пациенты с деструктивным ТБ легких ( $n = 80$ : 36 (45 %) женщин, 44 (55 %) мужчины; возраст — 15–59 лет; медиана ( $Me$ ) возраста — 40 (32,5–53,0) лет). Исследование проводилось в 2020–2021 гг. на базе Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Нижегородской области «Нижегородской областной противотуберкулезный диспансер» в рамках внутреннего гранта Федерального государ-

ственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

*Критерии включения в исследование:*

- возраст больных — 15–60 лет;
- установленный Центральной контрольной врачебной комиссией диагноз ТБ, наличие стойких деструктивных изменений в легочной ткани по данным рентгенологических методов визуализации — КТ ОГК);
- наличие добровольного информированного согласия больных на проведение оперативного вмешательства и трехмерной реконструкции легких.

*Критерии исключения из исследования:*

- возраст пациентов старше 60 лет;
- отсутствие верифицированного диагноза ТБ;
- отсутствие объективных данных за наличие деструктивного процесса в легких;
- письменный отказ от оперативного вмешательства и трехмерной реконструкции легких.

Все пациенты были распределены на 2 группы:

- 1-ю (основную;  $n = 40$ ) составили больные, у которых выполнялась предоперационная реконструкция легких (для изучения синтопии здоровой и пораженной ткани (визуальная оценка) и подготовки к оперативному сеансу (нарезка модели скальпелем) перед операцией торакальные хирурги взаимодействовали с трехмерной анатомической моделью легких);
- 2-ю (контрольную;  $n = 40$ ) группу составили больные, у которых трехмерная предоперационная реконструкция легких не проводилась (торакальные хирурги не взаимодействовали с трехмерной анатомической моделью легких).

Клинические формы ТБ, наблюдаемые у пациентов обеих групп, представлены в таблице.

Оценка кровопотери по итогам операции осуществлялась гравиметрическим методом (кровь с салфеток, шариков; содержимое банок электроотсоса; миллилитры). Затраченное время на оперативное вмешательство подсчитывалось при сверке анестезио-

**Таблица**  
**Клинические формы туберкулеза у пациентов**  
**1-й и 2-й групп;  $n$  (%)**

**Table**  
**Clinical forms of tuberculosis in patients**  
**of the 1<sup>st</sup> and 2<sup>nd</sup> groups;  $n$  (%)**

| Форма туберкулеза                     | 1-я группа<br>( $n = 40$ ) | 2-я группа<br>( $n = 40$ ) |
|---------------------------------------|----------------------------|----------------------------|
| Одиночная / множественные туберкулемы | 14 (35)                    | 19 (47,5)                  |
| Инфильтративный                       | 13 (32,5)                  | 4 (10)                     |
| Фиброзно-кавернозный                  | 4 (10)                     | 5 (12,5)                   |
| Диссеминированный                     | 4 (10)                     | 7 (17,5)                   |
| Очаговый                              | 4 (10)                     | 4 (10)                     |
| Кавернозный                           | 1 (2,5)                    | —                          |
| Цирротический                         | —                          | 1 (2,5)                    |

логических карт больных (время начала и окончания операции; минуты).

Для проведения трехмерных реконструкций легких использовался специально разработанный протокол (рис. 2) с указанием сведений о дате реконструкции, фамилии, имени, отчестве, возрасте больного, источнике данных о структуре легочной ткани (КТ или магнитно-резонансное исследование) и т.д.

КТ ОГК выполнялись на аппарате *Somatom Emotion 16* (*Siemens Aktiengesellschaft*, Германия). Полученные после выполнения КТ-исследований DICOM-файлы обрабатывались при помощи следующего ПО:

- извлечение виртуальных матриц-шаблонов легких — *Materialise Mimics InPrint 2.0* (*Materialise N.V., Leuven*, Бельгия), коммерческий тип лицензии;
- компьютерная постобработка извлеченных матриц-шаблонов легких — *Autodesk Netfabb 2020.1* (*Autodesk, Inc.*, США), коммерческий тип лицензии;
- перекодирование модели легких из формата STL в G-код и дополнительное редактирование — *Ultimaker Cura 4.8.0* (*Ultimaker B.V., Utrecht*, Нидерланды);
- ПО с открытым исходным кодом по лицензии LGPLv3 (*GNU Lesser General Public License version 3*).

Физические (тактильные) модели легких изготавливались на 3D-принтере *Ultimaker 2+* (*Ultimaker B.V., Utrecht*, Нидерланды) с использованием пластика PLA (*Poly lactide*) и TPU (*Thermoplastic polyurethane*). Данные виды пластика, как и многие другие, поставляются разными производителями в виде многократно намотанной на специальную катушку пластиковой нити (прутка, филамента) диаметром 1,75–2,850 мм. Диаметр филамента составил 2,85 мм из-за конструктивных особенностей 3D-принтера *Ultimaker 2+*. Цвет PLA-пластика — серебристый, TPU — белый. Использовались катушки с пластиком фирмы *Ultimaker B.V.* (Нидерланды).

Модели легких распечатывались не целиком, а частично, до начала инициализации «принтинга», исходя из заранее выбранного КТ-слоя, который фиксировался в ПО *Autodesk Netfabb 2020.1*.

Катушка с полимером просушивалась 1 раз в неделю в течение 1 ч при температуре 60 °C в сушильной станции *Boxman-2* (*Jinhua Wanhao Spare Parts Co., LTD*, Китай), т. к. PLA-пластик обладает высокой гигроскопичностью.

Технические параметры (температура нагревания сопла, температура подогрева столика 3D-принтера и т. д.) процесса печати с использованием указанных видов полимерных прутков задавались по умолчанию, согласно рекомендациям производителя.

Печать с послойным нанесением полимерного материала на столик принтера, тактильных моделей легких осуществлялась в вертикальном положении для PLA-пластика и в горизонтальном — для TPU-пластика. При указанных позициях «выращиваемых» изделий уменьшались риски случайного смещения наплавляемого слоя.

Высота готовых тактильных моделей легких составляла в среднем 70 мм, ширина — 70 мм, глубина —

ГБУЗ НО «Нижегородский областной клинический противотуберкулезный диспансер»  
Отделение для больных туберкулезом органов дыхания

### Протокол реконструкции легочной ткани

Дата реконструкции: \_\_\_\_\_

ФИО пациента: \_\_\_\_\_

Пол: М ☐ Ж ☐

Возраст: \_\_\_\_\_

Диагноз: \_\_\_\_\_

Отделение: \_\_\_\_\_

Источник данных о структуре легочной ткани: \_\_\_\_\_

Метод извлечения: \_\_\_\_\_

Оборудование для реконструкции: \_\_\_\_\_

Материал для реконструкции: \_\_\_\_\_

Оттиск ФИО пациента, отделения, номера палаты на макете:

да ☐ нет ☐



Цель реконструкции: ☐ оценка приверженности лечению

☐ предоперационный навигационный шаблон

Зона интереса выделена: да ☐ нет ☐

Технические параметры макета: \_\_\_\_\_

Информированное добровольное согласие на реконструкцию легочной ткани (согласно ФЗ от 21.11.11 № 323 «Об основах охраны здоровья граждан Российской Федерации», статья 20):

Исполнитель

Согласен

Не согласен

Рис. 2. Протокол реконструкции легочной ткани

Figure 2. Protocol for the reconstruction of lung tissue

22 мм. Данные параметры задавались искусственно с целью ускорения процесса производства. С точки зрения авторов, это обстоятельство не оказало влияния на объективность оценки торакальными хирургами синтопии здоровой и пораженной специфическим процессом легочной ткани. Учитывая основные морфометрические характеристики легких взрослого человека по А.И.Абрикосову (1948), масштаб трехмерных анатомических моделей (отдельно взятого

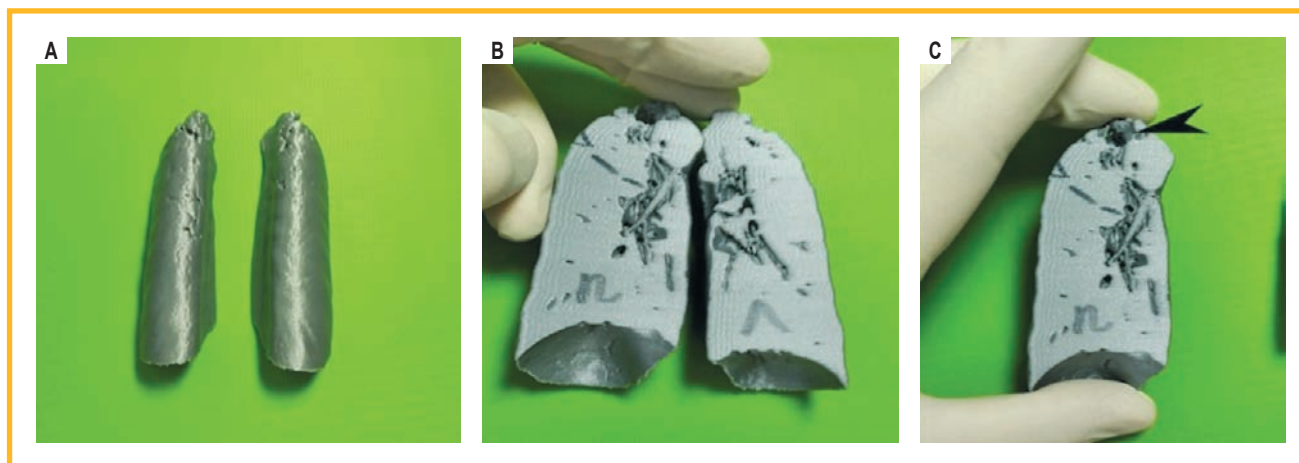


Рис. 3. Пример готовой трехмерной анатомической модели легких больного Г., изготовленной из PLA-пластика: А — общий вид легких (задняя часть); В — общий вид легких с заданным компьютерно-томографическим слоем (передняя часть); С — пораженное правое легкое с заданным компьютерно-томографическим слоем (передняя часть) с пунктирной линией-ориентиром зоны с деструкцией (черная стрелка)

Figure 3. An example of a finished three-dimensional anatomical model of lungs of patient G. made of PLA plastic: A, general view of the lungs (posterior part); B, general view of the lungs with a given computed tomographic layer (anterior part); C, the affected right lung with a given computed tomographic layer (anterior part) with a dotted line as a landmark of the destruction zone (black arrow)

легкого) был представлен следующими усредненными показателями в сравнении с истинными размерами изучаемого органа:

- высота — 1 : 4;
- ширина — 1 : 5;
- глубина или толщина — 1 : 5.

На предоперационных макетах сосуды адекватно дифференцировались исключительно в области корней легких.

PLA-пластик представляет собой алифатический биоразлагаемый полиэфир, мономером которого является молочная кислота. Он позволяет создавать модели с достаточным уровнем детализации и прочности (рис. 3). Поэтому легочные модели, полученные при его экструзии, использовались для визуального оценивания синтопии здоровой и пораженной легоч-

ных тканей. Для выделения зоны интереса на моделях из PLA-материала применялся спиртсодержащий маркер черного цвета фирмы *Crown Ball Pen Co., Ltd.* (Корея).

TPU-пластик, или термопластичный полиуретан, относится к эластомерам, что определяет возможность, в отличие от PLA, нарезать полученные изделия из данного вида полимера любым острым предметом (рис. 4). TPU-пластик использовался для создания дополнительных моделей легких, наравне с моделями, изготовленными из PLA-пластика, но с возможностью проведения хирургического рассечения. Для выделения зоны интереса на моделях из TPU-материала применялись высокоадгезионные акриловые краски оранжевого цвета (*Tamiya Inc.* Япония). Краска наносилась с помощью кисточки из натуральной щетины.

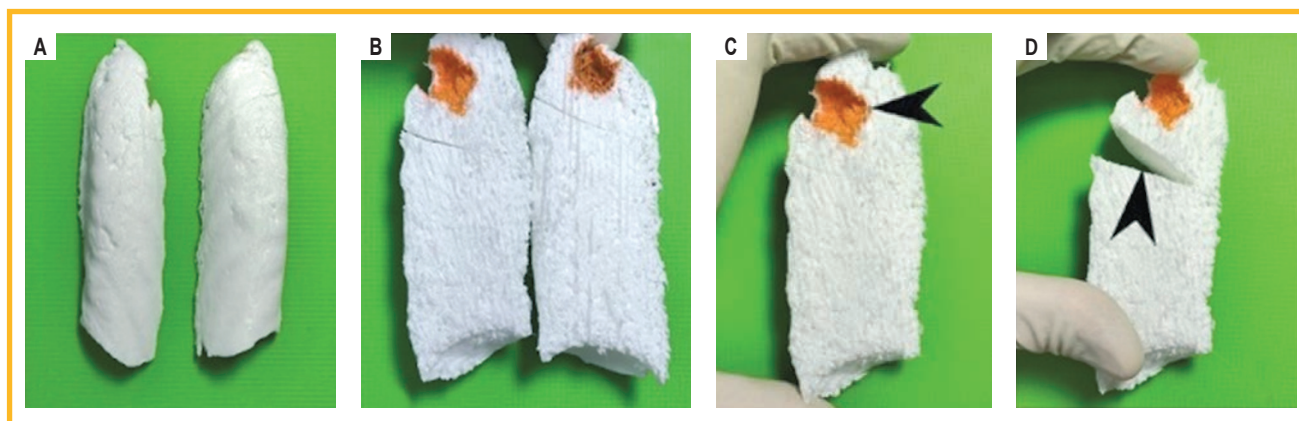


Рис. 4. Пример готовой трехмерной анатомической модели легких больного С., изготовленной из TPU-пластика; А — общий вид легких (задняя часть); В — общий вид легких с заданным компьютерно-томографическим слоем (передняя часть); С — пораженное правое легкое с заданным компьютерно-томографическим слоем (передняя часть) с окрашенной зоной деструкции (черная стрелка); D — отсечение патологической области на модели легкого (черная стрелка)

Figure 4. An example of a finished three-dimensional anatomical model of lungs of patient S. made of TPU plastic: A, general view of the lungs (posterior part); B, general view of the lungs with a given computed tomographic layer (anterior part); C, the affected right lung with a given computed tomographic layer (anterior part) with a colored destruction zone (black arrow); D, cutting off the pathological area on the lung model (black arrow)

Анализ статистических данных осуществлялся с помощью языка программирования R, выпуск 4.1.0, в среде разработки *RStudio* версии 1.4.1103 (*RStudio*, PBC, США) с использованием пакетов *ggplot2*, *ggpubr*, *viridis*, *hrbrthemes*, *gridExtra* на базе операционной системы *Windows 10 Pro 64-bit* (версия 2004, сборка 19041.804) (*Microsoft Corp.*, США). С целью недопущения появления в исследовании ошибки второго рода проводился расчет размера выборки (мощность исследования). Тестирование на определение подчинения исследуемых данных закону нормального распределения проводилось с помощью тестов Колмогорова—Смирнова, Лиллифорса и графика нормальных вероятностей. Для дальнейших расчетов использовались непараметрические методы анализа, т. к. собранные статистические сведения не подчинялись закону нормального (Гауссова) распределения. В исследовании принимали участие пациенты 2 различных групп, поэтому для статистического анализа были подобраны критерии, типичные для независимых выборок. Сравнение результатов в контрольной и основной группах проводилось с использованием U-критерия Манна—Уитни, коэффициента корреляции Спирмена. Для более детального анализа научных материалов на линейность и монотонность в исследование введен вспомогательный коэффициент корреляции Кендалла ( $\tau$ ). Полученные данные представлены в виде абсолютных и относительных величин, а также в виде боксплотов, отражающих *Me* и межквартильный интервал, диаграмм рассеивания с линиями тренда, графиками плотности вероятности. Уровень статистической значимости различий при проверке гипотез выбран при  $p < 0,05$ .

## Результаты

По результатам исследования у пациентов основной группы показаны меньшие объем кровопотери

( $U = 590$ ;  $p = 0,042$ ) и продолжительность оперативного вмешательства по сравнению с таковыми у больных группы контроля ( $U = 587$ ;  $p = 0,041$ ) (рис. 5).

У пациентов обеих групп наблюдалась положительная корреляция между продолжительностью операции и объемом кровопотери (рис. 6А). Одной из дополнительных причин выбора непараметрического критерия и коэффициентов корреляции для анализа стало неравномерное распределение данных со значительной правосторонней асимметрией (см. рис. 6В).

## Обсуждение

Трехмерная печать (или аддитивное производство, аддитивные технологии, быстрое прототипирование, технологии изготовления твердых объектов произвольной формы) — это революционный тандем программных, технических инструментов и человеческих ресурсов, позволяющий воссоздать любой орган человеческого тела из различных природных или искусственно созданных материалов (твердые виды пластиков, фотополимеры, порошковые металлы и т. д.) за определенный период [17–19]. Аддитивные технологии являются автоматизированными, высокоиндивидуализированными, гибкими, простыми в использовании, экономичными, но требующими определенных навыков для непосредственной работы с ними [20–22], что препятствует их широкому распространению.

Стоит отметить, что при проведении КТ, которая, без сомнения, является «золотым стандартом» диагностики многих заболеваний ОГК, не всегда возможно четко сформировать единое интегральное изображение всех плоскостей исследования, что может оказать влияние на качество оказываемой хирургической помощи и увеличить риски развития неблагоприятных процессов.

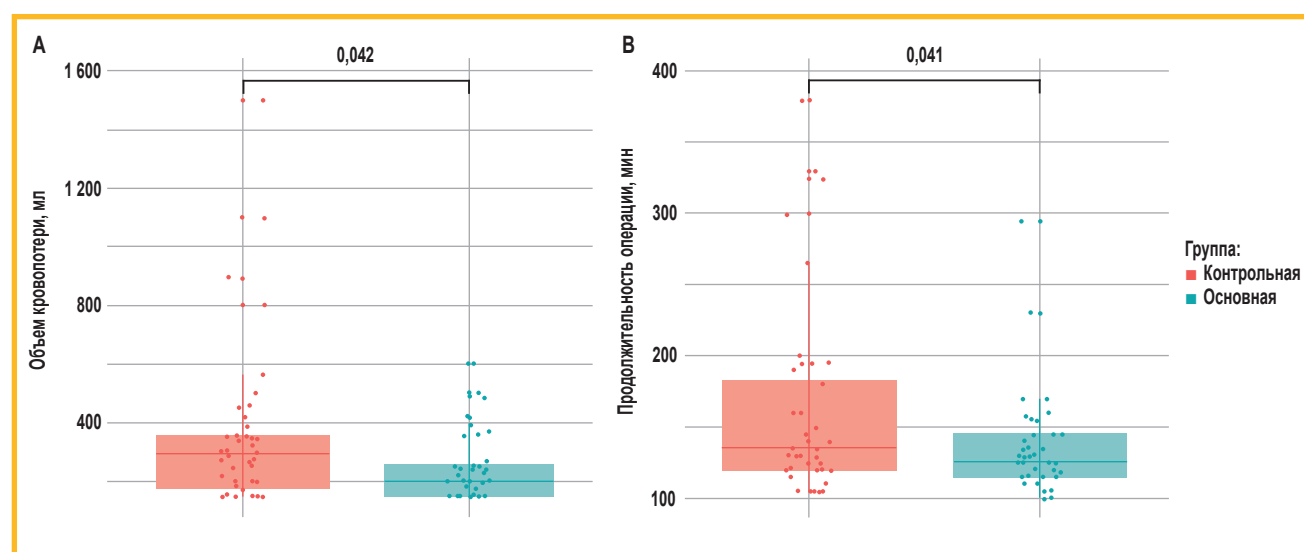


Рис. 5. Боксплоты, отражающие статистическую значимость между контрольной и основной группами при анализе объема: А — кровопотери; В — продолжительности оперативного вмешательства

Figure 5. Boxplots reflecting the statistical significance of the difference between the control group and main group in: A, blood loss volume; B, the duration of surgery

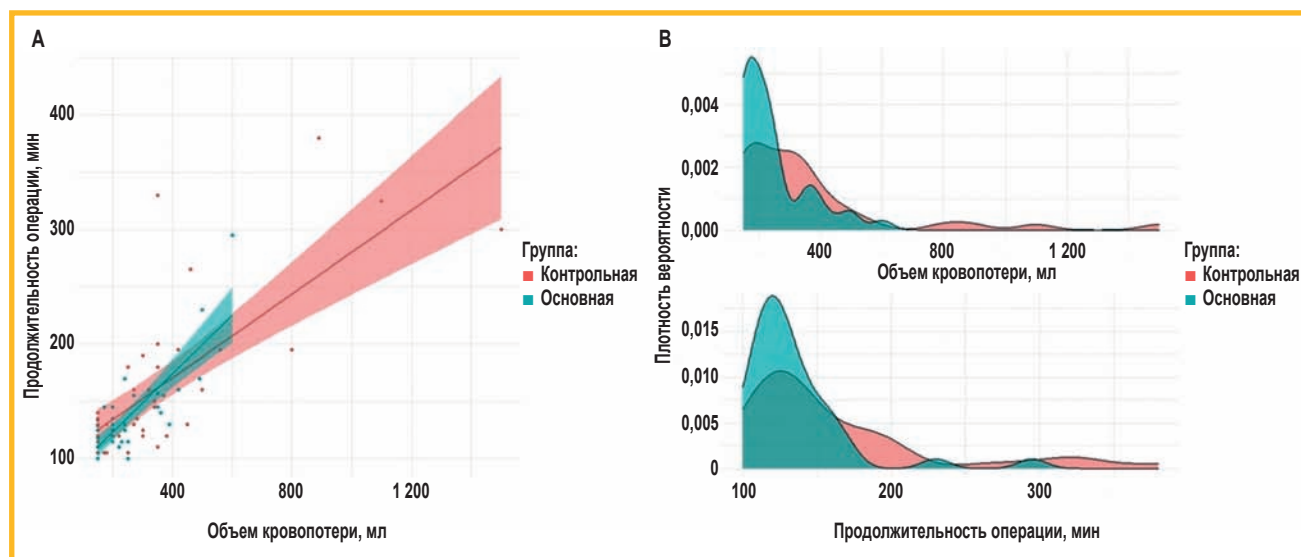


Рис. 6. Диаграмма рассеяния с линиями тренда, отражающая положительную корреляцию у пациентов основной и контрольной групп между объемом кровопотери и продолжительностью операции (точки на диаграмме представляют собой отдельные наблюдения) (А); графики плотности вероятности по исследуемым показателям для пациентов обеих групп (В)

Figure 6. Scatter plot with trend lines shows the positive correlation between the volume of blood loss and the duration of surgery in the main and control groups; the points on the diagram represent individual observations (A). Probability density plots for the studied parameters for both groups (B)

По данным зарубежной литературы, применение в качестве хирургического шаблона изготовленной с использованием аддитивных технологий физической модели легочной ткани способствует не только уменьшению количества возможных осложнений в процессе операции, но и сокращению продолжительности оперативного вмешательства [23, 24] и послеоперационного периода [25], а также улучшению коммуникации врача с пациентом [26]. Также следует отметить, что у пациентов 1-й группы удалось не только сократить время, затраченное на оперативный сеанс, но и уменьшить объем кровопотери, что подтвердилось при статистической обработке данных.

По данным исследований *M.P.Kim et al.* [27] и *T.Nakada et al.* [28] показано, что благодаря использованию предоперационного моделирования легочной ткани больному с опухолью легкого и пациенту с планируемой субсегментэктомией удалось провести органосохраняющие операции, свести к минимуму уровень травматизации мягких тканей и уменьшить частоту удаления интактной ткани легкого. Данные выводы находят свое отражение в проведенном исследовании за счет установленной корреляции средней силы ( $\rho = 0,54$ ;  $p < 0,001$ ) между переменными объема кровопотери и длительностью операции у пациентов основной группы при использовании критерия Спирмена. Положительная корреляция наблюдалась и при анализе с использованием критерия Кендалла ( $\tau = 0,42$ ;  $p < 0,001$ ). Таким образом, при использовании трехмерных анатомических моделей легких улучшаются хирургические показатели.

## Заключение

Благодаря установленным различиям между пациентами основной и контрольной групп в отношении параметров объема кровопотери и продолжительности

оперативного вмешательства при предоперационной подготовке торакальных хирургов с использованием полимерных макетов легких подтвердилась гипотеза о влиянии аддитивных технологий на указанные индикаторы, что свидетельствует о значимости примененного метода реконструкции. Однако требуется дальнейшее изучение возможностей технологий быстрого прототипирования в аспекте создания биоразлагаемых имплантов, замещающих легочные ткани, которые смогут компенсировать резецированное легкое, что приведет к снижению рисков появления остаточных полостей.

## Литература

1. Нечаева О.Б. Состояние и перспективы противотуберкулезной службы России в период COVID-19. *Туберкулез и болезни легких*. 2020; 98 (12): 7–19. DOI: 10.21292/2075-1230-2020-98-12-7-19.
2. Нечаева О.Б. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в России. *Туберкулез и болезни легких*. 2018; 96 (8): 15–24. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-8-15-24.
3. Нечаева О.Б. Туберкулез у детей в России. *Туберкулез и болезни легких*. 2020; 98 (11): 12–20. DOI: 10.21292/2075-1230-2020-98-11-12-20.
4. Рогожкин П.В., Бородулина Е.А. Отдаленные результаты лечения больных туберкулезом легких, перенесших радикальную резекцию легких. *Туберкулез и болезни легких*. 2018; 96 (3): 24–28. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-3-24-28.
5. Гиллер Д.Б., Мургулов И.Б., Мартель И.И. и др. Повторные резекции легкого у больных с послеоперационным рецидивом туберкулеза в оперированном легком (обзор литературы и собственные данные). *Хирургия. Журнал им. Н.И.Пирогова*. 2015; (8, часть 2): 14–19. DOI: 10.17116/hirurgia20158214-19.
6. Краснов В.А., Грищенко Н.Г., Андренко А.А. Повторные операции у больных с деструктивными формами пострезекционных реактиваций туберкулеза легких. *Туберкулез и экология*. 1997; (1): 13–15.
7. Щаденко С.В., Горбачева А.С., Арсланова А.Р., Толмачев И.В. 3D-визуализация для планирования операций и выполнения хирургического вмешательства (CAS-технологии). *Бюллетень сибирской медицины*. 2014; 13 (4): 165–171. Доступно на: <https://>

- cyberleninka.ru/article/n/3d-vizualizatsiya-dlya-planirovaniya-operatsiy-i-vypolneniya-hirurgicheskogo-vmeshatelstva-cas-tehnologii/viewer
8. Лазаренко В.А., Иванов С.В., Иванов И.С. и др. Использование 3D-принтеров в хирургии (обзор литературы). *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. 2018; (4): 61–65. DOI: 10.21626/vestnik/2018-4/10.
  9. Арапова И.А., Кучерова П.А. 3D-печать в челюстно-лицевой хирургии. *Главный врач Юга России*. 2017; 58 (5): 13–15. Доступно на: <http://www.akvarel2002.ru/assets/files/journal/GV-58-preview.pdf>
  10. Приходько А.А., Виноградов К.А., Вахрушев С.Г. Меры по развитию медицинских аддитивных технологий в Российской Федерации. *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. 2019; 36 (2): 10–15. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/mery-po-razvitiyu-meditsinskih-additivnyh-tehnologii-v-rossiyskoy-federatsii>
  11. Керимбаев Т.Т., Алейников В.Г., Смагул Ж. и др. Обзор применения 3D технологий в хирургическом лечении опухолей позвоночника. *Нейрохирургия и неврология Казахстана*. 2017; (4 (49)): 61–65. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/obzor-primeneniya-3d-tehnologii-v-hirurgicheskom-lechenii-opuholey-pozvonochnika>
  12. Багатурия Г.О. Перспективы использования 3D-печати при планировании хирургических операций. *Медицина: теория и практика*. 2016; (1): 26–35. Доступно на: <http://ojs3.gpmu.org/index.php/med-theory-and-practice/article/view/249/262>
  13. Mulberry G., White K.A., Vaidya M. et al. 3D printing and milling a real-time PCR device for infectious disease diagnostics. *PLoS One*. 2017; 12 (6): e0179133. DOI: 10.1371/journal.pone.0179133.
  14. Öblom H., Zhang J., Pimparade M. et al. 3D-printed isoniazid tablets for the treatment and prevention of tuberculosis-personalized dosing and drug release. *AAPS PharmSciTech*. 2019; 20 (2): 52. DOI: 10.1208/s12249-018-1233-7.
  15. Guibert N., Mhanna L., Didier A. et al. Integration of 3D printing and additive manufacturing in the interventional pulmonologists's toolbox. *Respir. Med*. 2018; 134: 139–142. DOI: 10.1016/j.rmed.2017.11.019.
  16. Jamroz W., Szafraniec J., Kurek M., Jachowicz R. 3D printing in pharmaceutical and medical applications – recent achievements and challenges. *Pharm. Res*. 2018; 35 (9): 176. DOI: 10.1007/s11095-018-2454-x.
  17. Rengier F., Mehndiratta A., von Tengg-Kobligh H. et al. 3D printing base on imaging data: review of medical applications. *Int. J. Comput. Assist. Radiol. Surg*. 2010; 5 (4): 335–341. DOI: 10.1007/s11548-010-0476-x.
  18. Giannopoulos A.A., Mitsouras D., Yoo S.J. et al. Applications of 3D printing in cardiovascular diseases. *Nat. Rev. Cardiol*. 2016; 13 (12): 701–718. DOI: 10.1038/nrcardio.2016.170.
  19. Ventola C.L. Medical applications for 3D printing: current and projected uses. *P. T*. 2014; 39 (10): 704–711.
  20. Peterson G.I., Larsen M.B., Ganter M.A. et al. 3D-printed mechanochromic materials. *ACS Appl. Mater. Interfaces*. 2015; 7 (1): 577–583. DOI: 10.1021/am506745m.
  21. Anciaux S.K., Geiger M., Bowser M.T. 3D printed micro free-flow electrophoresis device. *Anal. Chem*. 2016; 88 (15): 7675–7682. DOI: 10.1021/acs.analchem.6b01573.
  22. Wang X., Ao Q., Tian X. et al. 3D bioprinting technologies for hard tissue and organ engineering. *Materials (Basel)*. 2016; 9 (10): 802. DOI: 10.3390/ma9100802.
  23. O'Brien E.K., Wayne D.B., Barsness K.A. et al. Use of 3D printing for medical education models in transplantation medicine: a critical review. *Curr. Transpl. Rep*. 2016; 3 (1): 109–119. DOI: 10.1007/s40472-016-0088-7.
  24. Perica E., Sun Z. Patient-specific three-dimensional printing for pre-surgical planning in hepatocellular carcinoma treatment. *Quant. Imaging Med. Surg*. 2017; 7 (6): 668–677. DOI: 10.21037/qims.2017.11.02.
  25. Aimar A., Palermo A., Innocenti B. The role of 3D printing in medical applications: a state of the art. *J. Healthc. Eng*. 2019; 2019: 5340616. DOI: 10.1155/2019/5340616.
  26. Kwok J.K.S., Lau R.W.H., Zhao Z.R. et al. Multi-dimensional printing in thoracic surgery: current and future applications. *J. Thorac. Dis*. 2018; 10 (Suppl. 6): S756–763. DOI: 10.21037/jtd.2018.02.91.
  27. Kim M.P., Ta A.H., Ellsworth W.A. 4<sup>th</sup> et al. Three dimensional model for surgical planning in resection of thoracic tumors. *Int. J. Surg. Case Rep*. 2015; 16: 127–129. DOI: 10.1016/j.ijscr.2015.09.037.
  28. Nakada T., Akiba T., Inagaki T., Morikawa T. Thoracoscopic anatomical subsegmentectomy of the right S2b + S3 using a 3D printing model with rapid prototyping. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg*. 2014; 19 (4): 696–698. DOI: 10.1093/icvts/ivu174.

Поступила: 24.02.21  
Принята к печати: 11.05.21

## References

1. Nechaeva O.B. [The state and prospects of TB control service in Russia during the COVID-19 pandemic]. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2020; 98 (12): 7–19. DOI: 10.21292/2075-1230-2020-98-12-7-19 (in Russian).
2. Nechaeva O.B. [TB situation in Russia]. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2018; 96 (8): 15–24. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-8-15-24 (in Russian).
3. Nechaeva O.B. [Tuberculosis in children in Russia]. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2020; 98 (11): 12–20. DOI: 10.21292/2075-1230-2020-98-11-12-20 (in Russian).
4. Rogozhkin P.V., Borodulina E.A. [The Postponed treatment outcomes in pulmonary tuberculosis patients after radical pulmonary resection]. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2018; 96 (3): 24–28. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-3-24-28 (in Russian).
5. Giller D.B., Murgustov I.B., Martel' I.I. et al. [Repeated lung resections in patients with postoperative recurrent tuberculosis in the operated lung (literature review and own data)]. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova*. 2015; (8, Pt 2): 14–19. DOI: 10.17116/hirurgia20158214-19 (in Russian).
6. Krasnov V.A., Grishchenko N.G., Andrenko A.A. [Reoperations in patients with destructive forms of post-resection reactivation of pulmonary tuberculosis]. *Tuberkulez i ekologiya*. 1997; (1): 13–15 (in Russian).
7. Shchadenko S.V., Gorbacheva A.S., Arslanova A.R., Tolmachev I.V. [3D visualization for planning operations and performing surgery (CAS technologies)]. *Byulleten' sibirskoy meditsiny*. 2014; 13 (4): 165–171. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/3d-vizualizatsiya-dlya-planirovaniya-operatsiy-i-vypolneniya-hirurgicheskogo-vmeshatelstva-cas-tehnologii/viewer> (in Russian).
8. Lazarenko V.A., Ivanov S.V., Ivanov I.S. et al. [Use of 3D printers in surgery (literature review)]. *Kurskiy nauchno-prakticheskiy vestnik «Chelovek i ego zdorov'e»*. 2018; (4): 61–65. DOI: 10.21626/vestnik/2018-4/10 (in Russian).
9. Arapova I.A., Kucherova P.A. [3D printing in maxillofacial surgery]. *Glavnyy vrach Yuga Rossii*. 2017; 58 (5): 13–15. Available at: <http://www.akvarel2002.ru/assets/files/journal/GV-58-preview.pdf> (in Russian).
10. Prikhod'ko A.A., Vinogradov K.A., Vakhruшев S.G. [Measures for the development of medical additive technologies in the Russian Federation]. *Meditsinskie tekhnologii. Otsenka i vybor*. 2019; 36 (2): 10–15. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/mery-po-razvitiyu-meditsinskih-additivnyh-tehnologii-v-rossiyskoy-federatsii> (in Russian).
11. Kerimbaev T.T., Aleynikov V.G., Smagul Zh. et al. [An overview of the use of 3D technologies in the surgical treatment of spinal tumors]. *Neyrokhirurgiya i neurologiya Kazakhstana*. 2017; (4 (49)): 61–65. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/obzor-primeneniya-3d-tehnologii-v-hirurgicheskom-lechenii-opuholey-pozvonochnika> (in Russian).
12. Bagaturiya G.O. [Prospects for the use of 3D-printing when planning surgery]. *Meditsina: teoriya i praktika*. 2016; (1): 26–35. Available at: <http://ojs3.gpmu.org/index.php/med-theory-and-practice/article/view/249/262> (in Russian).
13. Mulberry G., White K.A., Vaidya M. et al. 3D printing and milling a real-time PCR device for infectious disease diagnostics. *PLoS One*. 2017; 12 (6): e0179133. DOI: 10.1371/journal.pone.0179133.
14. Öblom H., Zhang J., Pimparade M. et al. 3D-printed isoniazid tablets for the treatment and prevention of tuberculosis-personalized dosing and drug release. *AAPS PharmSciTech*. 2019; 20 (2): 52. DOI: 10.1208/s12249-018-1233-7.
15. Guibert N., Mhanna L., Didier A. et al. Integration of 3D printing and additive manufacturing in the interventional pulmonologists's toolbox. *Respir. Med*. 2018; 134: 139–142. DOI: 10.1016/j.rmed.2017.11.019.
16. Jamroz W., Szafraniec J., Kurek M., Jachowicz R. 3D printing in pharmaceutical and medical applications – recent achievements and

- challenges. *Pharm. Res.* 2018; 35 (9): 176. DOI: 10.1007/s11095-018-2454-x.
17. Rengier F., Mehndiratta A., von Tengg-Kobligh H. et al. 3D printing base on imaging data: review of medical applications. *Int. J. Comput. Assist. Radiol. Surg.* 2010; 5 (4): 335–341. DOI: 10.1007/s11548-010-0476-x.
  18. Giannopoulos A.A., Mitsouras D., Yoo S.J. et al. Applications of 3D printing in cardiovascular diseases. *Nat. Rev. Cardiol.* 2016; 13 (12): 701–718. DOI: 10.1038/nrcardio.2016.170.
  19. Ventola C.L. Medical applications for 3D printing: current and projected uses. *P. T.* 2014; 39 (10): 704–711.
  20. Peterson G.I., Larsen M.B., Ganter M.A. et al. 3D-printed mechanochromic materials. *ACS Appl. Mater. Interfaces.* 2015; 7 (1): 577–583. DOI: 10.1021/am506745m.
  21. Anciaux S.K., Geiger M., Bowser M.T. 3D printed micro free-flow electrophoresis device. *Anal. Chem.* 2016; 88 (15): 7675–7682. DOI: 10.1021/acs.analchem.6b01573.
  22. Wang X., Ao Q., Tian X. et al. 3D bioprinting technologies for hard tissue and organ engineering. *Materials (Basel).* 2016; 9 (10): 802. DOI: 10.3390/ma9100802.
  23. O'Brien E.K., Wayne D.B., Barsness K.A. et al. Use of 3D printing for medical education models in transplantation medicine: a critical review. *Curr. Transpl. Rep.* 2016; 3 (1): 109–119. DOI: 10.1007/s40472-016-0088-7.
  24. Perica E., Sun Z. Patient-specific three-dimensional printing for pre-surgical planning in hepatocellular carcinoma treatment. *Quant. Imaging Med. Surg.* 2017; 7 (6): 668–677. DOI: 10.21037/qims.2017.11.02.
  25. Aimar A., Palermo A., Innocenti B. The role of 3D printing in medical applications: a state of the art. *J. Healthc. Eng.* 2019; 2019: 5340616. DOI: 10.1155/2019/5340616.
  26. Kwok J.K.S., Lau R.W.H., Zhao Z.R. et al. Multi-dimensional printing in thoracic surgery: current and future applications. *J. Thorac. Dis.* 2018; 10 (Suppl. 6): S756–763. DOI: 10.21037/jtd.2018.02.91.
  27. Kim M.P., Ta A.H., Ellsworth W.A. 4<sup>th</sup> et al. Three dimensional model for surgical planning in resection of thoracic tumors. *Int. J. Surg. Case Rep.* 2015; 16: 127–129. DOI: 10.1016/j.ijscr.2015.09.037.
  28. Nakada T., Akiba T., Inagaki T., Morikawa T. Thoracoscopic anatomical subsegmentectomy of the right S2b + S3 using a 3D printing model with rapid prototyping. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2014; 19 (4): 696–698. DOI: 10.1093/icvts/ivu174.

Received: February 24, 2021

Accepted for publication: May 11, 2021

## Информация об авторах / Author Information

**Наумов Алексей Георгиевич** — ассистент кафедры фтизиатрии имени И.С.Николаева Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (831) 234-05-60 (доб. 560); e-mail: naumovag@pimunn.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0412-6877>)

**Aleksey G. Naumov**, Assistant, Phthisiology Department named after I.S. Nikolaev, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Privolzhsky Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (831) 234-05-60 (ad. 560); e-mail: naumovag@pimunn.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0412-6877>)

**Шпрыков Александр Сергеевич** — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой фтизиатрии имени И.С.Николаева Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (831) 234-05-60 (доб. 560); e-mail: shprykov\_a@pimunn.net (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2780-6704>)

**Aleksandr S. Shprykov**, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Phthisiology Department named after I.S. Nikolaev, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Privolzhsky Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (831) 234-05-60 (ad. 560); e-mail: shprykov\_a@pimunn.net (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2780-6704>)

**Крюков Эмиль Ришатович** — студент IV курса лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (831) 234-05-60 (доб. 560); e-mail: emilprmu@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8506-0448>)

**Emil' R. Kryukov**, IV year student, Medicine Faculty, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Privolzhsky Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (831) 234-05-60 (ad. 560); e-mail: emilprmu@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8506-0448>)

## Участие авторов

**Наумов А.Г.** — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание текста

**Шпрыков А.С.** — редактирование текста

**Крюков Э.Р.** — статистическая обработка

Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

## Authors Contribution

**Naumov A.G.** — concept and design of the study, collection and processing of the material, writing the text

**Shprykov A.S.** — text editing

**Kryukov E.R.** — statistical analysis

All authors made a significant contribution to the search and analytical work and preparation of the article, read and approved the final version before publication.

# Аускультация легких: патогенетические основы формирования дыхательных шумов

Г.П.Арутюнов, Е.А.Колесникова , Д.В.Поляков, А.К.Рылова, М.И.Корсунская

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

## Резюме

Аускультация легких — один из старейших диагностических методов, основоположником которого считается Рене Лаэннек. В настоящее время аускультация не потеряла своего клинического значения. Однако развитие науки и технический прогресс внесли много нового в представления о патогенезе звуковых явлений в легких и их интерпретацию. Это привело к некоторым изменениям в номенклатуре дыхательных шумов (ДШ). В клинической практике ряда европейских стран номенклатура легочных звуков существенно не различается, однако не соответствует рекомендуемой терминологии, используемой в англоязычных источниках. Кроме того, в настоящее время механизмы формирования некоторых ДШ трактуются неоднозначно. Так, например, основной ДШ в легких обозначается и как «везикулярное» дыхание, и как «нормальное» дыхание, что обусловлено сохраняющимися различиями в понимании патогенеза ДШ. Отличаются также терминологическое описание сухих и влажных хрипов и трактовка их генерации. **Цель.** В настоящем обзоре анализируются имеющиеся различия в интерпретации результатов аускультации легких и терминологии, используемой при описании ДШ в отечественной и зарубежной медицинской литературе. **Заключение.** При сравнительном анализе отечественных и зарубежных публикаций, касающихся вопросов аускультации легких, продемонстрированы имеющиеся различия в терминологии и понимании механизмов образования основных и побочных ДШ. Показано, что при формировании в настоящее время единого информационного пространства требуется унификация терминологии и единообразие в трактовке физиологических и патологических процессов в легких, которыми обусловлено возникновение дыхательных звуков. Возможно, использование систем для записи звуковых явлений в легких с последующим компьютерным анализом позволит объективизировать данные аускультации и более точно классифицировать ДШ.

**Ключевые слова:** аускультация легких, основные и побочные дыхательные шумы, везикулярное дыхание, бронхиальное дыхание, сухие и влажные хрипы.

**Конфликт интересов.** Конфликт интересов авторами не заявлен.

**Финансирование.** Финансирование и спонсорская поддержка отсутствовали.

Для цитирования: Арутюнов Г.П., Колесникова Е.А., Поляков Д.В., Рылова А.К., Корсунская М.И. Аускультация легких: патогенетические основы формирования дыхательных шумов. *Пульмонология*. 2022; 32 (1): 118–126. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-1-118-126

# Lung auscultation: Pathogenic mechanisms underlying the respiratory sounds

Grigoriy P. Arutyunov, Elena A. Kolesnikova , Dmitry V. Polyakov, Anna K. Rylova, Marina I. Korsunskaya

Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Healthcare Ministry of Russia: ul. Ostrovityanova 1, Moscow, 117997, Russia

## Abstract

Auscultation of the lungs is one of the oldest diagnostic methods invented by Rene Laennec. Nowadays, auscultation hasn't lost its clinical significance. However, the development of science and technical progress have brought a lot of new ideas about the pathogenesis and interpretation of lungs sounds. This, in turn, caused some changes in the nomenclature. Moreover, the nomenclature of lung sounds in several European countries does not differ significantly but does not fully correspond to the recommended terminology for the English language. In addition, the mechanisms underlying some respiratory murmurs are interpreted ambiguously at present. For example, the main respiratory sound is designated both as “vesicular” and as “normal” respiration because of persisting differences in explaining the pathogenesis of this murmur. There is also a considerable difference in the terminology of added sounds such as crackles, wheezing, rhonchi, as well as the difference in understanding of the underlying mechanisms. **Aim.** This review analyses the existing differences in the interpretation of lung auscultation and the terminology used to describe respiratory sounds in the Russian and foreign medical literature. **Conclusion.** Comparative analysis of Russian and foreign publications concerning the issues of lung auscultation demonstrates the existing differences in the terminology and understanding of the mechanisms that underlie the main and adventitious respiratory sounds. Forming the common information space requires the unification of terminology and interpretation of physiological and pathological processes in the lungs responsible for the respiratory sounds. Recording the lung sounds with subsequent computer analysis will make it possible to objectify the auscultation data and classify the sounds more accurately.

**Key words:** auscultation of the lungs, main and adventitious respiratory sounds, vesicular respiration, bronchial respiration, dry and wet wheezes.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interest.

**Funding.** The authors declare no financial and sponsorship support.

For citation: Arutyunov G.P., Kolesnikova E.A., Polyakov D.V., Rylova A.K., Korsunskaya M.I. Lung auscultation: Pathogenic mechanisms underlying the respiratory sounds. *Pul'monologiya*. 2022; 32 (1): 118–126 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-1-118-126

Аускультация легких остается одним из основных элементов клинического обследования больного, начиная с XIX в., со времени изобретения стетоскопа и публикации Лаэннеком в 1817 г. труда «Трактат о болезнях грудной клетки» [1]. В 1819 г. опубликована другая его работа — «О посредственной аускультации или распознавании болезней легких и сердца, основанном главным образом на этом новом способе исследования», в которой изложены основные понятия и принципы аускультации, многие из которых (механизмы образования звуков и даже названия звуковых явлений) сохраняются в неизменном виде до настоящего времени [2, 3]. Вместе с тем развитие науки и технический прогресс внесли много нового в представления о физической основе звуковых явлений в легких и их значении. Изменилась концепция формирования звуков в легких, предложенная Лаэннеком. Это привело к изменениям номенклатуры основных и побочных дыхательных шумов (ДШ), которая существенно различается в отдельных странах и отличается от отечественной. Поэтому подходят клиницисты и к пониманию механизмов возникновения шумов в легких. В большинстве западных стран применяется номенклатура, основанная на рекомендациях Американского колледжа грудных врачей, Международной ассоциации звуков, экспертов Европейского респираторного общества [4, 5].

ДШ принято подразделять на основные и побочные. К основным ДШ относятся везикулярное и ларинготрахеальное (бронхиальное) дыхание, к побочным — хрипы, крепитация, шум трения плевры. Предлагаемые механизмы формирования ДШ будут рассмотрены далее.

Целью исследования явился анализ имеющихся в отечественной и зарубежной медицинской литературе различий при интерпретации результатов аускультации легких и терминологии, используемой при описании ДШ.

## Везикулярное дыхание

В классическом представлении везикулярное дыхание — это мягкий дующий шум, который выслушивается на протяжении вдоха и только  $\frac{1}{3}$  выдоха у здорового человека над всей поверхностью легких [6, 7]. Механизм этого ДШ описывается как связанный с движением стенок альвеол во время вдоха и выдоха, поэтому он и получил название альвеолярного, или везикулярного дыхания. Во время вдоха воздух поступает в альвеолы, стенки которых расправляются, начинают колебаться, образуется звук, слышимый на всем протяжении вдоха. Звук, который выслушивается в начале выдоха, возникает при спадении альвеолярных стенок и поступлении воздуха в мелкие бронхи. Существует мнение, что в формировании везикулярного дыхания также играет роль звук, возникающий при ударе воздушного потока о разветвления мелких бронхов.

По данным зарубежных источников, формирование основного ДШ связано с прохождением воздушного потока по трахее и бронхам, которое подчиняется физическим законам движения жидкостей и газов [8–17]. Известно, что движение воздуха по воздухоносным

путям легких может быть турбулентным либо ламинарным, однако звуком сопровождается только турбулентное движение воздуха [8, 9]. Турбулентное движение возникает, когда воздушный поток с большой скоростью проходит через дыхательные пути (ДП) большого диаметра, например трахею и крупные бронхи, а также когда на пути воздушного потока возникает препятствие в виде разветвления крупных бронхов на более мелкие. Способствует появлению турбулентности и завихрений воздушного потока неровная, шероховатая поверхность стенок ДП. Звук при вдохе возникает в долевых и сегментарных ДП, т. е. там, где проходит турбулентный поток воздуха. В мелких бронхах, диаметр которых не превышает 2 мм, и в альвеолах воздушный поток ламинарный и не сопровождается какими-либо звуковыми явлениями. Звук при выдохе формируется ближе к центральной части ДП, поэтому на выдохе звук турбулентности слышен менее громко.

Таким образом, ДШ не могут формироваться в альвеолах, поскольку в периферических отделах дыхательной системы поток воздуха ламинарный, уменьшающийся по направлению к альвеолам и заканчивающийся диффузией газов в альвеолах. И ламинарное движение, и диффузия — это бесшумные процессы [10–12]. Возникновение звука возможно только при турбулентном движении воздуха.

Итак, большинство исследователей [9, 12, 13, 17] сходятся во мнении, что звук везикулярного дыхания рождается в трахее и бронхах, сила воздушного потока является предпосылкой для создания турбулентности и определяет интенсивность возникающих звуков. Эти данные не позволяют называть основной ДШ везикулярным или альвеолярным дыханием, поскольку альвеолы участия в его образовании не принимают, предложено называть его нормальным дыханием, так как у здорового человека данный ДШ выслушивается над легкими [9, 12, 18–21]. Характеристики нормального дыхания соответствуют известным признакам везикулярного дыхания. Нормальное (везикулярное) дыхание описывается *M.Sarkar et al.* [9] как мягкий, низкий, шуршащий звук. Фаза вдоха длится дольше, чем фаза выдоха, соотношение продолжительности вдоха и выдоха составляет примерно 2 : 1. Меньшая продолжительность фазы выдоха связана с его пассивным характером и вследствие этого — меньшей турбулентностью воздушного потока. Пауза между вдохом и выдохом отсутствует. Вдох является более высоким звуком, чем выдох. Интенсивность вдоха больше, чем выдоха. Снижение интенсивности выдоха по сравнению со вдохом объясняется уменьшением звучности турбулентного потока воздуха вследствие удаления его от поверхности грудной клетки и пассивным характером выдоха.

У здорового человека нормальное (везикулярное) дыхание может быть усилено или ослаблено. Причины изменения везикулярного дыхания трактуются в отечественных и зарубежных источниках одинаково. Усиление нормального (везикулярного) дыхания наблюдается у лиц с астенией и тонкой грудной клеткой, при физической работе, у детей раннего возраста, возможно компенсаторное усиление дыхания с одной стороны

грудной клетки в результате патологических изменений в легком или плевре противоположной стороны. Патологическое усиление нормального дыхания связано с изменениями легочной ткани, например, инфильтрацией и ее уплотнением при долевого пневмонии [9, 12, 22]. Причинами ослабления ДШ могут быть обструкция просвета бронхов воспалительного характера, пневмоторакс, плевральный выпот, ожирение и т. п.

Признаком жесткого (разновидность везикулярного) дыхания является соотношение продолжительности вдоха и выдоха 1 : 1. В отечественной и англоязычной литературе жесткое дыхание описывается как дыхание с удлинённым выдохом. Возникновение жесткого дыхания связывают с бронхоспазмом, воспалительным отеком слизистой бронхов, отеком слизистой бронхов при сердечной недостаточности. Разногласий взглядов на причины возникновения жесткого дыхания не возникает [6, 7, 9, 12, 23]

## Бронхиальное дыхание

Механизм возникновения и характеристики бронхиального дыхания, описываемые в отечественных и зарубежных источниках, близки, хотя и отмечаются некоторые незначительные различия.

В отечественной литературе бронхиальное дыхание по месту возникновения называется также ларингеальным или трахеальным [6, 7, 23]. Этот звук образуется в гортани и по стенке бронхов и воздушному столбу проводится до мелких бронхов. Воздух в альвеолах заглушает бронхиальное дыхание и препятствует его проведению на поверхность, вследствие чего бронхиальное дыхание не выслушивается над грудной клеткой здорового человека, за исключением областей трахеи, VII шейного позвонка, межлопаточного пространства на уровне III–IV грудных позвонков. Для бронхиального дыхания характерно преобладание продолжительности и звучности выдоха над вдохом.

В зарубежной литературе бронхиальное дыхание описывается как громкий высокий звук с продолжительной звучной фазой выдоха. Между вдохом и выдохом определяется пауза из-за отсутствия альвеолярной фазы, но при этом отсутствует различие в механизме формирования данного вида дыхания, однако в зарубежной литературе делается акцент на наличии паузы между вдохом и выдохом. Это единственное существенное отличие структуры бронхиального дыхания, которое описывается в зарубежных источниках. Бронхиальное дыхание выслушивается в норме спереди над рукояткой грудины, сзади — на уровне VII шейного — III грудного позвонков, в межлопаточном пространстве.

## Побочные дыхательные шумы

### Низкие (“low-pitched”) и высокие (“high-pitched wheezes”) хрипы

Классическая интерпретация механизма возникновения сухих хрипов — это сужение дыхательной трубки вследствие разнообразных этиопатогенетических ме-

ханизмов и на разном уровне. Громкость, тембр и высота данного побочного ДШ определяется диаметром дыхательной трубки, скоростью воздушного потока и плотностью пристеночной пробки [7, 23, 24]. При накоплении в просвете трахеи и бронхов крупного и среднего калибра липкого, вязкого секрета сужается внутренний диаметр ДП, что приводит к генерации низких (гудящих, жужжащих, басовых) сухих хрипов. Воздушный поток во время вдоха и выдоха, особенно на вдохе, и вязкий секрет образуют вибрирующие тяжи («струны», «перепонки», «нити») различной длины, массы, степени натяжения и издают сухие хрипы [7, 23, 24].

Сужение мелких бронхов и бронхиол вследствие отека слизистой, спазма, накопления вязкого секрета является традиционным представлением механизма возникновения высоких (свистящих, дискантовых) хрипов [7, 23, 24].

Клиническая характеристика и отличительные критерии сухих хрипов от других побочных ДШ отражены в табл. 1.

По данным анализа зарубежных публикаций представлено отличное терминологическое использование в описании сухих хрипов и дается иная трактовка их генерации. Распространенная номенклатура основных и побочных респираторных звуков в европейских странах показывает сходство, которое тем не менее не соответствует рекомендуемой терминологии на английском языке [5]. Для описания продолжительного, непрерывного, музыкального побочного ДШ предлагается использовать определение «хрип» (“wheeze”) без терминологического дополнения «сухой» (“dry”) [12, 25]. При объективной регистрации высоких хрипов представлен термин “wheezes”, низкие хрипы описываются с помощью дефиниции “rhonchus” [5]. Отмечается сложность использования общего термина “rhonchus”, т. к. он не предоставляет возможности терминологически различать низкий музыкальный хрип “low-pitched wheeze” и схожий, но более грубый, храпящий квазимузыкальный побочный звук “snore-like sound” [19]. Поскольку низкий хрип “low-pitched wheeze” может означать патологию, отличную от храпящего звука “snore-like sound”, “rhonchus”, вероятно, следует отнести к отдельной категории — между музыкальным и немзыкальным аускультативным побочным шумом [5, 26].

Для облегчения понимания основных различий в предлагаемых механизмах его генерации в дальнейшем будет использоваться термин «сухой хрип» как обобщающий синоним рекомендованных “low-pitched wheezes” и “high-pitched wheezes”. Результаты сравнительного анализа низких (“low-pitched”) и высоких (“high-pitched wheezes”) хрипов на основе предлагаемых механизмов возникновения представлен в табл. 2. Предполагается отсутствие прямой связи развития низких и высоких хрипов с калибром пораженной дыхательной трубки, т. к. данные побочные ДШ возникают в бронхах II–VII порядка. При сочетанном колебании газа и стенок суженных ДП может генерироваться сухой хрип, но ограничение воздушного потока не всегда приводит к его возникновению [27].

**Таблица 1**  
**Клиническая оценка и отличительные критерии сухих хрипов на основе традиционных механизмов возникновения**

**Table 1**  
**Clinical evaluation and distinctive criteria of dry wheezing based on the traditional underlying mechanisms**

| Критерий                                            | Сухие хрипы                                                                                                              |                                                                                                                                                           |
|-----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                     | низкие (гудящие, жужжащие, басовые)                                                                                      | высокие (свистящие, дискантовые)                                                                                                                          |
| Акустическая характеристика ДШ                      | Продолжительные (в течение всей фазы дыхания), в отличие от влажных хрипов:                                              |                                                                                                                                                           |
|                                                     | • гудящие – более глухие и низкие хрипы                                                                                  | • высокий тон (свист, писк)                                                                                                                               |
|                                                     | • жужжащие – более громкие (могут ощущаться пальпаторно), продолжительные, грубые хрипы с возможным музыкальным оттенком |                                                                                                                                                           |
|                                                     | • пристеночные слизистые пробки могут быть причиной звука, напоминающего низкой тональности свисток                      |                                                                                                                                                           |
|                                                     | Могут выслушиваться на расстоянии (описательная характеристика – «симфонический оркестр»), чаще сухие свистящие хрипы    |                                                                                                                                                           |
| Фаза выслушивания ДШ                                | На вдохе и выдохе                                                                                                        |                                                                                                                                                           |
|                                                     | Могут лучше (громче) выслушиваться на вдохе (большая скорость воздушного потока в ДП)                                    |                                                                                                                                                           |
|                                                     | Жужжащие хрипы лучше выслушиваются на вдохе в течение всей фазы                                                          |                                                                                                                                                           |
| Локализация ДШ                                      | Могут выслушиваться как над всей поверхностью легочных полей, так и локально                                             |                                                                                                                                                           |
|                                                     | Жужжащие хрипы выслушиваются преимущественно в межлопаточной области                                                     |                                                                                                                                                           |
|                                                     | Чаще рассеяны                                                                                                            |                                                                                                                                                           |
| Постоянство ДШ после покашливания                   | Непостоянны                                                                                                              | Преимущественно постоянны                                                                                                                                 |
|                                                     |                                                                                                                          | Свистящие хрипы как результат отека слизистой и спазма количественно и качественно преимущественно постоянны                                              |
|                                                     |                                                                                                                          | Свистящие хрипы как результат накопления секрета в мелких бронхах, количественно и качественно – преимущественно непостоянны                              |
| Генерация или изменение после форсированного выдоха | Нет или незначительно                                                                                                    | Возможно (скрытая бронхообструкция, раннее экспираторное закрытие при возрастающем внутрилегочном давлении и компрессии мелких бронхов, феномен Бернулли) |
| Смена положения тела                                | Изменение нетипично                                                                                                      | Возможно увеличение количества в положении лежа (повышение тонуса <i>pervus vagus</i> , усугубление бронхоспазма)                                         |

Примечание: ДШ – дыхательный шум; ДП – дыхательные пути.

**Таблица 2**  
**Сравнительный анализ возникновения низких (“low-pitched”) и высоких (“high-pitched wheezes”) хрипов на основе рассматриваемых механизмов**

**Table 2**  
**Comparative analysis of the occurrence of low-pitched and high-pitched wheezes based on the considered mechanisms**

| Критерии                          | Низкие хрипы (“low-pitched wheezes”)                                         | Высокие хрипы (“high-pitched wheezes”)                          |
|-----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Акустическая характеристика ДШ    | Низкие (типичная частота около 150 Гц)                                       | Высокие (типичная частота > 100–5 000 Гц)                       |
|                                   | Типичная продолжительность > 80 мс                                           |                                                                 |
|                                   | Музыкальные                                                                  |                                                                 |
| Фаза выслушивания ДШ              | На вдохе и выдохе                                                            |                                                                 |
| Постоянство ДШ после покашливания | Непостоянны                                                                  | Преимущественно постоянны                                       |
| Локализация ДШ                    | Могут выслушиваться как над всей поверхностью легочных полей, так и локально |                                                                 |
|                                   | –                                                                            | Могут отсутствовать при значительном снижении воздушного потока |

Примечание: ДШ – дыхательный шум.

Высота данного побочного ДШ определяется не диаметром, а толщиной стенки, жесткостью на изгибах и продольным натяжением дыхательных путей [27]. Изменение низких хрипов после кашля дополняет

механизм их возникновения ролью накапливающегося секрета в ДП [12].

Увеличение экспортных возможностей высшей школы и повышение глобальной конкурентоспо-

**Таблица 3**  
**Предлагаемое терминологическое соответствие при описании сухих хрипов**  
**Table 3**  
**The proposed equivalent terms for the description of dry wheezes**

| Отечественный термин                                                                               | Англоязычный термин         |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| Сухие хрипы                                                                                        | Wheezes                     |
| Высокие (свистящие, дискантовые) хрипы                                                             | High-pitched wheezes        |
| Низкие (гудящие, жужжащие, басовые) хрипы                                                          | Low-pitched wheezes         |
| Грубый, храпящий квазимузыкальный, между музыкальным и немзыкальным аускультативным побочным шумом | Snore-like sound / rhonchus |

собности российских вузов невозможно без современного образовательного контента. Унификация медицинских терминов является безусловным критерием единого образовательного пространства. Это позволит иностранному студенту менее болезненно войти в международное медицинское сообщество. Стремление к единообразной описательной характеристике побочных ДШ является одним из примеров успешной интеграции отечественного медицинского образования.

Возможная терминологическая стандартизация сухих хрипов для студентов, обучающихся на английском языке, представлена в табл. 3.

При дифференциальном анализе сухих высоких и сухих низких хрипов в отечественной и зарубежной литературе значимых отличий не представлено, т. к. присутствует единая точка зрения о базовом механизме возникновения “wheezes” — это сужение дыхательной трубки. При объективной неинвазивной акустической оценке респираторной системы улучшится визуализация изменений региональной вентиляции в процессе записи звуков на множестве участков грудной клетки [28, 29]. При перспективном расширении использования компьютерного анализа высоких и низких сухих хрипов, увеличении диагностического потенциала «акустического» картирования поверхности грудной клетки, дальнейшем накоплении международной акустической базы возможно ускорение смещения акцентов их возникновения на изменение геометрии (степень сужения и диаметр ДП) бронхов II–VII порядка.

### Мелкопузырчатые (“fine”) и крупнопузырчатые (“coarse crackles”) хрипы

Традиционным механизмом возникновения влажных хрипов является наличие жидкого секрета (крови, жидкой мокроты, отечной жидкости, жидкого гноя и т. д.) в трахее, бронхах любого калибра, полостях, соединенных с бронхами. Жидкий секрет располагается преимущественно пристеночно. Пузырьки воздуха во время вдоха и во время выдоха (в меньшей степени), проходя при дыхании через эти среды, как бы вспенивают жидкое содержимое, в результате чего появляются короткие звуки, напоминающие лопание пузырьков воздуха или треск (“crackles”). Характер влажных хрипов зависит от диаметра тех участков воздухоносных путей, в которых присутствует влажный секрет. Крупнопузырчатые влажные хрипы образу-

ются в трахее, крупных бронхах и больших полостях (абсцесс, гангрена легкого, крупные бронхоэктазы, нагноившаяся киста, туберкулезная каверна, полости иного происхождения), соединенных с бронхами, среднепузырчатые влажные хрипы — в бронхах среднего калибра (обычно в разветвлениях сегментарных бронхов) и бронхоэктазах, мелкопузырчатые влажные хрипы возникают в мелких бронхах и бронхиолах [7, 23, 24].

При возникновении влажных хрипов в ДП, окруженных неизменной или малоизменной легочной тканью, которая несколько снижает интенсивность звуков, проведение данных шумов затруднено. Влажные хрипы выслушиваются незвучными — слышны в отдалении, трудноразличимы, приглушены, неконсонирующие [7, 23, 24]. При возникновении условий хорошего проведения шума, особенно высокочастотных компонентов, на периферии (безвоздушная / уплотненная ткань вокруг очага влажных хрипов, гладкостенная полость с уровнем жидкости, сообщающаяся с бронхом, окруженная воспалительной тканью) выслушиваются более громкие, ясные, с некоторой музыкальностью, звучные (консонирующие) хрипы. Над гладкостенными крупными полостями, в связи с резонирующим эффектом полости, аускультативно могут прослушиваться влажные хрипы со звенящим металлическим оттенком.

Классические характеристики и отличительные критерии влажных хрипов от других побочных ДШ представлены в табл. 4 [7, 23, 24].

По результатам анализа механизма и дифференциальной диагностики влажных хрипов в зарубежных публикациях продемонстрирован ряд принципиальных отличий от традиционного описания данного дополнительного ДШ [12, 19, 30, 31]. Предлагается исключить термин «влажный хрип» (“wet, moist”) и использовать определение “crackles” — «треск» [25, 32]. Для облегчения понимания принципиальных отличий в предлагаемых механизмах его образования в дальнейшем будет использоваться термин «хрипы» как синоним предлагаемого “crackles”. Указанный побочный ДШ рекомендуется классифицировать как «мелкопузырчатые хрипы» (“fine crackles”) и «крупнопузырчатые хрипы» (“coarse crackles”) [5, 12]. Механизм образования хрипов в большей степени не базируется на образовании и лопании пузырьков в жидких средах (за исключением хрипов, слышимых у терминальных пациентов или больных с обильным жидким компонентом в просвете ДП) [12]. Наиболее вероятным

**Таблица 4**  
**Характеристики и дифференциальные критерии влажных хрипов на основе традиционных механизмов возникновения**

**Table 4**  
**Characteristics and differential criteria of wet wheezing based on traditional underlying mechanisms**

| Критерий                       | Влажные хрипы ("crackles")                                                                          |                                                    |
|--------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
|                                | мелкопузырчатые                                                                                     | крупнопузырчатые или среднепузырчатые              |
| Акустическая характеристика ДШ | Менее продолжительные, более высокие, менее громкие                                                 | Более продолжительные, более низкие, более громкие |
|                                | Короткие, чаще множественные и разнообразные звуки                                                  |                                                    |
|                                | Похожи на лопанье пузырьков воздуха                                                                 |                                                    |
| Высота и калибр ДШ             | Мелкопузырчатые                                                                                     | Крупнопузырчатые или среднепузырчатые              |
| Фаза выслушивания ДШ           | На вдохе и выдохе                                                                                   |                                                    |
|                                | На вдохе количество и звучность больше, чем на выдохе в связи с большей скоростью воздушного потока |                                                    |
| Постоянство ДШ после:          | Изменяются (исчезают, появляются снова, увеличивается количество, преобразуется калибр)             |                                                    |
| • форсированного дыхания       |                                                                                                     |                                                    |
| • нескольких глубоких вдохов   |                                                                                                     |                                                    |
| • покашливания                 |                                                                                                     |                                                    |
| Звучность ДШ                   | Звучные / консонирующие или незвучные / неконсонсирующие (обычно на большой площади)                |                                                    |

Примечание: ДШ – дыхательный шум.

механизмом возникновения мелкопузырчатых хрипов ("fine crackles"), является внезапное открытие ДП мелкого калибра на вдохе, которые были сомкнуты в период предшествующего выдоха [31]. Организация крупнопузырчатых хрипов ("coarse crackles") может быть связана с прерывистым прохождением потока воздуха [30]. Дифференциальная диагностика мелкопузырчатых и крупнопузырчатых хрипов на основе измененных механизмов возникновения представлена в табл. 5.

Стандартизация дефиниций, описывающих влажные хрипы, является компонентом образовательной конвергенции, обеспечивает прозрачность и единообразие трактовки акустической картины в рамках интернационализации высшей медицинской школы.

Терминологическая унификация влажных хрипов, преимущественно используемая среди студентов, обучающихся на английском языке, представлена в табл. 6.

Дифференциальные отличия мелкопузырчатых от крупнопузырчатых влажных хрипов в отечественной и зарубежной литературе в основном объясняются различием в понимании механизма их генерации. Базовым отличием, по мнению зарубежных ученых, является преимущественное отсутствие фазы образования и лопания пузырьков в жидких средах [30, 31]. В качестве возможных механизмов, с помощью которых можно было бы объяснить генерацию влажных хрипов, предлагается внезапное открытие ДП малого диаметра и прерывистое движение потока воздуха [30,

**Таблица 5**  
**Дифференциальная диагностика возникновения мелкопузырчатых ("fine") и крупнопузырчатых ("coarse crackles") хрипов на основе предлагаемых механизмов**

**Table 5**  
**Differential diagnosis of the occurrence of fine and coarse wheezes based on the proposed mechanisms**

| Критерий                                    | Хрипы ("crackles")                                              |                                                                 |
|---------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
|                                             | мелкопузырчатые ("fine crackles")                               | крупнопузырчатые ("coarse crackles")                            |
| Акустическая характеристика ДШ              | Нежные / мягкие потрескивания (типичная частота – около 650 Гц) | Грубые (типичная частота – около 350 Гц) потрескивания (хлопок) |
|                                             | Немузыкальные, взрывные                                         |                                                                 |
|                                             | Короткие (около 5 мс)                                           | Короткие (около 15 мс)                                          |
| Фаза выслушивания ДШ                        | Средняя и поздняя фаза вдоха, иногда при выдохе                 | Ранняя фаза вдоха и на протяжении всего выдоха                  |
| Иррадиация хрипа                            | Звук не передается в ротовую полость                            | Звук передается в ротовую полость                               |
| Наилучшая аускультативная локализация хрипа | Над пораженным участком                                         | Могут прослушиваться над любым участком легочной ткани          |
| Постоянство ДШ:                             |                                                                 |                                                                 |
| • после покашливания                        | Преимущественно не изменяются                                   | Преимущественно изменяются или исчезают                         |
| • при смене положения тела                  | Изменяются или исчезают (например, наклоны вперед)              | Не изменяются                                                   |

Примечание: ДШ – дыхательный шум.

**Таблица 6**  
**Предлагаемое терминологическое соответствие при описании влажных хрипов**  
**Table 6**  
**Suggested equivalent terms for the description of wet wheezes**

| Отечественный термин                                                                                                                            | Англоязычный термин                                                                                |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Влажные хрипы                                                                                                                                   | <i>Crackles</i>                                                                                    |
| Мелкопузырчатые влажные хрипы                                                                                                                   | <i>Fine crackles</i>                                                                               |
| Среднепузырчатые влажные хрипы                                                                                                                  | Дефиниция преимущественно не используется (объединена в единую группу с крупнопузырчатыми хрипами) |
| Подход обоснован, дифференцировка крупнопузырчатых и среднепузырчатых хрипов с помощью традиционной аускультации преимущественно затруднительна |                                                                                                    |
| Крупнопузырчатые влажные хрипы                                                                                                                  | <i>Coarse crackles</i>                                                                             |

**Таблица 7**  
**Характеристики писка, короткого свистящего хрипа (“squawk”, “short wheeze”, “squeak”)**  
**Table 7**  
**Characteristics of squawk, short wheeze, squeak**

| Критерий                              | Писк, короткий свистящий хрип (“squawk”, “short wheeze”, “squeak”) |
|---------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| Акустическая характеристика ДШ        | Музыкальный и немusicalный                                         |
|                                       | В сочетании или предшествует хрипу “crackles”                      |
| Фаза выслушивания ДШ                  | Обычно от середины до конца вдоха                                  |
| Продолжительность, мс                 | < 200                                                              |
| Основная частота, Гц                  | 200–300                                                            |
| Наилучшая аускультативная локализация | Нижние отделы легких                                               |

Примечание: ДШ – дыхательный шум.

31]. С целью уточнения предлагаемых механизмов требуется продолжение накопления практического материала аппаратного компьютерного исследования акустической картины влажных хрипов при различных нозологических формах, стадиях заболевания с сопоставлением с клинической картиной и данными современных лабораторно-инструментальных исследований.

Используемая в отечественных источниках классификация влажных хрипов (звучные / консонизирующие или незвучные / неконсонизирующие) в зарубежной литературе не распространена. Можно предположить, что это обусловлено сложностью объективной верификацией данных побочных ДШ при применении традиционной техники аускультации.

#### Писк, короткий свистящий хрип (“squawk”, “short wheeze”, “squeak”)

Проанализирован также смешанный побочный ДШ – писк, короткий свистящий хрип (“squawk”, “short wheeze”, “squeak”) (табл. 7). Данный аускультативный термин отсутствует не только в российской пропедевтической практике, но и в большинстве европейских медицинских школ [19]. Писк, короткий свистящий хрип описывается у лиц с интерстициальными заболеваниями легких, экзогенным аллергическим альвеолитом (гиперчувствительным пневмонитом), пневмонией [33, 34]. Одним из предполагаемых механизмов короткого свистящего хрипа является колебание дистальных ДП, стенки которых остаются сомкнутыми в течение длительного периода [35].

## Заключение

По данным сравнительного анализа отечественных и зарубежных публикаций, касающихся вопросов аускультации легких, продемонстрированы различия в терминологии и понимании механизмов образования основных и побочных ДШ. При формировании в настоящее время единого информационного пространства в трактовке физиологических и патологических процессов в легких, ответственных за возникновение дыхательных звуков, требуются унификация терминологии и единообразие. Возможно, использование систем для записи звуковых явлений в легких с последующим компьютерным анализом позволит объективизировать данные аускультации и более точно классифицировать ДШ.

## Литература

1. Sovijarvi A.R., Malmberg L.P., Charbonneau G., Vandershoot J. Characteristics of breath sounds and adventitious respiratory sounds. *Eur. Respir. Rev.* 2000; 10 (77): 591–596.
2. Stone J. Rene Laënnec. *Clin. Cardiol.* 1986; 9 (6): 302–304. DOI: 10.1002/clc.4960090619.
3. Duffin J. To see with a better eye: a life of R.T.H. Laennec. Princeton: Princeton University Press; 1998.
4. Pasterkamp H., Kramann S.S., Wodicka G.R. Respiratory sounds: Advances beyond the stethoscope. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 156 (3, Pt 1): 974–987. DOI: 10.1164/ajrcm.156.3.9701115.
5. ATS–ACCP Ad Hoc Subcommittee. Report on pulmonary nomenclature. *ATS News.* 1977; 3: 5–6.
6. Шелагуров А.А. Методы исследования в клинике внутренних болезней. М.: Медицина; 1963.

7. Струтынский А.В., Баранов А.П., Ройтберг Г.Е., Гапоненков Ю.П. Основы семиотики заболеваний внутренних органов. 4-е изд. М.: МЕДпресс-информ; 2007.
8. Forgacs P. Lung sounds. *Br. J. Dis. Chest.* 1969; 63 (1): 1–12. DOI: 10.1016/s0007-0971(69)80039-2.
9. Sarkar M., Madabhavi I., Niranjan N., Dogra M. Auscultation of the respiratory system. *Ann. Thorac. Med.* 2015; 10 (3): 158–168. DOI: 10.4103/1817-1737.160831.
10. Kraman S.S. Determination of the site of production of respiratory sounds by subtraction phonopneumography. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1980; 122 (2): 303–309. DOI: 10.1164/arrd.1980.122.2.303.
11. Kraman S.S. Does laryngeal noise contribute to the vesicular lung sound? *Am. Rev. Respir. Dis.* 1981; 124 (3): 292–294.
12. Bohadana A., Izbicki G., Kraman S.S. Fundamentals of lung auscultation. *N. Engl. J. Med.* 2014; 20; 370 (8): 744–751. DOI: 10.1056/NEJMra1302901.
13. Koehler U., Hildebrandt O., Kerzel S. et al. Normal and adventitious breath sounds. *Pneumologie.* 2016; 70 (6): 397–404. DOI: 10.1055/s-0042-106155.
14. Hardin J.C., Patterson J.L.Jr. Monitoring the state of the human airways by analysis of respiratory sound. *Acta Astronaut.* 1979; 6 (9): 1137–1151. DOI: 10.1016/0094-5765(79)90061-4.
15. Austrheim O., Kraman S.S. The effect of low density gas breathing on vesicular lung sounds. *Respir. Physiol.* 1985; 60 (2): 145–155. DOI: 10.1016/0034-5687(85)90099-4.
16. Bohadana A.B., Kanga J.F., Kraman S.S. Does airway closure affect lung sound generation? *Clin. Physiol.* 1988; 8 (4): 341–349. DOI: 10.1111/j.1475-097x.1988.tb00277.x.
17. Pasterkamp H., Sanchez I. Effect of gas density on respiratory sounds. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 153 (3): 1087–1092. DOI: 10.1164/ajrcm.153.3.8630549.
18. Bürgi U., Huber L.C. [Lung auscultation – an overview]. *Dtsch Med. Wochenschr.* 2015; 140 (14): 1078–1082. DOI: 10.1055/s-0041-102883 (in German).
19. Pasterkamp H., Brand P.L., Everard M. et al. Towards the standardisation of lung sound nomenclature. *Eur. Respir. J.* 2016; 47 (3): 724–732. DOI: 10.1183/13993003.01132-2015.
20. Koehler U., Brandenburg U., Weissflog A. et al. [LEOSound, an innovative procedure for acoustic long-term monitoring of asthma symptoms (wheezing and coughing) in children and adults]. *Pneumologie.* 2014; 68 (4): 277–281. DOI: 10.1055/s-0034-1365156 (in German).
21. Marques A., Oliveira A., Jácome C. Computerized adventitious respiratory sounds as outcome measures for respiratory therapy: a systematic review. *Respir. Care.* 2014; 59 (5): 765–76. DOI: 10.4187/respcare.02765.
22. Welsby P.D., Earis J.E. Some high pitched thoughts on chest examination. *Postgrad. Med. J.* 2001; 77 (912): 617–620. DOI: 10.1136/pmj.77.912.617.
23. Кукес В.Г., Маринин В.Ф., Реуцкий И.А., Сивков С.И. Врачебные методы диагностики: осмотр, пальпация, перкуссия, аускультация. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2006.
24. Губергриц А.Я. Непосредственное исследование больного. 3-е изд. Ижевск: Удмуртия; 1996.
25. Forgacs P. Crackles and wheezes. *Lancet.* 1967; 22; 2 (7508): 203–205. DOI: 10.1016/s0140-6736(67)90024-4.
26. Meslier N., Charbonneau G., Racineux J.L. Wheezes. *Eur. Respir. J.* 1995; 8 (11): 1942–1948. DOI: 10.1183/09031936.95.08111942.
27. Gavriely N., Shee T.R., Cugell D.W., Grotberg J.B. Flutter in flow-limited collapsible tubes: a mechanism for generation of wheezes. *J. Appl. Physiol.* (1985). 1989; 66 (5): 2251–2261. DOI: 10.1152/jappl.1989.66.5.2251.
28. Гусейнов А.А., Айсанов З.Р., Чучалин А.Г. Акустический анализ дыхательных звуков: состояние вопроса. *Пульмонология.* 2005; (6): 105–112. DOI: 10.18093/0869-0189-2005-0-6-105-112.
29. Kiyokawa H., Pasterkamp H. Volume-dependent variations of regional lung sound, amplitude, and phase. *J. Appl. Physiol.* (1985). 2002; 93 (3): 1030–1038. DOI: 10.1152/japplphysiol.00110.2002.
30. Forgacs P. The functional basis of pulmonary sounds. *Chest.* 1978; 73 (3): 399–405. DOI: 10.1378/chest.73.3.399.
31. Vyshedskiy A., Alhashem R.M., Paciej R. et al. Mechanism of inspiratory and expiratory crackles. *Chest.* 2009; 135 (1): 156–164. DOI: 10.1378/chest.07-1562.
32. Robertson A.J., Coope R. Rales, rhonchi, and Laennec. *Lancet.* 1957; 270 (6992): 417–423. DOI: 10.1016/s0140-6736(57)92359-0.
33. Paciej R., Vyshedskiy A., Bana D., Murphy R. Squawks in pneumonia. *Thorax.* 2004; 59 (2): 177–178. DOI: 10.1136/thorax.2003.014415.
34. Earis J.E., Marsh K., Pearson M.G., Ogilvie C.M. The inspiratory “squawk” in extrinsic allergic alveolitis and other pulmonary fibroses. *Thorax.* 1982; 37 (12): 923–926. DOI: 10.1136/thx.37.12.923.
35. Forgacs P. The functional basis of pulmonary sounds. *Chest.* 1978; 73 (3): 399–405. DOI: 10.1378/chest.73.3.399.

Поступила: 14.05.21  
Принята к печати: 19.08.21

## References

1. Sovijarvi A.R., Malmberg L.P., Charbonneau G., Vandershoot J. Characteristics of breath sounds and adventitious respiratory sounds. *Eur. Respir. Rev.* 2000; 10 (77): 591–596.
2. Stone J. Rene Laennec. *Clin. Cardiol.* 1986; 9 (6): 302–304. DOI: 10.1002/clc.4960090619.
3. Duffin J. To see with a better eye: a life of R.T.H. Laennec. Princeton: Princeton University Press; 1998.
4. Pasterkamp H., Kramann S.S., Wodicka G.R. Respiratory sounds: Advances beyond the stethoscope. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 156 (3, Pt 1): 974–987. DOI: 10.1164/ajrcm.156.3.9701115.
5. ATS–ACCP Ad Hoc Subcommittee. Report on pulmonary nomenclature. *ATS News.* 1977; 3: 5–6.
6. Shelagurov A.A. [Research methods in the clinic of internal diseases]. Moscow: Meditsina; 1963 (in Russian).
7. Strutyński A.V., Baranov A.P., Roytberg G.E., Gaponenkov Ju.P. [Fundamentals of the semiotics of diseases of internal organs]. 4<sup>th</sup> ed. Moscow: MEDpress-inform; 2007 (in Russian).
8. Forgacs P. Lung sounds. *Br. J. Dis. Chest.* 1969; 63 (1): 1–12. DOI: 10.1016/s0007-0971(69)80039-2.
9. Sarkar M., Madabhavi I., Niranjan N., Dogra M. Auscultation of the respiratory system. *Ann. Thorac. Med.* 2015; 10 (3): 158–168. DOI: 10.4103/1817-1737.160831.
10. Kraman S.S. Determination of the site of production of respiratory sounds by subtraction phonopneumography. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1980; 122 (2): 303–309. DOI: 10.1164/arrd.1980.122.2.303.
11. Kraman S.S. Does laryngeal noise contribute to the vesicular lung sound? *Am. Rev. Respir. Dis.* 1981; 124 (3): 292–294.
12. Bohadana A., Izbicki G., Kraman S.S. Fundamentals of lung auscultation. *N. Engl. J. Med.* 2014; 20; 370 (8): 744–751. DOI: 10.1056/NEJMra1302901.
13. Koehler U., Hildebrandt O., Kerzel S. et al. Normal and adventitious breath sounds. *Pneumologie.* 2016; 70 (6): 397–404. DOI: 10.1055/s-0042-106155.
14. Hardin J.C., Patterson J.L.Jr. Monitoring the state of the human airways by analysis of respiratory sound. *Acta Astronaut.* 1979; 6 (9): 1137–1151. DOI: 10.1016/0094-5765(79)90061-4.
15. Austrheim O., Kraman S.S. The effect of low density gas breathing on vesicular lung sounds. *Respir. Physiol.* 1985; 60 (2): 145–155. DOI: 10.1016/0034-5687(85)90099-4.
16. Bohadana A.B., Kanga J.F., Kraman S.S. Does airway closure affect lung sound generation? *Clin. Physiol.* 1988; 8 (4): 341–349. DOI: 10.1111/j.1475-097x.1988.tb00277.x.
17. Pasterkamp H., Sanchez I. Effect of gas density on respiratory sounds. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 153 (3): 1087–1092. DOI: 10.1164/ajrcm.153.3.8630549.
18. Bürgi U., Huber L.C. [Lung auscultation – an overview]. *Dtsch Med. Wochenschr.* 2015; 140 (14): 1078–1082. DOI: 10.1055/s-0041-102883 (in German).
19. Pasterkamp H., Brand P.L., Everard M. et al. Towards the standardisation of lung sound nomenclature. *Eur. Respir. J.* 2016; 47 (3): 724–732. DOI: 10.1183/13993003.01132-2015.
20. Koehler U., Brandenburg U., Weissflog A. et al. [LEOSound, an innovative procedure for acoustic long-term monitoring of asthma symptoms (wheezing and coughing) in children and adults]. *Pneumologie.* 2014; 68 (4): 277–281. DOI: 10.1055/s-0034-1365156 (in German).
21. Marques A., Oliveira A., Jácome C. Computerized adventitious respiratory sounds as outcome measures for respiratory therapy: a systematic review. *Respir. Care.* 2014; 59 (5): 765–76. DOI: 10.4187/respcare.02765.

22. Welsby P.D., Earis J.E. Some high pitched thoughts on chest examination. *Postgrad. Med. J.* 2001; 77 (912): 617–620. DOI: 10.1136/pmj.77.912.617.
23. Kukles V.G., Marinin V.F., Reuckiy I.A., Sivkov S.I. [Medical diagnostic methods: examination, palpation, percussion, auscultation]. Moscow: GEOTAR-Media; 2006 (in Russian).
24. Gubergic A.Ya. [Direct examination of the patient.]. 3<sup>rd</sup> ed. Izhevsk: Udmurtia; 1996 (in Russian).
25. Forgacs P. Crackles and wheezes. *Lancet.* 1967; 22; 2 (7508): 203–205. DOI: 10.1016/s0140-6736(67)90024-4.
26. Meslier N., Charbonneau G., Racineux J.L. Wheezes. *Eur. Respir. J.* 1995; 8 (11): 1942–1948. DOI: 10.1183/09031936.95.08111942.
27. Gavriely N., Shee T.R., Cugell D.W., Grotberg J.B. Flutter in flow-limited collapsible tubes: a mechanism for generation of wheezes. *J. Appl. Physiol.* (1985). 1989; 66 (5): 2251–2261. DOI: 10.1152/jappl.1989.66.5.2251.
28. Guseinov A.A., Aisanov Z.R., Chuchalin A.G. [Acoustic analysis of respiratory sounds: state of art]. *Pul'monologiya.* 2005; (6): 105–112. DOI: 10.18093/0869-0189-2005-0-6-105-112 (in Russian).
29. Kiyokawa H., Pasterkamp H. Volume-dependent variations of regional lung sound, amplitude, and phase. *J. Appl. Physiol.* (1985). 2002; 93 (3): 1030–1038. DOI: 10.1152/japplphysiol.00110.2002.
30. Forgacs P. The functional basis of pulmonary sounds. *Chest.* 1978; 73 (3): 399–405. DOI: 10.1378/chest.73.3.399.
31. Vyshedskiy A., Alhashem R.M., Paciej R. et al. Mechanism of inspiratory and expiratory crackles. *Chest.* 2009; 135 (1): 156–164. DOI: 10.1378/chest.07-1562.
32. Robertson A.J., Coope R. Rales, rhonchi, and Laennec. *Lancet.* 1957; 270 (6992): 417–423. DOI: 10.1016/s0140-6736(57)92359-0.
33. Paciej R., Vyshedskiy A., Bana D., Murphy R. Squawks in pneumonia. *Thorax.* 2004; 59 (2): 177–178. DOI: 10.1136/thorax.2003.014415.
34. Earis J.E., Marsh K., Pearson M.G., Ogilvie C.M. The inspiratory “squawk” in extrinsic allergic alveolitis and other pulmonary fibroses. *Thorax.* 1982; 37 (12): 923–926. DOI: 10.1136/thx.37.12.923.
35. Forgacs P. The functional basis of pulmonary sounds. *Chest.* 1978; 73 (3): 399–405. DOI: 10.1378/chest.73.3.399.

Received: May 14, 2021

Accepted for publication: August 19, 2021

### Информация об авторах / Author Information

**Арутюнов Григорий Павлович** — д. м. н., профессор, член-корр. Российской академии наук, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней 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; тел.: (495) 952-73-77; e-mail: arut@ossn.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3650-349X>)

**Grigoriy P. Arutyunov**, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Propaeutics of Internal Diseases, Pediatric Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Healthcare Ministry of Russia, Chairman of the Board, Russian Respiratory Society; tel.: (495) 952-73-77; e-mail: arut@ossn.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3650-349X>)

**Колесникова Елена Александровна** — к. м. н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней педиатрического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 952-73-77; e-mail: e\_kolesnikova@inbox.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8675-7167>)

**Elena A. Kolesnikova**, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Propaeutics of Internal Diseases, Pediatric Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 952-73-77; e-mail: e\_kolesnikova@inbox.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8675-7167>)

**Поляков Дмитрий Викторович** — к. м. н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней педиатрического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский

университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 952-73-77; e-mail: dima-polaykov@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8738-6924>)

**Dmitry V. Polyakov**, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Propaeutics of Internal Diseases, Pediatric Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 952-73-77; e-mail: dima-polaykov@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8738-6924>)

**Рылова Анна Константиновна** — д. м. н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней педиатрического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 952-73-77; e-mail: rylova@ossn.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0618-5056>)

**Anna K. Rylova**, Doctor of Medicine, Professor, Department of Propaeutics of Internal Diseases, Pediatric Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 952-73-77; e-mail: rylova@ossn.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0618-5056>)

**Корсунская Марина Игоревна** — к. м. н., ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней педиатрического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 952-73-77; e-mail: termarina04@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6612-2057>)

**Marina I. Korsunskaya**, Candidate of Medicine, Assistant, Department of Propaeutics of Internal Diseases, Pediatric Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 952-73-77; e-mail: termarina04@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6612-2057>)

### Участие авторов

**Арутюнов Г.П.** — значительное участие в разработке концепции и дизайна, утверждение окончательного варианта статьи

**Колесникова Е.А.** — значительное участие в разработке концепции и дизайна, сборе, анализе и интерпретации полученных данных; подготовка статьи, ее доработка, написание текста, ответственность за целостность всех частей статьи

**Поляков Д.В.** — значительное участие в разработке концепции и дизайна, сборе, анализе и интерпретации полученных данных; подготовка статьи, ее доработка, написание текста, ответственность за целостность всех частей статьи

**Рылова А.К.** — значительное участие в разработке концепции и дизайна, сборе, анализе и интерпретации полученных данных; подготовка статьи, ее доработка, ответственность за целостность всех частей статьи, редактирование текста

**Корсунская М.И.** — подготовка статьи, написание текста.

Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

### Authors Contribution

**Arutyunov G.P.** — significant participation in the development of the concept and design, approval of the final version of the article

**Kolesnikova E.A.** — significant participation in the development of the concept and design, collection, analysis, and interpretation of the data; preparation of the article, its revision, writing the text, responsibility for the integrity of all parts of the article

**Polyakov D.V.** — significant participation in the development of the concept and design, collection, analysis, and interpretation of the data; preparation of the article, its revision, writing the text, responsibility for the integrity of all parts of the article

**Rylova A.K.** — significant participation in the development of the concept and design, collection, analysis, and interpretation of the data; preparation of the article, its revision, responsibility for the integrity of all parts of the article, editing the text

**Korsunskaya M.I.** — preparation of the article, writing the text.

All authors made a significant contribution to the search and analytical work and preparation of the article, read and approved the final version before publication.

# К вопросу о крепитации: комментарий редакционной коллегии журнала «Пульмонология» к статье Арутюнова Г.П., Колесниковой Е.А., Полякова Д.В., Рыловой А.К., Корсунской М.И. «Аускультация легких: патогенетические основы формирования дыхательных шумов»

С.Н.Авдеев<sup>1</sup> , Л.И.Дворецкий<sup>1</sup>, И.В.Демко<sup>2</sup>, С.И.Овчаренко<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет): 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

Для цитирования: Авдеев С.Н., Дворецкий Л.И., Демко И.В., Овчаренко С.И. К вопросу о крепитации: комментарий редакционной коллегии журнала «Пульмонология» к статье Арутюнова Г.П., Колесниковой Е.А., Полякова Д.В., Рыловой А.К., Корсунской М.И. «Аускультация легких: патогенетические основы формирования дыхательных шумов». *Пульмонология*. 2022; 32 (1): 127–129. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-1-127-129

## On the issue of crepitus: Commentary of the editorial board of the journal “Pul'monologiya” to the article Arutyunov G.P., Kolesnikova E.A., Polyakov D.V., Rylova A.K., Korsunskaya M.I. “Lung auscultation. Pathogenic mechanisms underlying the respiratory sounds”

Sergey N. Avdeev<sup>1</sup> , Leonid I. Dvoretzkiy<sup>1</sup>, Irina V. Demko<sup>2</sup>, Svetlana I. Ovcharenko<sup>1</sup>

<sup>1</sup> I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Healthcare Ministry of Russia: ul. Trubetskaya 8, build. 2, Moscow, 119991, Russia

<sup>2</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Prof. V.F.Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University”, Ministry of Healthcare of the Russian Federation: ul. Partizana Zheleznyaka 1, Krasnoyarsk, 660022, Russia

For citation: Avdeev S.N., Dvoretzkiy L.I., Demko I.V., Ovcharenko S.I. On the issue of crepitus: Commentary of the editorial board of the journal “Pul'monologiya” to the article Arutyunov G.P., Kolesnikova E.A., Polyakov D.V., Rylova A.K., Korsunskaya M.I. “Lung auscultation. Pathogenic mechanisms underlying the respiratory sounds”. *Pul'monologiya*. 2022; 32 (1): 127–129 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-1-127-129

**Статья Г.П.Арутюнова и соавт. «Аускультация легких: патогенетические основы формирования дыхательных шумов» была рассмотрена 02.12.21 на заседании редакционной коллегии журнала «Пульмонология» и активно обсуждалась членами редакционной коллегии, среди которых — д. м. н., чл.-корр. РАН, профессор С.Н.Авдеев, д. м. н., профессор Л.И.Дворецкий, д. м. н., профессор И.В.Демко, д. м. н., профессор С.И.Овчаренко и др. Представляем вниманию читателей консолидированное мнение экспертов.**

В статье Г.П.Арутюнова и соавт. «Аускультация легких: патогенетические основы формирования дыхательных шумов» обсуждаются механизмы, составляющие основу формирования дыхательных шумов (ДШ) и терминология, принятая при описании ДШ в отечественной и иностранной медицинской литературе. Правильное понимание механизмов формирования основных и побочных ДШ наряду с однозначной их дефиницией имеет первостепенное значение для интерпретации результатов аускультации легких. Однако результаты

анализа полученных данных свидетельствует о том, что терминология, используемая отечественными и зарубежными врачами для описания легочных звуков, не стандартизована. Российскими врачами современного поколения используется терминология, заложенная в курсе пропедевтики внутренних болезней.

Использование унифицированной терминологии ДШ чрезвычайно важно в клинической практике (описание аускультативной картины легких), педагогическом процессе (учебно-методические материалы,

лекции, практические занятия и др.). С расширением образовательного пространства унификация медицинских терминов, в частности единое обозначение ДШ, становится особенно актуальной, поскольку позволяет избежать неоднозначного толкования характера и механизмов пульмонологических акустических феноменов в процессе обучения.

При анализе используемой в международной литературе терминологии ДШ обращает на себя внимание отсутствие в статье, даже в ключевых словах, обсуждения и клинического значения такого акустического феномена, как **крепитация** (франц. — *crépitations*; англ. — *crepitation, crackles* — треск, хруст).

Термин «крепитация» (*le râle crépitant*) был введен в клиническую практику *Théophile-René-Marie-Hyacinthe Laënnec* (1819) при описании аускультативной картины пневмонии [1] и с тех пор широко используется европейскими специалистами для описания характерных звуков. Термином «крепитация» описываются короткие, взрывные, немелодические, прерывистые звуки, слышимые во время вдоха, а иногда и на выдохе. Позднее были описаны две категории крепитации — мягкая крепитация (франц. — *râles crépitants fins*; англ. — *fine crackles*) и грубая крепитация (франц. — *râles crépitants gros*; англ. — *coarse crackles*). По сравнению с грубой мягкая крепитация имеет меньшую продолжительность (5 мс vs 15 мс) [2]. При аускультации мягкая крепитация обычно выслушивается в конце вдоха, чаще — в зависимых отделах легких, она не передается к ротовой полости. На мягкую крепитацию не оказывает влияния кашель, но данные хрипы изменяются или исчезают под действием силы тяжести, при изменении положения тела (например, при наклоне вперед). Поскольку звук при мягкой крепитации похож на звук, слышимый при осторожном разделении соединенных полос застежки *Velcro* («липучки»), он еще называется «хрипами *Velcro*». Грубая крепитация, как правило, появляется в раннюю фазу вдоха, а также может присутствовать и во время выдоха, звуки при этом похожи на хлопки. Они могут быть слышны над любой областью легких, обычно передаются к ротовой полости, могут изменяться или исчезать при кашле и не зависят от изменения положения тела.

Раньше считалось, что крепитация возникает в результате образования пузырьков воздуха в альвеолах и дыхательных путях (ДП). Устойчивость крепитации после кашля и ее повторяющийся характер при последовательных вдохах противоречат этой теории. Более того, при прохождении воздуха через секрет звуки будут как инспираторные, так и экспираторные. В настоящее время считается, что хрипы вызываются внезапным открытием аномально закрытых ДП. Согласно теории *P. Forgacs* [3], на вдохе создается градиент давления газа в ДП, которые схлопываются на выдохе. Хлопающий звук возникает, когда закрытые ДП внезапно открываются во время вдоха или закрываются во время выдоха, что вызывает быстрое выравнивание давления газа и волну давления. Каждый элемент крепитации может представлять собой резкое открытие или закрытие одной структуры ДП. Эта теория получила дальнейшее подтверждение

по данным работы *A.R. Nath* и *L.H. Capel* [4]. Обнаружено, что отдельные хрипы возникают при одинаковых вдыхаемых объемах и транспульмональном давлении во время последовательных вдохов.

Крепитация в раннюю фазу вдоха, вероятно, возникает в более проксимальных ДП. При хроническом бронхите и эмфиземе в конце выдоха может произойти коллапс долевых бронхов из-за потери эластической отдачи и бронхиальной поддержки. При интерстициальных заболеваниях легких (ИЗЛ) и легочных фиброзах в процесс обычно вовлекаются периферические ДП, причем распределение закрытия ДП зависит от гравитации, поэтому типичной аускультативной картиной при ИЗЛ является мягкая конечная экспираторная крепитация. Количество и распределение хрипов также зависят от течения заболевания и его тяжести.

Оценка крепитации очень важна, потому что она может помочь в дифференциальной диагностике легочных заболеваний. Например, при идиопатическом легочном фиброзе (ИЛФ), как правило, выслушивается мягкая крепитация, которая сначала появляется в базальных отделах легких и по мере прогрессирования заболевания распространяется на верхние отделы. Однако мягкая крепитация не является патогномоничным признаком ИЛФ и также выявляется при других интерстициальных заболеваниях, таких как неспецифическая интерстициальная пневмония, асбестоз и ИЗЛ, связанные с заболеваниями соединительной ткани. Примечательно, что мягкая крепитация минимальна или даже отсутствует при саркоидозе, вероятно потому, что саркоидоз поражает в первую очередь центральные зоны легкого, не примыкающие к плевре.

При пневмонии объем альвеол уменьшен вследствие наличия в них воспалительного экссудата, частично вытесняющего воздух. Поскольку альвеолы представляют самую массивную структуру легочной ткани, крепитация складывается из очень большого количества отдельных однородных мельчайших звуковых феноменов. Крепитация может выслушиваться также при расправлении спавшейся ателектатической легочной ткани (бронхиальная обструкция, транзиторная локальная гиповентиляция). При отсутствии органической причины в этих случаях крепитация исчезает после нескольких глубоких вдохов, в отличие от постоянно слышимой крепитации при пневмонии.

В настоящее время выявление крепитации во время аускультации легких находится в фокусе повышенного внимания. По результатам недавно опубликованного исследования *O. Moran-Mendoza et al.* показано, что мягкая крепитация — чувствительный, надежный и полезный инструмент скрининга, благодаря которому возможно рано установить диагноз и вовремя начать лечение пациентов с ИЛФ и, вероятно, другими ИЗЛ [5].

В последнее время используются электронные стетоскопы, с помощью которых появилась возможность проводить цифровую запись легочных звуков. Электронный стетоскоп потенциально представляет собой простой, неинвазивный и воспроизводимый инструмент для оценки тяжести и прогрессирования заболевания у пациентов с хроническими заболеваниями

ями легких, например, ИЛФ. По результатам компьютерного анализа легочных звуков достаточно надежно различается крепитация, вызванная легочным фиброзом, пневмонией или сердечной недостаточностью. По данным проспективного пилотного исследования *G.Sgalla et al.* показано, что акустические особенности крепитации являются воспроизводимым и достоверным показателем тяжести заболевания у пациентов с ИЛФ [6]. При дальнейшем изучении легочных звуков в рамках более крупных исследований, таких как клинические испытания, могла бы проясниться их потенциальная роль при мониторинге прогрессирования заболевания.

В силу своего ключевого значения феномен крепитации продолжает сохранять должное место в терминологической «табели о рангах» акустических феноменов, используемых в клинической практике и процессе подготовки будущего врача в рамках интернационализации медицинского образования.

## Литература / References

1. Laennec R.T.H. De l'auscultation médiate ou traité du diagnostic des maladies des poumons et du coeur [On mediate auscultation or treatise on the diagnosis of the diseases of the lungs and heart]. Paris: Brosson & Chaudé; 1819 (in French).
2. Munakata M., Ukita H., Doi I. et al. Spectral and waveform characteristics of fine and coarse crackles. *Thorax*. 1991; 46 (9): 651–657. DOI: 10.1136/thx.46.9.651.
3. Forgacs P. The functional basis of pulmonary sounds. *Chest*. 1978; 73 (3): 399–405. DOI: 10.1378/chest.73.3.399.
4. Nath A.R., Capel L.H. Inspiratory crackles and mechanical events of breathing. *Thorax*. 1974; 29: 695–698. Available at: <https://thorax.bmj.com/content/thoraxjnl/29/6/695.full.pdf>
5. Moran-Mendoza O., Ritchie T., Aldhaheiri S. Fine crackles on chest auscultation in the early diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis: a prospective cohort study. *BMJ Open Resp. Res.* 2021; 8 (1): e000815. DOI: 10.1136/bmjresp-2020-000815.
6. Sgalla G., Larici A.R., Sverzellati N. et al. Quantitative analysis of lung sounds for monitoring idiopathic pulmonary fibrosis: a prospective pilot study. *Eur. Respir. J.* 2019; 53 (3): 1802093. DOI: 10.1183/13993003.02093-2018.

## Информация об авторах / Author Information

**Авдеев Сергей Николаевич** — д. м. н., член-корр. Российской академии наук, профессор, заведующий кафедрой пульмонологии Института клинической медицины Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (495) 708-35-76; e-mail: [serg\\_avdeev@list.ru](mailto:serg_avdeev@list.ru) (SPIN-code: 1645-5524; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

**Sergey N. Avdeev**, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Pulmonology, Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Sechenovskiy University); tel.: (495) 708-35-76; e-mail: [serg\\_avdeev@list.ru](mailto:serg_avdeev@list.ru) (SPIN-code: 1645-5524; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

**Дворецкий Леонид Иванович** — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии № 2 Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (499) 248-05-53; e-mail: [Dvoretzki@mail.ru](mailto:Dvoretzki@mail.ru) (Author ID: 6602499653; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3186-0102>)

**Leonid I. Dvoretzkiy**, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of hospital therapy No.2, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Sechenovskiy University); tel.: (499) 248-05-53; e-mail: [Dvoretzki@mail.ru](mailto:Dvoretzki@mail.ru) (Author ID: 6602499653; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3186-0102>)

**Демко Ирина Владимировна** — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней и иммунологии с курсом постдипломного образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации; заведующая легочно-аллергологическим центром Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница»; тел.: (913) 507-84-08; e-mail: [demko64@mail.ru](mailto:demko64@mail.ru) (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2186-187>)

**Irina V. Demko**, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Internal Medicine and Immunology with a course of postgraduate education, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Prof. V.F.Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University", Ministry of Healthcare of the Russian Federation; Head of Pulmonary Allergology Center, Regional State Budgetary Healthcare Institution "Regional Clinical Hospital"; tel.: (913) 507-84-08; e-mail: [demko64@mail.ru](mailto:demko64@mail.ru) (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2186-187>)

**Овчаренко Светлана Ивановна** — д. м. н., профессор кафедры факультетской терапии № 1 Института клинической медицины имени Н.В.Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (499) 248-56-67; e-mail: [svetfkt@mail.ru](mailto:svetfkt@mail.ru)

**Svetlana I. Ovcharenko**, Doctor of Medicine, Professor, Department No.1 of General Internal Medicine, N.V.Sklyphosovsky Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Sechenovskiy University); tel.: (499) 248-56-67; e-mail: [svetfkt@mail.ru](mailto:svetfkt@mail.ru)

# Гранулематоз с полиангиитом (Вегенера): клинический случай гипердиагностики туберкулеза легких

Ж.А.Лаушкина , Е.Ю.Пушкарёва, С.А.Медведев, П.Н.Филимонов, П.А.Ягубкин

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 630040, Россия, Новосибирск, ул. Охотская, 81А

## Резюме

Гранулематоз с полиангиитом (ГПА) — заболевание, характеризующееся некротизирующим гранулематозным воспалением мелких и средних сосудов с преимущественным поражением верхних дыхательных путей, легких и почек. Верификация диагноза при данной патологии может быть затруднена в связи с разнообразием клинической картины, возможного полиорганного поражения и атипичного течения. При ГПА могут отмечаться неспецифические симптомы, характерные для других заболеваний бронхолегочной системы, что нередко приводит к диагностическим ошибкам. **Материалы и методы.** Представлены анализ данных литературных источников по клинико-рентгенологическим аспектам поражения легких при ГПА и клиническое наблюдение за пациенткой 26 лет, длительное время состоявшей на диспансерном фтизиатрическом учете по поводу инфильтративного туберкулеза без бактериовыделения и получавшей противотуберкулезную терапию. По окончании основного курса лечения пациентка была прооперирована, по результатам гистологического и бактериологического исследований туберкулез легких был исключен, диагностирована абсцедирующая пневмония. Спустя 5 лет после операции при очередном флюорографическом исследовании вновь выявлены инфильтративные изменения в оперированном правом легком, расцененные как туберкулез. **Результаты.** В связи с отсутствием рентгенологической динамики процесса проводилось противотуберкулезное лечение со сменой режимов химиотерапии. Пациентка направлена в Федеральное государственное бюджетное учреждение «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» Министерства здравоохранения Российской Федерации, где с учетом длительного пульмонологического анамнеза данные рентгенологического архива, туберкулезная этиология патологических изменений в правом легком поставлена под сомнение, что послужило основанием для повторного проведения патоморфологического исследования, по данным которого верифицирован ГПА. **Заключение.** По данным представленного клинического наблюдения продемонстрированы сложности своевременной верификации ГПА, что связано с отсутствием у врачей настороженности в этом отношении.

**Ключевые слова:** гранулематоз, полиангиит Вегенера, поражение легких, дифференциальная диагностика.

**Конфликт интересов.** Конфликт интересов авторами не заявлен.

**Финансирование.** Финансовая поддержка исследования отсутствовала.

Для цитирования: Лаушкина Ж.А., Пушкарёва Е.Ю., Медведев С.А., Филимонов П.Н., Ягубкин П.А. Гранулематоз с полиангиитом (Вегенера): клинический случай гипердиагностики туберкулеза легких. *Пульмонология*. 2022; 32 (1): 130–136. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-1-130-136

# Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's): a clinical case of overdiagnosis of pulmonary tuberculosis

Zhanna A. Laushkina , Elena Yu. Pushkareva, Sergey A. Medvedev, Pavel N. Filimonov, Pavel A. Yagubkin

Federal State Budgetary Institution "Novosibirsk Tuberculosis Research Institute", Healthcare Ministry of the Russian Federation: ul. Okhotskaya 81A, 630040, Novosibirsk, Russia

## Abstract

Granulomatosis with polyangiitis (GPA) is a disease characterized by necrotizing granulomatous inflammation of small and medium vessels, mainly in the upper respiratory tract, lungs, and kidneys. Verifying the diagnosis can be difficult due to the variety of clinical presentations, possible multiple organ damage, and atypical course. GPA patients may have nonspecific symptoms characteristic of other bronchopulmonary diseases, which often leads to diagnostic errors. **Methods.** The article presents an analysis of literature data on the clinical and radiological aspects of lung damage during GPA and clinical observation of a 26-year-old patient who has been under regular follow-up at the TB department for infiltrative tuberculosis without bacterial excretion and received anti-tuberculosis therapy. At the end of the main course of treatment, the patient underwent surgery. Pulmonary tuberculosis was excluded based on histological and bacteriological examinations, but pneumonia with abscesses was diagnosed. Five years after the surgery, infiltrative changes in the operated right lung were detected again during the fluorography. These findings were regarded as tuberculosis. Tuberculosis treatment was carried out with a change in chemotherapy regimens due to the lack of radiological improvement. **Results.** The patient was referred to the Novosibirsk TB Research Institute. The institute specialists have expressed doubts about the tuberculous etiology because of the long pulmonary disease anamnesis, the previous X-ray findings, and pathological changes in the right lung. These doubts served as the basis to repeat the pathomorphological examination, which led to the diagnosis of granulomatosis with polyangiitis. **Conclusion.** According to the presented clinical observation, the difficulties of timely verification of the diagnosis have been demonstrated, which is associated with the lack of vigilance among doctors regarding GPA.

**Key words:** granulomatosis; Wegener's polyangiitis; lung disease; differential diagnosis.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Funding.** The study had no funding.

For citation: Laushkina Zh.A., Pushkareva E.Yu., Medvedev S.A., Filimonov P.N., Yagubkin P.A. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's): a clinical case of overdiagnosis of pulmonary tuberculosis. *Pul'monologiya*. 2022; 32 (1): 130–136 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-1-130-136

Гранулематоз с полиангиитом (ГПА) — аутоиммунный васкулит мелких сосудов, тесно связанный с цитоплазматическими антителами против нейтрофилов (*Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies* — ANCA), с преимущественным поражением верхних дыхательных путей, легких и почек. Классическая клиническая триада состоит из некротического гранулематозного воспаления верхних и / или нижних дыхательных путей, некротического гломерулонефрита и аутоиммунного некротического системного васкулита, поражающего преимущественно мелкие сосуды. Этиология ГПА связана с экологическими и инфекционными триггерами, провоцирующими начало заболевания у генетически предрасположенных людей [1–5].

Диагностика данного заболевания может быть сложной из-за разнообразной клинической картины и возможного поражения практически всех органов и систем. У пациентов с клинически активным ГПА могут отмечаться такие неспецифические симптомы, как недомогание, миалгия, артралгия, анорексия, потеря массы тела и гипертермия. Возможно проявление поражения легких кашлем, одышкой, легочным кровотечением, вызванным альвеолярным капилляритом и дыхательной недостаточностью [3, 6, 7].

К особенностям легочной патологии при этом заболевании можно отнести и возможность бессимптомного течения [8]. Рентгенологическая картина ГПА может быть представлена инфильтратами, полостными образованиями, плевральным выпотом. Медиастинальная лимфаденопатия является неспецифическим признаком и обычно реактивна [9–12]. Спектр и степень тяжести заболевания неоднородны — от индолентного заболевания, связанного только с одним участком, до молниеносного полиорганного васкулита. При проведении дифференциальной диагностики ГПА следует учитывать другие гранулематозные заболевания и инфекции. В литературе обсуждается проблема сложности дифференциальной диагностики гранулематоза Вегенера и туберкулеза легких, а также возможного терапевтического действия противотуберкулезных препаратов у больных ГПА [13–17].

Правильный диагноз необходим для своевременного начала лечения, при этом решающая роль в диагностике ГПА принадлежит патоморфологу [18].

Приводится клиническое наблюдение, по данным которого продемонстрированы сложности диагностики ГПА.

### Клиническое наблюдение

Пациентка Е. 26 лет, жительница с. Биджан Еврейского автономного округа 28.10.19 поступила в Федеральное государственное бюджетное учреждение «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «ННИИТ» Минздрава России) с целью решения вопроса об оперативном лечении.

Направительный диагноз — инфильтративный туберкулез оперированного правого легкого в фазе распада, положительная проба на микобактерии туберкулеза (*Mycobacterium tuberculosis* — МБТ), группа диспансерного учета (ГДУ) 1А.

**Анамнез жизни.** Контакт с больным туберкулезом отрицает, в детстве наблюдалась у фтизиатра по поводу положительной реакции Манту, после проведенного дообследования активный туберкулез не подтвердился. Кровные родственники туберкулезом не болели. Флюорографическое обследование (ФГО) регулярно ежегодно проходила с 2009 г. Последнее ФГО выполнено в 2010 г. — без патологии. В детском возрасте наблюдались частые (по 5–7 раз в год) простудные заболевания, длительно протекающие риниты, хронический бронхит с частыми обострениями, ларингит, по поводу которых неоднократно проводилось лечение антибактериальными препаратами (АБП). Несколько лет назад (точную дату указать не может) отмечено появление сыпи в виде пятен, окруженных каймой красноватого цвета, сопровождающаяся зудом, на коже передней поверхности правого бедра, лечение проводилось гормональными мазями с положительным эффектом. На учете у узких специалистов не состояла. Курит с 16 лет по 1 пачке сигарет в день. Алкоголем не злоупотребляет. Наркологический анамнез не отягощен. Травм, операций не отмечено. Окончила 9 классов в 2010 г. После школы поступила в медицинский колледж, по окончании которого не работала.

**Анамнез заболевания.** Патологические изменения в нижней доле правого легкого выявлены весной 2011 г. при очередном ФГО при удовлетворительном общесоматическом состоянии. Со слов пациентки (медицинская документация не сохранилась), на тот момент осмотрена терапевтом, установлен диагноз внебольничная нижнедолевая пневмония правого легкого. Назначена терапия АБП. Пациентка лечение принимала нерегулярно, при контрольном рентгенологическом обследовании динамики процесса не отмечено, направлена к фтизиатру. После проведенного клинко-лабораторно-рентгенологического обследования установлен диагноз инфильтративный туберкулез нижней доли правого легкого. МБТ<sup>+</sup>, ГДУ 1А. Начато лечение по I режиму химиотерапии.

Рентгенологически определяемые изменения в правом легком расценены как множественные туберкулемы, больной предложено оперативное лечение, от которого она на тот момент отказалась.

Через 6 мес. после окончания основного курса лечения при очередном рентгенологическом контроле выявлено прогрессирование процесса в правом легком. Возобновлено лечение по I режиму химиотерапии. За весь период наблюдения бактериовыделение (БВ) ни одним из методов не обнаружено. По окончании интенсивной фазы лечения 16.08.13 больной проведено оперативное лечение в объеме резекции части нижней доли и C<sub>3</sub> правого легкого.

По результатам гистологического и бактериологического исследований туберкулез легких был исключен, диагностирована абсцедирующая пневмония. Пациентка наблюдалась у терапевта по месту жительства.

В 2015 г. при очередном флюорографическом обследовании вновь выявлены изменения в оперированном правом легком, также без каких-либо клинических проявлений. Проводилось лечение АБП (амоксциллин и цефалоспорины III поколения) у терапевта по поводу внебольничной пневмонии с положительной рентгенологической динамикой.

При очередном флюорографическом обследовании 24.07.18 вновь выявлены инфильтративные изменения в оперированном правом легком. По данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) с контрастированием рентгенологом высказано предположение о дифференциальном диагнозе между криптогенной организуемой пневмонией, вариантом лимфомы, атипичной

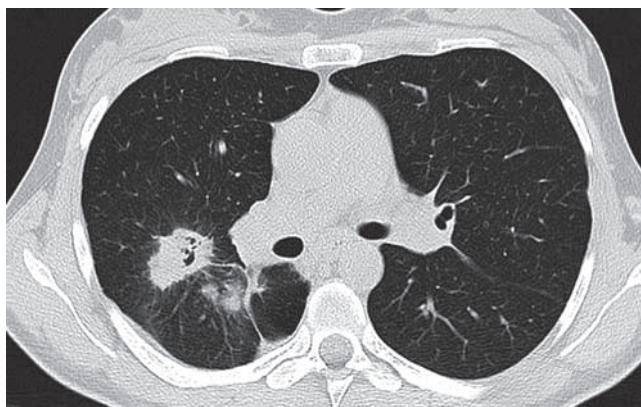


Рис. 1. Компьютерная томография органов грудной клетки от 24.07.18. В  $C_2$ – $C_3$  правого легкого визуализируются фокусные инфильтратоподобные образования с лучистыми контурами и множественными спиклами в окружающую легочную ткань размерами 2,3–2,7 см, в  $C_3$  – с множественными мелкими очагами деструкции. Слева в  $C_{10}$  – подобное образование размером  $\leq 2,7$  см, распространенное к диафрагме. В окружающей легочной ткани и отдаленно очагов отсева не выявлено

Figure 1. Computed tomography of the chest organs dated July 24, 2018. Focal infiltrate-like formations with radiant contours and multiple spicules in the surrounding lung tissue up to 2.3 – 2.7 cm in size are visualized in  $C_2$  –  $C_3$  of the right lung, multiple small foci of destruction are visualized in  $C_3$ . A similar formation  $\leq 2.7$  cm in size with spreading to the diaphragm was found on the left in  $C_{10}$ . No seeding foci were detected in the surrounding lung tissue and at a longer distance

бронхопневмонией с деструкцией в  $C_3$  справа, легочным вариантом саркоидоза (рис. 1).

Пациентка направлена в противотуберкулезный диспансер по месту жительства, где проведено обследование и однократно выявлено БВ методом посева на жидких средах (ВАСТЕС), тест лекарственной чувствительности по техническим причинам не проводился. 08.08.18 Центральной врачебной консультативной комиссией (ЦВКК) утвержден диагноз инфильтративный туберкулез оперированного правого легкого в фазе распада, МБТ<sup>+</sup>, ГДУ 1А. Состояние после резекции части нижней доли и  $C_3$  правого легкого (2013). Начато лечение по I режиму химиотерапии. 06.02.19 по данным контрольной МСКТ органов грудной клетки рентгенологической динамики процесса не отмечено. В связи с отсутствием положительной динамики на фоне проводимой терапии решением ЦВКК осуществлен перевод на IV режим химиотерапии (эмпирический).

15.02.19 представлена медицинская документация на заочную консультацию в ФГБУ «ННИИТ» Минздрава России, где рекомендовано продолжить лечение по IV режиму химиотерапии с последующей повторной консультацией через 3–5 мес.

Лечение продолжено под наблюдением фтизиатра по месту жительства. На фоне терапии БВ ни одним из методов не определялось, но рентгенологическая динамика была сомнительной. 19.08.19 ЦВКК рекомендована повторная консультация торакального хирурга ФГБУ «ННИИТ» Минздрава России.

По истечении 8-месячного курса химиотерапии по IV режиму по результатам рентгенологического контроля динамики ранее определяемых изменений легочной ткани не отмечено (рис. 2).

Медицинская документация повторно направлена на заочную консультацию в ФГБУ «ННИИТ» Минздрава России, где пациентке предложена госпитализация в легочно-хирургическое отделение для оказания высокотехнологичной медицинской помощи.

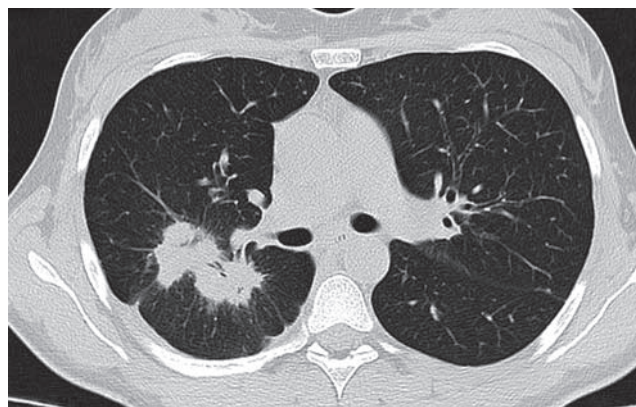


Рис. 2. Компьютерная томография органов грудной клетки от 20.09.19. В  $C_3$  и  $C_6$  правого легкого сохраняются 2 инфильтративных фокуса размерами 25 (с распадом) и 17 мм, в окружающей легочной ткани определяются единичные очаги, в  $C_{10}$  слева – очаговая тень

Figure 2. Computed tomography of the chest organs dated September 20, 2019. 2 infiltrative foci with sizes of 25 (with disintegration) and 17 mm were preserved in  $C_3$  and  $C_6$  of the right lung, single foci are visualized in the surrounding lung tissue, a focal shadow is present in  $C_{10}$  on the left

28.10.19 пациентка госпитализирована в ФГБУ «ННИИТ» Минздрава России. При поступлении в клинику предъявляла жалобы на одышку при подъеме на 2–3-й этаж, которая появилась в 2013 г. после оперативного лечения, за прошедший период в динамике возрастания одышки не отмечено.

При объективном осмотре – состояние удовлетворительное, температура тела –  $36,4^{\circ}\text{C}$  (аксиллярная), окраска кожных покровов и видимых слизистых – обычная. Сыпи нет. Кожные покровы и слизистые – достаточной влажности. Частота дыхательных движений – 17 в минуту. Перкуторно над легкими – ясный легочный звук. При аускультации – дыхание везикулярное. Хрипы не выслушиваются. Частота сердечных сокращений – 70 в минуту, артериальное давление – 115 / 74 мм рт. ст. Тоны сердца – ясные ритмичные. Шумы не выслушиваются. Язык влажный, чистый. Живот правильной, симметричной формы, не увеличен. В акте дыхания участвует. При пальпации – мягкий, безболезненный. Печень – по краю реберной дуги. Консистенция эластическая, при пальпации безболезненна. Селезенка не увеличена. Симптом поколачивания отрицателен с обеих сторон.

Результаты лабораторных и инструментальных исследований. В гемограмме выявлен незначительный лейкоцитоз ( $\leq 10,12 \times 10^9 / \text{л}$ ), ускорение скорости оседания эритроцитов по Вестергрену –  $\leq 45$  мм / ч. При исследовании гемостаза – активация тромбоцитарного звена гемостаза; тромбоцитоз. Биохимическое исследование крови – показатели в пределах нормы, уровень С-реактивного белка – 6,6 мг / л. В общем анализе мочи патологических изменений не выявлено. БВ из мокроты и промывных вод бронхов люминесцентным методом, а также молекулярно-генетическим методом не зарегистрировано. При бронхологическом исследовании специфических изменений в трахеобронхиальном дереве не обнаружено, определялся двухсторонний диффузный атрофический эндообронхит 0–1-й степени воспаления, выраженная деформация нижнедолевого бронха правого легкого. По данным МСКТ органов грудной клетки от 20.09.19 в  $C_2$  и частично – в  $C_3$  правого легкого выявляется зона уплотнения легочной ткани неправильной формы, размеры в аксиальной проекции –  $50 \times 20$  мм,

с полициклическими контурами за счет мультифокального роста, множественными спиклами, тяжами в легочную ткань и к плевре. Преимущественная плотность — в пределах + 25–32 НУ. В структуре — мелкие кистоподобные воздушные полости, рядом — мелкий кальцинат. В С<sub>9</sub>, С<sub>10</sub> перибронхиально по ходу В<sub>9</sub>, В<sub>10</sub> и их ветвей отмечается уплотнение легочной ткани, фиброзные тяжи по направлению к диафрагме. При сопоставлении рентгенологического архива отмечено увеличение размеров фокусов в верхней доле справа и слияния их с формированием единого конгломерата.

*Данные электрокардиографии:*

- ритм — ускоренный предсердный;
- частота сердечных сокращений — 67 в минуту;
- эпизод миграции суправентрикулярного водителя ритма;
- нарушение внутрижелудочковой проводимости.

*Данные спирографии:*

- жизненная емкость легких — в пределах нормы;
- умеренное нарушение бронхиальной проходимости;
- тест с беротеком — отрицательный;
- вентиляционная способность легких умеренно снижена.

При посеве промывных вод бронхов на неспецифическую микрофлору получен рост *Streptococcus viridans* — титр I степени роста, в посеве мокроты на неспецифическую микрофлору — рост *b-гемолитического стрептококка*  $5 \times 10^3$  КОЕ / мл, *Neisseria subflava* —  $10^3$  КОЕ / мл, *Staphylococcus epidermidis* —  $5 \times 10^3$  КОЕ / мл, *Streptococcus viridans* —  $10^4$  КОЕ / мл.

Коллегиально сформулирован следующий диагноз: множественные туберкулемы оперированного правого легкого в фазе распада; МБТ<sup>-</sup>; ГДУ 1А; МБТ<sup>+</sup>. Состояние после резекции части нижней доли и S<sub>3</sub> правого легкого (2013). Продолжено лечение по IV режиму химиотерапии.

Учитывая длительный пульмонологический анамнез (с 2011 г.) — неоднократно воспалительные заболевания верхних и нижних дыхательных путей, волнообразное течение процесса, данные рентгенологического архива — формирование округлых образований с наличием участков просветления, спикул, отсутствие очагов отсева в окружающей легочной ткани, туберкулезная этиология патологических изменений в правом легком поставлена под сомнение.

Под комбинированной анестезией выполнена верхняя лобэктомия справа. Послеоперационный период протекал без осложнений.

Проведено патоморфологическое макро- и микроисследование 2 фрагментов легочной ткани и лимфатический узел. Макропрепарат: ткань легкого неравномерно уплотнена, воздушность снижена, на разрезе вокруг сегментарных сосудов и бронха — узел сероватой плотной безвоздушной ткани с неровными краями,  $5 \times 3 \times 2$  см, очажки некроза неправильной формы желтоватого цвета, в просветах расширенных бронхов — гнойные пробки. Микропрепарат (рис. 3–5): в области узла — участки некрозов неправильной, щелевидной или звездчатой формы, с базофильным клеточным детритом в центре, окруженные гистиоцитарным «чаokoлом» из эпителиоидных и гигантских многоядерных клеток. Между гистиоцитарных элементов и вокруг — полиморфные клетки (лимфоциты, нейтрофилы, плазмощиты, эозинофилы, макрофаги).

В легком — участки ксантоматоза, лимфоидные скопления, местами сливающиеся в поля, фиброз разной выраженности. В бронхах малого и среднего размера — гиперплазия перибронхиальной лимфоидной ткани, инфильтрация всех слоев полиморфными воспалительными клетками, слизь и базофильный клеточный (в основном нейтрофильный) детрит в просветах. Встречаются участки активного вос-

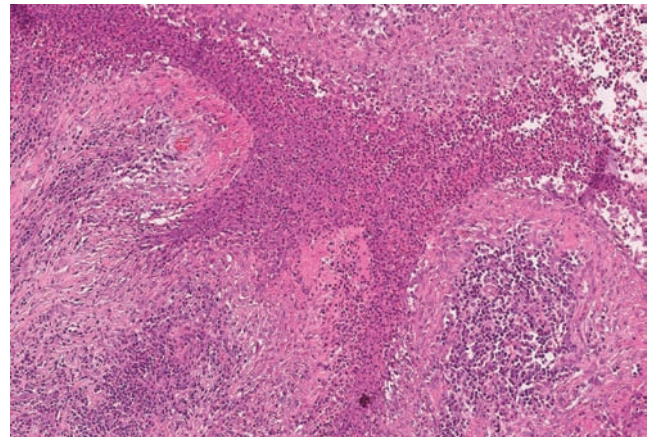


Рис. 3. Типичный «географический» некроз из распадающихся нейтрофилов;  $\times 400$

Figure 3. Typical “geographic” necrosis from disintegrating neutrophils;  $\times 400$

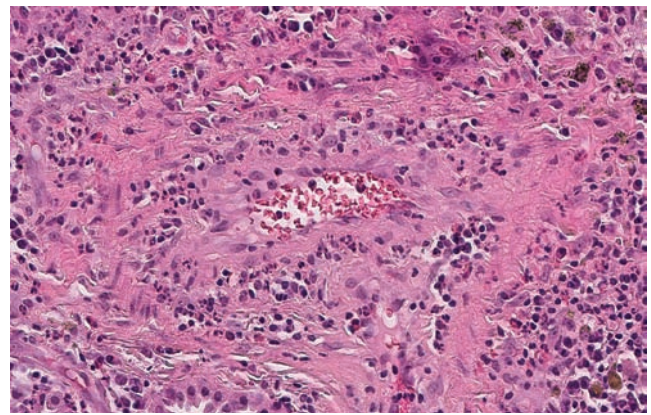


Рис. 4. Васкулит с инфильтрацией стенки мелкой артерии нейтрофилами;  $\times 600$

Figure 4. Vasculitis with neutrophil infiltration of a small artery wall;  $\times 600$

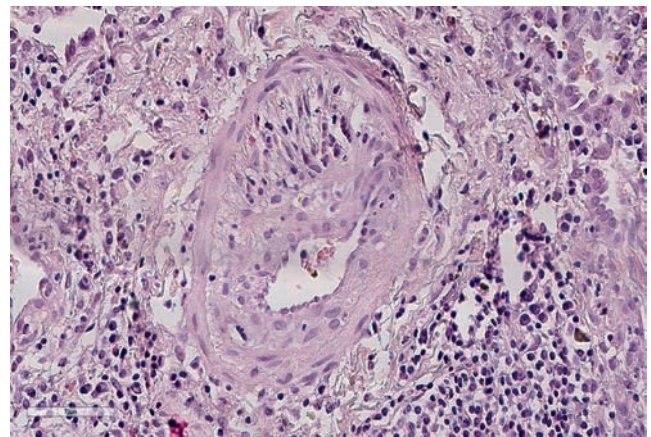


Рис. 5. Васкулит с частичной деструкцией средней оболочки артерии смешанноклеточным инфильтратом с распадом ядер части клеток инфильтрата, сужением просвета;  $\times 600$

Figure 5. Vasculitis with partial destruction of the middle lining of the artery by mixed cell infiltrate, disintegration of the nuclei of some cells of the infiltrate, narrowing of the lumen;  $\times 600$

паления со скоплениями и лентами фибрина в альвеолах, нейтрофильными капилляритами. Вблизи зон некрозов и на отдалении — васкулиты мелких и средних сосудов (преобладают продуктивные с инфильтрацией всех слоев

лимфоцитами и плазмócитами с субэндотелиальным отеком и сужением просвета). Встречаются участки некроза клеток инфильтратов в сосудистой стенке; экссудативные васкулиты с инфильтрацией стенки сосуда нейтрофилами, васкулиты с гранулематозным компонентом в виде частокола из эпителиоидных клеток вокруг сосуда. Участки интерстициально-десквамативной пневмонии; в значительном количестве внутриэпителиальных макрофагов — пигментация цитоплазмы мелкими светло-коричневыми гранулами. В лимфатическом узле — диффузная и фолликулярная реактивная лимфоидная гиперплазия. Окраски по Цилю–Нильсену на кислотоустойчивые микобактерии и по Грококту на грибки — отрицательные.

**Заключение патоморфолога:** морфологическая картина наиболее соответствует ГПА (Вегенера) в сочетании с интерстициально-десквамативной пневмонией и интерстициальным фиброзом, ассоциированными с курением.

При совместном разборе данного случая с патоморфологом характерных для туберкулеза проявлений заболевания не обнаружено.

## Обсуждение

По данным представленного наблюдения продемонстрированы значительные трудности диагностики ГПА (Вегенера). Несмотря на то, что клинико-рентгенологические проявления ГПА достаточно широко освещены в публикациях, при диагностике данного заболевания возникает немало трудностей, что связано с отсутствием у врачей настороженности в отношении ГПА.

В данном случае диагностические проблемы усугубились получением однократного ложноположительного результата посева мокроты на жидкие среды. Применение системы BACTEC MGIT 960 является необходимым методом для достижения максимально быстрого и эффективного выявления возбудителя туберкулеза среди лиц с подозрением на наличие туберкулезной инфекции [19]. Однако в лаборатории, где пациентка систематически обследовалась, была обнаружена контаминация МБТ — в среднем 3 % от всех положительных культур. Обнаружение ложноположительных культур может привести к ошибочной диагностике туберкулеза, назначению пациентам необоснованного лечения потенциально токсичными препаратами, излишним затратам средств системы здравоохранения и искажению эпидемиологических данных [20].

Десквамативная интерстициальная пневмония — хроническое воспаление легких, характеризующееся накоплением альвеолярных макрофагов в альвеолярных просветах и перегородках, — развивается в основном при активном или пассивном воздействии сигаретного дыма [21, 22]. Несмотря на более частое возникновение у лиц старше 40 лет, в литературе описаны педиатрические случаи, в которых этиологическим агентом выступала патология сурфактанта, а не курение [23]. В представленном клиническом наблюдении пациентка — молодая женщина с небольшим стажем курения на момент выявления патологического процесса в легких. Курение является этиологическим фактором в 90 % случаев десквамативной интерстициальной

пневмонии, в остальных 10 % случаев выдвигаются гипотезы о влиянии системных заболеваний, инфекции, воздействии опасных веществ окружающей или профессиональной среды, употреблении наркотических веществ.

В мировой научной литературе обсуждается гипотеза о возможном терапевтическом эффекте рифампицина в лечении ГПА [13]. Имеется предположение, что данный эффект достигается за счет антимикробного действия препарата [24, 25], другие — за счет его иммуносупрессивного эффекта [26]. Показано также, что рифампицин обладает иммуносупрессивной активностью как у людей, так и у животных, при его приеме снижается как гуморальный, так и клеточный ответ на различные антигены животных и человека и может снижаться активность Т-супрессорных клеток. Таким образом, в представленном наблюдении применение рифампицина, возможно, явилось сдерживающим фактором прогрессирования ГПА в другие органы, т. к. пациентка длительное время получала лечение по I режиму химиотерапии.

## Заключение

По данным представленного клинического наблюдения продемонстрированы сложности своевременной верификации диагноза, что связано с отсутствием у врачей настороженности в отношении ГПА. Отмечено, что при ложноположительном результате бактериологического исследования и гипердиагностике туберкулеза потенцировано назначение пациентке длительной и не показанной противотуберкулезной терапии.

## Литература

1. Lamprecht P., Gross W.L. Wegener's granulomatosis. *Herz*. 2004; 29 (1): 47–56. DOI: 10.1007/s00059-004-2525-0.
2. Pagnoux C. [Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis]. *Rev. Prat.* 2008; 58 (5): 522–532 (in French).
3. Lutalo P.M.K., D'Cruz D.P. Diagnosis and classification of granulomatosis with polyangiitis (aka Wegener's granulomatosis). *J. Autoimmun.* 2014; 48–49: 94–98. DOI: 10.1016/j.jaut.2014.01.028.
4. Akiyama M., Zeisbrich M., Ibrahim N. et al. Neutrophil extracellular traps induce tissue-invasive monocytes in granulomatosis with polyangiitis. *Front. Immunol.* 2019; 10: 2617. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02617.
5. Tarabishy A.B., Schulte M., Papaliodis G.N., Hoffman G.S. Wegener's granulomatosis: clinical manifestations, differential diagnosis, and management of ocular and systemic disease. *Surv. Ophthalmol.* 2010; 55 (5): 429–444. DOI: 10.1016/j.survophthal.2009.12.003.
6. Бабаева А.Р., Калинина Е.В., Звоноренко М.С. Трудности диагностики гранулематоза Вегенера у взрослых в современной клинической практике (клиническое наблюдение). *Волгоградский научно-медицинский журнал*. 2016; (3 (51)): 49–54. Доступно на: <https://www.volgmed.ru/uploads/journals/articles/1483465370-bulletin-2016-3-2803.pdf>
7. Романов М.Д., Левина Т.М. Трудности дифференциальной диагностики абсцедирующей пневмонии и ограниченного варианта гранулематоза Вегенера. *Туберкулез и болезни легких*. 2019; 97 (9): 53–58. DOI: 10.21292/2075-1230-2019-97-9-53-58.
8. Бекетова Т.В. Асимптомное течение поражения легких при гранулематозе с полиангиитом (Вегенера). *Научно-практическая ревматология*. 2014; 52 (1): 102–104. Доступно на: <https://rsp.mediarpress.net/rsp/article/view/1689/1180>

9. Gomez-Puerta J.A., Hernandez-Rodriguez J., Lopez-Soto A., Bosch X. Antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides and respiratory disease. *Chest*. 2009; 136 (4): 1101–1111. DOI: 10.1378/chest.08-3043.
10. Chin M., Leblanc A., Souza C. et al. A severe pleural complication associated with granulomatosis with polyangiitis. *Respir. Med. Case Rep.* 2019; 28: 100933. DOI: 10.1016/j.rmcr.2019.100933.
11. Martinez F., Chung J.H., Digumarthy S.R. et al. Common and uncommon manifestations of Wegener's granulomatosis at chest CT: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics*. 2012; 32 (1): 51–69. DOI: 10.1148/rg.321115060.
12. Lynch J.P., Derhovanessian A., Tazelaar H., Belperio J.A. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's granulomatosis): evolving concepts in treatment. *Semin. Respir. Crit Care Med.* 2018; 39 (4): 434–458. DOI: 10.1055/s-0038-1660874.
13. Cansu D.Ü., Özbülül N.I., Akyol G. et al. Do pulmonary findings of granulomatosis with polyangiitis respond to anti-tuberculosis treatment? *Rheumatol. Int.* 2018; 38 (6): 1131–1138. DOI: 10.1007/s00296-018-4027-z.
14. Toyoshima M., Chida K., Suda T. et al. Wegener's granulomatosis responding to antituberculous drugs. *Chest*. 2001; 119 (2): 643–645. DOI: 10.1378/chest.119.2.643.
15. Khilnani G.C., Banga A., Sharma S.C., Gupta S.D. Wegener's granulomatosis: an isolated lung mass responding to antituberculosis therapy and atypical course. *J. Assoc. Physicians. India*. 2003; 51: 731–733.
16. Breuskin F., Polet M.A., Dorzee J. et al. Limited Wegener's disease initially misdiagnosed as tuberculosis. *Acta Clin. Belg.* 2003; 58 (4): 245–247. DOI: 10.1179/acb.2003.58.4.006.
17. Flores-Suárez L.F., Saldarriaga Rivera L.M., Rivera Rosales R.M. et al. Cavitary tuberculosis and tracheal stenosis simulating granulomatosis with polyangiitis. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2015; 19 (3): 369–370. DOI: 10.5588/ijtld.14.0633.
18. Gadeyne L., Henckaerts L., Goffin K. et al. Granulomatosis with polyangiitis with breast involvement mimicking metastatic cancer: Case report and literature review. *Eur. J. Rheumatol.* 2019; 7 (1): 41–43. DOI: 10.5152/eurjrh.2019.19065.
19. Дорожкова И.П., Макарова М.В., Фрейман Г.Е. Повышение эффективности выделения и идентификации микобактерий в условиях централизованной микобактериологической лаборатории. *Туберкулез и болезни легких*. 2012; 89 (6): 21–26.
20. Alonso V., Paul R., Barrera L., Ritacco V. [False diagnosis of tuberculosis by culture]. *Medicina (B. Aires)*. 2007; 67 (3): 287–294 (in Spanish).
21. Diken Ö.E., Şengül A., Beyan A.C. et al. Desquamative interstitial pneumonia: risk factors, laboratory and bronchoalveolar lavage findings, radiological and histopathological examination, clinical features, treatment and prognosis. *Exp. Ther. Med.* 2019; 17 (1) 587–595. DOI: 10.3892/etm.2018.7030.
22. Ryu J.H., Colby T.V., Hartman T.E., Vassallo R. Smoking-related interstitial lung diseases: a concise review. *Eur. Respir. J.* 2001; 17 (1): 122–132. DOI: 10.1183/09031936.01.17101220.
23. Ischander M., Fan L.L., Farahmand V. et al. Desquamative interstitial pneumonia in a child related to cigarette smoke. *Pediatr. Pulmonol.* 2014; 49 (3): E56–58. DOI: 10.1002/ppui.22812.
24. Toyoshima M., Chida K., Suda T. et al. Wegener's granulomatosis responding to antituberculous drugs. *Chest*. 2001; 119 (2): 643–645. DOI: 10.1378/chest.119.2.643.
25. Khilnani G.C., Banga A., Sharma S.C., Gupta S.D. Wegener's granulomatosis: an isolated lung mass responding to antituberculosis therapy and atypical course. *J. Assoc. Physicians India*. 2003; 51: 731–733.
26. Inoue K., Kawahito Y., Sano H., Yoshikawa T. Antituberculous drugs for Wegener's granulomatosis. *Chest*. 2001; 120 (6): 2112–2113. DOI: 10.1378/chest.120.6.2112.
27. Lutalo P.M.K., D'Cruz D.P. Diagnosis and classification of granulomatosis with polyangiitis (aka Wegener's granulomatosis). *J. Autoimmun.* 2014; 48–49: 94–98. DOI: 10.1016/j.jaut.2014.01.028.
28. Akiyama M., Zeisbrich M., Ibrahim N. et al. Neutrophil extracellular traps induce tissue-invasive monocytes in granulomatosis with polyangiitis. *Front. Immunol.* 2019; 10: 2617. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02617.
29. Tarabishy A.B., Schulte M., Papaliodis G.N., Hoffman G.S. Wegener's granulomatosis: clinical manifestations, differential diagnosis, and management of ocular and systemic disease. *Surv. Ophthalmol.* 2010; 55 (5): 429–444. DOI: 10.1016/j.survophthal.2009.12.003.
30. Babaeva A.R., Kalinina E.V., Zvonorenko M.S. [Problems of diagnosing Wegener's granulomatosis in adults in today's clinical practice]. *Volgogradskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal*. 2016; (3 (51)): 49–54. Available at: <https://www.volgmed.ru/uploads/journals/articles/1483465370-bulletin-2016-3-2803.pdf> (in Russian).
31. Romanov M.D., Levina T.M. [Difficulties in the differential diagnosis of pneumonia complicated by an abscess and a limited variant of Wegener's granulomatosis]. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2019; 97 (9): 53–58 DOI: 10.21292/2075-1230-2019-97-9-53-58 (in Russian).
32. Beketova T.V. [Asymptomatic course of lung damage in granulomatosis with polyangiitis (Wegener's)]. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2014; 52 (1): 102–104. Available at: <https://rsp.mediarpress.net/rsp/article/view/1689/1180> (in Russian).
33. Gomez-Puerta J.A., Hernandez-Rodriguez J., Lopez-Soto A., Bosch X. Antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides and respiratory disease. *Chest*. 2009; 136 (4): 1101–1111. DOI: 10.1378/chest.08-3043.
34. Chin M., Leblanc A., Souza C. et al. A severe pleural complication associated with granulomatosis with polyangiitis. *Respir. Med. Case Rep.* 2019; 28: 100933. DOI: 10.1016/j.rmcr.2019.100933.
35. Martinez F., Chung J.H., Digumarthy S.R. et al. Common and uncommon manifestations of Wegener's granulomatosis at chest CT: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics*. 2012; 32 (1): 51–69. DOI: 10.1148/rg.321115060.
36. Lynch J.P., Derhovanessian A., Tazelaar H., Belperio J.A. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's granulomatosis): evolving concepts in treatment. *Semin. Respir. Crit Care Med.* 2018; 39 (4): 434–458. DOI: 10.1055/s-0038-1660874.
37. Cansu D.Ü., Özbülül N.I., Akyol G. et al. Do pulmonary findings of granulomatosis with polyangiitis respond to anti-tuberculosis treatment? *Rheumatol. Int.* 2018; 38 (6): 1131–1138. DOI: 10.1007/s00296-018-4027-z.
38. Toyoshima M., Chida K., Suda T. et al. Wegener's granulomatosis responding to antituberculous drugs. *Chest*. 2001; 119 (2): 643–645. DOI: 10.1378/chest.119.2.643.
39. Khilnani G.C., Banga A., Sharma S.C., Gupta S.D. Wegener's granulomatosis: an isolated lung mass responding to antituberculosis therapy and atypical course. *J. Assoc. Physicians. India*. 2003; 51: 731–733.
40. Breuskin F., Polet M.A., Dorzee J. et al. Limited Wegener's disease initially misdiagnosed as tuberculosis. *Acta Clin. Belg.* 2003; 58 (4): 245–247. DOI: 10.1179/acb.2003.58.4.006.
41. Flores-Suárez L.F., Saldarriaga Rivera L.M., Rivera Rosales R.M. et al. Cavitary tuberculosis and tracheal stenosis simulating granulomatosis with polyangiitis. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2015; 19 (3): 369–370. DOI: 10.5588/ijtld.14.0633.
42. Gadeyne L., Henckaerts L., Goffin K. et al. Granulomatosis with polyangiitis with breast involvement mimicking metastatic cancer: Case report and literature review. *Eur. J. Rheumatol.* 2019; 7 (1): 41–43. DOI: 10.5152/eurjrh.2019.19065.
43. Dorozhkova I. R., Makarova M. V., Freiman G. E. [Improving the efficiency of isolation and identification of mycobacteria in a centralized mycobacteria laboratory]. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2012; 89 (6): 21–26 (in Russian).
44. Alonso V., Paul R., Barrera L., Ritacco V. [False diagnosis of tuberculosis by culture]. *Medicina (B. Aires)*. 2007; 67 (3): 287–294 (in Spanish).
45. Diken Ö.E., Şengül A., Beyan A.C. et al. Desquamative interstitial pneumonia: risk factors, laboratory and bronchoalveolar lavage findings, radiological and histopathological examination, clinical features, treatment and prognosis. *Exp. Ther. Med.* 2019; 17 (1) 587–595. DOI: 10.3892/etm.2018.7030.

Поступила: 28.01.20  
Принята к печати: 15.09.20

## References

1. Lamprecht P., Gross W.L. Wegener's granulomatosis. *Herz*. 2004; 29 (1): 47–56. DOI: 10.1007/s00059-004-2525-0.
2. Pagnoux C. [Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis]. *Rev. Prat.* 2008; 58 (5): 522–532 (in French).

22. Ryu J.H., Colby T.V., Hartman T.E., Vassallo R. Smoking-related interstitial lung diseases: a concise review. *Eur. Respir. J.* 2001; 17 (1): 122–132. DOI: 10.1183/09031936.01.17101220.
23. Ischander M., Fan L.L., Farahmand V. et al. Desquamative interstitial pneumonia in a child related to cigarette smoke. *Pediatr. Pulmonol.* 2014; 49 (3): E56–58. DOI: 10.1002/ppui.22812.
24. Toyoshima M., Chida K., Suda T. et al. Wegener's granulomatosis responding to antituberculous drugs. *Chest.* 2001; 119 (2): 643–645. DOI: 10.1378/chest.119.2.643.
25. Khilnani G.C., Banga A., Sharma S.C., Gupta S.D. Wegener's granulomatosis: an isolated lung mass responding to antituberculosis therapy and atypical course. *J. Assoc. Physicians India.* 2003; 51: 731–733.
26. Inoue K., Kawahito Y., Sano H., Yoshikawa T. Antituberculous drugs for Wegener's granulomatosis. *Chest.* 2001; 120 (6): 2112–2113. DOI: 10.1378/chest.120.6.2112.

Received: January 28, 2020

Accepted for publication: September 15, 2020

#### Информация об авторах / Author Information

**Лаушкина Жанна Александровна** — д. м. н., ведущий научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (383) 203-79-91; e-mail: zlaosh@list.ru  
**Zhanna A. Laushkina**, Doctor of Medicine, Leading Researcher, Federal State Budgetary Institution "Novosibirsk Tuberculosis Research Institute", Healthcare Ministry of the Russian Federation; tel.: (383) 203-79-91; e-mail: zlaosh@list.ru

**Пушкарёва Елена Юрьевна** — младший научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (383) 203-79-91; e-mail: elena.pushkareva.79@mail.ru

**Elena Yu. Pushkareva**, Junior Researcher, Federal State Budgetary Institution "Novosibirsk Tuberculosis Research Institute", Healthcare Ministry of the Russian Federation; tel.: (383) 203-79-91; e-mail: elena.pushkareva.79@mail.ru

**Медведев Сергей Анатольевич** — к. м. н., врач-фтизиатр Федерального государственного бюджетного учреждения «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (383) 203-79-91; e-mail: medvedev\_sa77@mail.ru

**Sergey A. Medvedev**, Candidate of Medicine, a physician, Federal State Budgetary Institution "Novosibirsk Tuberculosis Research Institute", Healthcare Ministry of the Russian Federation; tel.: (383) 203-79-91; e-mail: medvedev\_sa77@mail.ru

**Филимонов Павел Николаевич** — д. м. н., заведующий лабораторным отделом Федерального государственного бюджетного учреждения «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (383) 203-70-47; e-mail: pfilimonov@yandex.ru

**Pavel N. Filimonov**, Doctor of Medicine, Head of Laboratory, Federal State Budgetary Institution "Novosibirsk Tuberculosis Research Institute", Healthcare Ministry of the Russian Federation; tel.: (383) 203-70-47; e-mail: pfilimonov@yandex.ru

**Ягубкин Павел Александрович** — врач-рентгенолог Федерального государственного бюджетного учреждения «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (383) 203-79-80; e-mail: rgenpa@ya.ru

**Pavel A. Yagubkin**, Radiologist, Federal State Budgetary Institution "Novosibirsk Tuberculosis Research Institute", Healthcare Ministry of the Russian Federation; tel.: (383) 203-79-80; e-mail: rgenpa@ya.ru

#### Участие авторов

**Лаушкина Ж.А.** — идея написания статьи, сбор и обработка материала, написание и редактирование текста (50 %)  
**Пушкарёва Е.Ю.** — написание текста (20 %)  
**Медведев С.А.** — сбор и обработка материала (15 %)  
**Филимонов П.Н.** — написание текста (10 %)  
**Ягубкин П.А.** — написание текста (5 %)  
Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

#### Authors Contribution

**Laushkina Zh.A.** — idea of the article, collecting and processing material, writing, and editing the text (50%)  
**Pushkareva E.Yu.** — writing the text (20%)  
**Medvedev S.A.** — collection and processing of the material (15%)  
**Filimonov P.N.** — writing the text (10%)  
**Yagubkin P.A.** — writing the text (5%)  
All authors made a significant contribution to the search and analytical work and preparation of the article, read and approved the final version before publication.

## Авторский указатель статей, опубликованных в журнале «Пульмонология» в 2021 году

### Author index of articles published in the «Pulmonology» journal in 2021

#### Передовая статья

- Авдеев С.Н. см. Кондратьева Е.И.  
 Авдейкин С.Н. см. Бобкова С.С.  
 Айтбаев К.А. см. Муркамилов И.Т.  
 Амелина Е.Л. см. Кондратьева Е.И.  
 Баймухамбетова Д.В., Горина А.О., Румянцев М.А.,  
 Шихалева А.А., Эль-Тарапи Я.А., Бондаренко Е.Д.,  
 Капустина В.А., Мунблит Д.Б.  
 Постковидное состояние у взрослых и детей ..... 5, 562  
 Биличенко Т.Н. см. Быстрицкая Е.В.  
 Бобкова С.С., Тюрин И.Н., Троцанский Д.В., Авдейкин С.Н.,  
 Проценко Д.Н.  
 Применение блокаторов рецепторов к IL-6  
 у пациентов с COVID-19 тяжелого течения ..... 3, 263  
 Бондаренко Е.Д. см. Баймухамбетова Д.В.  
 Быстрицкая Е.В., Биличенко Т.Н.  
 Заболеваемость, инвалидность и смертность  
 от болезней органов дыхания в Российской Федерации  
 (2015–2019) ..... 5, 551  
 Гембицкая Т.Е. см. Кондратьева Е.И.  
 Горина А.О. см. Баймухамбетова Д.В.  
 Дынева М.Е. см. Курбачева О.М.  
 Капустина В.А. см. Баймухамбетова Д.В.  
 Каширская Н.Ю. см. Кондратьева Е.И.  
 Ковчина В.И. см. Курбачева О.М.  
 Кондратьева Е.И., Амелина Е.Л., Чернуха М.Ю.,  
 Шерман В.Д., Красовский С.А., Каширская Н.Ю.,  
 Симонова О.И., Авдеев С.Н., Намазова-Баранова Л.С.,  
 Гембицкая Т.Е., Куцев С.И.  
 Обзор клинических рекомендаций «Кистозный фиброз  
 (муковисцидоз)» (2020) ..... 2, 135  
 Красовский С.А. см. Кондратьева Е.И.  
 Курбачева О.М., Дынева М.Е., Шиловский И.П.,  
 Савлевич Е.Л., Ковчина В.И., Никольский А.А.,  
 Савушкина Е.Ю., Хаитов М.Р.  
 Особенности молекулярных механизмов патогенеза  
 бронхиальной астмы в сочетании с полипозным  
 риносинуситом ..... 1, 7  
 Куцев С.И. см. Кондратьева Е.И.  
 Мунблит Д.Б. см. Баймухамбетова Д.В.  
 Муркамилов И.Т., Сабиров И.С., Фомин В.В., Айтбаев К.А.,  
 Счастливенко А.И., Муркамилова Ж.А., Юсупов Ф.А.  
 Цистатин С, жесткость артерий и параметры  
 эхокардиографии у пациентов с болезнями  
 органов дыхания ..... 4, 407  
 Муркамилова Ж.А. см. Муркамилов И.Т.  
 Намазова-Баранова Л.С. см. Кондратьева Е.И.  
 Никольский А.А. см. Курбачева О.М.  
 Проценко Д.Н. см. Бобкова С.С.  
 Румянцев М.А. см. Баймухамбетова Д.В.  
 Сабиров И.С. см. Муркамилов И.Т.  
 Савлевич Е.Л. см. Курбачева О.М.  
 Савушкина Е.Ю. см. Курбачева О.М.  
 Симонова О.И. см. Кондратьева Е.И.  
 Счастливенко А.И. см. Муркамилов И.Т.  
 Троцанский Д.В. см. Бобкова С.С.  
 Тюрин И.Н. см. Бобкова С.С.  
 Фомин В.В. см. Муркамилов И.Т.  
 Хаитов М.Р. см. Курбачева О.М.

Чернуха М.Ю. см. Кондратьева Е.И.  
 Чучалин А.Г.

Одышка: нейробиологические и клинические аспекты ... 6, 695

Шерман В.Д. см. Кондратьева Е.И.  
 Шиловский И.П. см. Курбачева О.М.  
 Шихалева А.А. см. Баймухамбетова Д.В.  
 Эль-Тарапи Я.А. см. Баймухамбетова Д.В.  
 Юсупов Ф.А. см. Муркамилов И.Т.

#### Клинические рекомендации

Adcock I.M. см. Holguin F.  
 Bieksiene K. см. Morice A.H.  
 Birring S.S. см. Morice A.H.  
 Bleecker E.R. см. Holguin F.  
 Boon M.H. см. Morice A.H.  
 Boulet L.P. см. Holguin F.  
 Brightling C. см. Holguin F.  
 Bush A. см. Holguin F.  
 Cabana M. см. Holguin F.  
 Cardet J.C. см. Holguin F.  
 Castro M. см. Holguin F.  
 Chanez P. см. Holguin F.  
 Chung K.F. см. Holguin F.  
 Custovic A. см. Holguin F.  
 Dicipinigitis P. см. Morice A.H.  
 Diver S. см. Holguin F.  
 Djukanovic R. см. Holguin F.  
 Ferreira D.S. см. Holguin F.  
 Fitzpatrick A. см. Holguin F.  
 Frankemölle B. см. Holguin F.  
 Frey U. см. Holguin F.  
 Gaga M. см. Holguin F.  
 Gibson P. см. Holguin F.  
 Hamerlijck D. см. Holguin F.  
 Holguin F., Cardet J.C., Chung K.F., Diver S., Ferreira D.S.,  
 Fitzpatrick A., Gaga M., Kellermeyer L., Khurana S., Knight S.,  
 McDonald V.M., Morgan R.L., Ortega V.E., Rigau D., Subbarao P.,  
 Tonia T., Adcock I.M., Bleecker E.R., Brightling C., Boulet L.P.,  
 Cabana M., Castro M., Chanez P., Custovic A., Djukanovic R.,  
 Frey U., Frankemölle B., Gibson P., Hamerlijck D., Jarjour N.,  
 Konno S., Shen H., Vitary C., Bush A.  
 Лечение тяжелой бронхиальной астмы:  
 рекомендации Европейского респираторного  
 общества и Американского торакального общества ..... 3, 272  
 Smith J. см. Morice A.H.  
 Jarjour N. см. Holguin F.  
 Kantar A. см. Morice A.H.  
 Kellermeyer L. см. Holguin F.  
 Khurana S. см. Holguin F.  
 Knight S. см. Holguin F.  
 Konno S. см. Holguin F.  
 Lai K. см. Morice A.H.  
 McDonald V.M. см. Holguin F.  
 McGarvey L. см. Morice A.H.  
 Millqvist E. см. Morice A.H.  
 Morgan R.L. см. Holguin F.

- Morice A.H., Millqvist E., Bielskiene K., Birring S.S., Dicipinigitis P., Ribas C.D., Boon M.H., Kantar A., Lai K., McGarvey L., Rigau D., Satia I., J Smith., Song W.-J., Tonia T., van den Berg J.W.K., van Manen M.J.G., Zacharasiewicz A.  
Рекомендации Европейского респираторного общества по диагностике и лечению хронического кашля у взрослых и детей ..... 4, 418
- Ortega V.E. см. Holguin F.  
Ribas C.D. см. Morice A.H.  
Rigau D. см. Holguin F.  
Rigau D. см. Morice A.H.  
Satia I. см. Morice A.H.  
Shen H. см. Holguin F.  
Song W.-J. см. Morice A.H.  
Subbarao P. см. Holguin F.  
Tonia T. см. Holguin F.  
Tonia T. см. Morice A.H.  
van den Berg J.W.K. см. Morice A.H.  
van Manen M.J.G. см. Morice A.H.  
Vitary C. см. Holguin F.  
Zacharasiewicz A. см. Morice A.H.

## Оригинальные исследования

- Авдеев С.Н. см. Архипов В.В.  
Авдеев С.Н. см. Гайнитдинова В.В.  
Авдеев С.Н. см. Трушенико Н.В.  
Авдеев С.Н. см. Шкатова Я.С.  
Адян Т.А. см. Воронкова А.Ю.  
Адян Т.А. см. Ефремова А.С.  
Айсанов З.Р. см. Архипов В.В.  
Айсанов З.Р. см. Трушенико Н.В.  
Амелина Е.Л. см. Воронкова А.Ю.  
Амелина Е.Л., Ефремова А.С., Мельяновская Ю.Л., Булатенко Н.В., Бухарова Т.Б., Каширская Н.Ю., Красовский С.А., Гольдштейн Д.В.  
Использование функциональных тестов для оценки остаточной активности канала CFTR и индивидуального подбора эффективных CFTR-модуляторов для лечения пациентов с муковисцидозом с «мягким» и «тяжелым» генетическими вариантами ..... 2, 167
- Аметов А.С. см. Чучалин А.Г.  
Амосова О.В. см. Золотницкая В.П.  
Антонюк М.В. см. Дей А.А.  
Апаркина А.В. см. Кароли Н.А.  
Аристархова А.М. см. Лещенко И.В.  
Арутюнов Г.П. см. Чучалин А.Г.  
Архипов В.В., Айсанов З.Р., Авдеев С.Н.  
Эффективность комбинаций ингаляционных глюкокортикостероидов и длительно действующих β-агонистов в условиях реальной медицинской практики: результаты многоцентрового кросс-секционного исследования у российских пациентов с бронхиальной астмой ..... 5, 613
- Асеева Н.А. см. Савушкина О.И.  
Афанасьева Е.Ю., Приходько А.Г., Ильин А.В., Перельман Ю.М.  
Изменения воздухонаполненности легких у больных бронхиальной астмой с осмотической гиперреактивностью дыхательных путей ..... 6, 749
- Баирова Т.А. см. Мадаева И.М.  
Баранова И.А., Сулейманова А.К., Захарова В.В.  
Диагностика остеопороза у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких: оценка индивидуальной 10-летней вероятности переломов (FRAX) и двуэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия ..... 3, 338
- Бельских А.В. см. Мадаева И.М.

- Бенян А.С. см. Корымасов Е.А.  
Берген Т.А. см. Каменская О.В.  
Бердина О.Н. см. Мадаева И.М.  
Березовский Ю.С. см. Чесалина Я.О.  
Берикханов З.Г.-М. см. Гайнитдинова В.В.  
Блинова Т.В. см. Умнягина И.А.  
Богданов Д.Ю. см. Невзорова В.А.  
Богданова Ю.В. см. Корымасов Е.А.  
Бондарева Ж.В. см. Невзорова В.А.  
Будневский А.В. см. Шкатова Я.С.  
Булатенко Н.В. см. Амелина Е.Л.  
Булатенко Н.В. см. Ефремова А.С.  
Бухарова Т.Б. см. Амелина Е.Л.  
Васильева О.С., Кузьмина Л.П., Черняк А.В., Кравченко Н.Ю., Коляскина М.М.  
Профессиональные факторы и роль индивидуальной восприимчивости к развитию и течению бронхолегочных заболеваний ..... 4, 463
- Викторова И.Б., Ханин А.Л., Зимина В.Н., Дадыка И.В., Горяева М.О.  
Хроническая обструктивная болезнь легких у больных, инфицированных вирусом иммунодефицита человека ..... 4, 477
- Водовозова Э.В. см. Кондратьева Е.И.  
Воевода М.И. см. Каменская О.В.  
Воронкова А.Ю. см. Кондратьева Е.И.  
Воронкова А.Ю. см. Шадрин В.В.  
Воронкова А.Ю., Мельяновская Ю.Л., Петрова Н.В., Адян Т.А., Жекайте Е.К., Красовский С.А., Амелина Е.Л.  
Клинико-генетическая характеристика редких патогенных вариантов в гене CFTR у российских больных муковисцидозом ..... 2, 148
- Гаврилова Е.И. см. Изможерова Н.В.  
Гайнитдинова В.В., Авдеев С.Н., Мерзоева З.М., Берикханов З.Г.-М., Медведева И.В., Горбачева Т.Л.  
Опыт применения N-ацетилцистеина в комплексном лечении среднетяжелой COVID-ассоциированной пневмонии ..... 1, 21
- Гатиятуллин Р.Ф. см. Савельева О.Н.  
Гвозденко Т.А. см. Дей А.А.  
Гельцер Б.И. см. Дей А.А.  
Гембицкая Т.Е. см. Махмутова В.Р.  
Гервасиева В.Б. см. Конищева А.Ю.  
Голубцова О.И. см. Кондратьева Е.И.  
Гольдштейн Д.В. см. Амелина Е.Л.  
Горбачева Т.Л. см. Гайнитдинова В.В.  
Гринова Ю.В. см. Поляков Д.П.  
Горяева М.О. см. Викторова И.Б.  
Григорьева Е.В. см. Кароли Н.А.  
Гришин О.В. см. Каменская О.В.  
Дадыка И.В. см. Викторова И.Б.  
Дайхес Н.А. см. Поляков Д.П.  
Дворецкий Л.И. см. Козлова И.В.  
Дей А.А., Гельцер Б.И., Антонюк М.В., Гвозденко Т.А., Калинина Е.П., Титorenko И.Н.  
Оценка взаимосвязи силы дыхательных мышц и показателей цитокинового статуса у больных внебольничной пневмонией ..... 3, 311
- Демко И.В. см. Леонтьева Н.М.  
Драпкина О.М. см. Чучалин А.Г.  
Енина Е.А. см. Кондратьева Е.И.  
Ефремова А.С. см. Амелина Е.Л.  
Ефремова А.С., Мельяновская Ю.Л., Булатенко Н.В., Одинаева Н.Д., Орлов А.В., Пашкевич А.А., Адян Т.А., Кондратьева Е.И.

- Описание редких аллелей гена CFTR при муковисцидозе с помощью функциональных тестов и форсколинового теста на ректальных органоидах ..... 2, 178  
**Жекайтэ Е.К. см. Воронкова А.Ю.**
- Жестков А.В., Лямин А.В., Кецо Ю.Л., Золотов М.О.**  
 Особенности микрофлоры аутопсийного материала, полученного от пациентов, инфицированных вирусом иммунодефицита человека ..... 4, 483
- Жукова О.В., Хорошавина Е.С., Руина О.В., Хазов М.В.**  
 Фармакологические взаимодействия лекарственных препаратов в терапии внебольничной пневмонии в условиях стационара (на основании электронных баз данных зарегистрированных лекарственных взаимодействий) ..... 1, 38
- Зайратьянц О.В. см. Самсонова М.В.**
- Зайцев А.А. см. Савушкина О.И.**
- Захарова В.В. см. Баранова И.А.**
- Зимина В.Н. см. Викторова И.Б.**
- Зиннатуллина А.Р., Хамитов Р.Ф.**  
 Хроническая обструктивная болезнь легких: значимость факторов риска частых обострений, при которых требуется госпитализация ..... 4, 446
- Золотницкая В.П., Титова О.Н., Кузубова Н.А., Амосова О.В., Сперанская А.А.**  
 Изменения микроциркуляции в легких у пациентов, перенесших COVID-19 ..... 5, 588
- Золотов М.О. см. Жестков А.В.**
- Изможерова Н.В., Попов А.А., Прокопьева Э.Р., Курындина А.А., Гаврилова Е.И., Тагильцева Н.В., Шамбатов М.А.**  
 Клинико-эпидемиологические особенности внебольничной пневмонии в период эпидемии респираторных вирусных инфекций ..... 4, 490
- Ильин А.В. см. Афанасьева Е.Ю.**
- Ищенко О.П. см. Леонтьева Н.М.**
- Калинина Е.П. см. Дей А.А.**
- Каменская О.В. см. Логинова И.Ю.**
- Каменская О.В., Логинова И.Ю., Климова А.С., Чернявский А.М., Берген Т.А., Таркова А.Р., Гришин О.В., Воевода М.И., Ломиворотов В.В.**  
 Оценка эффективности медицинской реабилитации пациентов, перенесших COVID-19, на основе изучения функциональных возможностей сердечно-сосудистой и дыхательной систем ..... 6, 710
- Карнеева О.В. см. Поляков Д.П.**
- Кароли Н.А., Апаркина А.В., Григорьева Е.В., Магдеева Н.А., Никитина Н.М., Ребров А.П.**  
 COVID-19 и антибактериальная терапия на стационарном этапе: кому, когда, зачем? ..... 6, 701
- Карпина Н.Л. см. Чесалина Я.О.**
- Карунас А.С. см. Савельева О.Н.**
- Каширская Н.Ю. см. Амелина Е.Л.**
- Каширская Н.Ю. см. Шадрина В.В.**
- Кецо Ю.Л. см. Жестков А.В.**
- Климова А.С. см. Каменская О.В.**
- Климова А.С. см. Логинова И.Ю.**
- Козлова И.В., Рябова А.Ю., Осадчук М.А., Дворецкий Л.И., Шаповалова Т.Г.**  
 Подходы к терапии обострения хронической обструктивной болезни легких при коморбидной артериальной гипертензии ..... 4, 439
- Колесников С.И. см. Мадаева И.М.**
- Колесникова Л.И. см. Мадаева И.М.**
- Колмакова К.М. см. Корымазов Е.А.**
- Коляскина М.М. см. Васильева О.С.**
- Кондакова Ю.А. см. Кондратьева Е.И.**
- Кондратьева Е.И. см. Ефремова А.С.**
- Кондратьева Е.И. см. Шадрина В.В.**
- Кондратьева Е.И., Воронкова А.Ю., Тришина С.В., Снеткова Н.С., Сафонова Т.И., Павлинова Е.Б., Чепурная М.М., Харахашьян Л.Е., Голубцова О.И., Скачкова М.А., Кондакова Ю.А., Енина Е.А., Водовозова Э.В.**  
 Изучение эффективности, безопасности и оценка удовлетворенности ингаляционной терапией препаратом Тобрамицин-Гобби при синегнойной инфекции у детей с муковисцидозом ..... 2, 197
- Кондрашова Е.А. см. Невзорова В.А.**
- Конищева А.Ю., Гервасиева В.Б., Осипова Г.Л., Оспельникова Т.П.**  
 Феномен аутореактивности в патогенезе сочетания бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких ..... 1, 46
- Коновалова Д.Ю. см. Корымазов Е.А.**
- Контрищиков А.С. см. Самсонова М.В.**
- Корымазов Е.А., Бенян А.С., Богданова Ю.В., Колмакова К.М., Медведчиков-Ардия М.А., Коновалова Д.Ю.**  
 Трудности диагностики и лечения при пневмотораксе и гигантских буллах ..... 4, 499
- Кравченко Н.Ю. см. Васильева О.С.**
- Красовский С.А. см. Амелина Е.Л.**
- Красовский С.А. см. Воронкова А.Ю.**
- Крюков Е.В. см. Савушкина О.И.**
- Крюков Е.В., Савушкина О.И., Черняк А.В., Кулагина И.Ц.**  
 Диагностика неравномерности легочной вентиляции методом вымывания азота при множественном дыхании у больных, перенесших COVID-19 ..... 1, 30
- Кузубова Н.А. см. Золотницкая В.П.**
- Кузубова Н.А. см. Титова О.Н.**
- Кузьмина Л.П. см. Васильева О.С.**
- Кулагина И.Ц. см. Крюков Е.В.**
- Купаев В.И., Осипов Д.А.**  
 Какой бронходилататор выбрать, если пациент с хронической обструктивной болезнью легких продолжает курить? ..... 4, 469
- Курашова Н.А. см. Мадаева И.М.**
- Курындина А.А. см. Изможерова Н.В.**
- Лапишин М.А. см. Лещенко И.В.**
- Леонтьева Н.М., Демко И.В., Собко Е.А., Ищенко О.П., Соловьева И.А.**  
 Место импульсной осциллометрии в диагностике ранних обструктивных нарушений при бронхиальной астме ..... 3, 320
- Лещенко И.В., Царькова С.А., Лапишин М.А., Аристархова А.М.**  
 Поражение легких при COVID-19 и внебольничной пневмонии у детей: сравнительный клинико-лабораторный анализ ..... 3, 296
- Логинова И.Ю. см. Каменская О.В.**
- Логинова И.Ю., Каменская О.В., Климова А.С., Ломиворотов В.В., Чернявский А.М.**  
 Распространенность новой коронавирусной инфекции COVID-19 у пациентов, перенесших легочную эндартерэктомию (по данным одноцентрового регистра) ..... 3, 304
- Ломиворотов В.В. см. Каменская О.В.**
- Ломиворотов В.В. см. Логинова И.Ю.**
- Лямин А.В. см. Жестков А.В.**
- Магдеева Н.А. см. Кароли Н.А.**
- Мадаева И.М., Курашова Н.А., Семенова Н.В., Ухинов Э.Б., Бердина О.Н., Баирова Т.А., Бельских А.В., Колесникова Л.И., Колесников С.И.**  
 Синдром обструктивного апноэ сна: ассоциация уровня сывороточного мелатонина, повышенной дневной сонливости и интермиттирующей ночной гипоксемии ..... 6, 768
- Мартынов М.Ю. см. Чучалин А.Г.**
- Махмутова В.Р., Гембицкая Т.Е., Черменский А.Г., Титова О.Н.**

- Анализ случаев COVID-19 у взрослых больных муковисцидозом в Санкт-Петербурге и Ленинградской области ..... 2, 189
- Медведева И.В. см. Гайнитдинова В.В.
- Медведчиков-Ардия М.А. см. Корымасов Е.А.
- Мельникова И.М. см. Удальцова Е.В.
- Мельяновская Ю.Л. см. Амелина Е.Л.
- Мельяновская Ю.Л. см. Воронкова А.Ю.
- Мельяновская Ю.Л. см. Ефремова А.С.
- Мержоева З.М. см. Гайнитдинова В.В.
- Мизерницкий Ю.Л. см. Удальцова Е.В.
- Михайличенко К.Ю. см. Самсонова М.В.
- Михалева Л.М. см. Самсонова М.В.
- Мишланов В.Ю. см. Чучалин А.Г.
- Мишнев О.Д. см. Самсонова М.В.
- Мосолов С.Н. см. Чучалин А.Г.
- Невзорова В.А., Кондрашова Е.А., Богданов Д.Ю., Бондарева Ж.В.
- Ранние признаки ограничений воздушного потока и поражения сердечно-сосудистой системы у условно здоровых курильщиков ..... 1, 57
- Никитина Н.М. см. Кароли Н.А.
- Нуралиева Г.С. см. Трушенко Н.В.
- Одинаева Н.Д. см. Ефремова А.С.
- Орлов А.В. см. Ефремова А.С.
- Осадчук М.А. см. Козлова И.В.
- Осипов Д.А. см. Кунаев В.И.
- Осипова Г.Л. см. Конищева А.Ю.
- Оспельникова Т.П. см. Конищева А.Ю.
- Павлинова Е.Б. см. Кондратьева Е.И.
- Пашкевич А.А. см. Ефремова А.С.
- Перельман Ю.М. см. Афанасьева Е.Ю.
- Петров А.С. см. Поляков Д.П.
- Петрова М.А. см. Титова О.Н.
- Петрова Н.В. см. Воронкова А.Ю.
- Поляков Д.П., Дайхес Н.А., Юнусов А.С., Карнеева О.В., Петров А.С., Шерман В.Д., Черняк А.В., Горинова Ю.В.
- Хронический полипозный риносинусит и функция легких в структуре полиорганной патологии при муковисцидозе у детей в Российской Федерации ..... 2, 207
- Попов А.А. см. Изможерова Н.В.
- Потекаев Н.Н. см. Чучалин А.Г.
- Приходько А.Г. см. Афанасьева Е.Ю.
- Прокопьева Э.Р. см. Изможерова Н.В.
- Ребров А.П. см. Кароли Н.А.
- Руина О.В. см. Жукова О.В.
- Рябова А.Ю. см. Козлова И.В.
- Савельева О.Н., Карунас А.С., Федорова Ю.Ю., Гатиятуллин Р.Ф., Эткина Э.И., Хуснутдинова Э.К.
- Анализ ассоциации полиморфных вариантов генов гистаминовых рецепторов HRH1, HRH2, HRH3, HRH4 с развитием бронхиальной астмы у детей ..... 6, 729
- Савушкина О.И. см. Крюков Е.В.
- Савушкина О.И., Черняк А.В., Крюков Е.В., Асеева Н.А., Зайцев А.А.
- Динамика функционального состояния системы дыхания через 4 месяца после перенесенного COVID-19 ..... 5, 580
- Самсонова М.В., Контрищиков А.С., Черняев А.Л., Михайличенко К.Ю., Михалева Л.М., Мишнев О.Д., Зайратьянц О.В.
- Патогистологические изменения в легких в отдаленные сроки после COVID-19 ..... 5, 571
- Сафонова Т.И. см. Кондратьева Е.И.
- Семенова Н.В. см. Мадаева И.М.
- Семькин С.Ю. см. Шадрин В.В.
- Сергиенко Д.Ф. см. Шадрин В.В.
- Сивокосов И.В. см. Чесалина Я.О.
- Симонова О.И. см. Шадрин В.В.
- Скачкова М.А. см. Кондратьева Е.И.
- Склярова Д.Б. см. Титова О.Н.
- Снеткова Н.С. см. Кондратьева Е.И.
- Собко Е.А. см. Леонтьева Н.М.
- Солдатов Д.Г. см. Чучалин А.Г.
- Соловьева И.А. см. Леонтьева Н.М.
- Сперанская А.А. см. Золотническая В.П.
- Старинова М.А. см. Шадрин В.В.
- Страхова Л.А. см. Умнягина И.А.
- Суворова О.А. см. Трушенко Н.В.
- Сулейманова А.К. см. Баранова И.А.
- Тагильцева Н.В. см. Изможерова Н.В.
- Таркова А.Р. см. Каменская О.В.
- Титова О.Н. см. Золотническая В.П.
- Титова О.Н. см. Махмутова В.Р.
- Титова О.Н., Кузубова Н.А., Склярова Д.Б., Петрова М.А.
- Эффективность бенрализумаба при лечении эозинофильного фенотипа тяжелой бронхиальной астмы в условиях реальной клинической практики ..... 5, 628
- Титоренко И.Н. см. Дей А.А.
- Трибунцева Л.В. см. Шкатова Я.С.
- Тришина С.В. см. Кондратьева Е.И.
- Трошин В.В. см. Умнягина И.А.
- Трушенко Н.В., Авдеев С.Н., Нуралиева Г.С., Айсанов З.Р., Суворова О.А.
- Влияние двойной бронходилатационной терапии на клинический контроль над хронической обструктивной болезнью легких в реальной клинической практике ..... 2, 216
- Удальцова Е.В., Мельникова И.М., Мизерницкий Ю.Л.
- Клиническое значение параметров капиллярного русла, вариабельности сердечного ритма, компьютерной бронхофонографии в дифференциальной диагностике заболеваний, сопровождающихся длительным кашлем у детей ..... 6, 739
- Умнягина И.А., Страхова Л.А., Блинова Т.В., Трошин В.В., Федотов В.Д.
- Окисленные липопротеины низкой плотности у больных хронической обструктивной болезнью легких профессиональной этиологии, их связь с дислипидемией, маркерами воспаления и оксидативного стресса ..... 4, 456
- Ухинов Э.Б. см. Мадаева И.М.
- Федорова Ю.Ю. см. Савельева О.Н.
- Федотов В.Д. см. Умнягина И.А.
- Хазов М.В. см. Жукова О.В.
- Хамитов Р.Ф. см. Зиннатуллина А.Р.
- Ханин А.Л. см. Викторова И.Б.
- Харахашьян Л.Е. см. Кондратьева Е.И.
- Хорошавина Е.С. см. Жукова О.В.
- Хуснутдинова Э.К. см. Савельева О.Н.
- Царькова С.А. см. Лещенко И.В.
- Цеймах И.Я., Шойхет Я.Н.
- Факторы дисфункции эндотелия сосудов и тромбогенного риска у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с синдромом обструктивного апноэ сна в период после обострения ..... 3, 329
- Чепурная М.М. см. Кондратьева Е.И.
- Черменский А.Г. см. Махмутова В.Р.
- Чернявский А.М. см. Каменская О.В.
- Чернявский А.М. см. Логинова И.Ю.
- Черняев А.Л. см. Самсонова М.В.
- Черняк А.В. см. Васильева О.С.

- Черняк А.В. см. Крюков Е.В.  
 Черняк А.В. см. Поляков Д.П.  
 Черняк А.В. см. Савушкина О.И.  
 Чесалина Я.О., Карпина Н.Л., Березовский Ю.С., Шишова С.В., Сивокозов И.В.  
 Сравнительная эффективность виртуальной бронхоскопии и эндобронхальной ультрасонографии в малоинвазивной диагностике периферических образований легких: первый опыт ..... 6, 718  
 Чучалин А.Г., Аметов А.С., Арутюнов Г.П., Дранкина О.М., Мартынов М.Ю., Мишланов В.Ю., Мосолов С.Н., Потекаев Н.Н., Солдатов Д.Г.  
 Вопросник для первичной самооценки здоровья пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию: Рекомендации Междисциплинарного совета экспертов по проведению скрининга симптомов постковидного периода при углубленной диспансеризации ..... 5, 599  
 Шадрин В.В., Воронкова А.Ю., Стафинова М.А., Симонова О.И., Сергеев Д.Ф., Семькин С.Ю., Каширская Н.Ю., Кондратьева Е.И.  
 Влияние возраста и генотипа на функцию легких у детей с муковисцидозом ..... 2, 159  
 Шамбатов М.А. см. Изможерова Н.В.  
 Шаповалова Т.Г. см. Козлова И.В.  
 Шерман В.Д. см. Поляков Д.П.  
 Шишова С.В. см. Чесалина Я.О.  
 Шкадова Я.С., Авдеев С.Н., Будневский А.В., Трибунцева Л.В.  
 Нейропептид Y как перспективный биомаркер у пациентов с бронхиальной астмой и ожирением ..... 6, 759  
 Шойхет Я.Н. см. Цеймах И.Я.  
 Эткина Э.И. см. Савельева О.Н.  
 Юнусов А.С. см. Поляков Д.П.
- Обзоры**
- Авдеев С.Н.  
 Гиперчувствительный пневмонит ..... 1, 88  
 Агальцов М.В., Коростовцева Л.С.  
 Обструктивное апноэ сна и сердечно-сосудистая коморбидность: современное разногласие в оценке эффективности влияния СРАР-терапии на патогенетические механизмы и сердечно-сосудистые заболевания ..... 6, 799  
 Антонюк М.В. см. Кытикова О.Ю.  
 Баранова И.А. см. Крюкова Н.О.  
 Биличенко Т.Н., Шутков А.А.  
 Достижения пульмонологии и основные направления дальнейшего совершенствования медицинской помощи населению Российской Федерации ..... 6, 782  
 Гвозденко Т.А. см. Кытикова О.Ю.  
 Глушкова Т.В. см. Лещенко И.В.  
 Денисенко Ю.К. см. Кытикова О.Ю.  
 Зарянова Е.А. см. Осипова В.В.  
 Ижевская В.Л. см. Куцев С.И.  
 Кондратьева Е.И. см. Куцев С.И.  
 Коростовцева Л.С. см. Агальцов М.В.  
 Костинов М.П. см. Крюкова Н.О.  
 Крюкова Н.О., Ракунова Е.Б., Костинов М.П., Баранова И.А., Свитич О.А.  
 Секреторный иммуноглобулин А респираторной системы и COVID-19 ..... 6, 792  
 Куцев С.И., Ижевская В.Л., Кондратьева Е.И.  
 Таргетная терапия при муковисцидозе ..... 2, 226  
 Кытикова О.Ю., Новгородцева Т.П., Денисенко Ю.К., Антонюк М.В., Гвозденко Т.А.  
 Toll-подобные рецепторы в патофизиологии бронхиальной астмы ..... 3, 348
- Лещенко И.В., Глушкова Т.В.  
 О функциональных нарушениях и развитии фиброза легких у больных, перенесших новую коронавирусную инфекцию ..... 5, 653  
 Малыгин Ф.Т.  
 Особенности этиологии, патогенеза и патологической морфологии хронической обструктивной болезни легких у женщин и мужчин ..... 4, 530  
 Наумов А.Г., Павлушин А.В.  
 Механизмы развития лекарственной устойчивости *Mycobacterium tuberculosis*: есть ли шанс победить? ..... 1, 100  
 Новгородцева Т.П. см. Кытикова О.Ю.  
 Осипова В.В., Осипова Г.Л., Зарянова Е.А., Терехов Д.В.  
 Бронхиальная астма и COVID-19: обзор рекомендаций по ведению пациентов с бронхиальной астмой во время пандемии COVID-19 ..... 5, 663  
 Осипова Г.Л. см. Осипова В.В.  
 Павлушин А.В. см. Наумов А.Г.  
 Патофизиология дыхания при ожирении ..... 6, 808  
 Ракунова Е.Б. см. Крюкова Н.О.  
 Свитич О.А. см. Крюкова Н.О.  
 Сергеев В.А.  
 Терехов Д.В. см. Осипова В.В.  
 Шутков А.А. см. Биличенко Т.Н.
- Клиническая фармакология**
- van Hezik E.J.  
 Важность противовирусных препаратов, содержащих  $H_2S$ , в протоколах лечения COVID-19 ..... 5, 636  
 Абдуллаев М.А. см. Орлова Е.А.  
 Авдеев С.Н. см. Айсанов З.Р.  
 Авдеев С.Н., Емельянов А.В., Курбачева О.М., Марусенко И.М., Новиков П.И., Ризаханова О.А., Шульженко Л.В.  
 Новая форма доставки препарата бенрализумаб (автоинжектор в виде шприц-ручки) в клинической практике врача при терапии эозинофильной тяжелой бронхиальной астмы: заключение Совета экспертов ..... 6, 776  
 Авдеев С.Н., Трущенко Н.В.  
 Новая тройная комбинация беклометазона дипропионата, гликопиррония бромид и формотерола фумарата в лечении хронической обструктивной болезни легких ..... 3, 365  
 Авдеев С.Н., Чикина С.Ю., Тюрин И.Е., Белевский А.С., Терпигорев С.А., Анапьева Л.П., Визель А.А., Болдина М.В., Демко И.В., Лещенко И.В., Трофименко И.Н., Киняйкин М.Ф., Степанян И.Э., Зайцева А.С., Петров Д.В.  
 Хронические фиброзирующие интерстициальные заболевания легких с прогрессирующим фиброзным фенотипом: резолюция Междисциплинарного Совета экспертов ..... 4, 505  
 Айсанов З.Р., Авдеев С.Н., Белевский А.С., Визель А.А., Емельянов А.В., Игнатова Г.Л., Курбачева О.М., Лещенко И.В., Ненашева Н.М., Овчаренко С.И., Синапальников А.И., Титова О.Н.  
 Место фиксированной комбинации индакатерола, гликопиррония и мометазона фуроата в терапии бронхиальной астмы. Заключение Совета экспертов Российского респираторного общества ..... 1, 66  
 Анапьева Л.П. см. Авдеев С.Н.  
 Андреева А.К. см. Орлова Е.А.  
 Белевский А.С. см. Авдеев С.Н.  
 Белевский А.С. см. Айсанов З.Р.  
 Белевский А.С. см. Овчаренко С.И.  
 Белоцерковская Ю.Г. см. Романовских А.Г.  
 Болдина М.В. см. Авдеев С.Н.  
 Визель А.А. см. Авдеев С.Н.  
 Визель А.А. см. Айсанов З.Р.  
 Громова О.А., Торшин И.Ю., Чучалин А.Г.

О перспективах применения тиамина, пиридоксина и цианокобаламина в комплексной терапии и реабилитации пациентов с COVID-19 ..... 3, 355

Демко И.В. см. Авдеев С.Н.

Дорфман И.П. см. Орлова Е.А.

Емельянов А.В. см. Авдеев С.Н.

Емельянов А.В. см. Айсанов З.Р.

Зайцева А.С. см. Авдеев С.Н.

Игнатова Г.Л. см. Айсанов З.Р.

Киняйкин М.Ф. см. Авдеев С.Н.

Курбачева О.М. см. Авдеев С.Н.

Курбачева О.М. см. Айсанов З.Р.

Лещенко И.В. см. Авдеев С.Н.

Лещенко И.В. см. Айсанов З.Р.

Лещенко И.В., Мещерякова А.С.

Современные возможности терапии ингаляционными глюкокортикостероидами пациентов с хронической обструктивной болезнью легких ..... 1, 75

Марусенко И.М. см. Авдеев С.Н.

Мещерякова А.С. см. Лещенко И.В.

Ненашева Н.М. см. Айсанов З.Р.

Новиков П.И. см. Авдеев С.Н.

Овчаренко С.И. см. Айсанов З.Р.

Овчаренко С.И., Белевский А.С.

Профиль соотношения «польза / риск» для трехкомпонентной терапии единым ингалятором при лечении больных хронической обструктивной болезнью легких ..... 5, 645

Орлов М.А. см. Орлова Е.А.

Орлова Е.А., Дорфман И.П., Орлов М.А., Андреева А.К., Абдуллаев М.А.

Бронхолитическая и противовоспалительная терапия хронической обструктивной болезни легких с позиции взаимозаменяемости ..... 4, 518

Петров Д.В. см. Авдеев С.Н.

Ризаханова О.А. см. Авдеев С.Н.

Романовских А.Г., Синопальников А.И., Белоцерковская Ю.Г., Смирнов И.П.

Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующая сердечно-сосудистая патология: безопасность применения комбинации титотропия бромид / олодатерол ..... 4, 511

Синопальников А.И. см. Айсанов З.Р.

Синопальников А.И. см. Романовских А.Г.

Смирнов И.П. см. Романовских А.Г.

Степанян И.Э. см. Авдеев С.Н.

Терпигорев С.А. см. Авдеев С.Н.

Титова О.Н. см. Айсанов З.Р.

Торшин И.Ю. см. Громова О.А.

Трофименко И.Н. см. Авдеев С.Н.

Трущенко Н.В. см. Авдеев С.Н.

Тюрин И.Е. см. Авдеев С.Н.

Чикина С.Ю. см. Авдеев С.Н.

Чучалин А.Г. см. Громова О.А.

Шульженко Л.В. см. Авдеев С.Н.

## Организация здравоохранения

Фурман Е.Г., Шадрин В.В., Максимычева Т.Ю., Шерман В.Д., Кондратьева Е.И.

Стоимость терапии пациентов с муковисцидозом в разных возрастных группах с учетом инфекции дыхательного тракта и осложнений ..... 2, 238

Шадрин В.В. см. Фурман Е.Г.

Максимычева Т.Ю. см. Фурман Е.Г.

Шерман В.Д. см. Фурман Е.Г.

Кондратьева Е.И. см. Фурман Е.Г.

## Заметки из практики

Абузарова Г.Р. см. Невзорова Д.В.

Аверьянов А.В., Перкина А.С.

Гранулематозно-лимфоцитарная интерстициальная болезнь легких как осложнение общей вариабельной иммунной недостаточности ..... 6, 816

Аристархова Л.В. см. Демко И.В.

Билевич О.А. см. Овсянников Н.В.

Близунов О.П. см. Черниченко Н.В.

Васильева О.В. см. Овсянников Н.В.

Гордеева Н.В. см. Демко И.В.

Дейхина А.С. см. Демко И.В.

Демко И.В., Собко Е.А., Ищенко О.П., Крапошина А.Ю., Аристархова Л.В., Гордеева Н.В., Дейхина А.С.

DRESS/DIHS-синдром, индуцированный приемом сульфасалазина ..... 6, 822

Диденко Н.С. см. Каленчик Т.И.

Дулуб И.П. см. Каленчик Т.И.

Зенкова Л.А. см. Овсянников Н.В.

Ищенко О.П. см. Демко И.В.

Кабак С.Л. см. Каленчик Т.И.

Каленчик Т.И., Кабак С.Л., Диденко Н.С., Дулуб И.П., Хаустович А.Ю.

Осложнения COVID-19-ассоциированной пневмонии: тромбоз ветвей легочных артерий (клинический случай) ..... 4, 537

Кашель в постковидный период: клинические наблюдения ..... 3, 375

Киняйкин М.Ф., Примак Н.В., Наумова И.В., Хаирзаманова Т.А., Фомина А.В.

Эффективность нинтеданиба при лечении интерстициального поражения легких, ассоциированного с системной склеродермией ..... 3, 391

Коннор С.Р. см. Невзорова Д.В.

Котляров П.М. см. Черниченко Н.В.

Кракауэр Э.Л. см. Невзорова Д.В.

Крапошина А.Ю. см. Демко И.В.

Куняева Т.А. см. Невзорова Д.В.

Лагуева И.Д. см. Черниченко Н.В.

Майкалсон С. см. Невзорова Д.В.

Морев А.В. см. Невзорова Д.В.

Мурзин Я.Ю. см. Черниченко Н.В.

Наумова И.В. см. Киняйкин М.Ф.

Невзорова Д.В., Сидоров А.В., Устинова А.И., Морев А.В., Кракауэр Э.Л., Абузарова Г.Р., Коннор С.Р., Чистек М., Куняева Т.А., Майкалсон С.

Рефрактерная одышка у пациента в терминальной стадии идиопатического легочного фиброза (клиническое наблюдение в отделении паллиативной помощи) ..... 1, 109

Овсянников Н.В., Билевич О.А., Зенкова Л.А., Васильева О.В.

Инвазивный аспергиллез, ассоциированный с коронавирусной инфекцией, вызванной COVID-19 ..... 5, 671

Перкина А.С. см. Аверьянов А.В.

Примак Н.В. см. Киняйкин М.Ф.

Сидоров А.В. см. Невзорова Д.В.

Собко Е.А. см. Демко И.В.

Солодкий В.А. см. Черниченко Н.В.

Устинова А.И. см. Невзорова Д.В.

Фесенко О.В.

|                                                                                                                        |        |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| <i>Фомина А.В. см. Киняйкин М.Ф.</i>                                                                                   |        |
| <i>Хаирзаманова Т.А. см. Киняйкин М.Ф.</i>                                                                             |        |
| <i>Хаустович А.Ю. см. Каленчиц Т.И.</i>                                                                                |        |
| <i>Чвистек М. см. Невзорова Д.В.</i>                                                                                   |        |
| <i>Черниченко Н.В., Лагуева И.Д., Мурзин Я.Ю., Котляров П.М.,<br/>Близнюков О.П., Солодкий В.А.</i>                    |        |
| Сложности дифференциальной диагностики первичной<br>диффузной В-крупноклеточной неходжкинской лимфомы<br>легкого ..... | 3, 384 |

#### Ретроспектива

|                                              |        |
|----------------------------------------------|--------|
| <i>Солдатов Д.Г. см. Чучалин А.Г.</i>        |        |
| <i>Чучалин А.Г., Солдатов Д.Г.</i>           |        |
| Синдром послевиральной астении (лекция)..... | 5, 677 |

#### Хроника. Информация

|                                                                         |        |
|-------------------------------------------------------------------------|--------|
| Конгресс «Человек и лекарство»: ключевые моменты<br>ПульмоСаммита ..... | 5, 683 |
|-------------------------------------------------------------------------|--------|

|                                             |        |
|---------------------------------------------|--------|
| <i>Чучалин А.Г.</i>                         |        |
| Добровольное информированное согласие ..... | 1, 116 |

#### Юбилеи

|                                                                  |        |
|------------------------------------------------------------------|--------|
| Дмитрий Константинович Львов. К 90-летию<br>со дня рождения..... | 4, 542 |
| Могели Шалвович Хубутия. К 75-летию<br>со дня рождения.....      | 3, 398 |
| Николай Антонович Дидковский. К 80-летию<br>со дня рождения..... | 3, 397 |

#### Некролог

|                                            |        |
|--------------------------------------------|--------|
| Памяти Евгения Ивановича Чазова.....       | 6, 827 |
| Памяти Михаила Михайловича Кириллова ..... | 6, 829 |
| Памяти Николая Ивановича Капранова .....   | 2, 250 |

|                                                              |        |
|--------------------------------------------------------------|--------|
| Авторский указатель статей, опубликованных<br>в 2020 г. .... | 1, 122 |
|--------------------------------------------------------------|--------|

## Сделайте шаг к защите от пневмококковой инфекции



### Единственная пневмококковая конъюгированная вакцина для детей от 2 месяцев и взрослых всех возрастов\*

#### \*Краткая ИНСТРУКЦИЯ по применению лекарственного препарата ПРЕВЕНАР® 13

**ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА:** суспензия для внутримышечного введения. Вакцина Превенар® 13 представляет собой капсульные полисахариды 13 серотипов пневмококка: 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F и 23F, индивидуально конъюгированные с дифтерийным белком CRM<sub>197</sub> 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 аспленией; с установленным холеварным имплантом или планирующиеся на эту операцию; пациентам с подтеканием спинномозговой жидкости; с хроническими заболеваниями легких, сердечно-сосудистой 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; табакокурящим.

#### 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 вводить 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 введениями вакцины 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°С — 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 Фармасьютикалз, Ирландия Грейндж Капл Бизнес-парк, Клондалкин, Дублин 22, Ирландия.

2. ООО «НПО Петровакс Фарм», Российская Федерация 142143, Московская область, г. Подольск, с. Покров, ул. Сосновая, д. 1.

#### УПАКОВКА:

ООО «НПО Петровакс 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 Петровакс 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; (499) 578-0230.



PP-PNA-RUS-0311 Июнь 2020  
На правах рекламы

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.



Сила лекций Сергея Петровича состояла в умении привить слушателям клиническое мышление. Впервые в России С.П.Боткин стал проводить занятия в амбулатории. После работы он вместе со своими сотрудниками проводил амбулаторный прием в присутствии и при участии молодых врачей, устраивая импровизированные лекции и клинические разборы, ставшие в дальнейшем основным методом обучения. Этот опыт распространился по всем клиникам России и в настоящее время является основным методом развития клинического мышления у студентов медицинских институтов.

С.П.Боткин разработал научно обоснованный метод решения диагностической задачи на основании анализа всех полученных сведений о больном, выбора ведущих признаков болезни, дифференциального диагноза и установления окончательного диагноза, который включает основное заболевание, его осложнения, сопутствующие болезни, функциональную характеристику органов и систем. По существу, это уже не диагностика болезни, а диагноз больного, при котором назначается сугубо индивидуальное лечение. Диагностика не прекращалась даже со смертью больного. Патологоанатомическое исследование С.П.Боткин считал важным для повышения качества преподавания и лечебного процесса, а также сопоставления морфологических данных с результатами прижизненной клинической и функциональной диагностики.

В 1867 г. С.П.Боткин начал публиковать свои лекции. Книга «Курс клиники внутренних болезней», состоящая из 3 томов, была переведена на немецкий и французский языки и получила блестящие отзывы ведущих терапевтов Западной Европы.

Однако деятельность С.П.Боткина не ограничивалась лишь внутренними болезнями — он плодотворно занимался проблемами фармакологии, дерматологии, оториноларингологии, нормальной и патологической физиологии. Неоценим вклад Сергея Петровича в развитие инфекционных болезней — он изучал клиническую картину и эпидемиологию чумы, холеры, тифов, натуральной оспы, острого гепатита, одна из форм которого в России получила впоследствии наименование болезни Боткина.

Будучи блестящим клиницистом, С.П.Боткин установил различие между гипертрофией и дилатацией сердца, описал диастолический шум при стенозе левого атриовентрикулярного отверстия, установил значение селезенки в депонировании крови, впервые в мировой литературе дал клиническое описание артериосклероза, впервые в России описал пернициозную ( $B_{12}$ -дефицитную) анемию, отметил возникновение приступов стенокардии при этой анемии, описал ботриоцефальную анемию как разновидность пернициозной и указал на роль широкого лентеца в ее развитии. Сергей Петрович создал теорию нейрогенного патогенеза тиреотоксикоза, впервые в России описал клиническую картину микседемы. С.П.Боткин отметил многообразие клинических проявлений желчнокаменной болезни, описал бронхоспастический синдром при сердечной астме, впервые в истории медицины прижизненно диагностировал тромбоз воротной вены, высказал предположение об инфекционной природе острого эпидемического гепатита.

С.П.Боткин внес большой вклад в изучение проблемы крупозной пневмонии. В организованной в его клинике бактериологической лаборатории им был выделен и описан возбудитель заболевания — пневмококк, дано описание морфологической и клинической картины крупозной пневмонии. В настоящее время большинство указанных им признаков входит в число критериев, используемых при разработке различных шкал по оценке прогноза при пневмонии тяжелого течения.

Большое внимание Сергей Петрович уделял и общественной деятельности. Много сил было отдано им для улучшения

медицинского обслуживания широких слоев населения, особенно наименее материально обеспеченной его части. С этой целью он считал необходимым улучшить качество лечебной работы городских больниц.

Избрание С.П.Боткина в 1881 г. гласным Петербургской городской думы и заместителем председателя созданной при ней в 1884 г. Комиссии общественного здоровья расширило возможности его влияния на организацию и состояние больничного дела. В 1886 г. Сергей Петрович был избран почетным попечителем всех городских больниц и богаделен. По его настоянию были организованы институт думских врачей для оказания помощи неимущему населению столицы и перепись пожилых жителей Петербурга, призреваемых богадельнями, с целью не только улучшить качество оказания медицинской помощи лицам этой категории, но и собрать материал для последующего изучения причин и условий старения жителей города. Таким образом, Боткин первым в России стал заниматься проблемами геронтологии и гериатрии.

С.П.Боткин настойчиво искал пути снижения эпидемической заболеваемости. Он был одним из организаторов Эпидемиологического общества и его печатного органа — журнала «Эпидемиологический листок», руководил комиссией по школьно-санитарному надзору. По настоянию и при непосредственном участии С.П.Боткина была открыта одна из лучших в Европе Александровская городская барачная больница — первая образцовая инфекционная больница в России. В настоящее время больница носит имя своего основателя.

С.П.Боткин стоял у истоков профессиональной медицинской подготовки женщин. Он явился одним из организаторов и руководителей Георгиевской общины сестер милосердия, основанной главным управлением Общества попечения о раненых и больных воинах. В задачу общины входила подготовка сестер милосердия для ухода за больными в мирное время и ранеными — в случае военных действий. Сергей Петрович принял участие в организации при Императорской медико-хирургической академии в 1872 г. первого в России учебного заведения, позволяющего женщинам получать высшее медицинское образование. Первый выпуск слушательниц Женских врачебных курсов состоялся в 1877 г., когда началась Русско-турецкая война. Значительное число выпускниц курсов были направлены для работы в качестве ординаторов временных военных госпиталей и формирований «частной помощи».

Заслуги С.П.Боткина были высоко оценены — он удостоен звания академика Императорской медико-хирургической академии, первым среди русских врачей стал лейб-медиком царской семьи. К концу жизни Сергей Петрович был членом 33 учебно-научных учреждений и ученых обществ, в т. ч. 9 иностранных.

Вошли в историю отечественной медицины и два сына С.П.Боткина. Сергей Сергеевич Боткин руководил кафедрой бактериологии и заразных болезней, а затем — кафедрой факультетской терапии. Евгений Сергеевич Боткин, будучи лейб-медиком царской семьи, в 1918 г. принял добровольную мученическую смерть вместе со своими пациентами.

Пациентами С.П.Боткина являлись многие известные деятели культуры — писатель Ф.М.Достоевский, скульптор М.М.Антокольский, композитор М.А.Балакирев, художники И.И.Шишкин и И.Н.Крамской, который консультировался и лечился у Боткина на протяжении всей жизни. В 1880 г. И.Н.Крамской написал портрет С.П.Боткина, который долгое время хранился в семье, а позже поступил в собрание Государственного Русского музея. В 1881 г. Крамской воспроизвел этот портрет специально для Солдатенковской больницы, переименованной после смерти врача в Городскую клиническую больницу им. С.П.Боткина. В 1991 г. эта работа пополнила коллекцию Третьяковской галереи.

ТРЕЛЕДЖИ ЭЛЛИПТА – ЕДИНСТВЕННАЯ ФИКСИРОВАННАЯ ТРОЙНАЯ КОМБИНАЦИЯ  
ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ<sup>1,2</sup> И ХОБЛ<sup>1</sup>, ЗАРЕГИСТРИРОВАННАЯ В РОССИИ<sup>3</sup>



Подписной индекс – 73322  
Для организаций – 80642

# ДЫШАТЬ ПОЛНОЙ ГРУДЬЮ

Показан для применения  
1 р/сутки в качестве поддерживающей  
терапии у взрослых с бронхиальной астмой<sup>1,2</sup>  
и ХОБЛ<sup>1</sup>



## ТРЕЛЕДЖИ ЭЛЛИПТА вилантерол/умеклидиния бромид/флутиказона фураат

Предназначено для специалистов здравоохранения.

Гипотетический пациент, представлен исключительно в качестве примера.

1 р/сутки – один раз в сутки. ДДАХ – длительно действующий антагонист мускариновых рецепторов; ДДАБ – длительно действующий  $\beta_2$ -агонист; ИГКС – ингаляционный глюкокортикостероид

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Треледжи Эллипта (порошок для ингаляций дозированных) №ЛП 005809 от 23.09.2019 (дата обновления: 30 октября 2020г.); 2. Инструкция по медицинскому применению препарата Треледжи Эллипта (порошок для ингаляций дозированных) №ЛП-006961 от 21.04.2021; 3. ГРПС <https://grps.rosminzdrav.ru/Default.aspx>; дата доступа: декабрь 2021.

Товарные знаки принадлежат группе компаний GSK или используются по лицензии группой компаний GSK. © Группа компаний GSK или ее лицензиар.

**КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ТРЕЛЕДЖИ ЭЛЛИПТА (22/55/184 мкг) №ЛП-006961 от 21.04.2021г.** Торговое наименование препарата: Треледжи Эллипта. Международное непатентованное название (МНН): вилантерол + умеклидиния бромид + флутиказона фураат. Лекарственная форма: Порошок для ингаляций дозированных. Показания к применению: 1. Бронхиальная астма. Поддерживающая терапия бронхиальной астмы. 2. ХОБЛ (хроническая обструктивная болезнь легких). Поддерживающая терапия у взрослых с ХОБЛ средней и тяжелой степени, не отвечающая в достаточной степени на терапию комбинированными ингаляционными глюкокортикостероидами и длительно действующими бета2-агонистами или комбинированными длительно действующими бета2-агонистами и длительно действующими антагонистами мускариновых рецепторов. Противопоказания. Препарат противопоказан пациентам, имеющим в анамнезе тяжелые аллергические реакции на белок молока; пациентам, имеющим в анамнезе повышенную чувствительность к вилантеролу, умеклидинию, флутиказону фураату или любому другому компоненту, входящему в состав препарата; детям до 18 лет. С осторожностью: пациентам с тяжелыми формами сердечно-сосудистых заболеваний, с закрытоугольной глаукомой или задержкой мочи, с судорожным синдромом или тиреотоксикозом и пациентам с нетипичной реакцией на агонисты бета2-адренорецепторов, пациентам с туберкулезом легких, а также с хроническими или нелечеными инфекциями, пациентам с нарушением функции печени умеренной или тяжелой степени. Применение при беременности и в период грудного вскармливания. Данные по применению препарата Треледжи Эллипта у беременных женщин ограничены. В доклинических исследованиях выявлена репродуктивная токсичность при экспозиции, которая не является клинически значимой. Применение препарата Треледжи Эллипта у беременных женщин допустимо только в том случае, если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Неизвестно, выделяются ли вилантерол, умеклидиния, флутиказона фураат или их метаболиты с грудным молоком у человека. Риск для новорожденных/младенцев, находящихся на грудном вскармливании, не может быть исключен. Необходимо принять решение либо об отмене препарата Треледжи Эллипта, либо о прекращении грудного вскармливания, принимая во внимание пользу терапии для матери и пользу грудного вскармливания для ребенка. Способ применения и дозы. Предназначен только для ингаляционного применения. Рекомендованная и максимальная доза – одна ингаляция препарата Треледжи Эллипта один раз в сутки в одно и то же время суток ежедневно. После ингаляции пациенту следует прополоскать рот водой, не проглатывая ее. Побочное действие. Часто: пневмония, инфекция верхних дыхательных путей, бронхит, фарингит, ринит, синусит, грипп, назофарингит, кандидоз полости рта и горла, инфекция мочевыводящих путей, головная боль, кашель, боль в ротоглотке, запор, артралгия, боль в спине. Частота случаев пневмонии при применении препарата Треледжи Эллипта сопоставима с частотой, наблюдавшейся при применении комбинации вилантерол и флутиказона фураата в дозировке 22 мкг + 92 мкг/доза в клинических исследованиях при ХОБЛ. Нечасто: вирусная инфекция дыхательных путей, наджелудочковая тахикардия, тахикардия, фибрилляция предсердий, дисфония, сухость слизистой оболочки полости рта, переломы. Передозировка. Передозировка препаратом Треледжи Эллипта может вызывать развитие признаков, симптомов или нежелательных эффектов, обусловленных фармакологическим действием отдельных компонентов препарата. Специфическое лечение передозировки препаратом Треледжи Эллипта отсутствует. В случае передозировки, при необходимости, следует проводить поддерживающее лечение с надлежным наблюдением. Взаимодействие с другими препаратами. При назначении препарата в терапевтических дозах клинически значимые лекарственные взаимодействия вилантерол, умеклидиния бромид, флутиказона фураат считаются маловероятными вследствие низких концентраций данных веществ в плазме крови при ингаляционном введении. Бета2-адренорецепторы могут ослаблять или препятствовать действию агонистов бета2-адренорецепторов, таких как вилантерол. При необходимости применения бета2-адренорецепторов следует рассмотреть возможность применения кардиоселективных бета2-адренорецепторов; однако следует соблюдать осторожность при одновременном применении как неселективных, так и селективных бета2-адренорецепторов. Одновременное применение препарата Треледжи Эллипта и других антимускариновых препаратов длительного действия или агонистов бета2-адренорецепторов длительного действия не изучалось и не рекомендуется, поскольку может усилить нежелательные реакции. Форма выпуска, условия отпуска из аптеки. Порошок для ингаляций дозированных, 22 мкг + 55 мкг + 184 мкг/доза. По рецепту.

**КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ТРЕЛЕДЖИ ЭЛЛИПТА (22/55/184 мкг) №ЛП-006961 от 21.04.2021г.** Торговое наименование препарата: Треледжи Эллипта. Международное непатентованное или группировочное наименование: вилантерол + умеклидиния бромид + флутиказона фураат. Лекарственная форма: порошок для ингаляций дозированных. Показания к применению: 1. Бронхиальная астма. Поддерживающая терапия бронхиальной астмы. Противопоказания: препарат противопоказан: в качестве основного средства терапии при обострении бронхиальной астмы, приступе бронхоспазма, астматическом статусе в случае необходимости применения интенсивных мер терапии; пациентам, имеющим в анамнезе тяжелые аллергические реакции на молочный белок; пациентам, имеющим в анамнезе повышенную чувствительность к вилантеролу, умеклидинию, флутиказону фураату или любому другому компоненту, входящему в состав препарата; детям до 18 лет. С осторожностью: пациентам с нарушением функции печени умеренной или тяжелой степени в максимальной дозировке 22 мкг + 55 мкг + 92 мкг; при применении ингибиторов моноаминоксидазы (МАО) и трициклических антидепрессантов, включая период 14 дней после их отмены, при долгосрочной терапии системными глюкокортикостероидами; при назначении препарата пациентам при следующих состояниях: чувствительность к симпатомиметическим веществам, ишемическая болезнь сердца, гипокальциемия, гипертония, сахарный диабет, кетоацидоз, иммунодефицитные состояния, остеопороз, катаракта, гиперплазия предстательной железы, обструкция шейки мочевого пузыря, грибок, вирусные и бактериальные инфекции; пациентам с тяжелыми формами сердечно-сосудистых заболеваний; пациентам с закрытоугольной глаукомой или задержкой мочи; пациентам с судорожным синдромом или тиреотоксикозом и пациентам с нетипичной реакцией на агонисты бета2-адренорецепторов; пациентам с туберкулезом легких, пациентам с хроническими или нелечеными инфекциями. Применение при беременности и в период грудного вскармливания: недостаточно данных по применению у беременных женщин. В доклинических исследованиях выявлена репродуктивная токсичность при применении бета 2-агонистов или глюкокортикостероидов. Применение у беременных женщин допустимо только в том случае, если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Неизвестно, выделяются ли вилантерол, умеклидиния, флутиказона фураат или их метаболиты с грудным молоком у человека. Риск для детей, находящихся на грудном вскармливании, не может быть исключен. Необходимо принять решение либо об отмене препарата, либо о прекращении грудного вскармливания, принимая во внимание пользу терапии для матери и пользу грудного вскармливания для ребенка. Способ применения и дозы: препарат предназначен только для ингаляционного применения. Рекомендованная и максимальная доза – одна ингаляция препарата Треледжи Эллипта один раз в сутки в одно и то же время суток ежедневно. После ингаляции пациенту следует прополоскать рот водой, не проглатывая ее. Побочное действие: очень часто: назофарингит. Часто: пневмония, инфекция верхних дыхательных путей, бронхит, фарингит, ринит, синусит, грипп, кандидоз полости рта и горла, инфекция мочевыводящих путей, вирусная инфекция дыхательных путей, головная боль, кашель, боль в ротоглотке, дисфония, запор, артралгия, боль в спине. Нечасто: дисфония, наджелудочковая тахикардия, тахикардия, фибрилляция предсердий, сухость слизистой оболочки полости рта, переломы. Редко: реакции гиперчувствительности, включая анафилаксию, ангионевротический отек, крапивницу и сыпь. Передозировка: передозировка препаратом Треледжи Эллипта может вызывать развитие признаков, симптомов или нежелательных эффектов, обусловленных фармакологическим действием отдельных компонентов препарата. Специфическое лечение передозировки препаратом Треледжи Эллипта отсутствует. В случае передозировки, при необходимости, следует проводить поддерживающее лечение с надлежным наблюдением. Взаимодействие с другими препаратами: при назначении препарата в терапевтических дозах клинически значимые лекарственные взаимодействия вилантерол, умеклидиния бромид, флутиказона фураат считаются маловероятными вследствие низких концентраций данных веществ в плазме крови при ингаляционном введении. Бета2-адренорецепторы могут ослаблять или препятствовать действию агонистов бета2-адренорецепторов, таких как вилантерол. При необходимости применения бета2-адренорецепторов следует рассмотреть возможность применения кардиоселективных бета2-адренорецепторов; однако следует соблюдать осторожность при одновременном применении как неселективных, так и селективных бета2-адренорецепторов. Одновременное применение препарата Треледжи Эллипта и других антимускариновых препаратов длительного действия или агонистов бета2-адренорецепторов длительного действия не изучалось и не рекомендуется, поскольку может усилить нежелательные реакции. Форма выпуска, условия отпуска из аптеки: порошок для ингаляций дозированных, 22 мкг + 55 мкг + 184 мкг/доза. По рецепту.

Если Вы хотите сообщить о нежелательном явлении на фоне применения продуктов GSK, пожалуйста, обратитесь по адресу: 125167, г. Москва, Ленинградский проспект, д. 37а, к. 4, БЦ «Аркус III» - АО «ГласкоСмитКляйн Трейдинг»; или телефону: +7 495 777-89-04, факс: +7 495 777-89-04, или по электронной почте: EAEU.PV4customers@gsk.com, или в Федеральную службу по надзору в сфере здравоохранения по адресу: 109074, г. Москва, Славянская площадь, 4, стр.1; или телефону: +7 495 6985-38, +7 495 578-02-30, или по электронной почте: pharm@grozdrazdrazd.ru  
НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ. РМ-RU-FVU-ADVT-220001 | январь 2022