

ISSN 0869-0189

П УЛЬМОНОЛОГИЯ

PUL'MONOLOGIYA

RUSSIAN PULMONOLOGY

Том 33, № 3, 2023



Спирометрия: методическое руководство по проведению исследования
и интерпретации результатов

Психосоматические функциональные расстройства в пульмонологической практике

Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом



ФАЗЕНРА — препарат, снижающий эозинофильное воспаление у пациентов с эозинофильной ТБА уже в 1-й день терапии, позволяющий отказаться от приема сГКС и не иметь обострений ко второму и последующим годам терапии при отсутствии новых сигналов по безопасности^{1-4*}

Фазенра
(бенрализумаб) 30 мг, раствор для подкожного введения

- **НОЛЬ** обострений у не менее **75%** пациентов ежегодно (в течение 5 лет терапии)^{1-2**}
- **НОЛЬ** системных ГКС у **62%** пациентов^{2#}
- **НОЛЬ** новых сообщений о проблемах безопасности^{***} за **5-летний** период терапии на фоне устойчивого снижения частоты обострений^{1^}

С ПРИЦЕЛОМ
НА НОЛЬ

ФАЗЕНРА — биологический препарат
В ФОРМЕ ШПРИЦ-РУЧКИ
для лечения эозинофильной ТБА, обеспечивающий свободу выбора его применения как в медицинском учреждении, так и самостоятельно пациентом^{4,5}

ФАЗЕНРА (бенрализумаб 30 мг), КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА. Регистрационный номер: ЛП-005492 от 25.04.2019 (дата переоформления 10.08.2021). Торговое наименование: Фазенра. Международное непатентованное наименование: бенрализумаб. Лекарственная форма: раствор для подкожного введения. Состав: Один шприц/одна шприц-ручка содержит действующее вещество: бенрализумаб 30 мг. Вспомогательные вещества: L-тистинидин гидрохлорид моногидрат 2,3 мг, α-α-тригалактид дигидрат 95 мг, полисорбат 20 (растворитель) 0,05 мг, вода для инъекций приблизительно 910 мг. Показания к применению: Тяжелая бронхиальная астма с эозинофильным фенотипом у взрослых пациентов в качестве дополнительной поддерживающей терапии. Противопоказания: Повышенная чувствительность к бенрализумабу или вспомогательным веществам, входящим в состав препарата. Детский возраст до 18 лет. С осторожностью: беременность и период грудного вскармливания, пациенты с повышенным риском развития глистных инвазий. Способ применения и дозы: для подкожного введения. Препарат Фазенра в шприце предназначен для применения медицинскими работниками. Препарат Фазенра в шприц-ручке предназначен для применения медицинскими работниками, пациентами и лицами, осуществляющими уход за пациентами. Рекомендуемая доза препарата Фазенра составляет 30 мг. Препарат необходимо вводить один раз в 4 недели (первые 3 инъекции) и затем один раз в 8 недель. Если инъекция препарата пропущена в запланированное время, следует ее выполнить как можно быстрее; двойная доза в связи с пропуском препарата не может быть назначена. Применение у особых групп пациентов: безопасность и эффективность бенрализумаба у пациентов младше 18 лет не были установлены. Пациентам пожилого возраста коррекция дозы не требуется. Пациентам с нарушением функции почек и печени коррекция дозы не требуется. Побочное действие: В клинических исследованиях с участием пациентов с тяжелой бронхиальной астмой и эозинофильным фенотипом наиболее часто отмечаемыми побочными реакциями были головная боль и фарингит. В плацебо-контролируемых исследованиях реакции в месте введения (такие как боль, эритема, кожный зуд, папула) имели место у 2,2% пациентов, получавших бенрализумаб в рекомендованной дозе, и у 1,9% пациентов в группе плацебо. Побочные реакции сгруппированы по частоте возникновения: очень часто (≥ 1/10), часто (≥ 1/100, < 1/10), нечасто (≥ 1/1000, < 1/100), редко (≥ 1/10000, < 1/1000), очень редко (< 1/10000), неучтенной частоты (частота не может быть определена на основании имеющихся данных). В двух плацебо-контролируемых исследованиях 3 фазы у пациентов, получающих бенрализумаб 30 мг однократно каждые 4 недели (первые три дозы), а затем каждые 8 недель получен следующий перечень побочных эффектов: головная боль (часто), фарингит (часто), лихорадка и реакция в месте введения (часто), реакция гиперчувствительности (часто). Полный перечень побочных действий читайте в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Фазенра, регистрационный номер ЛП-005492 от 25.04.2019 (дата переоформления 10.08.2021). Особые указания: препарат Фазенра не предназначен для лечения обострения бронхиальной астмы. После начала применения препарата Фазенра не следует резко отменять пероральные глюкокортикостероиды. Реакции гиперчувствительности после введения препарата Фазенра включали реакции гиперчувствительности (такие как анафилаксия, ангионевротический отек, крапивница, папулезная крапивница, кожная сыпь). Эти реакции обычно могут развиваться в течение нескольких часов после введения препарата Фазенра, однако, в некоторых случаях реакции развиваются позже (спустя несколько дней). При симптомах реакции гиперчувствительности пациенту следует прекратить применение препарата Фазенра. Паразитарные инвазии (гельминтозы): пациенты с гельминтозами были исключены из клинических исследований. Вероятность изменения реакции организма на гельминтоз при введении препарата Фазенра не установлена. Перед началом применения препарата Фазенра необходимо провести лечение ранее выявленного гельминтоза. Если паразитарная инвазия развилась на фоне применения препарата Фазенра, и пациент не отвечает на применение противопаразитарных средств, необходимо прекратить лечение препаратом Фазенра до разрешения паразитарной инвазии. Иммунитет: антитела к исследуемому препарату были обнаружены у 107 из 809 (13%) пациентов, получавших препарат Фазенра по рекомендованной схеме в течение 48 и 56 недель. У большинства пациентов с наличием антител были выявлены нейтрализующие антитела. Данных о наличии связи между образованием антител к препарату и эффективностью и безопасностью препарата не получено. На протяжении второго года лечения этих пациентов в плацебо-контролируемых исследованиях 3 фазы еще у 18 из 510 (4%) были выявлены антитела к бенрализумабу, появившиеся на фоне терапии. Условия хранения: при температуре от 2 до 8°C. Хранить в местах, недоступных для детей. Срок годности: 3 года. Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке. Перед назначением препарата ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата Фазенра, регистрационный номер: ЛП-005492 от 25.04.2019 (дата переоформления 10.08.2021).

ГКС — глюкокортикостероиды, сГКС — системные глюкокортикостероиды; ТБА — тяжелая бронхиальная астма

* Новое сообщение о проблемах безопасности (или сигнал по безопасности) лекарственного средства (ЛОС) — впервые зарегистрированная информация, которая предполагает наличие новой потенциальной причинно-следственной связи между воздействием ЛОС (в данном случае бенрализумаба) и неблагоприятным явлением (НЯ) или совокупности взаимосвязанных НЯ, не зарегистрированных ранее. ** Исследование BORA: были включены пациенты с уровнем эозинофилов крови ≥300 клеток/мкл (N=1046). # Исследование PONENTE: пациенты получали терапию высокими дозами ИГКС/ДДБА в течение ≥6 месяцев, а также длительно принимали сГКС (≥5 мг эквивалентно преднизолону) более 3-х месяцев и приемная доза не изменялась более 4-х недель до включения в исследование. Исходно уровень эозинофилов был ≥150 клеток/мкл в период включения, либо зафиксированный уровень в анамнезе ≥300 клеток/мкл за период 12 месяцев до включения. — Исследование MELTEM: Включены пациенты, завершившие исследование BORA. Расширенный период наблюдения и оценки профиля безопасности — 3 года. ^ Отсутствие в исследовании MELTEM зафиксированных отличных от популяционных либо зафиксированных в опорных исследованиях дополнительных неблагоприятных явлений, серьезных неблагоприятных явлений, неблагоприятных явлений из-за которых пришлось прервать лечение. Пациенты с уровнем эозинофилов ≥300 кл/мкл (n=306).

1. Korn S, et al. Integrated Safety and Efficacy Among Patients Receiving Benralizumab for Up to 5 Years. J Allergy Clin Immunol Pract. 2021 Dec; 9(12):4381-4392.e4. 2. Menzies-Gow A, et al. Poster presented at: AAAAI Annual Virtual Meeting; February 26-March 1, 2021. Poster L45. 3. Laviette M, et al. Effects of benralizumab on airway eosinophilia in asthmatic patients with sputum eosinophilia. J Allergy Clin Immunol. 2013; 132:1086-1096. 4. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Фазенра (бенрализумаб 30 мг), с учетом изменений № 1. Регистрационное удостоверение ЛП-005492 от 25.04.2019 (переоформлено 10.08.2021). 5. Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс] <https://grls.rosminzdrav.ru/> (Дата обращения: 10.01.2022).

Материал предназначен для специалистов здравоохранения. Имеются противопоказания. Перед назначением ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата ФАЗЕНРА[®]

AstraZeneca

000 «АстраЗенек Фармасьютикалз», Россия 123112, г. Москва, 1-й Красногвардейский проезд, д.21, стр. 1.
Тел: +7 (495) 799 56 99, факс: +7 (495) 799 56 98 www.astrazeneca.ru
Номер одобрения: Фазенра RU-16746. Дата одобрения 02.05.2023. Дата истечения 01.05.2025.



Сергей Николаевич Авдеев – д. м. н., профессор, академик РАН, проректор по научной и инновационной работе, заведующий кафедрой пульмонологии Института клинической медицины им. Н.В.Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), ведущий научный сотрудник ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии» ФМБА, директор НМИЦ по профилю «Пульмонология», главный внештатный специалист-пульмонолог Минздрава России

Редакционная колонка

Уважаемые читатели!

Представляем Вашему вниманию новый выпуск журнала, содержащий актуальные материалы по различным аспектам респираторных заболеваний.

Целью исследования *И.М.Мадаевой и соавт.* «Синдром обструктивного апноэ сна: ночная интермиттирующая гипоксия и активность теломеразного комплекса», результаты которого представлены в передовой статье, явилась оценка активности основных компонентов теломеразного комплекса (ТК) и определение его взаимосвязи со структурными компонентами сна и уровнем десатурации у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна (СОАС). Показано, что при интермиттирующей ночной гипоксии и фрагментации сна при СОАС происходит укорочение концевых участков хромосом в теломерах, уменьшаются активность ТК и длина теломер, доказана их положительная взаимосвязь с уровнем сатурации крови кислородом.

Спирометрия является наиболее распространенным методом исследования функции системы дыхания. Данный метод широко применяется для получения объективной информации, используемой при диагностике заболеваний органов дыхания и мониторинге состояния функции респираторной системы. В статье *М.Ю.Каменевой и соавт.* «Спирометрия: методическое руководство по проведению исследования и интерпретации результатов» представлены стандарты проведения спирометрии, бронходилатационного теста и алгоритм интерпретации полученных результатов.

Актуальными задачами современной практической пульмонологии являются систематизация опыта применения генно-инженерных биологических препаратов в терапии пациентов с тяжелой бронхиальной астмой (ТБА) и оценка результатов эффективности и показателей качества жизни (КЖ) больных. По данным работы *Д.С.Фоминой и соавт.* «Эффективность бенрализумаба при тяжелой эозинофильной бронхиальной астме: промежуточный анализ результатов проспективного исследования BEST в условиях реальной клинической практики в России» установлено, что при терапии бенрализумабом существенно улучшаются контроль над эозинофильной ТБА и КЖ пациентов.

В обзоре *С.И.Овчаренко и соавт.* «Психосоматические функциональные расстройства в пульмонологической практике» представлен анализ данных публикаций по проблеме функциональных психосоматических расстройств (ПСР) в пульмонологической практике, таких как гипервентиляционный синдром, дисфункция голосовых связок и психогенный кашель. Обсуждаются клинические, клинико-динамические особенности различных вариантов ПСР и сопутствующей психопатологической симптоматики, а также психогенные факторы их манифестации.

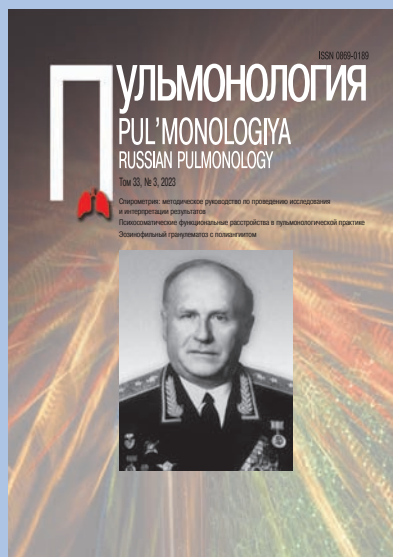
Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (ЭГПА), характеризующийся гранулематозным воспалением, – редкое системное заболевание, которое относится как к гиперэозинофильным состояниям, так и к васкулитам, ассоциированным с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА). В работе *Э.Х.Анаева и соавт.* «Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом: этиопатогенез, классификация и клинические фенотипы» приведены современные представления об эозинофильных и АНЦА-опосредованных аспектах патогенеза, классификации и клинических фенотипов ЭГПА и перспективах будущих исследований.

Травмы груди, характеризующиеся высокой летальностью, занимают 3-ю позицию по распространенности. В статье *А.Г.Чучалина и соавт.* «Ушиб легкого: клинические рассуждения» представлено клиническое наблюдение за пациентом с двусторонним ушибом легких (УЛ) и посттравматическим пневмонитом после сочетанного минно-взрывного ранения. Показано, что при ведении больных с УЛ целесообразно проводить мониторинг уровня С-реактивного белка, прокальцитонина, показателей коагулографии, определять газовый состав артериальной крови, а также использовать возможности компьютерной томографии.

Надеемся, что представленный материал будет полезен специалистам в их ежедневной практике.

Заместитель главного редактора
журнала «Пульмонология»

С.Н.Авдеев



Евгений Владиславович Гембицкий
(1919–1998). Фотопортрет
Описание см. на стр. 306 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
<http://journal.pulmonology.ru>

Ответственный редактор – Пархоменко Т.В.

Научный редактор – Авдеев С.Н.

Редактор – Чуввер Л.В.

Компьютерная верстка – Резниченко А.С.

Художественный редактор – Ефремов П.П.

Подписано в печать 02.06.2023

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, макет, 2023

Использование материалов журнала в коммерческих целях
возможно только по согласованию с редакцией

Содержание

Передовая статья

Мадаева И.М., Курашова Н.В., Бердина О.Н., Титова Е.С., Семенова Н.В.,
Колесников С.И., Колесникова Л.И.

Синдром обструктивного апноэ сна: ночная интермиттирующая гипоксия
и активность теломерезного комплекса 299

Клинические рекомендации

Каменева М.Ю., Черняк А.В., Айсанов З.Р., Авдеев С.Н., Бабак С.Л., Белевский А.С.,
Берестень Н.Ф., Калманова Е.Н., Малявин А.Г., Перельман Ю.М., Приходько А.Г.,
Стручков П.В., Чикина С.Ю., Чушкин М.И.

Спирометрия: методическое руководство по проведению исследования
и интерпретации результатов 307

Оригинальные исследования

Алиев Л.Л., Алиев М.А., Максимова П.Е., Макаши Т.П., Кубышкин А.В.,
Зяблицкая Е.Ю., Григорьянц А.В., Кариофиллидис Я., Митрушкин Д.И.

Роль неспецифического протеолиза в развитии альтеративных изменений
легочной ткани при использовании электронных сигарет 342

Стогова Н.А.

Особенности клинко-морфологических проявлений пневмонии,
осложненной экссудативным плевритом, у лиц старческого возраста 350

Круглова И.А., Паранина Т.В., Зиновьев С.В., Уткин О.В., Денисенко А.Н.

Срочная интраоперационная цитологическая диагностика объемных
(шаровидных) образований легкого 357

Титова О.Н., Махмутова В.Р., Гембицкая Т.Е., Черменский А.Г., Степаненко Т.А.,
Шкляревич Н.А.

Влияние генотипа и микрофлоры дыхательных путей на функцию легких
и нутритивный статус взрослых больных муковисцидозом при длительном
наблюдении 366

Фомина Д.С., Игнатова Г.Л., Кабанова Т.Г., Камелева А.А., Козырева Л.С.,
Косякова Н.И., Куделя Л.М., Кузубова Н.А., Леценко И.В., Мухина О.А.,
Шульженко Л.В.

Эффективность бенрализумаба при тяжелой эозинофильной бронхиальной астме:
промежуточный анализ результатов проспективного исследования BEST
в условиях реальной клинической практики в России 374

Обзоры

Овчаренко С.И., Трошина Д.В., Соколова П.С., Волель Б.А.

Психосоматические функциональные расстройства в пульмонологической
практике 386

Анаев Э.Х., Белевский А.С., Княжеская Н.П.

Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом: этиопатогенез,
классификация и клинические фенотипы 393

Шаповалова М.М., Авдеев С.Н., Будневский А.В., Трибунцева Л.В.

Клиническое значение белка булавовидных клеток CC16 в респираторной
медицине 401

Заметки из практики

Чучалин А.Г., Зайцев А.А., Куликова Н.А., Лиходий В.И., Давыдов Д.В.

Ушиб легкого: клинические рассуждения 408

Базаров Д.В., Григорчук А.Ю., Казарян Г.А., Абдумуратов К.О., Кабаков Д.Г.

Стеноз трахеи и релаксация диафрагмы постковидной этиологии 414

Нгуен Х.К., Баранова И.А., Чучалин А.Г.

Постгиперкапнический синдром 420

Макарова М.А., Черняк А.В.

Лимфангиолейомиоматоз: путь к диагнозу редкого кистозного
заболевания легких на примере клинического наблюдения 427

Хроника. Информация

Этика жизни, этика добродетели: вызовы XXI века 434

Юбилеи

К 100-летию со дня рождения академика Валентины Александровны Насоновой .. 435

Некролог

Памяти Николая Николаевича Климко 436

Contents

Editorial

- Madaeva I.M., Kurashova N.A., Berdina O.N., Titova E.V., Semenova N.V., Kolesnikov S.I., Kolesnikova L.I.**
Obstructive sleep apnea syndrome: nocturnal intermittent hypoxia and telomerase complex activity 299

Clinical guidelines

- Kameneva M.Yu., Cherniak A.V., Aisanov Z.R., Avdeev S.N., Babak S.L., Belevskiy A.S., Beresten N.F., Kalmanova E.N., Malyavin A.G., Perelman Ju.M., Prihodko A.G., Struchkov P.V., Chikina S.Yu., Chushkin M.I.**
Spirometry: national guidelines for the testing and interpretation of results 307

Original studies

- Aliyev L.L., Aliyev A.V., Maksimova P.E., Makalish T.P., Kubyshekin A.V., Zyablitskaya E.Yu., Grigoryants A.V., Karyophyllidis Yu., Mitrushkin D.I.**
The role of nonspecific proteolysis in the development of alterative changes in lung tissue when using electronic cigarettes 342
- Stogova N.A.**
Clinical and morphological manifestations of pneumonia complicated by exudative pleuritis in senile patients 350
- Kruglova I.A., Paranina T.V., Zinoviev S.V., Utkin O.V., Denisenko A.N.**
Urgent intraoperative cytological diagnosis of spherical lung mass lesions 357
- Titova O.N., Makhmutova V.R., Gembitskaya T.E., Chermensky A.G., Stepanenko T.A., Shklyarevich N.A.**
The influence of the genotype and respiratory tract microflora on lung function and nutritional status in adult cystic fibrosis patients in long-term follow-up 366
- Fomina D.S., Ignatova G.L., Kabanova T.G., Kameleva A.A., Kozyreva L.S., Kosyakova N.I., Kudelya L.M., Kuzubova N.A., Leshchenko I.V., Mukhina O.A., Shulzhenko L.V.**
Efficacy of benralizumab in severe eosinophilic asthma: an interim analysis of a real clinical practice prospective trial BEST in Russia 374

Reviews

- Oycharenko S.I., Troshina D.V., Sokolova P.S., Völkel B.A.**
Psychosomatic functional disorders in pulmonary practice 386
- Anaev E.Kh., Belevskiy A.S., Kniajeskaia N.P.**
Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: etiopathogenesis, classification and clinical phenotypes 393
- Shapovalova M.M., Avdeev S.N., Budnevsky A.V., Tribuntseva L.V.**
Clinical significance of club cell protein CC16 in respiratory medicine 401

Clinical cases

- Chuchalin A.G., Zaitsev A.A., Kulikova N.A., Likhodiy V.I., Davydov D.V.**
Pulmonary contusion: clinical reasoning 408
- Bazarov D.V., Grigorukh A.Yu., Kazaryan G.A., Abdumuradov K.O., Kabakov D.G.**
Tracheal stenosis and diaphragm relaxation of post-COVID origin 414
- Nguyen H.C., Baranova I.A., Chuchalin A.G.**
Posthypercapnic syndrome 420
- Makarova M.A., Cherniak A.V.**
Lymphangioleiomyomatosis: diagnosis of a rare cystic lung disease in a clinical case 427

Current events. Information

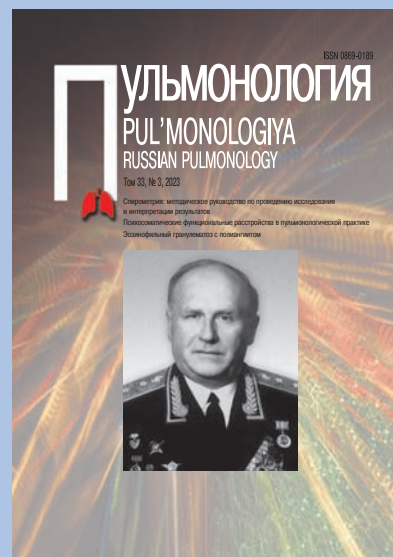
- Ethics of life and virtue ethics: challenges of the 21st century 434

Anniversaries

- To the 100th anniversary of Academician Valentina A. Nasonova 435

Obituary

- Memories of Nikolay N. Klimko 436



Evgeniy V. Gembitskiy (1919 – 1998).
Photo portrait
Description see page 306 and back cover page 3



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
<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 02.06.2023
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
© Pul'monologiya, layout, 2023
The journal materials can be used for commercial purposes only with approval of the editorial office

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, академик РАН, директор Национального медицинского исследовательского центра по профилю «Пульмонология», ректор по научной и инновационной работе, зав. кафедрой пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В.Склифосовского 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, кафедры госпитальной терапии педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И.Пирогова; 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. Людвига Больцмана (Вена, Австрия)

Васильева Ирина Анатольевна, д. м. н., профессор, директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России, президент Российского общества фтизиатров, президент Ассоциации фтизиатров, главный внештатный фтизиатр Минздрава России (Москва, Россия)

Васильева Ольга Сергеевна, д. м. н., профессор, профессор кафедры пульмонологии ФДПО ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России, профессор образовательного центра ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА, главный научный сотрудник ФГБНУ «НИИ медицины труда им. акад. Н.Ф.Измерова (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 ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, вице-президент Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов, член Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии, эксперт научно-технической сферы ФГБНУ «НИИ – Республиканский исследовательский научно-консультативный центр экспертизы» Минобрнауки России (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)

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, Academician of Russian Academy of Sciences, Director, National Medical Research Center for the profile "Pulmonology", Vice-Rector for Research and Innovation, Head of Department of Pulmonology, N.V.Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, 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, Department of Hospital Internal Medicine, Pediatric Faculty, N.I.Pirogov Russian State National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia; 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, Director, National Medical Research Center for Phthysiology and Infectious Diseases, Healthcare Ministry of Russia, President of the Russian Society of Phthysiology, President of the Association of Phthysiology, Chief Freelance Phthysiology, Healthcare Ministry of Russia (Moscow, Russia)

Ol'ga S. Vasil'eva, Doctor of Medicine, Professor, Professor of the Department of Pulmonology, Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Healthcare Ministry of Russia; Professor, Educational Center, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; Chief Researcher, Federal State Budgetary Scientific Institution "Izmerov Research Institute of Occupational Health" (Moscow, Russia)

Aleksandr A. Vazel', Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Phthysiology and Pulmonology, Kazan State Medical University; a member of Russian Respiratory Society and European Respiratory Society, Scientific Medical Society of Phthysiatrists, 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 the Department of Allergology and Clinical Immunology, NRC Institute of Immunology FMBA of Russia, Vice President of the Russian Association of Allergologists and Clinical Immunologists, Member of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology, Expert in the Scientific and Technical Field of the Scientific Research Institute – Federal Research Centre for Projects Evaluation and Consulting Services, Ministry of Education and Science of Russia (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)

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

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

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

Илькович Михаил Михайлович, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой пульмонологии факультета последипломного образования, директор НИИ интерстициальных и орфанных заболеваний легких ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П.Павлова Минздрава России, Почетный доктор университета (Санкт-Петербург, Россия)

Козлов Роман Сергеевич, д. м. н., профессор, член-корр. РАН, заслуженный деятель науки, 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)

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

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

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

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

Синопальников Александр Игоревич, д. м. н., профессор, зав. кафедрой пульмонологии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, вице-президент 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 (PVRI) (Бишкек, Кыргызстан)

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

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

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

Mikhail M. Il'kovich, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Pulmonology, Faculty of Postgraduate Education, Director of the Research Institute of Interstitial and Orphan Lung Diseases, FSBEI HE I.P.Pavlov SPbSMU MOH Russia, Honorary Doctor of the University (St. Petersburg, Russia)

Roman S. Kozlov, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Honored Scientist of Russia, 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.Javakishvili State University (Tbilisi, Georgia), Head of Department of Pulmonology academician G.Chapidze Emergency Cardiology Center, President of Respiratory Association of Georgia, Chief Pulmonologist of Tbilisi; GARD Planning Group GARD Country Coordinator of Georgia WHO GARD RegionI Planning Group, Europe Focal point (Tbilisi, Georgia)

Marc Miravittles, 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)

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

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

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

Черняев Андрей Львович, д. м. н., профессор, заведующий отделом фундаментальной пульмонологии ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии» ФМБА России, 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)

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

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

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

Andrey L. Chernyaev, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Fundamental Pulmonology, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia, Honored Doctor 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)

Синдром обструктивного апноэ сна: ночная интермиттирующая гипоксия и активность теломеразного комплекса

И.М.Мадаева , Н.В.Курашова, О.Н.Бердина, Е.С.Титова, Н.В.Семенова, С.И.Колесников, Л.И.Колесникова

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»: 664003, Россия, Иркутск, ул. Тимирязева, 16

Резюме

Синдром обструктивного апноэ сна (СОАС) относится к распространенной патологии дыхательных путей и характеризуется повторяющимися эпизодами остановки дыхания во время сна вследствие периодического спадения верхних дыхательных путей на уровне глотки и прекращением легочной вентиляции при сохраняющихся дыхательных усилиях. Продemonстрирован факт укорочения в теломерах концевых участков хромосом при интермиттирующей ночной гипоксии и фрагментации сна у пациентов с СОАС, при этом устранение патофизиологических триггеров СОАС способствовало увеличению относительной длины теломер. Актуальным представляется поиск взаимосвязи теломер и активности теломеразного комплекса (ТК) со структурными компонентами сна, показателями насыщения крови кислородом при СОАС. Целью исследования явилась оценка активности основных компонентов ТК и определение его взаимосвязи со структурными компонентами сна и уровнем десатурации у пациентов с СОАС. **Материалы и методы.** Основную (1-ю) группу составили пациенты ($n = 32$; 100 % — мужчины; средний возраст — $51,2 \pm 3,1$ года) с жалобами на храп, остановки дыхания во время сна, повышенную дневную сонливость. Контрольную группу (2-ю) составили добровольцы ($n = 26$) без клинических проявлений СОАС, подобранные по типу «копия—пара». Обострений хронических заболеваний у пациентов обеих групп не установлено. В рамках исследования проводились анкетирование, полисомнографический мониторинг, определение относительной длины теломер методами полимеразной цепной реакции и иммуноферментного анализа для оценки активности основных компонентов ТК, статистические методы анализа. **Результаты.** Выявлены достоверные различия в функционировании теломер и ТК — теломеразной обратной транскриптазы (TERT) и белка-1, ассоциированного с теломеразой теломеразной субъединицы (TERP), определена значимая положительная взаимосвязь в 1-й группе с уровнями сатурации крови кислородом, теломер и активностью TERP. **Заключение.** У пациентов с СОАС выявлен факт снижения активности ТК и длины теломер, доказана их положительная взаимосвязь с уровнем сатурации крови кислородом при интермиттирующей ночной гипоксии.

Ключевые слова: апноэ, гипоксия, сон, теломеры, теломераза, старение.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование данного научного исследования осуществлялось Федеральным государственным бюджетным научным учреждением «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» с использованием оборудования Центра коллективного пользования «Центр разработки прогрессивных персонализированных технологий здоровья» Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (Иркутск) и является фрагментом темы научно-исследовательской работы.

Этическая экспертиза. Протокол исследования от 20.09.19 № 5 утвержден Комитетом по биомедицинской этике при Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека». В работе с пациентами соблюдались этические принципы Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (последний пересмотр Форталеа, Бразилия, октябрь 2013 г.). Информированное добровольное согласие подписано каждым пациентом, участвующим в исследовании во время визита и информирования о протоколе исследования, последующего лечения и контроля состояния после 3-месячного курса терапии.

Благодарности. Исследование выполнялось с использованием оборудования Центра коллективного пользования с научным оборудованием «Центр разработки прогрессивных персонализированных технологий здоровья» Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (Иркутск).

© Мадаева И.М. и соавт., 2023

Для цитирования: Мадаева И.М., Курашова Н.В., Бердина О.Н., Титова Е.С., Семенова Н.В., Колесников С.И., Колесникова Л.И. Синдром обструктивного апноэ сна: ночная интермиттирующая гипоксия и активность теломеразного комплекса. *Пульмонология*. 2023; 33 (3): 299–306. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-4181

Obstructive sleep apnea syndrome: nocturnal intermittent hypoxia and telomerase complex activity

Irina M. Madaeva , Nadezhda A. Kurashova, Olga N. Berdina, Elizabet V. Titova, Natalya V. Semenova, Sergey I. Kolesnikov, Lyubov I. Kolesnikova

Federal State Public Scientific Institution “Scientific Centre of Family Health and Human Reproduction Problems”: ul. Timiryazeva 16, Irkutsk, 664003, Russia

Abstract

Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) is a common pathology of the respiratory system characterized by upper airway blockage during sleep. The blockage is caused by intermittent throat collapse and thereby no lung ventilation with preserved respiratory efforts. Earlier we demonstrated that telomeres at the end of chromosomes shorten during intermittent nocturnal hypoxia and sleep fragmentation in OSA patients; the elimination of OSA triggers contributed to an increase in relative telomere length (RTL). The search for the relationship between telomeres and the telomerase complex activity with the sleep stages, as well as indicators of blood oxygen saturation in OSA, seems relevant. **Aim.** To evaluate the activity of the telomerase complex main components and to determine its relationship with the sleep phases and the level of desaturation in patients with OSA. **Methods.** The main group included 32 men (age 51.2 ± 3.1 years) with complaints of snoring, respiratory arrest during sleep, and increased daytime

sleep. The control group consisted of 26 matched volunteers without clinical manifestations of OSA. Patients of both groups did not have any exacerbations of their chronic conditions at baseline. The study included questionnaires, polysomnography monitoring, analysis of the RLT by PCR, ELISA to determine activity of the telomerase complex components, and statistical analysis. **Results.** Differences were revealed in the functioning of telomeres and the TERT, TERP. A positive relationship between the oxygen blood saturation, telomere length and TER1 activity was found in OSA patients. **Conclusion.** We have identified the decrease in RLT and the telomerase complex activity and proved their positive relationship with the oxygen saturation during intermittent nocturnal hypoxia in OSA patients.

Key words: apnea, hypoxia, sleep, telomeres, telomerase, aging.

Conflict of interests. The authors declare absence of any conflicts of interests.

Funding. This scientific research was funded by the Federal State Public Scientific Institution “Scientific Centre of Family Health and Human Reproduction Problems” using the equipment of the Central Research and Development Center for Progressive Personalized Health Technologies, Irkutsk.

Ethical expertise. The study protocol was approved by the Biomedical Ethics Committee at Federal State Public Scientific Institution “Scientific Centre of Family Health and Human Reproduction Problems” (September 20, 2019, Protocol No.5). The ethical principles of the Declaration of Helsinki of the World Medical Association (last revised by Fortaleza, Brazil, October 2013) were respected. Informed voluntary consent was signed by each patient participating in the study during the visit and informing about the study protocol, subsequent treatment and follow-up after a 3-month treatment course.

Acknowledgments. The study was carried out using the equipment of the Central Research and Development Center for Progressive Personalized Health Technologies, Federal State Public Scientific Institution “Scientific Centre of Family Health and Human Reproduction Problems”, Irkutsk. © Madaeva I.M. et al., 2023

For citation: Madaeva I.M., Kurashova N.A., Berdina O.N., Titova E.V., Semenova N.V., Kolesnikov S.I., Kolesnikova L.I. Obstructive sleep apnea syndrome: nocturnal intermittent hypoxia and telomerase complex activity. *Pul'monologiya*. 2023; 33 (3): 299–306 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2023-4181

Синдром обструктивного апноэ сна (СОАС) относится к распространенной патологии дыхательных путей и характеризуется повторяющимися эпизодами остановки дыхания во время сна вследствие периодического спадения верхних дыхательных путей на уровне глотки и прекращением легочной вентиляции при сохраняющихся дыхательных усилиях. Повышенная дневная сонливость, которая носит крайне угрожающий характер в континууме «сон–бодрствование», объясняется интермиттирующим снижением насыщения крови кислородом в сочетании с выраженной фрагментацией сна [1, 2].

По некоторым оценкам, за последние 20 лет распространенность СОАС увеличилась на 30 %. По данным последних широкомасштабных эпидемиологических исследований продемонстрирована высокая распространенность СОАС в общей популяции: СОАС различной степени тяжести страдают 34 % мужчин и 17 % женщин [3]. В литературе активно дискутируется проблема гипоксических состояний при апноэ и индуцируемых ими активаций свободнорадикального окисления, неспецифического воспаления и их взаимосвязи с эпигенетическим старением организма [4].

По результатам метаанализа 38 исследований о влиянии на процессы старения и течения возраст-зависимых заболеваний тренировочных режимов периодической гипоксии / нормоксии, периодической гипоксии / гипероксии в сравнении с интермиттирующей ночной гипоксией при СОАС выявлено, что периодические гипоксия / нормоксия и гипоксия / гипероксия оказывают положительное влияние на несколько возрастных параметров, включая качество жизни, когнитивные и физические функции, уровень глюкозы и холестерина / липопротеинов низкой плотности в плазме крови, систолическое кровяное давление, эритроциты и воспаление [5].

По данным ряда исследований [6] утверждается, что умеренная прерывистая гипоксия индуцирует активность обратной транскриптазы теломеразы (TERT) и стабилизацию теломер, задерживает индукцию

экспрессии маркеров, связанных со старением, и β-галактозидазы, связанной со старением, активизирует метаболический сдвиг и повышает устойчивость к проапоптотическим стимулам. Напротив, периодическая гипоксия при СОАС вызывает гипертонию, метаболический синдром, нарушение функции сосудов, снижение качества жизни и когнитивных показателей, прогрессирующее старение мозга, повышение резистентности к инсулину, пероксид водорода в плазме и укорочение теломер. Таким образом, предполагается, что основным фактором, определяющим направление действия периодической гипоксии, является интенсивность и продолжительность воздействия. Однако исследования на большой выборке лиц, по результатам которых доказано, что при периодических гипоксически-, гипероксически-, нормоксически тренировочных режимах на самом деле увеличивается продолжительность жизни людей, отсутствуют.

Показано, что фрагментированный сон и интермиттирующая гипоксия, а также смещение редокс-баланса в сторону окислительного стресса приводит к накоплению окислительных повреждений [7–9]. Известно, что на клеточном уровне активные формы кислорода оказывают влияние на жизненно важные биомолекулы, вызывая разрыв двухнитевой ДНК с последующим укорочением теломер и приводя к клеточному старению. Существует понятие «предел Хейфлика», согласно которому, за всю жизнь клетка делится от 40 до 60 раз. По мере деления клетки теломер на конце хромосомы становится все меньше, а к концу жизненного цикла клетки они почти исчезают [10, 11].

Таким образом, актуальность последующих исследований в данном направлении доказывает роль репликативного старения в процессе старения человека.

C. Greider et al. (1985) [12] обнаружен специфический фермент — теломераза, или обратная транскриптаза, которая катализирует добавление специфических нуклеотидных повторов к 3'-концу хромосомы [13–16]. Показано, что существует комплекс теломеразы, основными компонентами которой является ката-

литическая белковая субъединица — теломеразная обратная транскриптаза (TERT) и рибонуклеотидная субъединица, являющейся ключевой теломеразной субъединицей белка-1, ассоциированного с теломеразой (TERP1) [17].

Таким образом, роль и функция теломеразы в наращивании концевых участков хромосом являются одним из основных компенсаторных механизмов, позволяющих отсрочить и / или предотвратить гибель клетки.

Согласно предварительным результатам, у пациентов с СОАС продемонстрирован факт укорочения в теломерах концевых участков хромосом при интермиттирующей ночной гипоксии и фрагментации сна, а при устранении патофизиологических триггеров СОАС увеличивалась относительная длина теломер [18]. Поэтому возникший интерес к активности теломеразного комплекса (ТК) при данной патологии является вполне закономерным.

Таким образом, поиск взаимосвязи теломер и активности ТК со структурными компонентами сна, а также показателями насыщения крови кислородом при СОАС представляется актуальным.

Целью данной работы являлась попытка исследования активности ТК и его взаимосвязи со структурными компонентами сна у пациентов с СОАС.

Материалы и методы

Основную (1-ю) группу составили пациенты ($n = 32$; 100 % — мужчины; средний возраст — $51,2 \pm 3,1$ года) с жалобами на храп, остановки дыхания во время сна, повышенную дневную сонливость. Контрольную группу (2-ю) составили добровольцы ($n = 26$) без клинических проявлений СОАС, подобранные по типу «копия-пара», т. е. являлись сопоставимыми по возрасту и индексу массы тела.

В соответствии с протоколом при первичном обращении в сомнологический центр наряду с общеклиническими исследованиями проводилось анкетирование с помощью специализированных опросников сна (см. таблицу). Диагноз СОАС средней степени тяжести был подтвержден посредством инструментального исследования сна. Обострений хронических заболеваний у пациентов обеих групп не установлено. Всеми участниками подписано добровольное информированное согласие.

Протокол исследования от 20.09.19 № 5 утвержден Комитетом по биомедицинской этике при Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека». В работе с пациентами соблюдались этические принципы Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (последний пересмотр Форталеа, Бразилия, октябрь 2013 г.).

Анкетирование. В рамках исследования проводилось анкетирование с использованием опросника для быстрой самодиагностики синдрома обструктивного апноэ сна STOP-BANG [19]. Низкий риск развития СОАС средней и тяжелой степени классифицировался при оценке 0–2 балла, высокий риск — при оценке

5–8 баллов. При оценке 3–4 балла (средний диапазон) для классификации требовались дополнительные критерии [20].

У обследуемых 1-й группы отмечен высокий риск апноэ — 5–7 баллов согласно STOP-BANG. Для оценки повышенной дневной сонливости проводилось анкетирование по шкале Эпворта [21]. Выраженная дневная сонливость классифицируется при оценке > 5 баллов, повышенная потребность в сне — при оценке 10 баллов.

Полисомнографический мониторинг. Полисомнографический (ПСГ) мониторинг проводился в сомнологическом центре с использованием системы Нейрон-Спектр-СМ / ПСГ (Иваново, Россия) по стандартной методике. При ночной многоканальной ПСГ проводились электроэнцефалография (С4, С3, О1, О2), электромиография, электрокардиография, электроокулография (движения глазных яблок) правого (ROC) и левого (LOC) глаза; выполнялся контроль воздушного потока в носу и во рту через термистор; оценивались грудное и брюшное респираторное усилие, храп; определялось насыщение крови кислородом путем наложения дигитального датчика; положение тела во время сна. СОАС классифицировался как средней тяжести при индексе апноэ / гипопноэ (ИАГ) — 15,1–30 событий в час [22].

Определение относительной длины теломер. Материалом для проведения исследования служили пробы ДНК, экстракция которых осуществлялась из образцов цельной венозной крови. Кровь собиралась в пробирки с этилендиаминтетрауксусной кислотой-К3 в качестве антикоагулянта. ДНК из замороженной крови выделялась с использованием набора для выделения ДНК «ДНК-Экстран-1» (ЗАО «Синтол», Россия). Оценка относительной длины теломер проводилась методом полимеразной цепной реакции в реальном времени на амплификаторе Bio-Rad CFX (США) с использованием праймеров и протокола проведения реакции по R.M. Cawthon (2009) [23]. Определение относительной длины теломер (ΔCt) проводилась трехкратно для каждого образца ДНК. Внутренним контролем, относительно которого определялась длина теломерного повтора, служил альбумин, ΔCt определялась при помощи их разницы.

Определение активности основных компонентов теломеразного комплекса. Забор крови для исследований производился в утренние часы натощак, из локтевой вены в вакуумную пробирку с активатором образования сгустка (клот-активатор). Активность основных компонентов ТК — TERT и TERP1 — определялась с использованием коммерческих наборов для количественного иммуноферментного анализа на 96-луночных планшетах полуавтоматическим методом (ELISA) с помощью автоматического фотометра для микропланшет ELx808 (BioTek Instruments Inc., США).

Статистический анализ данных. Полученные данные обрабатывались в программе Statistica 6 (Stat-Soft Inc., США). Для определения близости к нормальному закону распределения количественных признаков ис-

Таблица
Клиническая характеристика и данные обследования пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна по сравнению с таковыми в группе контроля ($M \pm \sigma$)

Table
Clinical characteristics and examination data of patients with obstructive sleep apnea vs the control group ($M \pm \sigma$)

Характеристика	Основная группа	Контрольная группа	p (Т, χ^2)
Число пациентов, n	32	26	
Возраст, годы	51,200 $\pm$ 3,100	49,600 $\pm$ 2,800	0,75
ИМТ, кг / м ²	30,400 $\pm$ 2,500	28,300 $\pm$ 1,700	0,6
Окружность шеи, см	39,200 $\pm$ 3,500	32,600 $\pm$ 2,300	0,035
Окружность талии, см	98,900 $\pm$ 10,500	84,200 $\pm$ 4,700	0,032
Артериальная гипертензия 1-й степени, II стадии, риск 2, n (%)	24 (75)	2 (8)	0,000
ХБП	0	0	–
ХСН	0	0	–
Заболевания ЖКТ, n (%)	10 (31,2)	9 (36)	0,064
Заболевания почек, n (%)	2 (6,25)	1 (4)	0,07
ХОБЛ, n (%)	5 (15,6)	4 (15,3)	0,085
Оценка по опроснику STOP-BANG, баллы	7,000 $\pm$ 2,100	2,400 $\pm$ 1,900	0,02
Шкала Эпфорта, баллы	10,100 $\pm$ 0,890	4,420 $\pm$ 1,140	0,001
Стадия дремоты и «сонных веретен», %	72,400 $\pm$ 17,400	65,200 $\pm$ 20,130	0,065
Медленноволновой сон, %	12,500 $\pm$ 7,200	20,900 $\pm$ 8,420	0,042
Фаза быстрых движений глазных яблок, %	12,400 $\pm$ 9,110	25,850 $\pm$ 21,440	0,004
Средняя сатурация, %	86,700 $\pm$ 3,400	95,700 $\pm$ 2,100	0,000
ИАГ, событий в час	23,400 $\pm$ 2,500	3,300 $\pm$ 1,200	0,001
Общая эффективность сна, %	85,100 $\pm$ 3,300	97,300 $\pm$ 1,700	0,055
Время бодрствования в течение ночного сна после засыпания, мин	9,300 $\pm$ 1,500	12,500 $\pm$ 3,100	0,06
Δ Ct	0,280 $\pm$ 0,030	0,320 $\pm$ 0,020	0,01
ТК, нг / мл:			
• TERT	0,042 $\pm$ 0,015	0,136 $\pm$ 0,024	0,020
• TEP1	0,064 $\pm$ 0,011	0,127 $\pm$ 0,037	0,000

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; ХБП – хроническая болезнь почек; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; STOP-BANG – опросник для быстрой самодиагностики синдрома обструктивного апноэ сна; ИАГ – индекс апноэ / гипопноэ; ТК – теломеразный комплекс; TERT – теломеразная обратная транскриптаза; TEP1 – белок-1, ассоциированный с теломеразой; Δ Ct – относительная длина теломер; $p < 0,05$ – статистически достоверно (t-критерий Стьюдента).

Note: $p < 0.05$ – statistically significant (Student's t-test).

пользовали тест Шапиро–Уилка, применяемый для небольших выборок ($n < 50$). В случае нормального распределения данных применялся параметрический метод (парный критерий Стьюдента – среднее значение $\pm$ стандартное отклонение ($M \pm \sigma$)). Качественные данные сравнивались с помощью критерия χ^2 и указывались в абсолютных значениях и процентных долях. Все различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Согласно условиям применения нормального распределения, корреляция между уровнем сатурации и активностью компонентов ТК рассчитывались по оценке выборочного линейного коэффициента парной корреляции Пирсона. При этом если $r < 0$, то корреляционная связь считалась отрицательной, если $r > 0$ – прямой. Уровень достоверности принимался при $p < 0,05$.

Результаты

Клиническая характеристика и данные обследования пациентов с СОАС в сравнении с контрольной группой представлена в таблице.

По результатам исследований продемонстрирована сопоставимость групп по демографическим показателям, наличию хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта, мочеполовой системы и хронической обструктивной болезни легких. Для клинической картины СОАС характерно значимое преобладание артериальной гипертензии, основным признаком СОАС является увеличение окружности шеи и талии.

По результатам ПСГ объективно подтвердилось наличие эпизодов апноэ с последующей десатурацией

и изменением структуры сна в виде уменьшения фаз медленноволнового сна и быстрых движений глазных яблок. Статистически достоверные различия в функционировании теломер и ТК – TERT и TEP1 – у пациентов 1-й и 2-й групп также доказывает значимая положительная взаимосвязь у пациентов с СОАС между уровнем сатурации крови кислородом, теломер и активностью TEP ($r = 0,386$; $p = 0,043$ и $r = 0,4435$; $p = 0,016$ соответственно), а также между уровнем теломер и активностью TEP1 ($r = 0,586$; $p = 0,001$ соответственно).

Обсуждение

Согласно полученным результатам подтверждена гипотеза о снижении активности теломеразы у пациентов с СОАС по сравнению с таковой у пациентов группы контроля. Подобные результаты получены E.S.Epel et al. (2006), которыми показана зависимость уровня теломеразных компонентов от абдоминального ожирения, дислипидемии, нарушения гликемии натощак [24]. Пациенты 1-й группы отличались от группы контроля наличием этих факторов риска. При СОАС описано сокращение относительной длины теломер и изменение их длины после устранения интермиттирующей гипоксии и восстановления структуры сна [18].

Следует отметить, что динамическое равновесие между укорочением теломер и их удлинением зависит от активности ТК, причем потеря потенциала теломерной защиты обусловлена множеством различных факторов [25–27]. С точки зрения нарушения дыхания во время сна этот факт закономерен с позиции гипоксического паттерна. Повторяющиеся эпизоды тканевой гипоксии во время периодов ночного апноэ, повреждая клетки и ткани организма, вызывают повышение уровня катаболизма и экскреции метаболитов белков, липидов и нуклеиновых кислот с последующим развитием на этом фоне различных метаболических нарушений [28, 29]. Возможно, данные нарушения приводят к дисбалансу между сокращением теломер во время деления клетки и потенциалом теломеразной активности, ускоряя процессы преждевременного старения.

Исследования по оценке влияния гипоксических состояний на процессы старения немногочисленны, а полученные результаты являются достаточно противоречивыми. По данным ряда работ показано, что кратковременное воздействие эпизодов легкой гипоксии может обеспечить защиту определенных органов, тканей или клеток от более тяжелой гипоксии и ишемии [30] и обеспечить экономически эффективную стратегию улучшения метаболической функции [31].

Таким образом, факт снижения длины теломер является предметом активных исследований, и связь с уровнем сатурации подтверждается по данным ряда других исследований. Апноэ во сне оказалось важным предиктором укорочения теломер, независимым от других переменных (пол, возраст, индекс массы тела) и сопутствующих заболеваний (сахарный диабет,

инсульт, инфаркт миокарда) [32]. Однако исследования ТК при апноэ крайне немногочисленны.

Так, P.F.Tempaku et al. приведены данные о взаимосвязи ИАГ со снижением активности теломеразы в крови [33]. В настоящем исследовании показана взаимосвязь компонентов ТК между длиной теломер, уровнем сатурации и представленностью глубоких стадий сна. Соответственно, выявленным фактом достоверного снижения активности теломераз у пациентов с СОАС по сравнению с таковой у здоровых лиц можно объяснить значимое снижение длины теломер; этот факт не противоречит результатам работы [34].

Использование теломерной теории в медицине сна является одним из новых фундаментальных подходов в изучении процессов преждевременного, или патологического старения при нарушениях сна. Однако вывод об активации теломеразы извне является преждевременным. В настоящее время известно, что выраженная активация теломеразы вызывает бесконечный рост раковых клеток. Таким образом, требуется дальнейшее изучение состояния теломерно-теломеразных взаимоотношений у пациентов с СОАС при устранении интермиттирующей гипоксии.

Ограничениями исследования являются:

- небольшая выборка обследуемых, несмотря на репрезентативность выборки и тщательный подбор пациентов контрольной группы по типу «копия-пара»;
- исключение из исследования лиц женского пола;
- отсутствие лонгитудинального наблюдения.

Заключение

Установлен факт снижения активности ТК и длины теломер, доказана положительная взаимосвязь с уровнем сатурации крови кислородом при интермиттирующей ночной гипоксии у пациентов с СОАС.

Литература

- Guilleminault C., Dement W.C. Sleep apnoea syndromes. New York: Alan R. Liss Inc.; 1978. Vol. 11. DOI: 10.1016/0013-4694(79)90271-2.
- Вейн А.М., Елигулашвили Т.С., Полуэктов М.Г. Синдром апноэ во сне и другие расстройства дыхания, связанные со сном: клиника, диагностика, лечение. М.: Эйдос Медиа; 2002.
- Peppard P.E., Young T., Barnett J.H. et al. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am. J. Epidemiol.* 2013; 177 (9): 1006–1014. DOI: 10.1093/aje/kws342.
- Addison-Brown K.J., Letter A.J., Yaggi K. et al. Age differences in the association of obstructive sleep apnea risk with cognition and quality of life. *J. Sleep Res.* 2014; 23 (1): 69–76. DOI: 10.1111/jsr.12086.
- Tessema B., Sack U., König B. et al. Effects of intermittent hypoxia in training regimes and in obstructive sleep apnea on aging biomarkers and age-related diseases: a systematic review. *Front. Aging Neurosci.* 2022; 14: 878278. DOI: 10.3389/fnagi.2022.878278.
- Lou F., Chen X., Jalink M. et al. The opposing effect of hypoxia-inducible factor-2α on expression of telomerase reverse transcriptase. *Mol. Cancer Res.* 2007; 5 (8): 793–800. DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-07-0065.
- Мадаева И.М., Колесникова Л.И., Петрова В.А. и др. Изменения процессов перекисного окисления липидов и системы антиокислительной защиты у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2009; (3): 24–27. Доступно на: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19916322/>

8. Мадаева И.М., Петрова В.А., Колесникова Л.И., Шевырталова О.Н. Синдром обструктивного апноэ / гипопноэ сна и перекисное окисление липидов. *Пульмонология*. 2009; (2): 65–69. DOI: 10.18093/0869-0189-2009-2-65-69.
9. Kolesnikova L.I., Madaeva I.M., Semenova N.V. Antioxidant potential of the blood in men with obstructive sleep breathing disorders. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2013; 154: 731–733. DOI: 10.1007/s10517-013-2041-4.
10. Suram A., Herbig U. The replicometer is broken: telomeres activate cellular senescence in response to genotoxic stresses. *Aging Cell*. 2014; 13 (5): 780–786. DOI: 10.1111/ace.12246.
11. Vaiserman A., Krasnienkov D. Telomere length as a marker of biological age: state-of-the-art, open issues, and future perspectives. *Front. Genet.* 2021; 11: 630186. DOI: 10.3389/fgene.2020.630186.
12. Greider C.W., Blackburn E.H. Identification of a specific telomere terminal transferase activity in Tetrahymena extracts. *Cell*. 1985; 43 (2, Pt 1): 405–413. DOI: 10.1016/0092-8674(85)90170-9.
13. Oeseburg H., de Boer R.A., van Gilst W.H., van der Harst P. Telomere biology in healthy aging and disease. *Pflugers Arch.* 2010; 459 (2): 259–268. DOI: 10.1007/s00424-009-0728-1.
14. Смекалова Е.М., Зверева М.Э., Громенко Е.В. и др. Биосинтез и созревание теломеразной РНК: обзор. *Биохимия*. 2012; 77 (10): 1350–1361. Доступно на: <https://biochemistrymoscow.com/ru/archive/2012/77-10-1350/>
15. Fathi E., Charoudeh H.N., Sanaat Z., Farahzadi R. Telomere shortening as a hallmark of stem cell senescence. *Stem Cell Investig.* 2019; 6: 7. DOI: 10.21037/sci.2019.02.04.
16. Martynowicz H., Kornafel-Flak O., Urbanik D. et al. Coexistence of obstructive sleep apnea and telomerase activity, concentration of selected adipose tissue hormones and vascular endothelial function in patients with arterial hypertension. *Respir. Med.* 2019; 153: 20–25. DOI: 10.1016/j.rmed.2019.05.009.
17. Podlevsky J.D., Chen J.J. It all comes together at the ends: telomerase structure, function, and biogenesis. *Mutat. Res.* 2012; 730 (1-2): 3–11. DOI: 10.1016/j.mrfmmm.2011.11.002.
18. Мадаева И.М., Курашова Н.А., Ухинов Э.Б. и др. Изменение относительной длины теломер у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна на фоне СИПАП-терапии: пилотное исследование. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2022; 122 (5-2): 52–57. DOI: 10.17116/jnevro.202212205252.
19. Chung F., Yang Y., Brown R., Liao P. Alternative scoring models of STOP-bang questionnaire improve specificity to detect undiagnosed obstructive sleep apnea. *J. Clin. Sleep Med.* 2014; 10 (9): 951–958. DOI: 10.5664/jcsm.4022.
20. Chung F., Abdullah H.R., Liao P. STOP-bang questionnaire: a practical approach to screen for obstructive sleep apnea. *Chest*. 2016; 149 (3): 631–638. DOI: 10.1378/chest.15-0903.
21. Uehli K., Mehta A.J., Miedinger D. et al. Sleep problems and work injuries: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med. Rev.* 2014; 18 (1): 61–73. DOI: 10.1016/j.smrv.2013.01.004.
22. Phillips B. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease. *Sleep Med. Rev.* 2005; 9 (2): 131–140. DOI: 10.1016/j.smrv.2004.09.007.
23. Cawthon R.M. Telomere length measurement by a novel monochrome multiplex quantitative PCR method. *Nucleic. Acids Res.* 2009; 37 (3): e21. DOI: 10.1093/nar/gkn1027.
24. Epel E.S., Lin J., Wilhelm F.H. et al. Cell aging in relation to stress arousal and cardiovascular disease risk factors. *Psychoneuroendocrinology*. 2006; 31 (3): 277–287. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2005.08.011.
25. Jafri M.A., Ansari S.A., Alqahtani M.H., Shay J.W. Roles of telomeres and telomerase in cancer, and advances in telomerase-targeted therapies. *Genome Med.* 2016; 8 (1): 69. DOI: 10.1186/s13073-016-0324.
26. Flores I., Cayuela M. L., Blasco M. A. Effects of telomerase and telomere length on epidermal stem cell behavior. *Science*. 2005; 309 (5738): 1253–1256. DOI: 10.1126/science.1115025.
27. Schmidt J.C., Cech T.R. Human telomerase: biogenesis, trafficking, recruitment, and activation. *Genes Dev.* 2015; 29 (11): 1095–1105. DOI: 10.1101/gad.263863.115.
28. Corey D.R. Telomeres and telomerase: from discovery to clinical trials. *Chem. Biol.* 2009; 16 (12): 1219–1223. DOI: 10.1016/j.chembiol.2009.12.001.
29. Bozic J., Galic T., Supe-Domic D. et al. Morning cortisol levels and glucose metabolism parameters in moderate and severe obstructive sleep apnea patients. *Endocrine*. 2016; 53 (3): 730–739. DOI: 10.1007/s12020-016-0925-6.
30. Debevec T., Pialoux V., Saugy J. et al. Prooxidant/antioxidant balance in hypoxia: a cross-over study on normobaric vs. hypobaric “live high-train low”. *PLoS One*. 2015; 10 (9): e0137957. DOI: 10.1371/journal.pone.0137957.
31. Mackenzie R.W.A., Watt P.A. Molecular and whole body insight of the mechanisms surrounding glucose disposal and insulin resistance with hypoxic treatment in skeletal muscle. *J. Diabetes Res.* 2016; 2016: 6934937. DOI: 10.1155/2016/6934937.
32. Vilovic M., Dogas Z., Ticinovic Kurir T. et al. Bone metabolism parameters and inactive matrix Gla protein in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep*. 2020; 43 (3): zsz243. DOI: 10.1093/sleep/zsz243.
33. Tempaku P.F., Mazzotti D.R., Hirotsu C. et al. The effect of the severity of obstructive sleep apnea syndrome on telomere length. *Oncotarget*. 2016; 7 (43): 69216–69224. DOI: 10.18632/oncotarget.12293.
34. Muller M., Rabelink T.J. Telomere shortening: a diagnostic tool and therapeutic target for cardiovascular disease? *Eur. Heart J.* 2014; 35 (46): 3245–3247. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu252.

Поступила: 17.10.22
Принята к печати: 17.12.22

References

1. Guilleminault C., Demen W.C. Sleep apnoea syndromes. New York: Alan R. Liss Inc.; 1978. Vol. 11. DOI: 10.1016/0013-4694(79)90271-2.
2. Veyn A.M., Eligulashvili T.S., Poluektov M.G. [Sleep apnoea syndromes: clinica, diagnosis, treatment]. Moscow: Eydos Media, 2002 (in Russian).
3. Peppard P.E., Young T., Barnet J.H. et al. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am. J. Epidemiol.* 2013; 177 (9): 1006–1014. DOI: 10.1093/aje/kws342.
4. Addison-Brown K.J., Letter A.J., Yaggi K. et al. Age differences in the association of obstructive sleep apnea risk with cognition and quality of life. *J. Sleep Res.* 2014; 23 (1): 69–76. DOI: 10.1111/jsr.12086.
5. Tessema B., Sack U., König B. et al. Effects of intermittent hypoxia in training regimes and in obstructive sleep apnea on aging biomarkers and age-related diseases: a systematic review. *Front. Aging Neurosci.* 2022; 14: 878278. DOI: 10.3389/fnagi.2022.878278.
6. Lou F., Chen X., Jalink M. et al. The opposing effect of hypoxia-inducible factor-2α on expression of telomerase reverse transcriptase. *Mol. Cancer Res.* 2007; 5 (8): 793–800. DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-07-0065.
7. Madaeva I.M., Kolesnikova L.I., Petrova V.A. et al. [Changes in lipid peroxidation processes and antioxidant protection systems in patients with obstructive sleep apnea syndrome]. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya*. 2009; (3): 24–27. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19916322/> (in Russian).
8. Madaeva I.M., Petrova V.A., Kolesnikova L.I., Shevyrtalova O.N. [Obstructive sleepapnea/hypopnea syndrome and lipid peroxidation]. *Pul'monologiya*. 2009; (2): 65–69. DOI: 10.18093/0869-0189-2009-2-65-69 (in Russian).
9. Kolesnikova L.I., Madaeva I.M., Semenova N.V. Antioxidant potential of the blood in men with obstructive sleep breathing disorders. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2013; 154: 731–733. DOI: 10.1007/s10517-013-2041-4.
10. Suram A., Herbig U. The replicometer is broken: telomeres activate cellular senescence in response to genotoxic stresses. *Aging Cell*. 2014; 13 (5): 780–786. DOI: 10.1111/ace.12246.
11. Vaiserman A., Krasnienkov D. Telomere length as a marker of biological age: state-of-the-art, open issues, and future perspectives. *Front. Genet.* 2021; 11: 630186. DOI: 10.3389/fgene.2020.630186.
12. Greider C.W., Blackburn E.H. Identification of a specific telomere terminal transferase activity in Tetrahymena extracts. *Cell*. 1985; 43 (2, Pt 1): 405–413. DOI: 10.1016/0092-8674(85)90170-9.
13. Oeseburg H., de Boer R.A., van Gilst W.H., van der Harst P. Telomere biology in healthy aging and disease. *Pflugers Arch.* 2010; 459 (2): 259–268. DOI: 10.1007/s00424-009-0728-1.
14. Смекалова Е.М., Зверева М.Е., Громенко Е.В. et al. [Biosynthesis and maturation of telomerase RNA: review]. *Biochemistry*. 2012; 77 (10): 1350–1361. Available at: <https://biochemistrymoscow.com/ru/archive/2012/77-10-1350/> (in Russian).

15. Fathi E., Charoudeh H.N., Sanaat Z., Farahzadi R. Telomere shortening as a hallmark of stem cell senescence. *Stem Cell Investig.* 2019; 6: 7. DOI: 10.21037/sci.2019.02.04.
16. Martynowicz H., Kornafel-Flak O., Urbanik D. et al. Coexistence of obstructive sleep apnea and telomerase activity, concentration of selected adipose tissue hormones and vascular endothelial function in patients with arterial hypertension. *Respir. Med.* 2019; 153: 20–25. DOI: 10.1016/j.rmed.2019.05.009.
17. Podlevsky J.D., Chen J.J. It all comes together at the ends: telomerase structure, function, and biogenesis. *Mutat. Res.* 2012; 730 (1-2): 3–11. DOI: 10.1016/j.mrfmmm.2011.11.002.
18. Madaeva I.M., Kurashova N.A., Ukhinov E.B. et al. [Changes in the telomeres length in patients with obstructive sleep apnea after continuous positive airway pressure therapy: a pilot study]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S.Korsakova.* 2022; 122 (5-2): 52–57. DOI: 10.17116/jnevro.202212205252 (in Russian).
19. Chung F., Yang Y., Brown R., Liao P. Alternative scoring models of STOP-bang questionnaire improve specificity to detect undiagnosed obstructive sleep apnea. *J. Clin. Sleep Med.* 2014; 10 (9): 951–958. DOI: 10.5664/jcsm.4022.
20. Chung F., Abdullah H.R., Liao P. STOP-bang questionnaire: a practical approach to screen for obstructive sleep apnea. *Chest.* 2016; 149 (3): 631–638. DOI: 10.1378/chest.15-0903.
21. Uehli K., Mehta A.J., Miedinger D. et al. Sleep problems and work injuries: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med. Rev.* 2014; 18 (1): 61–73. DOI: 10.1016/j.smrv.2013.01.004.
22. Phillips B. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease. *Sleep Med. Rev.* 2005; 9 (2): 131–140. DOI: 10.1016/j.smrv.2004.09.007.
23. Cawthon R.M. Telomere length measurement by a novel monochrome multiplex quantitative PCR method. *Nucleic. Acids Res.* 2009; 37 (3): e21. DOI: 10.1093/nar/gkn1027.
24. Epel E.S., Lin J., Wilhelm F.H. et al. Cell aging in relation to stress arousal and cardiovascular disease risk factors. *Psychoneuroendocrinology.* 2006; 31 (3): 277–287. DOI: 10.1016/j.psypneuen.2005.08.011.
25. Jafri M.A., Ansari S.A., Alqahtani M.H., Shay J.W. Roles of telomeres and telomerase in cancer, and advances in telomerase-targeted therapies. *Genome Med.* 2016; 8 (1): 69. DOI: 10.1186/s13073-016-0324.
26. Flores I., Cayuela M. L., Blasco M. A. Effects of telomerase and telomere length on epidermal stem cell behavior. *Science.* 2005; 309 (5738): 1253–1256. DOI: 10.1126/science.1115025.
27. Schmidt J.C., Cech T.R. Human telomerase: biogenesis, trafficking, recruitment, and activation. *Genes Dev.* 2015; 29 (11): 1095–1105. DOI: 10.1101/gad.263863.115.
28. Corey D.R. Telomeres and telomerase: from discovery to clinical trials. *Chem. Biol.* 2009; 16 (12): 1219–1223. DOI: 10.1016/j.chembiol.2009.12.001.
29. Bozic J., Galic T., Supe-Domic D. et al. Morning cortisol levels and glucose metabolism parameters in moderate and severe obstructive sleep apnea patients. *Endocrine.* 2016; 53 (3): 730–739. DOI: 10.1007/s12020-016-0925-6.
30. Debevec T., Pialoux V., Saugy J. et al. Prooxidant/antioxidant balance in hypoxia: a cross-over study on normobaric vs. hypobaric “live high-train low”. *PLoS One.* 2015; 10 (9): e0137957. DOI: 10.1371/journal.pone.0137957.
31. Mackenzie R.W.A., Watt P.A. Molecular and whole body insight of the mechanisms surrounding glucose disposal and insulin resistance with hypoxic treatment in skeletal muscle. *J. Diabetes Res.* 2016; 2016: 6934937. DOI: 10.1155/2016/6934937.
32. Vilovic M., Dogas Z., Ticinovic Kurir T. et al. Bone metabolism parameters and inactive matrix Gla protein in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep.* 2020; 43 (3): zsz243. DOI: 10.1093/sleep/zsz243.
33. Tempaku P.F., Mazzotti D.R., Hirotsu C. et al. The effect of the severity of obstructive sleep apnea syndrome on telomere length. *Oncotarget.* 2016; 7 (43): 69216–69224. DOI: 10.18632/oncotarget.12293.
34. Muller M., Rabelink T.J. Telomere shortening: a diagnostic tool and therapeutic target for cardiovascular disease? *Eur. Heart J.* 2014; 35 (46): 3245–3247. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu252.

Received: October 17, 2022

Accepted for publication: December 17, 2022

Информация об авторах / Authors Information

Мадаева Ирина Михайловна — д. м. н., врач-сомнолог, главный научный сотрудник, заведующая лабораторией сомнологии и нейрофизиологии, руководитель Иркутского сомнологического центра Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; тел.: (395) 220-76-36; e-mail: nightchild@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3423-7260>)

Irina M. Madaeva, Doctor of Medicine, Somnologist, Chief Researcher, Head of Somnology and Neurophysiology Laboratory, Head of Irkutsk Somnological Center, Federal State Public Scientific Institution “Scientific Centre of Family Health and Human Reproduction Problems”; tel.: (395) 220-76-36; e-mail: nightchild@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3423-7260>)

Курашова Надежда Александровна — д. б. н., ведущий научный сотрудник лаборатории патофизиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; тел.: (395) 220-76-36; e-mail: nakurashova@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8591-8619>)

Nadezhda A. Kurashova, Doctor of Biology, Leading Researcher, Laboratory of Pathophysiology, Federal State Public Scientific Institution “Scientific Centre of Family Health and Human Reproduction Problems”; tel.: (395) 220-76-36; e-mail: nakurashova@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8591-8619>)

Бердина Ольга Николаевна — к. м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории сомнологии и нейрофизиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; тел.: (395) 220-76-36; e-mail: goodnight_84@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0930-6543>)

Olga N. Berdina, Candidate of Medicine, Leading Researcher, Laboratory of Somnology and Neurophysiology, Federal State Public Scientific Institution “Scientific Centre of Family Health and Human Reproduction Problems”; tel.: (395) 220-76-36; e-mail: goodnight_84@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0930-6543>)

Титова Елизавета Владимировна — технолог Сомнологического центра Федерального государственного бюджетного научного учреждения «На-

учный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; тел.: (395) 220-76-36; e-mail: tev01.99@mail.ru

Elizabet V. Titova, Technologists, Somnological Centre, Federal State Public Scientific Institution “Scientific Centre of Family Health and Human Reproduction Problems”; tel.: (395) 220-76-36; e-mail: tev01.99@mail.ru

Семенова Наталья Викторовна — д. б. н., ведущий научный сотрудник лаборатории патофизиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; тел.: (395) 220-76-36; e-mail: natkor_84@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6512-1335>)

Natalya V. Semenova, Doctor of Biology, Leading Researcher, Laboratory of Pathophysiology, Federal State Public Scientific Institution “Scientific Centre of Family Health and Human Reproduction Problems”; tel.: (395) 220-76-36; e-mail: natkor_84@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6512-1335>)

Колесников Сергей Иванович — д. м. н., профессор, академик Российской академии наук, главный научный сотрудник Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; тел.: (395) 220-76-36; e-mail: sikolesnikov2012@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2124-6328>)

Sergey I. Kolesnikov, Doctor of Medicine, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Chief Researcher, Federal State Public Scientific Institution “Scientific Centre of Family Health and Human Reproduction Problems”; tel.: (395) 220-76-36; e-mail: sikolesnikov2012@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2124-6328>)

Колесникова Любовь Ильинична — д. м. н., профессор, академик Российской академии наук, научный руководитель Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; тел.: (395) 220-76-36; e-mail: kolesnikova2012@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3354-2992>)

Lyubov I. Kolesnikova, Doctor of Medicine, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Scientific Director, Federal State Public Scientific Institution “Scientific Centre of Family Health and Human Reproduction Problems”; tel.: (395) 220-76-36; e-mail: kolesnikova2012@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3354-2992>)

Участие авторов

Мадаева И.М. — методология исследования, организация диагностических и лечебных мероприятий, разработка дизайна, гипотезы и написание статьи

Курашова Н.А. — сбор и обработка полученной информации, ведение базы данных, пробоподготовка, проведение статистического анализа

Бердина О.Н. — ведение пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна, проведение полисомнографических исследований и контроль над терапией в режиме искусственной вентиляции легких с созданием постоянного положительного давления

Семенова Н.В. — анализ и интерпретация полученной информации, редактирование

Титова Е.В. — проведение полисомнографических исследований

Колесников С.И. — редактирование статьи

Колесникова Л.И. — окончательное утверждение рукописи

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

Authors Contribution

Madaeva I.M. — research methodology, organization of diagnostic and therapeutic procedures, design development, hypotheses and article writing

Kurashova N.A. — collection and processing of the received information, database maintenance, sample preparation, statistical analysis

Berdina O.N. — managing patients with OSAS, conducting polysomnographic studies and monitoring CPAP therapy

Semenova N.V. — analysis and interpretation of the received information, editing

Titova E.V. — conducting polysomnographic studies

Kolesnikov S.I. — article editing

Kolesnikova L.I. — final approval of the manuscript

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



Евгений Владиславович Гембицкий (1919–1998) — член-корреспондент АМН СССР, доктор медицинских наук, профессор, генерал-лейтенант медицинской службы, главный терапевт Министерства обороны СССР (1977–1988), начальник кафедры военно-полевой терапии Военно-медицинской академии имени С.М.Кирова (1968–1977), начальник кафедры терапии военно-медицинского факультета при ЦОЛИУВ (ныне ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России) (1981–1988).

Евгений Владиславович Гембицкий — врач широкого профиля, интернист, много лет руководивший кафедрой военно-полевой терапии Военно-медицинской академии имени С.М.Кирова (ВМА им. С.М.Кирова). Занимался проблемами обновления и совершенствования военно-медицинской службы и терапевтического звена медицинской службы в условиях мирного и военного времени.

Существует мнение, что хороший организатор, клиницист и ученый, увлеченный наукой, обладают разными деловыми и характерологическими качествами. В личности Е.В.Гембицкого органически сочетались и те, и другие. Он совмещал научно-

педагогическую работу с организационной, изучал различные аспекты лучевой болезни, радиационных поражений, отравлений сильнодействующими веществами, владел вопросами кардиологии, пульмонологии, гастроэнтерологии; не будучи «профессиональным однолюбом», занимался многими направлениями медицины.

Е.В.Гембицкий родился в Астрахани. Отец — врач-инфекционист, известный организатор системы борьбы с инфекционными болезнями в Поволжье, мама — педагог, преподаватель старших классов. По окончании школы поступил в Астраханский медицинский институт, в 1939 г. перевелся в Куйбышевскую военно-медицинскую академию (ВМА), с этого времени профессиональная деятельность Евгения Владиславовича была связана с военной медициной. Однако учеба в академии была прервана Великой Отечественной войной.

В сентябре 1941 г. по окончании VI курса Куйбышевской ВМА Е.В.Гембицкий направлен в действующую армию в звании зауряд-врача. Принимал участие в битве под Москвой. В качестве командира санитарной роты и старшего врача стрелкового полка, командира госпитального взвода медсанбата участвовал в обороне Ленинграда, воевал на Западном, Калининском, Волховском и 2-м Прибалтийском фронтах. В 1944 г. Е.В.Гембицкий был направлен в Ленинград, в ВМА им. С.М.Кирова для завершения образования. В 1946–1948 гг. Е.В.Гембицкий работал ординатором госпиталя Приморского военного округа (Уссурийск), в 1948 г. зачислен в адъюнктуру при кафедре госпитальной терапии ВМА им. С.М.Кирова. В это же время начинается совместная работа, а затем долгое научное сотрудничество с профессором Н.С.Молчановым, в то время начальником кафедры госпитальной терапии ВМА им. С.М.Кирова. В 1952 г. под руководством Н.С.Молчанова Евгений Владиславович успешно защитил кандидатскую диссертацию на тему «Состояние гемодинамики при первичной гипотонии». По окончании адъюнктуры преподавал на кафедре.

Окончание см. на 3-й странице обложки

Спирометрия: методическое руководство по проведению исследования и интерпретации результатов

Межрегиональная общественная организация «Российское респираторное общество»

Общероссийская общественная организация «Российская ассоциация специалистов функциональной диагностики»

Общероссийская общественная организация «Российское научно-медицинское общество терапевтов»

*М.Ю.Каменева¹, А.В.Черняк^{2,3}, З.Р.Айсанов⁴ ✉, С.Н.Авдеев^{2,5}, С.Л.Бабак⁶, А.С.Белевский⁴,
Н.Ф.Берестень^{7,8}, Е.Н.Калманова³, А.Г.Малявин⁶, Ю.М.Перельман⁹, А.Г.Приходько⁹,
П.В.Стручков^{10,11}, С.Ю.Чикина⁵, М.И.Чушкин¹²*

- ¹ 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
- ² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России: 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, 28
- ³ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени Д.Д.Плетнева Департамента здравоохранения города Москвы»: 105077, Россия, Москва, ул. 11-я Парковая, 32
- ⁴ 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
- ⁵ 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
- ⁶ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И.Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1
- ⁷ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, 2 / 1, стр. 1
- ⁸ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф.Владимирского»: 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, 61 / 2, корп. 1
- ⁹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»: 675000, Россия, Амурская область, Благовещенск, ул. Калинина, 22
- ¹⁰ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства»: 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, 28
- ¹¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Клиническая больница № 85» Федерального медико-биологического агентства России: 115522, Россия, Москва, ул. Москворечье, 16, стр. 9
- ¹² Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»: 107564, Россия, Москва, Яузская аллея, 2

Резюме

Спирометрия является наиболее распространенным методом исследования вентиляционной функции системы дыхания. Данный метод широко применяется для получения объективной информации, используемой при диагностике заболеваний органов дыхания и мониторинге состояния функции респираторной системы. Российским респираторным обществом (РРО) (2014) утверждены технические стандарты проведения спирометрии, а усовершенствование измерительных приборов обусловили необходимость обновления технических стандартов и стандартизации алгоритма интерпретации результатов. **Методы.** Данный документ по спирометрии разработан группой экспертов РРО и Российской ассоциации специалистов функциональной диагностики. Все эксперты обладают опытом проведения спирометрии в соответствии с критериями качества, анализа результатов исследования и разработки национальных стандартов. **Результаты.** В технические стандарты спирометрии (2014) были внесены изменения, включая добавление критериев качества измерения и оценки качества исследования. При необходимости приводились доказательства в поддержку изменений. При разработке этих рекомендаций использованы опыт и знания членов экспертной группы. **Заключение.** Представлены стандарты проведения спирометрии, бронходилатационного теста и алгоритм интерпретации результатов, которые должны способствовать повышению качества измерений и единообразию при интерпретации данных.

Ключевые слова: спирометрия, спирометр, функция системы дыхания, технические стандарты, интерпретация результатов.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Спонсорская поддержка отсутствовала.

© Каменева М.Ю. и соавт., 2023

Для цитирования: Каменева М.Ю., Черняк А.В., Айсанов З.Р., Авдеев С.Н., Бабак С.Л., Белевский А.С., Берестень Н.Ф., Калманова Е.Н., Малавин А.Г., Перельман Ю.М., Приходько А.Г., Стручков П.В., Чикина С.Ю., Чушкин М.И. Спирометрия: методическое руководство по проведению исследования и интерпретации результатов. *Пульмонология*. 2023; 33 (3): 307–340. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-3-307-340

Spirometry: national guidelines for the testing and interpretation of results

Interregional Public Organization “Russian Respiratory Society”

All-Russian Public Organization “Russian Association of Specialists in Functional Diagnostics”

All-Russian Public Organization “Russian Scientific Medical Society of Therapists”

Marina Yu. Kameneva¹, Alexander V. Cherniak^{2,3}, Zayrbek R. Aisanov⁴ ✉, Sergey N. Avdeev^{2,5}, Sergey L. Babak⁶, Andrey S. Belevskiy⁴, Natalya F. Beresten^{7,8}, Elena N. Kalmanova³, Andrey G. Malyavin⁶, Juliy M. Perelman⁹, Anna G. Prikhodko⁹, Petr V. Struchkov^{10,11}, Svetlana Yu. Chikina⁵, Mikhail I. Chushkin¹²

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Academician I.P.Pavlov First St. Petersburg State Medical University” of the Ministry of Healthcare of Russian Federation: ul. L'va Tolstogo 6 – 8, Saint-Petersburg, 197022, Russia

² Federal State Budgetary Institution “Pulmonology Scientific Research Institute” under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation: Orekhovyy bul'var 28, Moscow, 115682, Russia

³ State Budgetary Health Care Institution of the City of Moscow “City Clinical Hospital named after D.D.Pletnev of Moscow Department of Health”: ul. Odinnadtsataya Parkovaya 32, Moscow, 105077, Russia

⁴ Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «N.I.Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Ostrovityanova 1, Moscow, 117997, Russia

⁵ Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University): ul. Trubetskaya 8, build. 2, Moscow, 119991, Russia

⁶ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “A.I.Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation: ul. Delegatskaya 20/1, Moscow, 127473, Russia

⁷ Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education “Russian Medical Academy of Continuous Professional Education”, Ministry of Health of Russia: ul. Barrikadnaya 2/1, Moscow, 123995, Russia

⁸ State Budgetary Health Institution of the Moscow Region “Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F.Vladimirsky”: ul. Shchepkina 61/2, Moscow, 129110, Russia

⁹ Federal State Budgetary Scientific Institution “Far Eastern Scientific Center for Physiology and Pathology of Respiration”: ul. Kalinina 22, Blagoveshchensk, 675000, Russia

¹⁰ Federal State Budgetary Institution “Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia”: Orekhovyy bul'var 28, Moscow, 115682, Russia

¹¹ Federal State Budgetary Institution of Health Care “Clinical Hospital No.85”, Federal Medical and Biological Agency of Russia: ul. Moskvorech'e 16, build. 9, Moscow, 115522, Russia

¹² Federal State Budgetary Scientific Institution “Central Research Institute of Tuberculosis”: Yauzskaya alleya 2, Moscow, 107564, Russia

Abstract

Spirometry is the most common method to assess respiratory function. It is widely used to obtain objective information for the diagnosis of respiratory diseases and monitoring the functional state of the respiratory system. In 2014, the Russian Respiratory Society approved the technical standards for performing spirometry. Improvements in measuring devices have necessitated updating technical standards and standardizing the result interpretation algorithm. **Methods.** This document on spirometry was prepared by a joint group of experts from the Russian Respiratory Society and the Russian Association of Specialists in Functional Diagnostics, who have experience in performing spirometry in accordance with quality criteria, analyzing the results of the study, and developing national standards. **Results.** The 2014 Spirometry Technical Standards were revised, including the addition of quality criteria for measurements and test quality assessment. Where necessary, evidence was provided to support the change. The experience and knowledge of the expert group members were used to develop these recommendations. **Conclusion.** Standards for spirometry and bronchodilator test and the result interpretation algorithm are presented to improve the measurement quality and consistency of data interpretation.

Key words: spirometry; function of the respiratory system; technical standards, interpretation of results.

Conflict of interests. The authors report that there is no conflict of interest.

Funding. The study was not sponsored.

© Kameneva M.Yu. et al., 2023

For citation: Kameneva M.Yu., Cherniak A.V., Aisanov Z.R., Avdeev S.N., Babak S.L., Belevskiy A.S., Beresten N.F., Kalmanova E.N., Malyavin A.G., Perelman Ju.M., Prikhodko A.G., Struchkov P.V., Chikina S.Yu., Chushkin M.I. Spirometry: national guidelines for the testing and interpretation of results. *Pul'monologiya*. 2023; 33 (3): 307–340 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-3-307-340

Термины и определения

Бронходилатационный тест (БДТ) — последовательное проведение спирометрии до и после ингаляции бронхорасширяющего препарата с целью оценки реакции дыхательных путей на его воздействие. Позволяет выявить обратимый компонент обструкции бронхов.

Бронходилатационный ответ (БДО) — реакция дыхательных путей в ответ на ингаляцию бронхорасширяющего препарата, измеряемая на пике его действия.

Бронходилататор или **бронхолитический препарат** — лекарственный препарат, вызывающий бронходилатацию.

Вентиляционная функция легких — способность органов дыхания обеспечивать воздухообмен в легких путем вентиляции.

Воспроизводимость (reproducibility) — степень близости друг к другу результатов измерений одной и той же величины, выполненных повторно у одного и того же человека в изменившихся условиях, таких как метод исследования, оператор, инструмент, место выполнения, условия выполнения, время выполнения.

Должная (или референсная) величина — установленная статистически норма показателя для человека данного пола, возраста, роста и популяции.

Допустимость (usability) — признание клинической ценности попытки, не соответствующей всем критериям качественного измерения при проведении спирометрии.

Дыхательный маневр — дыхательное движение с определенными характеристиками, например, маневр форсированного выдоха.

Дыхательный объем — объем воздуха, вдыхаемый или выдыхаемый при каждом дыхательном цикле при спокойном дыхании.

Жизненная емкость легких (ЖЕЛ) — максимальный объем воздуха, который можно вдохнуть после максимального выдоха или, наоборот, выдохнуть после максимального вдоха. Включает в себя дыхательный объем, резервный объем вдоха ($PO_{вд.}$), резервный объем выдоха ($PO_{выд.}$).

Емкость вдоха ($E_{вд.}$) — сумма $PO_{вд.}$ и дыхательного объема.

Калибровка спирометра — процедура, используемая для подтверждения того, что спирометр находится в пределах погрешности измерения, например, $\pm 3\%$ от истинного значения.

Максимальная объемная скорость вдоха ($МОС_{вд.}$) — объемная скорость воздушного потока в момент вдоха 25, 50 или 75 % форсированной ЖЕЛ (ФЖЕЛ).

Максимальная объемная скорость выдоха ($МОС$) — объемная скорость воздушного потока в момент выдоха 25, 50 или 75 % ФЖЕЛ.

Обструктивный тип нарушений вентиляционной функции легких — вид нарушения вентиляционной функции легких, возникающий вследствие сужения дыхательных путей и повышения их сопротивления движению воздуха.

Объем форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) — объем воздуха, выдыхаемого за 1-ю секунду от начала выполнения маневра ФЖЕЛ.

Объем форсированного выдоха за t секунд ($ОФВ_t$) — объем воздуха, выдыхаемого за t секунд от начала выполнения маневра ФЖЕЛ. Рассчитывается от нуля времени, определяемого путем обратной экстраполяции.

Общая емкость легких (ОЕЛ) — объем воздуха, который содержится в легких после максимально глубокого вдоха.

Остаточный объем легких (ООЛ) — объем воздуха, который остается в легких после максимально глубокого выдоха.

Оператор — специалист с высшим или средним специальным медицинским образованием, проводящий исследование.

Паттерн дыхания — совокупность временных и объемных характеристик дыхательного цикла.

Пиковая объемная скорость выдоха (ПОС) — максимальная скорость воздушного потока при форсированном выдохе.

Повторяемость (repeatability) — степень близости друг к другу результатов измерений одной и той же величины, выполненных повторно у одного и того же человека через короткое время в одинаковых условиях — одним и тем же методом, одним и тем же инструментом, в одном и том же месте, в одних и тех же условиях, одними и теми же средствами и с одинаковой тщательностью.

Приемлемость (acceptability) — соответствие попытки дыхательного маневра во время проведения спирометрии всем критериям качественного измерения.

Резервный объем вдоха ($PO_{вд.}$) — объем воздуха, который можно дополнительно вдохнуть от уровня спокойного вдоха до уровня максимально глубокого вдоха.

Резервный объем выдоха ($PO_{выд.}$) — объем воздуха, который можно дополнительно выдохнуть после спокойного выдоха до уровня максимально глубокого выдоха.

Рестриктивный тип нарушений вентиляционной функции легких — вид нарушения вентиляционной функции легких, возникающего вследствие уменьшения объема легких.

Смешанный тип нарушений вентиляционной функции легких — вид нарушения вентиляционной функции легких, объединяющего в себе признаки обструктивного и рестриктивного типов нарушений вентиляционной функции легких, часто с превалированием одного из них.

Спирометрия (спирография) — неинвазивный метод измерения воздушных потоков и объемов при выполнении спокойных и форсированных дыхательных маневров.

Средняя объемная скорость (СОС) при выдохе от 25 до 75 % форсированной жизненной емкости легких ($СОС_{25-75}$) — средняя объемная скорость воздушного потока при форсированном выдохе 25–75 % ФЖЕЛ.

Условия ATPS (Atmospheric (ambient) condition for Temperature and barometric Pressure, Saturated) — соответствуют условиям, при которых происходит измерение воздушных потоков (температура, атмосферное давление, насыщение водяным паром воздуха в месте, где проводится исследование).

Условия BTPS (Body condition for Temperature and barometric Pressure, Saturated) — соответствуют услови-

ям, при которых газ находится в легких человека (температура тела (37 °C), атмосферное давление и полное насыщение воздуха водяным паром).

Форсированный выдох — выдох, осуществляемый с максимально возможным усилием.

Форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) — максимальный объем воздуха, форсированно выдыхаемый после полного вдоха.

Функциональная остаточная емкость (ФОЕ) — объем воздуха, который остается в легких после обычного выдоха.

z-оценка — мера отклонения показателя от нормы; определяется числом стандартных отклонений между измеренной величиной показателя и его должным значением.

Определение спирометрии

Спирометрия представляет собой неинвазивный метод измерения воздушных потоков и объемов при выполнении спокойных и форсированных дыхательных маневров. В зависимости от конструктивных особенностей оборудования первично измеряемыми параметрами могут быть либо объем, либо поток (объемная скорость).

Показания к проведению спирометрии

Диагностика:

- диагностика наличия, степени выраженности и обратимости нарушений вентилиционной функции легких при заболеваниях органов дыхания, других органов и систем;
- уточнение причин респираторных жалоб больного, клинических симптомов либо отклонений в лабораторных показателях;
- скрининг популяций людей с высоким риском заболеваний органов дыхания;
- предоперационная оценка риска;
- оценка прогноза заболевания;
- оценка функционального состояния перед участием пациента в программах с физическими нагрузками высокой интенсивности, дыхательными нагрузками (пребывание в условиях высокогорья, задержка дыхания и др.).

Наблюдение:

- оценка эффективности лечебных мероприятий;
- мониторинг течения заболевания;
- наблюдение популяций людей, подвергающихся воздействию неблагоприятных факторов, в т. ч. связанных с их профессиональной деятельностью;
- мониторинг побочных эффектов лекарств с известной способностью оказывать влияние на функциональное состояние или вызывать повреждение органов дыхания.

Экспертная оценка:

- обследование больного перед началом реабилитации;
- оценка рисков при страховании здоровья и жизни;
- экспертиза трудоспособности;

- экспертная оценка состояния здоровья по другим юридическим поводам.

Общественное здоровье:

- эпидемиологические исследования;
- разработка систем должных величин;
- клинические исследования.

Противопоказания к проведению спирометрии

Абсолютными противопоказаниями для проведения спирометрии следует считать любые острые состояния, при которых выполнение форсированных дыхательных маневров чревато угрозой для жизни больного. При назначении исследования важно оценить возможность пациента адекватно выполнить все требуемые дыхательные маневры. Если полноценный контакт с пациентом невозможен (когнитивные нарушения, языковой барьер, дети младшего возраста, пожилые пациенты и др.), то качественно выполнить спирометрию не удастся. Ограничением для проведения исследования может быть наличие травм и заболеваний челюстно-лицевого аппарата, не позволяющих пациенту герметично подсоединиться к загубнику или специальной маске. При наличии трахеостомы спирометрию выполнить можно, если существует возможность герметизации трубки на время исследования.

Относительные противопоказания к проведению спирометрии связаны с необходимостью выполнения форсированных дыхательных маневров. Значительное изменение внутригрудного, внутрибрюшного и интракраниального давления при дыхании с максимальным усилием может влиять на органы грудной клетки и брюшной полости, венозный возврат и системное артериальное давление, поэтому спирометрию следует выполнять с осторожностью в следующих случаях:

- первая неделя после развития инфаркта миокарда;
- снижение или значительное повышение системного артериального давления;
- выраженные нарушения сердечного ритма;
- декомпенсированная сердечная недостаточность;
- неконтролируемая легочная гипертензия;
- острая правожелудочковая недостаточность;
- клинически нестабильные формы легочной тромбоэмболии;
- наличие в анамнезе синкопальных состояний, внезапно возникающих судорожных приступов, связанных с кашлем или форсированным дыханием;
- аневризмы церебральных сосудов;
- недавнее сотрясение головного мозга с сохраняющимися симптомами;
- первые 4 нед. после операций на головном мозге, грудной и брюшной полостях;
- первая неделя после офтальмологических операций и операций на придаточных пазухах носа и среднем ухе;
- пневмоторакс;
- осложненная беременность;
- беременность на поздних сроках;
- болевой синдром, препятствующий правильному выполнению спирометрии;
- острый отит, синусит.

Проведение спирометрии у пациентов с признаками острых респираторных или других инфекционных заболеваний, включая туберкулез, возможно при условии строгого соблюдения существующих санитарно-эпидемиологических норм. Следует принять во внимание высокий риск заражения у пациентов с кровохарканьем, большим количеством мокроты и наличием повреждений в ротовой полости.

Решение о назначении спирометрии принимает лечащий врач с учетом всех рисков и необходимости проведения данного исследования.

Технические условия

Инфекционный контроль

Исследование должно проводиться в соответствии с санитарно-эпидемиологическими требованиями, чтобы предотвратить инфицирование медицинского персонала и пациентов во время тестирования. Оператор должен помыть руки или использовать утвержденное дезинфицирующее средство для рук перед обследованием каждого нового пациента. Использование одноразовых перчаток не исключает необходимости мытья рук или дезинфекции, при использовании перчаток для каждого пациента требуется новая пара. Пациенту также следует обработать руки дезинфицирующим гелем или салфеткой, поскольку пациенты могут прикасаться к различным поверхностям (оборудованию, ручке спирометра, подлокотникам кресла и др.). Риск распространения инфекционных заболеваний при проведении спирометрии существенно снижается при использовании одноразовых антибактериальных / противовирусных фильтров, неотъемлемой частью которых является загубник.

После тестирования все одноразовые расходные материалы (фильтры, загубники, перчатки и т. д.) необходимо утилизировать.

Требования к оборудованию

Все спирометры должны удовлетворять техническим требованиям ГОСТ Р ИСО 26782-2016. В отдельных ситуациях, например, при проведении клинических исследований, объем технических требований может быть увеличен.

Для оптимального контроля над качеством измерений спирометр должен оснащаться дисплеем, на котором отображаются как кривые «поток—объем», так и кривые «объем—время». Желательно, чтобы все кривые одного типа в данном исследовании накладывались на дисплей друг на друга. Это позволяет визуально оценивать достаточность усилия при выполнении дыхательных маневров и повторяемость попыток.

Условия измерения

Все измерения при спирометрии выполняются в условиях окружающей среды и стандартно обозначаются аббревиатурой ATPS (*Atmospheric (ambient) condition*

for Temperature and barometric Pressure, Saturated) [1]: температура и влажность воздуха в помещении, где проводится исследование, барометрическое (атмосферное) давление.

Параметры окружающей среды, в которых возможна эксплуатация спирометра, должны быть указаны в инструкции производителя оборудования.

Результаты спирометрии отображаются в условиях, соответствующих параметрам газа в легких человека, и стандартно обозначаются аббревиатурой BTPS (*Body condition for Temperature and barometric Pressure, Saturated*): температура тела человека (37 °C), барометрическое (атмосферное) давление и полное насыщение водяным паром [2]. Параметры окружающей среды измеряются непосредственно перед началом калибровки, а актуальные поправки для пересчета от условий ATPS к условиям BTPS определяются по завершении калибровки спирометра. Точность измерения температуры должна составлять ± 1 °C. Если температура в помещении быстро меняется, т. е. более чем на 3 °C в течение < 30 мин, то следует своевременно скорректировать условия ATPS.

Калибровка спирометра

Калибровка — это процедура, во время которой устанавливается взаимосвязь между характеристиками потоков и объемов, определяемыми сенсором, и их реальными величинами. Помимо этого, существует процедура проверки калибровки, во время которой оператор удостоверяется, что спирометр по-прежнему находится в разрешенных пределах калибровки (допустимая точность — ± 3 % ($\pm 2,5$ % — для спирометра и $\pm 0,5$ % — для калибровочного шприца)) [2].

Калибровка проводится ежедневно или чаще, если это оговорено в инструкции производителя оборудования. Если результаты калибровки неудовлетворительные, калибровка выполняется заново. Причиной неудачной калибровки могут быть отклонения в работе спирометра. Если такие отклонения незначительны, то они могут быть скорректированы с помощью новых калибровочных коэффициентов. Программное обеспечение для спирометров должно включать в себя возможность генерировать отчет о калибровках, который включает результаты всех проверок, количество неудачных проверок калибровки в каждом сеансе и изменения калибровочных коэффициентов.

Предупреждение о некорректной работе должно выдаваться, если новые калибровочные коэффициенты выходят за диапазон ± 2 SD (*standard deviation* — стандартное отклонение) или отличаются более чем на 6 % от предыдущих. В инструкции производителя должны быть указаны действия, которые необходимо предпринять в случае неудавшейся проверки калибровки. На точность калибровки могут оказывать влияние следующие потенциально устранимые факторы:

- утечка в месте соединения калибровочного шприца и спирометра;
- движение воздуха у датчика при установке нулевой отметки;

- неполная амплитуда перемещения поршня калибровочного шприца;
- неисправность калибровочного шприца (утечка воздуха, затрудненное перемещение поршня, нарушение геометрии и др.);
- попадание мусора или руки оператора в зону работы датчика;
- неправильные сборка датчика, установка загубника или фильтра;
- различия между температурой калибровочного шприца и воздуха в помещении;
- ошибочные данные температуры и давления в помещении.

Калибровка объема обязательно выполняется ежедневно перед началом работы на приборе. В особых ситуациях (при скрининге больших популяций, быстром изменении температуры воздуха и т. д.) требуется более частая калибровка. Точные указания о режимах дополнительных калибровок обязательно указываются в инструкциях производителя оборудования.

Калибровочный шприц объемом 3 л должен обеспечивать точность измерений $\pm 0,015$ л или $\pm 0,5$ % на всем диапазоне изменения объема. Хранить калибровочный шприц следует в том же помещении, где проводится спирометрия, желательно рядом со спирометром. Калибровочный шприц очень чувствителен к изменению параметров окружающей среды, особенно температуры. Даже то обстоятельство, что шприц долго находился в руках во время калибровки, может исказить ее результаты, поэтому во время процедуры проверки желательно располагать шприц на столе.

Калибровочный шприц нуждается в периодической проверке. Не реже 1 раза в месяц следует проверять его на наличие утечки. Для такой проверки перекрывается выходное отверстие шприца и делаются попытки максимально наполнить его или опустошить с разного уровня положения поршня. Кроме того, являясь метрологическим устройством, калибровочный шприц нуждается в специальной проверке, периодичность которой определяется производителем оборудования. По результатам испытания выдается специальный сертификат. В том случае, если шприц поврежден или подвергся механическому воздействию, например упал, такая проверка должна быть проведена внепланово.

Калибровку следует проводить ежедневно 3-литровым калибровочным шприцем. Следует выполнить ≥ 3 попыток (3 вдоха и 3 выдоха) для получения нескольких потоков в диапазоне от 0,5 до 12 л / с. Каждый раз на перемещение поршня отводится от 1,5 до 6 с. Если при обследовании пациентов используются какие-либо фильтры, то калибровку спирометра следует выполнять вместе с ними. Точность измерения объема для каждого из потоков как на вдохе, так и на выдохе должна составлять $\pm 3,0$ % [3]. Для спирометров, с помощью которых первично измеряется объем, аналогичное требование предъявляется только к измерению на выдохе. В случаях, когда в работе прибора предусмотрено использование сменных датчиков, каждый из них должен калиброваться ежедневно.

Дополнительный контроль над качеством измерений при эксплуатации оборудования

В качестве дополнительного этапа контроля над качеством измерений при спирометрии рекомендуется проведение биологического контроля. Для этого периодически, не реже 1 раза в месяц, следует проводить тестирование двоих здоровых некурящих людей, как правило, сотрудников подразделения, способных адекватно выполнять спирометрию с хорошей повторяемостью. Результаты измерения ФЖЕЛ и ОФВ₁ регистрируются в специальном файле или журнале. Биологический контроль не заменяет использование калибровочного шприца, однако позволяет оператору провести быструю проверку и выявить проблему с оборудованием.

Для каждого спирометра необходимо вести журнал, где следует регистрировать следующие манипуляции, влияющие на качество проводимых измерений:

- результаты ежедневных калибровок;
- сведения о поломке и ремонте оборудования;
- сведения о замене программного обеспечения;
- сведения о перемещении оборудования.

После замены программного обеспечения рекомендуется самостоятельно проверить корректность расчетов должных величин.

Методика проведения спирометрии

Подготовка к спирометрии

Перед началом исследования рекомендуется:

- измерить параметры окружающей среды и выполнить калибровку спирометра;
- задать пациенту вопросы и зарегистрировать ответы об имеющихся заболеваниях, использовании лекарственных препаратов, потенциально влияющих на результаты исследования (с указанием названия, дозы и времени последней ингаляции), курении, в т. ч. о том, курил ли он незадолго до исследования;
- измерить рост и массу тела пациента, желательно измерить артериальное давление;
- проверить актуальность информации о пациенте в базе данных спирометра;
- объяснить пациенту порядок проведения исследования и важность правильного выполнения всех дыхательных маневров.

Возраст лучше рассчитывать, используя даты рождения и проведения исследования, также следует указывать число прожитых лет с точностью до 1 знака после запятой. Рост определяется в сантиметрах и округляется до целого числа, измеряется без обуви, пациенту необходимо стоять с прямой спиной, смотреть перед собой, а ноги держать вместе. В случаях, когда измерить рост в положении стоя невозможно (например, у пациентов с кифосколиозом), его можно определить либо по длине локтевой кости [4], что предпочтительнее для детей, либо по размаху рук [5]. В последнем случае пациент становится лицом к стене с раскинутыми как можно дальше руками, так, чтобы расстояние между средними пальцами было мак-

симальным. Повторное измерение роста у взрослых (25 лет и старше) рекомендуется проводить не чаще 1 раза в год. Пол и популяция указываются в соответствии с данными, указанными в свидетельстве о рождении, даже в случаях иной гендерной идентичности. Масса тела в килограммах измеряется без уличной одежды и обуви, с точностью до 0,5 кг.

Спирометрию рекомендуется выполнять в положении больного сидя, с прямой спиной и слегка приподнятым подбородком. Кресло должно быть устойчивым и неподвижным (без колесиков), с подлокотниками, чтобы снизить вероятность падения пациента при выполнении дыхательных маневров. Ноги пациента должны доставать до пола, поэтому должна быть возможность регулировки кресла по высоте. Если при особых обстоятельствах требуется проведение исследования в положении пациента стоя или каком-либо другом, это должно быть отражено в протоколе исследования.

При наличии у пациента съемных зубных протезов рекомендуется не снимать их при проведении спирометрии, однако в ситуации, когда они мешают пациенту плотно обхватить загубник и становятся причиной утечки воздуха, следует продолжить исследование без них.

Курение (любым способом) должно быть исключено как минимум за 1 ч, а употребление алкоголя и других психоактивных веществ — за 8 ч до исследования. В течение 1 ч перед проведением спирометрии следует избегать значимых физических нагрузок, чтобы минимизировать возможность появления бронхоконстрикторной реакции, спровоцированной физической активностью.

Одежда не должна сильно обтягивать и ограничивать экскурсии грудной клетки и брюшной стенки. С этой же целью за 2 ч до исследования не рекомендуется обильный прием пищи [3].

Возможность применения бронхорасширяющих препаратов зависит от цели исследования. При необходимости оценить исходное состояние вентиляционной функции легких или провести бронходилатационный тест (БДТ) следует прекратить использование препаратов в зависимости от срока их действия:

- β_2 -агонистов короткого действия — за 4–6 ч;
- β_2 -агонистов длительного действия — за 24 ч;
- β_2 -агонистов сверхдлительного действия — за 36 ч до исследования;
- антихолинергических препаратов короткого действия — за 12 ч;
- антихолинергических препаратов длительного действия — за 36–48 ч;
- назальных деконгестантов — за 4 ч.

Если спирометрия проводится для оценки эффективности базисной терапии и поиска возможностей дополнительного улучшения легочной функции, то прием бронхорасширяющих препаратов не ограничивается, а в протоколе указываются доза и время последнего приема [3].

Показатели спирометрии

При спокойном дыхании с максимальной амплитудой измерения объема определяются следующие показатели (рис. 1):

- ЖЕЛ — максимальный объем легких, который человек может вдохнуть после максимально глубокого выдоха (ЖЕЛ_{вд.}) или выдохнуть после максимально глубокого вдоха (ЖЕЛ_{выд.}), т. е. между уровнями ООЛ и ОЕЛ;
- Е_{вд.} — максимальный объем, который человек может вдохнуть после спокойного выдоха, т. е. уровня ФОЕ легких до уровня ОЕЛ;

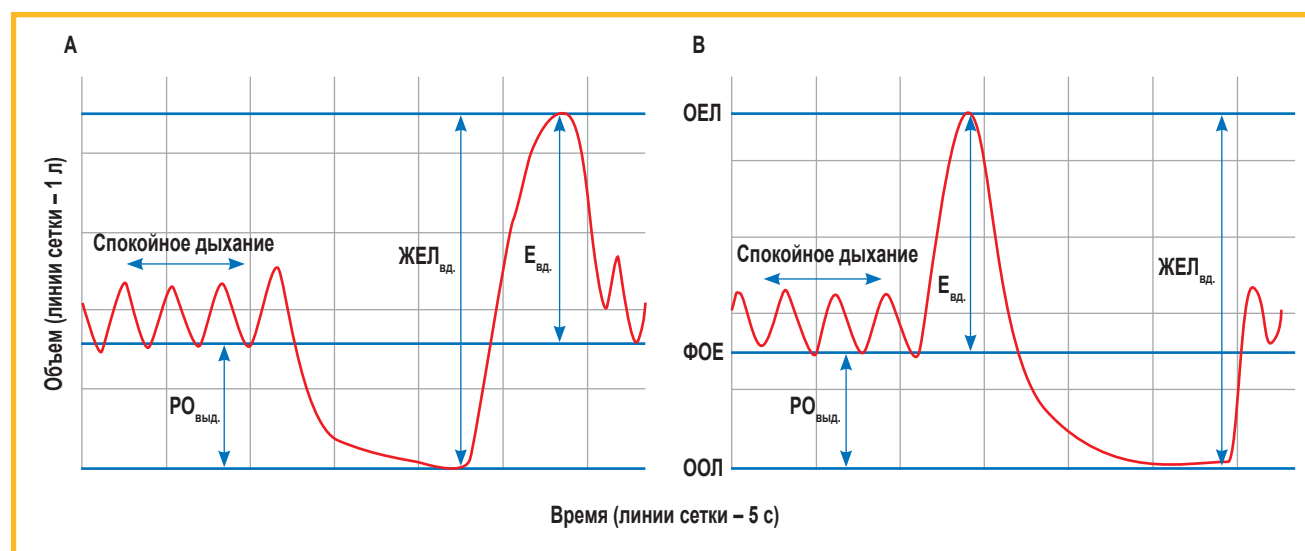


Рис. 1. Измерение жизненной емкости легких и емкости вдоха: А — кривая «объем—время» при измерении жизненной емкости легких на вдохе; В — кривая «объем—время» при измерении жизненной емкости легких на выдохе [3]

Примечание: ОЕЛ — общая емкость легких; ЖЕЛ_{вл.} — жизненная емкость легких на вдохе; ЖЕЛ_{выд.} — жизненная емкость легких на выдохе; Е_{вл.} — емкость вдоха; ФОЕ — функциональная остаточная емкость легких; РО_{выд.} — резервный объем выдоха; ООЛ — остаточный объем легких.

Figure 1. Measurement of slow vital capacity and inspiratory capacity: A, curve “volume-time” when measuring inspiratory vital capacity; B, curve “volume-time” when measuring expiratory vital capacity [3]

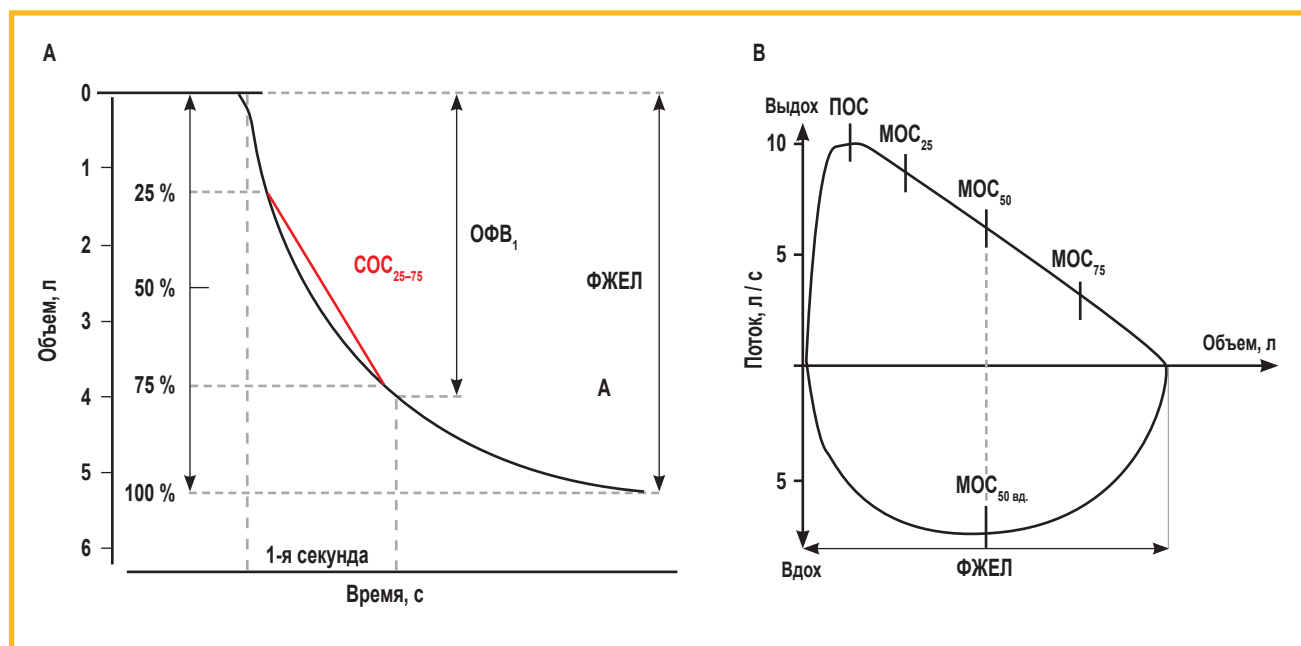


Рис. 2. Форсированная спирометрия: А — маневр форсированного выдоха в координатах «объем—время»; В — маневры форсированных выдоха и вдоха в координатах «поток—объем»

Примечание: $СОС_{25-75}$ — средняя объемная скорость при выдохе 25–75 % форсированной жизненной емкости легких; $ОФВ_1$ — объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких выдоха; ФЖЕЛ_{вл.} — форсированная жизненная емкость легких вдоха; ПОС — пиковая объемная скорость выдоха; $МОС_{25-75}$ — максимальная объемная скорость при выдохе 25, 50 и 75 % ФЖЕЛ; $МОС_{50\text{ вл.}}$ — максимальная объемная скорость при вдохе 50 % ФЖЕЛ_{вл.}

Figure 2. Forced spirometry: A, forced expiratory maneuver in the “volume-time” coordinates; B, forced expiratory and inspiratory maneuvers in the “flow-volume” coordinates

- $РО_{\text{выд.}}$ — максимальный объем, который человек может выдохнуть после спокойного выдоха, т. е. от уровня ФОЕ до уровня ООЛ.

С помощью маневра форсированного выдоха определяются следующие показатели (рис. 2):

- ФЖЕЛ — ЖЕЛ, которая измеряется при форсированном выдохе;
- ФЖЕЛ_{вл.} — ЖЕЛ, которая измеряется при форсированном вдохе;
- $ОФВ_1$ — объем, который человек успевает выдохнуть за 1-ю секунду форсированного выдоха;
- соотношение $ОФВ_1 / \text{ФЖЕЛ}$ (индекс Генслера);
- соотношение $ОФВ_1 / \text{ЖЕЛ}$ (индекс Тиффно);
- ПОС выдоха — максимальная скорость воздушного потока при форсированном выдохе;
- МОС при выдохе 25 % ФЖЕЛ ($МОС_{25}$) — скорость воздушного потока в момент выдоха 25 % ФЖЕЛ;
- МОС при выдохе 50 % ФЖЕЛ ($МОС_{50}$) — скорость воздушного потока в момент выдоха 50 % ФЖЕЛ;
- МОС при выдохе 75 % ФЖЕЛ ($МОС_{75}$) — скорость воздушного потока в момент выдоха 75 % ФЖЕЛ;
- СОС при выдохе 25–75 % ФЖЕЛ ($СОС_{25-75}$) — средняя скорость воздушного потока при выдохе 25–75 % ФЖЕЛ.

Порядок проведения спирометрии

Все измерения выполняются с использованием носового зажима либо путем зажатия ноздрей пальцами, загубник спирометра следует плотно обхватить губами и зубами. Во время выполнения дыхательных маневров нередко происходит утечка воздуха из-за

того, что пациент отпускает или неплотно держит загубник, а носовой зажим слетает, поэтому очень важно контролировать надежность подсоединения пациента к спирометру в течение всего цикла измерений. На точность измерений также могут влиять смыкание голосовых связок и попадание языка в просвет загубника, на что необходимо обращать внимание.

Спирометрическое исследование проводится при спокойном и форсированном дыхании. При спокойном дыхании оценивается паттерн дыхания, определяются ЖЕЛ и ее составляющие — $E_{\text{вл.}}$ и $РО_{\text{выд.}}$. Исследование проводится при расслабленном состоянии пациента, все маневры выполняются без излишней спешки. Измерение ЖЕЛ начинается непосредственно после того, как дыхание станет спокойным, т. е. минимум в течение 3 дыхательных циклов уровень дыхания (ФОЕ) и величина дыхательного объема будут стабильными. Смещение уровня спокойного дыхания в пределах 15 % дыхательного объема считается допустимым. Если в течение 10 дыхательных циклов не удастся добиться стабилизации спокойного дыхания, то измерение ЖЕЛ возможно, однако величина $E_{\text{вл.}}$ в этом случае будет определена некорректно. Измерение ЖЕЛ можно выполнить одним из следующих способов [3]:

- ЖЕЛ вдоха ($ЖЕЛ_{\text{вл.}}$): после максимально полного выдоха делается максимально глубокий вдох (см. рис. 1А);
- ЖЕЛ выдоха ($ЖЕЛ_{\text{выд.}}$): после максимально полного вдоха без задержки делается максимально глубокий выдох (см. рис. 1В).

Для определения ЖЕЛ рекомендуется измерять ЖЕЛ_{вд.}, если это невозможно, то в качестве альтернативы может быть использован показатель ЖЕЛ_{выд.}. У здорового человека разница между ЖЕЛ_{вд.} и ЖЕЛ_{выд.} незначительна, но при ряде заболеваний, особенно при эмфиземе легких, ЖЕЛ_{выд.} может быть существенно меньше ЖЕЛ_{вд.}. Это обусловлено феноменом патологически раннего сужения дыхательных путей (ДП) вплоть до полного смыкания их стенок при выдохе, который принято называть экспираторным ограничением потока или экспираторным коллапсом ДП [6, 7]. Измерение ЖЕЛ следует проводить в начале исследования, до выполнения форсированной спирометрии, чтобы зафиксировать максимальное значение этого параметра. Форсированное дыхание, особенно с максимальной амплитудой изменения объема, может вызвать утомление дыхательных мышц и повышение уровня ФОЕ из-за экспираторного ограничения воздушного потока, что приведет к занижению величины ЖЕЛ.

Здоровым пациентам достаточно 5–6 с для выполнения маневра ЖЕЛ. Больным с обструкцией ДП, возможно, потребуется больше времени, но измерение можно завершить, если глубокий вдох или выдох продолжаются > 15 с.

В современных моделях спирометров существует унифицированная система видео- и аудиоподсказок для оператора (однократный звуковой сигнал и цветовая индикация момента стабилизации дыхания и двукратный звуковой сигнал и цветовая индикация либо момента достижения максимальной глубины вдоха или выдоха, которые определяются по наличию на кривой «объем–время» небольшого плато на пике изменения объема (изменение объема – 0,025 л / с), либо по прошествии 15 с от начала выполнения маневра). Для работы на приборах более простых модификаций достаточно визуального контроля над правильностью выполнения маневра по кривой «объем–время» на экране монитора.

С помощью маневра форсированного выдоха измеряются ФЖЕЛ и объемные скорости воздушного потока.

Маневр форсированного выдоха выполняется следующим образом: максимально глубокий вдох (от уровня ФОЕ до уровня ОЕЛ), затем следует резкий и максимально полный и быстрый выдох (до уровня ООЛ) и снова – максимально глубокий и по возможности быстрый вдох (до уровня ОЕЛ). Оператору рекомендуется сначала объяснить и продемонстрировать пациенту правильное выполнение маневра.

Предшествующий форсированному выдоху вдох оказывает существенное влияние на экспираторные потоки, поэтому для получения максимально точных результатов рекомендуется делать максимально полный вдох без задержки. Если пауза на высоте вдоха продолжается > 2 с, то возможно занижение скоростных параметров последующего форсированного выдоха из-за т. н. стрессового расслабления, проявляющегося повышением податливости стенок ДП из-за снижения упругих свойств легких [8, 9].

После максимально глубокого вдоха пациент должен сделать мощный выдох с максимальным усилием

и скоростью, продолжая его до полного опорожнения легких (до уровня ООЛ). Во время выполнения маневра рекомендуется словами и жестами поощрять пациента делать максимально мощный выдох и продолжать его как можно дольше, при этом необходимо следить за графическим отражением результатов теста на дисплее спирометра и визуально оценивать качество маневра. Одновременно следует внимательно наблюдать за пациентом во избежание нежелательных явлений, связанных с резким и глубоким выдохом (например, синкопального состояния). Если выполнение дыхательных маневров связано с болевыми ощущениями, то исследование прекращается. При появлении головокружения или ухудшении самочувствия можно сделать паузу и продолжить исследование, когда нежелательные симптомы прекратятся.

После завершения форсированного выдоха пациент делает максимально глубокий и по возможности быстрый вдох. Максимальная скорость вдоха важна лишь в том случае, если измеряются скоростные параметры вдоха, что важно при диагностике стенозов внелегочных ДП (ВДП). В стандартной ситуации достаточно, чтобы вдох выполнялся без намеренного сдерживания, но максимально полно. Измеряемая на вдохе сразу после форсированного выдоха ЖЕЛ обозначается как ФЖЕЛ_{вд.}. Сопоставление величин ФЖЕЛ и ЖЕЛ_{вд.} позволяет убедиться в том, что пациент полностью вдохнул перед маневром форсированного выдоха.

Описанная последовательность проведения спирометрии является оптимальной для достижения максимально точных и полных результатов исследования. Однако не все приборы, используемые в рутинной практике, могут обеспечить измерения и на вдохе, и на выдохе. При использовании спирометров, регистрирующих только выдох, пациент должен подсоединиться к прибору (обхватить мундштук губами) в течение первых 2 с после окончания максимально глубокого вдоха и отсоединиться от прибора после полного окончания форсированного выдоха.

Критерии качества спирометрии

При оценке качества спирометрии используются следующие понятия:

- **приемлемость** (*acceptability*) – соответствие попытки всем критериям качественного измерения;
- **допустимость** (*usability*) – признание клинической ценности попытки, не соответствующей всем критериям качественного измерения;
- **повторяемость** (*repeatability*) – максимально допустимое различие между величинами одного и того же показателя, измеренными при разных попытках.

Основным критерием качества при измерении ЖЕЛ является повторяемость результатов. Для корректного определения ЖЕЛ необходимо выполнить минимум 3 технически приемлемых измерения, чтобы различие между 2 наибольшими значениями ЖЕЛ не превышало 0,150 л или 10 % от величины ЖЕЛ,

причем ориентироваться следует на меньший по величине критерий. Если после выполнения 8 попыток критерий повторяемости не достигнут, то рекомендуется исследование прекратить и повторить в другой день. В протокол исследования вносятся максимальное из полученных значений ЖЕЛ и средняя величина $E_{\text{вд}}$.

Оценка качества выполнения маневра форсированного выдоха проводится по большему числу критериев.

Начало исследования. Начало форсированного выдоха как нулевая точка для расчета временных параметров спирометрии определяется методом обратной экстраполяции. Нулевая точка — это точка пересечения касательной линии, которая строится к самой крутой части кривой «объем—время», соответствующей ПОС, и горизонтальной оси (рис. 3). Объем воздуха, который человек успевает выдохнуть от уровня максимально глубокого вдоха (уровня ОЕЛ) до достижения нулевой точки, называется объемом обратной экстраполяции (ООЭ). Если маневр форсированного выдоха выполнен качественно, то ООЭ составит $< 0,1$ л или 5 % ФЖЕЛ (следует ориентироваться на большую величину). Увеличение ООЭ происходит при медленном начале маневра форсированного выдоха. Время от момента максимально глубокого вдоха до нулевой точки, соответствующее

времени выдоха ООЭ, не должно превышать 2 с. Попытки, при которых показатель ООЭ превышен, не могут использоваться для дальнейших расчетов. Для дополнительного контроля над достаточностью экспираторного усилия можно использовать параметры, характеризующие время развития ПОС: время достижения ПОС ($T_{\text{ПОС}}$) — время от начала выдоха до достижения ПОС должно быть $\leq 0,10$ с, либо время ускорения (достижение 10–90 % ПОС) — при быстром выдохе его значения не должны превышать 0,15 с [10, 11]. Следует учитывать, что у пациентов с обструкцией ВДП значения этих 2 параметров могут быть больше, ориентиром правильности выполнения маневров в таких случаях должно служить стойкое воспроизведение формы кривых при повторных попытках.

Окончание форсированного выдоха. Для определения момента окончания маневра форсированного выдоха используется один из следующих 3 равнозначных критериев:

1. Наличие т. н. плато, т. е. практически горизонтального участка в конце кривой «объем—время» при выполнении форсированного выдоха, когда объем воздуха практически не меняется — за 1 с выдыхается $< 0,025$ л. В современных спирометрах предусмотрены не только возможность визуального контроля над достижением плато, но и звуковая индикация этого момента, что существенно повышает возможность

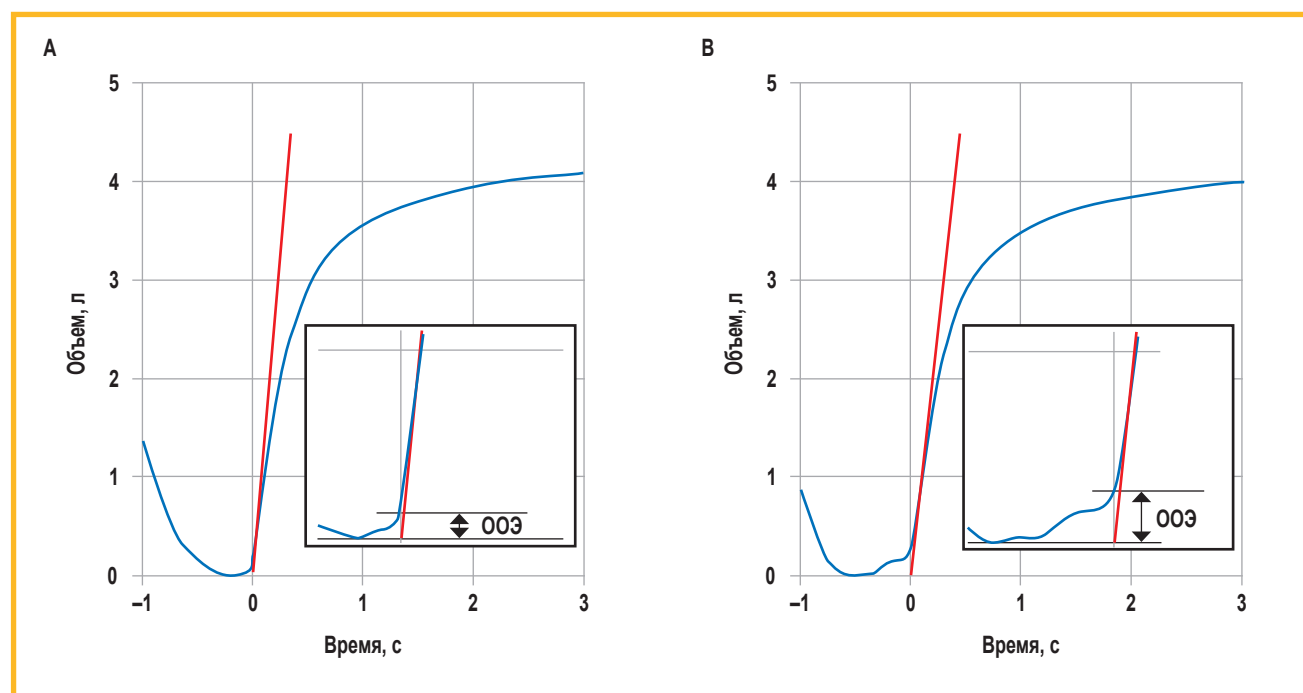


Рис. 3. Объем обратной экстраполяции: нулевая точка — это точка пересечения касательной линии, которая строится по самой крутой части кривой «объем—время», соответствующей пиковому потоку (красная линия), и горизонтальной оси времени. Объем обратной экстраполяции равен объему воздуха, который человек успевает выдохнуть до нулевой точки. А — пример приемлемого измерения, объем обратной экстраполяции составляет 0,136 л; В — пример неприемлемого измерения, объем обратной экстраполяции составляет 0,248 л. У этого пациента объем обратной экстраполяции не должен превышать 5 % форсированной жизненной емкости легких (0,225 л) [3]

Примечание: ООЭ — объем обратной экстраполяции.

Figure 3. Inverse extrapolation volume: the zero point is the intersection point of the tangent line that is drawn to the steepest part of the volume-time curve corresponding to the peak flow (red line) and the horizontal time axis. The volume of backward extrapolation is equal to the volume of air that a person can exhale before the zero point. A — is an example of an acceptable measurement with back extrapolation volume of 0.136 L; B — is an example of an unacceptable measurement with back extrapolation volume of 0.248 L. In this patient, the back extrapolation volume should not exceed 5% of forced vital capacity (0.225 L) [3]

качественного выполнения маневра. Критерий плато является наиболее надежным для определения момента полного завершения форсированного выдоха. Однако следует помнить, что закрытие голосовой щели может привести к преждевременному формированию плато даже при достаточно продолжительном выдохе.

2. Продолжительность форсированного выдоха ($T_{\text{ФЖЕЛ}}$) ≥ 15 с. В большей степени это критерий достижим у больных с выраженной обструкцией ДП, у других пациентов попытки столь продолжительного выдоха могут провоцировать головокружение, обмороки, вызывать усталость и дискомфорт.

3. Если пациент не может выдыхать долго, чтобы достичь плато, что часто связано с высокой эластичностью легких у детей или больных с рестриктивными нарушениями (РН) вентиляции, то критерием полного завершения маневра форсированного выдоха считается достижение повторяемых значений ФЖЕЛ: различие между наибольшими значениями ФЖЕЛ не должно превышать 0,150 л (для пациентов старше 6 лет).

Полнота форсированного выдоха. Дополнительным критерием, позволяющим оценить, насколько полно был выполнен форсированный выдох, служит разница между величинами $\text{ФЖЕЛ}_{\text{вд}}$ и ФЖЕЛ . При корректном выполнении всех маневров $\text{ФЖЕЛ}_{\text{вд}}$, измеряемая при глубоком быстром вдохе сразу по окончании форсированного выдоха, не должна превышать ФЖЕЛ , измеряемую при форсированном выдохе, более чем на 0,1 л или 5 % ФЖЕЛ (следует ориентироваться на большую величину).

Отсутствие кашля. Следует избегать кашля при выполнении дыхательных маневров, особенно важно исключить кашель в 1-ю секунду форсированного выдоха, поскольку это существенно влияет на величину $\text{ОФВ}_{1\text{с}}$.

Утечка воздуха. При неполном прилегании губ к загубнику возникает утечка воздуха из ротовой полости, в результате спирометрические показатели занижаются. Некоторым больным со слабостью мышц или пациентам пожилого возраста трудно герметично держать загубник губами в течение всего исследования, частично это можно компенсировать дополнительной фиксацией губ вокруг загубника пальцами рук. Иногда причиной утечки могут быть съемные зубные протезы и проблему можно решить, если провести исследование со снятыми протезами.

Обструкция загубника языком. Попадание языка в просвет загубника может быть препятствием к проведению корректных измерений, следует обращать на это внимание при выполнении дыхательных маневров.

Повторяемость дыхательных маневров. Помимо технической приемлемости каждого маневра, оценивается степень вариабельности между ними (повторяемость). Критерий повторяемости определяет разницу между 2 наибольшими значениями показателя, допустимую для технически приемлемых маневров. У пациентов старше 6 лет используются следующие критерии [3]:

- $\text{ФЖЕЛ} \leq 0,150$ л;
- $\text{ОФВ}_{1\text{с}} \leq 0,150$ л.

Возможно, чтобы при выполнении маневров форсированного выдоха критерии повторяемости для параметров ФЖЕЛ и $\text{ОФВ}_{1\text{с}}$ были достигнуты при разных попытках. По результатам исследований показано, что большинство взрослых способны достичь повторяемости ФЖЕЛ и $\text{ОФВ}_{1\text{с}}$ в пределах 0,150 л [12, 13].

Оценка качества выполнения форсированной спирографии проводится интегрально по совокупности параметров. Результаты спирографии могут быть оценены при выполнении ≥ 3 технически приемлемых попыток, отвечающих критериям повторяемости. Если после выполнения 8 попыток критерии повторяемости не достигнут, то целесообразно исследование прекратить и повторить в другой день.

В реальной практике часто возникают ситуации, когда выполненные пациентом маневры не отвечают всем критериям качественных измерений, однако для принятия клинических решений важна даже приблизительная оценка респираторной функции. С учетом этих обстоятельств в современных стандартах спирографии вводится новое понятие — **допустимость попытки**, т. е. признание клинической ценности попытки, не соответствующей всем критериям качественного измерения.

Обновленная система оценки качества форсированной спирографии несколько отличается от привычной, при этом предусматриваются 2 этапа оценки. На 1-м этапе интегрально оцениваются приемлемость и допустимость выполненных попыток как для ФЖЕЛ , так и для $\text{ОФВ}_{1\text{с}}$ (табл. 1).

Второй этап — это формализованная интегральная оценка качества измерения величин ФЖЕЛ и $\text{ОФВ}_{1\text{с}}$, когда с помощью стандартных кодов обозначаются качество и количество выполненных попыток измерения каждого из параметров (табл. 2). В финальном протоколе спирографии стандартные коды качества измерений указываются отдельно для ФЖЕЛ и $\text{ОФВ}_{1\text{с}}$, что позволяет сразу определить ценность результатов спирографии. Измерения с кодом А соответствуют всем критериям качества форсированной спирографии и дают наиболее достоверную характеристику функционального состояния органов дыхания. Измерения с кодом В также можно отнести к качественным измерениям с высокой клинической ценностью. В силу того, что некоторые пациенты не могут выполнять необходимые дыхательные движения с соблюдением всех существующих требований, но стараются и демонстрируют свои максимальные возможности при проведении спирографии, результаты таких исследований могут быть полезны при решении клинических задач. Именно с этой целью рекомендуется протоколировать все максимально возможные результаты спирографии с обязательным указанием качества их определения. В целом для использования применимы тесты качества А, В, и С; тесты качества Д являются сомнительными; тесты качества Е можно использовать только при нормальных значениях параметров спирографии; тесты качества U и F использовать не следует.

Таблица 1

Критерии приемлемости и допустимости попыток при измерениях объема форсированного выдоха за 1-ю секунду и форсированной жизненной емкости легких для пациентов старше 6 лет

Table 1

Acceptability and usability criteria for attempts to measure forced expiratory volume in 1 second and forced vital capacity for patients older than 6 years

Критерий качества	Для приемлемых попыток		Для допустимых попыток	
	ОФВ ₁	ФЖЕЛ	ОФВ ₁	ФЖЕЛ
ООЭ или $\leq 5\%$ ФЖЕЛ или 0,100 л (следует ориентироваться на большую величину)	Да	Да	Да	Да
Стабильная нулевая линия потока	Да	Да	Да	Да
Отсутствие кашля в 1-ю секунду форсированного выдоха	Да	Нет	Да	Нет
Отсутствие смыкания голосовых связок в 1-ю секунду форсированного выдоха	Да	Да	Да	Да
Отсутствие смыкания голосовых связок после 1-й секунды форсированного выдоха	Нет	Да	Нет	Нет
Достигнут 1 из 3 критериев окончания форсированного выдоха:	Нет			
• экспираторное плато (поток воздуха $\leq 0,025$ л за последнюю секунду форсированного выдоха)				
или				
• время форсированного выдоха ≥ 15 с				
или				
• различие между 2 наибольшими значениями ФЖЕЛ $\leq 0,150$ л				
Отсутствует обструкция мундштука или измерительной части спирометра	Да	Да	Нет	Нет
Отсутствует утечка воздуха	Да	Да	Нет	Нет
ФЖЕЛ _{вд} – ФЖЕЛ $\leq 0,100$ л или 5% ФЖЕЛ (следует ориентироваться на большую величину)	Да	Да	Нет	Нет

Примечание: ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ООЭ – объем обратной экстраполяции; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких выдоха.

Таблица 2

Стандартные коды качества измерений объема форсированного выдоха за 1-ю секунду и форсированной жизненной емкости легких у пациентов старше 6 лет

Table 2

Standard quality codes for measurements of forced expiratory volume in 1 second and forced vital capacity in patients older than 6 years

Код	Число попыток	Повторяемость, л
A	≥ 3 приемлемых	$\leq 0,150$
B	2 приемлемых	$\leq 0,150$
C	≥ 2 приемлемых	$\leq 0,200$
D	≥ 2 приемлемых	$\leq 0,250$
E	≥ 2 приемлемых	$> 0,250$
	1 приемлемая	–
U	0 приемлемых и ≥ 1 допустимых	–
F	0 приемлемых и 0 допустимых	–

Бронходилатационный тест

БДТ представляет собой последовательное проведение спирометрии до и после ингаляции бронхорасширяющего препарата с целью оценки реакции ДП на его воздействие. При первичном обследовании всегда предпочтительно проведение БДТ, который, в отличие от однократной спирометрии, позволяет более полно охарактеризовать вентиляционную функцию легких. Постдилатационные значения показателей

форсированного выдоха могут быть более информативными при оценке тяжести и прогноза заболевания, особенно при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) [14, 15].

Показания к проведению БДТ:

- определение реакции на бронходилататор;
- выявление положительной реакции на бронходилататор у пациентов с исходно нормальными показателями спирометрии;
- оценка потенциального эффекта бронходилатационной терапии;
- мониторинг динамики легочной функции у больных с хроническими заболеваниями органов дыхания при длительном (многолетнем) наблюдении.

Противопоказания к проведению БДТ. При назначении БДТ следует учитывать противопоказания к проведению спирометрии и ограничения, связанные с возможностью использования бронхорасширяющего препарата. Кроме того, не рекомендуется проведение БДТ, когда пациент исходно не смог выполнить маневры форсированного выдоха, отвечающие критериям приемлемости и повторяемости, поскольку результаты БДТ напрямую зависят от качества спирометрии до и после воздействия бронхорасширяющего препарата.

Методика проведения бронходилатационного теста

Перед проведением исследования пациент должен быть информирован о самой процедуре и тех побочных эффектах, которые могут возникнуть при ингаля-

ции бронхорасширяющего препарата. Спирометрия как до, так и после лекарственного воздействия проводится на одном и том же приборе по стандартной методике, описанной выше.

Ограничения по приему лекарственных препаратов перед началом исследования так же, как и при спирометрии, зависят от цели проведения БДТ. При необходимости оценить исходную реакцию на бронходилататор следует прекратить использование препаратов (принимаемых отдельно или в составе комбинаций) в зависимости от срока их действия:

- β_2 -агонистов короткого действия — за 4–6 ч;
- β_2 -агонистов длительного действия — за 24 ч;
- β_2 -агонистов сверхдлительного действия — за 36 ч до исследования;
- антихолинергических препаратов короткого действия — за 12 ч;
- антихолинергических препаратов длительного действия — за 36–48 ч;
- назальных деконгестантов — за 4 ч.

Прием глюкокортикостероидных и лейкотриеновых препаратов не ограничивается.

Если БДТ проводится для оценки эффективности проводимого лечения или по какой-либо причине отмена препаратов перед исследованием невозможна, то вся плановая терапия сохраняется в обычном для пациента объеме и в протоколе исследования указываются названия препаратов, их доза и время последней ингаляции.

Ограничения в отношении курения, значимых физических нагрузок, употребления алкоголя и других психоактивных веществ, актуальные для спирометрии, распространяются на все время проведения БДТ.

Относительно съемных зубных протезов рекомендуется соблюдать одинаковые условия измерения до и после ингаляции лекарственного препарата, т. е. либо оба исследования проводятся с протезами во рту, либо без них.

БДО зависит от многочисленных факторов, определяющих достоверность результатов:

- выбора бронходилататора и его дозы (чем выше доза, тем лучше ответ);
- времени, прошедшего после ингаляции (как правило, реакция измеряется на пике действия препарата);
- способа доставки препарата в ДП (дозированный аэрозоль или небулайзер);
- соблюдения качества при проведении спирометрии и способа расчета БДО.

На сегодняшний день не существует единого стандарта выбора бронходилататора, дозы или способа его применения при проведении БДТ.

Чаще всего для БДТ используются короткодействующие β_2 -агонисты адренорецепторов, например сальбутамол, в виде дозированного аэрозольного ингалятора (ДАИ) в максимальной разовой дозе 400 мкг (4 ингаляции по 100 мкг с интервалом 30 с) с помощью спейсера, при соблюдении всех правил ингаляционной техники для ДАИ (после спокойного неполного выдоха — плавный максимально глубокий вдох с ак-

тивацией ингалятора (нажатием на клавишу) одновременно с началом вдоха, задержка дыхания на высоте вдоха на 10 с). Повторная спирометрия проводится через 15–20 мин.

При использовании М-холинолитического препарата (ипратропия бромид) максимальная разовая доза составляет 80 мкг (4 дозы по 20 мкг с интервалом 30 с). Повторная спирометрия выполняется через 30 мин [3].

Использование спейсера дает ряд преимуществ при проведении БДТ — увеличивается вдыхаемая фракция аэрозоля и не требуется четкой синхронизации между активацией ингалятора и вдохом, что значительно легче для пациента.

При использовании небулайзеров необходимо помнить, что для разных типов небулайзеров могут потребоваться разные дозы бронходилататоров и время доставки. Следует придерживаться рекомендаций производителей по их использованию. Для струйных небулайзеров 5 мг сальбутамола в ингаляционном растворе номинально эквивалентны ингаляции 400 мкг с помощью ДАИ, а 1 мг ипратропия бромида в ингаляционном растворе номинально эквивалентен ингаляции 80 мкг с помощью ДАИ. В качестве движущего газа должен использоваться воздух. Использование 100%-ного кислорода в качестве движущего газа для струйного небулайзера при проведении БДТ не рекомендуется.

Особенности проведения спирометрии у детей

В лаборатории, в которой обследуются маленькие дети, должна быть очень доброжелательная атмосфера, можно использовать игрушки, соответствующие возрасту маленьких пациентов. Желательно, чтобы у специалиста, обследующего ребенка, имелся опыт выполнения функциональных исследований у детей. Перед началом исследования ребенку следует доступно объяснить, что он должен делать. Хорошие результаты дает применение визуальной «обратной связи» — изображения свечей или других картинок на мониторе, которые меняются в зависимости от того, насколько правильно маленький пациент выполняет дыхательные маневры. Даже если первые попытки были неудачными, продолжение исследования в большинстве случаев позволяет ребенку привыкнуть к обстановке и лучше выполнить дыхательный маневр. Не рекомендуется обследование детей в лабораториях для взрослых пациентов, где обстановка не адаптирована к особенностям детей [3].

Большинство детей старше 6 лет способны выполнить маневр форсированного выдоха, удовлетворяющий тем же критериям, которые применимы у взрослых пациентов, и только для детей 6 лет и младше критерии оценки отличаются. Различия связаны с тем, что у детей 6 лет и младше форсированный выдох может быть < 1 с и поэтому у детей этой возрастной группы оценивается объем форсированного выдоха за первые 0,75 с ($ОФВ_{0,75}$), информативность которого аналогична $ОФВ_1$ у пациентов постарше [16, 17]. Если форсированный выдох длится > 1 с, то у детей 6 лет

Таблица 3

Критерии приемлемости и допустимости попыток при измерениях объема форсированного выдоха за первые 0,75 с, объема форсированного выдоха за 1-ю секунду и форсированной жизненной емкости легких у детей 6 лет и младше

Table 3

Acceptability and usability criteria for attempts to measure forced expiratory volume in the first 0.75 s, forced expiratory volume in 1 second, and forced vital capacity in children of 6 years of age and younger

Критерий качества	Для приемлемых попыток		Для допустимых попыток	
	ОФВ _{0,75}	ОФВ ₁	ОФВ _{0,75}	ОФВ ₁
ОФВ или ≤ 5 % ФЖЕЛ, или 0,100 л (следует ориентироваться на большую величину)	Да	Да	Да	Да
Стабильная нулевая линия потока	Да	Да	Да	Да
Отсутствие кашля в первые 0,75 с форсированного выдоха	Да	Нет	Да	Нет
Отсутствие смыкания голосовых связок в первые 0,75 с форсированного выдоха	Да	Да	Да	Да
Отсутствие смыкания голосовых связок после первых 0,75 с форсированного выдоха	Нет	Да	Нет	Нет
Достигнут 1 из 3 критериев полного окончания форсированного выдоха:				
1) экспираторное плато (поток воздуха ≤ 0,025 л за последнюю секунду форсированного выдоха)	Нет	Да	Нет	Нет
2) время форсированного выдоха ≥ 15 с				
3) различие между наибольшими значениями ФЖЕЛ ≤ 0,100 л				
Отсутствует обструкция мундштука или измерительной части спирометра	Да	Да	Нет	Нет
Отсутствует утечка воздуха	Да	Да	Нет	Нет
ФЖЕЛ _{вд.} – ФЖЕЛ ≤ 0,100 л или 5 % ФЖЕЛ (следует ориентироваться на большую величину)	Да	Да	Нет	Нет

Примечание: ОФВ – объем обратной экстраполяции; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких выдоха; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ОФВ_{0,75} – объем форсированного выдоха за первые 0,75 с; ФЖЕЛ_{вд.} – форсированная жизненная емкость легких на вдохе, измеряемая при глубоком быстром вдохе сразу после окончания форсированного выдоха.

и младше рекомендуется измерять и ОФВ_{0,75}, и ОФВ₁. Критерии приемлемости и допустимости попыток при использовании этих параметров представлены в табл. 3, в большей части они аналогичны таковым для взрослых и различаются лишь в том, что для корректного измерения величины ОФВ_{0,75} важно избежать

Таблица 4

Стандартные коды качества измерений объема форсированного выдоха за первые 0,75 с, объема форсированного выдоха за 1-ю секунду и форсированной жизненной емкости легких у детей 6 лет и младше

Table 4

Standard quality codes for measurements of forced expiratory volume in the first 0.75 s, forced expiratory volume in 1 second, and forced vital capacity in children of 6 years of age and younger

Код	Число попыток	Повторяемость (следует ориентироваться на большую величину)
A	≥ 3 приемлемых	≤ 0,100 л или 10 % от наибольшего значения
B	2 приемлемых	≤ 0,100 л или 10 % от наибольшего значения
C	≥ 2 приемлемых	≤ 0,150 л или 10 % от наибольшего значения
D	≥ 2 приемлемых	≤ 0,200 л или 10 % от наибольшего значения
E	≥ 2 приемлемых	> 0,200 л или 10 % от наибольшего значения
	1 приемлемая	–
U	0 приемлемых и ≥ 1 допустимых	–
F	0 приемлемых и 0 допустимых	–

кашля и смыкания голосовых связок в первые 0,75 с форсированного выдоха.

При оценке качества спирометрии у детей младшей возрастной группы используются такие же стандартные коды, как и у взрослых, однако требования к повторяемости показателей у них иные (табл. 4).

При определении ЖЕЛ у детей старше 6 лет применяется тот же критерий повторяемости, что и у взрослых – 0,150 л или 10 % от наибольшей измеренной величины ЖЕЛ (следует ориентироваться на меньшую величину). Для детей 6 лет и младше повторяемыми считаются попытки, при которых различия между двумя наибольшими величинами ЖЕЛ не превышают 0,100 л или 10 % от наибольшего значения ЖЕЛ (следует ориентироваться на меньшую величину).

Интерпретация результатов спирометрии

Выбор результата для анализа

Величина ЖЕЛ оценивается по максимально измеренному значению показателя. Величина Е_{вд.} определяется как среднее значение для всех технически приемлемых измерений. Для анализа ФЖЕЛ и ОФВ₁ выбираются также максимальные значения из всех приемлемых или допустимых попыток, если технически приемлемые попытки выполнить не удалось (см. табл. 1, 3). При этом неважно, что максимальное значение ФЖЕЛ было получено при одной попытке, а максимальное значение ОФВ₁ – при другой. Для расчета соотношения ОФВ₁ / ФЖЕЛ также используются максимальные значения каждого из параметров,

и необязательно они должны быть получены при одной и той же попытке. В отношении $ОФВ_{0,75}$ действуют те же правила, что и при выборе лучшего значения $ОФВ_1$. Данные требования могут быть учтены при настройке программного обеспечения спирометра.

Для протокола отбираются максимальное значение ПОС из всех приемлемых попыток, а значения $СОС_{25-75}$ и остальных скоростных параметров — из попытки с наибольшей суммой $ОФВ_1$ и ФЖЕЛ.

ФЖЕЛ_{нл} оценивается по максимальному значению из всех полученных. Скоростные инспираторные показатели также оцениваются по максимальной измеренной величине.

Должные величины

Количественная оценка данных спирометрии проводится путем сопоставления измеренных величин с их должными значениями, которые получены при обследовании здоровых некурящих лиц. Должные величины зависят от антропометрических параметров (в основном роста), пола, возраста и популяции. Чем выше рост человека, тем больше его легкие и протяженность ДП и, следовательно, максимальная экспираторная скорость. При вычислении нормальных значений для людей с кифосколиозом вместо значения роста в формулу следует занести значение размаха рук, аналогично поступают и в других случаях, при невозможности измерить рост стоя. У женщин объем легких меньше, чем у мужчин такого же роста. С возрастом эластичность легочной ткани снижается, в результате чего снижаются объем и скорость выдоха. Вместе с тем следует принимать во внимание и индивидуальные вариации нормы. Например, легочные заболевания могут возникать у лиц с исходными значениями легочного объема и потоков выше среднего уровня; в этом случае, несмотря на их снижение при прогрессировании заболевания, они могут оставаться в пределах нормальных для популяции в целом значений. Чем больше физиологические параметры человека отличаются от средних по популяции, тем хуже работает система должных значений и возрастает вероятность ошибки при интерпретации результатов спирометрии.

Существуют многочисленные системы должных величин, из которых в практической работе лучше всего зарекомендовала себя система, разработанная в 1993 г. Европейским сообществом стали и угля (*European Community for Steel and Coal*), — ECSC1993 [18]. В Российской Федерации *Р.Ф.Клемент и соавт.* разработаны отечественные системы должных величин для взрослых и лиц моложе 18 лет [19, 20]. Все эти системы разработаны для европейской популяции на основе единой методологии и при оценке данных спирометрии демонстрируют высокую согласованность [21].

Возможность применения системы должных величин ограничена параметрами здоровых лиц, данные которых использовались для разработки. Прежде всего важна популяционная идентичность, также важно соответствие обследуемых по росту и возрасту. Следует избегать экстраполяции должных величин за пределы

указанных диапазонов роста и возраста. Если показатели возраста или роста пациента все же выходят за границы популяции, для которой были разработаны должные величины, то в протоколе спирометрии необходимо указать, что при определении референсных значений проведена экстраполяция данных. Определенные трудности в оценке результатов спирометрии связаны еще и с тем, что для детей используются одни, а для взрослых — другие системы должных величин, плохо согласующиеся друг с другом.

Важным шагом в создании единой системы оценки спирометрических данных явилась работа экспертной группы Европейского респираторного общества по стандартизации легочных функциональных тестов (*Global Lung function Initiative — GLI*). В 2012 г. для некоторых показателей спирометрии опубликована система должных величин (GLI2012), универсальная для большинства популяций в возрасте 3–95 лет [22]. За несколько лет апробации GLI2012 показаны хорошие результаты, но в практической медицине ее использование пока ограничено, поскольку при ее помощи оцениваются лишь несколько параметров спирометрии: ФЖЕЛ, $ОФВ_1$, $ОФВ_{0,75}$, $СОС_{25-75}$, $МОС_{75}$, $ОФВ_1 / ФЖЕЛ$ и $ОФВ_{0,75} / ФЖЕЛ$.

При оформлении заключения по результатам спирометрии необходимо указать систему должных величин, на основании которой проведен анализ результатов. И если системы *Р.Ф.Клемента и соавт.* и ECSC1993 не дают значимых различий, то по системе GLI2012 должные значения ФЖЕЛ и $ОФВ_1$ имеют большие значения, а потоки — меньшие [23]. Особенно выраженные различия в заключениях с использованием разных систем должных могут выявляться у молодых пациентов и лиц пожилого возраста.

Система должных величин характеризует диапазон нормальных значений показателя, соответствующий здоровой популяции. Для определения этого диапазона используются уравнение регрессии и соответствующая ему величина стандартного отклонения (SD). С помощью уравнения рассчитывается должная величина, представляющая собой среднее арифметическое значение показателя, и SD, характеризующее разброс (дисперсию) значений показателя, характерный для данной популяции. При оценке дыхательной системы за диапазон нормальных значений принимается 90%-ный доверительный интервал, соответственно, актуальная для анализа спирометрии нижняя граница нормы (НГН) в абсолютных величинах ($НГН_{абс.}$) определяется по следующей формуле:

$$НГН_{абс.} = \text{должная величина} - 1,645SD.$$

Сопоставление фактически измеренного значения показателя с $НГН_{абс.}$, определяемой в абсолютных величинах индивидуально для каждого пациента, служит наиболее точным способом оценки результатов спирометрии. Практика определения $НГН_{абс.}$ как фиксированного значения 80 %_{долж.} для ЖЕЛ, ФЖЕЛ и $ОФВ_1$, теряет свою актуальность, особенно у взрослых, поскольку при этом часто отмечаются случаи гипердиагностики обструкции у пожилых пациентов

и гиподиагностики этих нарушений — у лиц молодого возраста [24, 25]. По этим же причинам нежелательно определять НГН для соотношений $ОФВ_1 / ФЖЕЛ$ и $ОФВ_1 / ЖЕЛ$ по одинаковому для всех фиксированному значению.

Анализ результатов спирометрии

Интерпретация результатов функционального исследования должна быть четкой, краткой и информативной. Алгоритм интерпретации результатов спирометрии строится на анализе основных спирометрических параметров — $ОФВ_1$, ЖЕЛ, $ОФВ_1 / ЖЕЛ$. Для детей 6 лет и младше используется показатель $ОФВ_{0,75}$, информативность которого у пациентов этой возрастной группы аналогична $ОФВ_1$ [16, 17]. Если спокойная ЖЕЛ не определялась, анализируются показатели $ОФВ_1$, $ФЖЕЛ$ и $ОФВ_1 / ФЖЕЛ$. При описании результатов исследования отдельно оценивается величина ЖЕЛ и характеризуется состояние вентиляционной функции легких, исходя из параметров форсированного выдоха.

Выраженность вентиляционных нарушений принято оценивать по изменению показателя $ОФВ_1$ (табл. 5) [26].

Наличие патологических отклонений каждого из показателей предлагается определять одновременно с использованием 3 следующих критериев границы нормы:

- $НГН_{абс.}$;
- z-оценка;
- фиксированное значение в процентах от должной величины.

Преимущественно следует ориентироваться на значения $НГН_{абс.}$ и z-оценки. Указывать фиксированное значение границы нормы, как и определять измерен-

ные величины в процентах от должной величины, рекомендуется для того, чтобы практикующие специалисты могли оценить преимущества обновленного подхода и накопить собственный опыт его применения.

По z-оценке определяется, насколько измеренная величина показателя отличается от его должного значения, при этом мерой отклонения служит SD. Значения z-оценки от $-1,645$ до $+1,645$ соответствуют диапазону нормальных значений для всех показателей спирометрии. Кроме того, z-оценка служит универсальным средством оценки выраженности выявленных отклонений от нормы. Рабочей комиссией Европейского респираторного (*European Respiratory Society* (ERS)) / Американского торакального (*American Thoracic Society* (ATS)) обществ рекомендуется использовать следующую классификацию функциональных нарушений системы дыхания (табл. 6) [27].

Таблица 6
Оценка выраженности функциональных нарушений по z-оценке*

Table 6
Evaluation of the severity of lung function impairment by z-score*

Выраженность нарушений	Диапазон значений
Легкая	$-2,500 \leq z\text{-оценка} < -1,645$
Средняя	$-4,000 \leq z\text{-оценка} < -2,500$
Тяжелая	$z\text{-оценка} < -4,000$

Примечание: * – z-оценка – это число стандартных отклонений между измеренной величиной и средним значением в популяции.

Note: *, the z-score is the number of standard deviations between the measured value and the population mean.

Обструктивный тип нарушений вентиляционной функции легких

Наиболее частым показанием к проведению спирометрии является выявление обструкции ДП и оценка ее выраженности.

Диагностическим критерием обструктивных нарушений вентиляции является снижение соотношения $ОФВ_1 / ЖЕЛ$ и / или $ОФВ_1 / ФЖЕЛ$ [26, 28]. Сужение ДП приводит к снижению скорости воздушного потока из-за возросшего бронхиального сопротивления, что функционально проявляется уменьшением скоростных параметров форсированного выдоха. Из всех показателей наиболее важным является $ОФВ_1$, поскольку его измерение стандартизовано наилучшим образом и он в меньшей степени, нежели другие характеристики форсированного выдоха, зависит от приложенного усилия. Однако изменение $ОФВ_1$ носит неспецифичный характер и зависит не только от состояния просвета ДП, но и величины ЖЕЛ. При обструктивных нарушениях уменьшается доля $ФЖЕЛ$, которую пациент успевает выдохнуть за 1-ю секунду форсированного выдоха, поэтому соотношение $ОФВ_1 / ЖЕЛ$ ($ОФВ_1 / ФЖЕЛ$) снижается.

Для диагностики обструктивных нарушений лучше использовать отношение $ОФВ_1 / ЖЕЛ$, поскольку

Таблица 5
Оценка выраженности нарушений вентиляционной функции легких

Table 5
Evaluation of the severity of lung function impairment

Выраженность нарушений	Градация отклонений	Диапазон значений $ОФВ_1$, % долж.
Легкая	1	≥ 70
Умеренная	2	60–69
Среднетяжелая	3	50–59
Тяжелая	4	35–49
Крайне тяжелая	5	< 35

Примечание: $ОФВ_1$ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; степень вентиляционных нарушений не всегда строго коррелирует с тяжестью клинических проявлений заболеваний органов дыхания. Кроме того, до изменения объема форсированного выдоха за 1-ю секунду не рекомендуется оценивать степень тяжести обструкции внелегочных дыхательных путей, т. к. даже при незначительном снижении объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ее клинические проявления могут быть значительно более выраженными.

Note: the degree of ventilation disorders does not always strictly correlate with the severity of clinical manifestations of respiratory diseases. In addition, it is not recommended to assess the severity of extrapulmonary airway obstruction before a change in forced expiratory volume in 1 second. The clinical manifestations can be much more pronounced even with an insignificant decrease in forced expiratory volume in 1 second.

у пациентов с обструктивными заболеваниями легких ФЖЕЛ может быть существенно меньше ЖЕЛ, измеренной при спокойном дыхании. Использовать в диагностическом алгоритме соотношение $ОФВ_1 / ФЖЕЛ$ следует лишь в случаях, когда ЖЕЛ не измерялась.

При обструктивных нарушениях кривая «поток—объем» изменяется характерным образом: из-за снижения экспираторных потоков нисходящая часть кривой приобретает вогнутую форму и располагается ниже гипотетической кривой «поток—объем», которая строится по должным для данного человека величинам и, как правило, отображается на экране монитора непосредственно в момент измерения (рис. 4). Выраженность изменений формы кривой «поток—объем» зависит от тяжести обструктивных нарушений. В современных спирометрах построение такой должной кривой является обязательной опцией как для экранного меню, так и для графика в финальном протоколе исследования. Визуализация получаемых данных позволяет не только повысить качество измерений, но и значительно упростить интерпретацию результатов спирометрии.

По форме кривой «поток—объем» можно судить о некоторых причинах формирования обструктивных нарушений. Для эмфиземы легких характерно резкое снижение скорости форсированного выдоха после достижения ПОС, что связано с возникновением экспираторного коллапса ДП. Появление этого патофизиологического феномена обусловлено разрушением эластического каркаса легких, когда стенки ДП становятся податливыми и быстро спадаются под действием внешнего давления, возрастающего за счет активной работы дыхательных мышц в процессе форсированного выдоха. В этом случае кривая «поток—объем» приобретает характерную форму, которая часто сравнивается с зубом акулы (см. рис. 4С).

Суррогатным маркером экспираторного коллапса ДП является показатель $E_{вд.}$, поскольку его снижение означает реципрокное повышение ФОЕ, а значит, наличие гиперинфляции легких. При определении причин одышки важно снижение показателя $E_{вд.}$ во время нагрузочных тестов, указывающее на возникновение динамической гиперинфляции легких, отсутствующей в покое [7].

Специфические изменения формы кривой «поток—объем» наблюдаются при обструкции ВДП. В зависимости от того, в какой фазе дыхательного цикла отмечаются функциональные изменения, выделяются постоянная (проявляется как на вдохе, так и на выдохе) и переменная (проявляется или на вдохе, или на выдохе) обструкция ВДП.

Постоянная (фиксированная) обструкция ВДП всегда связана с выраженными и протяженными изменениями эластичности ВДП. Повышение жесткости стенок ВДП, например при рубцовых стенозах трахеи или распространенных опухолевых процессах, приводит к тому, что просвет ВДП практически не меняется в разные фазы дыхательного цикла и при форсированном дыхании в равной степени снижаются как инспираторные, так и экспираторные потоки (см. рис. 5С).

При переменной обструкции ВДП функциональные проявления зависят от характера и локализации патологических изменений; переменная обструкция ВДП подразделяется на экстраторакальную и интраторакальную.

Переменная экстраторакальная обструкция. Для этого типа обструкции ДП характерно ограничение воздушного потока на вдохе. Избыточного давления, возникающего во ВДП в момент форсированного выдоха, достаточно, чтобы нивелировать воздействие патологического фактора в эту фазу дыхательного цикла. При форсированном вдохе наблюдается обратная

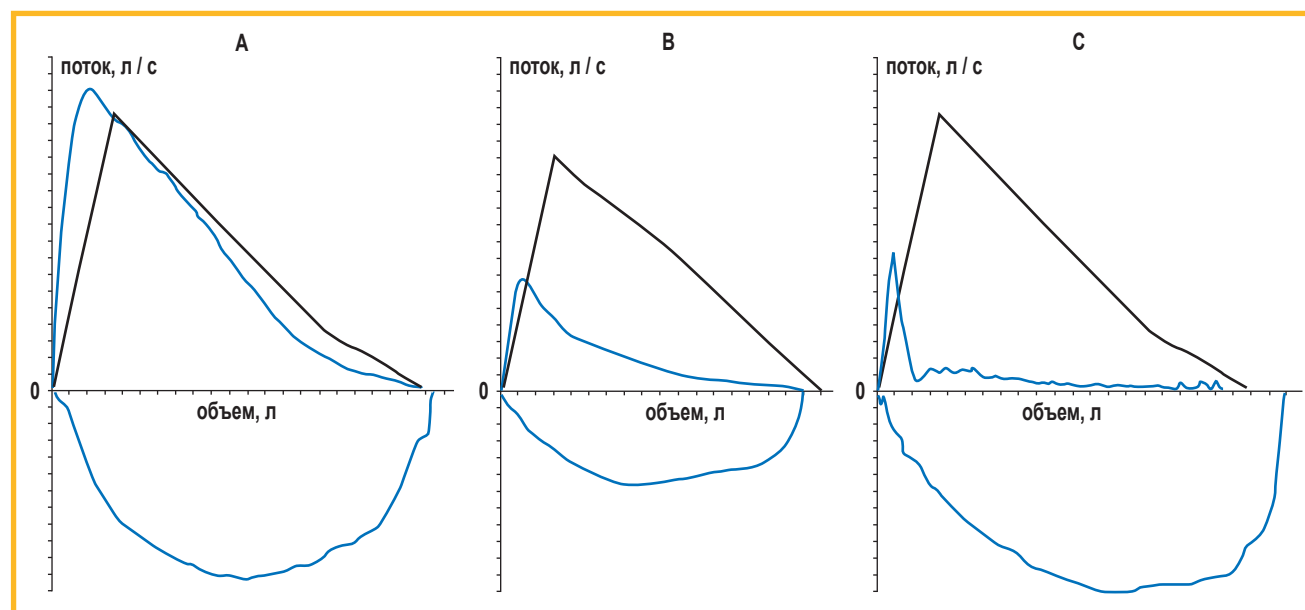


Рис. 4. Форсированная спирометрия у пациентов с обструктивным заболеваниями органов дыхания: А, В — петли «поток—объем» при бронхиальной астме; С — петля «поток—объем» при эмфиземе легких

Figure 4. Forced spirometry in patients with obstructive respiratory diseases: A, B, flow-volume loops in bronchial asthma; C, flow-volume loop in pulmonary emphysema

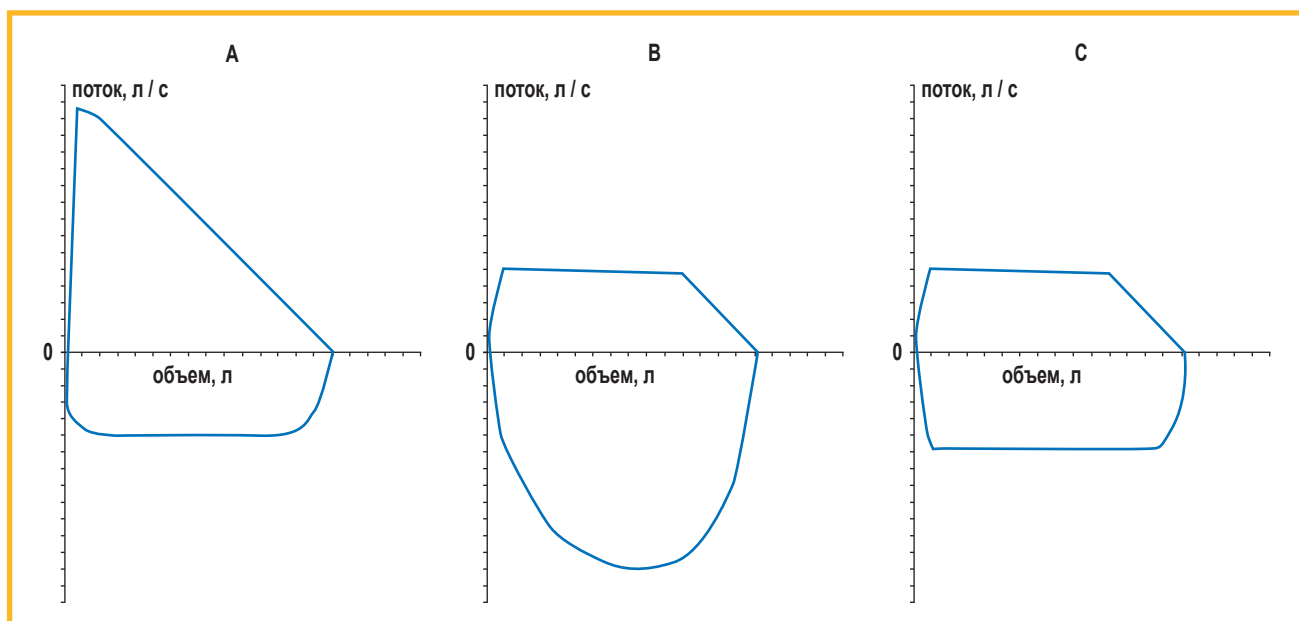


Рис. 5. Форсированная спирометрия у пациентов с обструкцией внелегочных дыхательных путей: А — петля «поток—объем» при переменной экстраторакальной обструкции: соотношение показателей максимальной объемной скорости при выдохе 50 % форсированной жизненной емкости легких и максимальной объемной скорости при вдохе 50 % форсированной инспираторной жизненной емкости легких > 1 , пиковая объемная скорость выдоха — норма или снижена, максимальная объемная скорость при вдохе 50 % форсированной инспираторной жизненной емкости легких снижена; В — петля «поток—объем» при переменной интраторакальной обструкции: соотношение максимальной объемной скорости при выдохе 50 % форсированной жизненной емкости легких и максимальной объемной скорости при вдохе 50 % форсированной инспираторной жизненной емкости легких < 1 , пиковая объемная скорость выдоха снижена, максимальная объемная скорость при вдохе 50 % форсированной инспираторной жизненной емкости легких — норма или снижена; С — петля «поток—объем» при фиксированной обструкции: соотношение максимальной объемной скорости при выдохе 50 % форсированной жизненной емкости легких и максимальной объемной скорости при вдохе 50 % форсированной инспираторной жизненной емкости легких $= 1$, показатели пиковой объемной скорости выдоха и максимальной объемной скорости при вдохе 50 % форсированной инспираторной жизненной емкости легких снижены

Figure 5. Forced spirometry in patients with extrapulmonary airway obstruction: A, flow-volume loop with variable extrathoracic obstruction: ratio of peak expiratory flow of 50% forced vital capacity and peak inspiratory flow of 50% forced inspiratory vital capacity > 1 , peak expiratory flow is normal or reduced, the peak inspiratory flow 50% of forced inspiratory vital capacity is reduced; B, flow-volume loop with variable intrathoracic obstruction: ratio of peak expiratory flow at 50% forced vital capacity and peak inspiratory flow at 50% forced inspiratory vital capacity < 1 , peak expiratory flow is reduced, peak inspiratory flow at 50% of the forced inspiratory vital capacity is normal or reduced; C, flow-volume loop with fixed obstruction: the ratio of the peak expiratory flow at 50% forced vital capacity and the peak inspiratory flow at 50% forced inspiratory vital capacity $= 1$, peak expiratory flow and peak inspiratory flow at 50% of the forced inspiratory vital capacity are reduced

картина — давление в этих отделах ДП становится меньше атмосферного, скорость воздушного потока снижается, а патологический фактор, например пролапс голосовых связок при их парезе, способствует еще большему его замедлению. Изменение инспираторного потока хорошо видно на кривой «поток—объем» (рис. 5А).

Переменная интраторакальная обструкция проявляется ограничением воздушного потока на выдохе. Патологические изменения внутригрудных отделов ВДП, например частичное поражение нижнего отдела трахеи при гранулематозных или опухолевых процессах, не позволяют реализовать физиологический механизм ограничения воздушного потока при форсированном выдохе, связанный с достижением ПОС, — жесткость стенок измененных участков ДП препятствует их быстрому экспираторному сужению (см. рис. 5В).

Для диагностики обструкции ВДП определяется соотношение скоростных параметров на уровне 50 % ФЖЕЛ при вдохе ($МОС_{50\text{ вл}}$) и выдохе ($МОС_{50\text{ вл}}$), которое у здоровых людей не превышает 1,0 [29]. Это соотношение чаще всего меняется при переменной экстраторакальной обструкции, для другой патологии

оно неспецифично. Варианты отклонений скоростных показателей при некоторых вариантах обструкции ВДП представлены в табл. 7. При подозрении на обструкцию ВДП диагноз подтверждается по результатам эндоскопического и рентгенологического исследований.

Рестриктивный тип нарушений вентиляционной функции легких

РН вентиляции обусловлены процессами, ограничивающими наполнение легких воздухом. Причиной таких нарушений могут быть не только изменения в самих легких, связанные с повышением эластичности легочной ткани (отеки, фиброз легких и т. д.), но и внешние причины, ограничивающие подвижность грудной клетки (кифосколиозы, травмы грудной клетки и т. д.). Функциональным признаком РН, независимо от причины их появления, является снижение ЖЕЛ при нормальных значениях соотношений $ОФВ_1 / ЖЕЛ$ и $ОФВ_1 / ФЖЕЛ$. Скоростные показатели форсированного выдоха могут оставаться в границах физиологической нормы или снижаться пропорционально снижению ЖЕЛ.

Таблица 7

Изменение показателей спирометрии при различных вариантах обструкции внелегочных дыхательных путей

Table 7

Changes in spirometric parameters in various types of central and upper airway obstruction

Показатели	Фиксированная обструкция	Преходящая обструкция	
		экстраторакальная	интраторакальная
ПОС	Снижение	Норма или снижение	Снижение
МОС _{50 ад.}	Снижение	Снижение	Норма или снижение
МОС ₅₀ / МОС _{50 ад.}	≈ 1	> 1	< 1

Примечание: ПОС – пиковая объемная скорость; МОС₅₀ – максимальная объемная скорость при выдохе 50 % форсированной жизненной емкости легких; МОС₅₀ / МОС_{50 ад.} – соотношение максимальной объемной скорости при выдохе 50 % форсированной жизненной емкости легких и максимальной объемной скорости при выдохе 50 % форсированной инспираторной жизненной емкости легких.

При начале развития патологических нарушений, когда снижение объема легких еще не фиксируется, скоростные показатели и соотношение $ОФВ_1 / ЖЕЛ$ и / или $ОФВ_1 / ФЖЕЛ$ могут даже увеличиваться, поскольку из-за воздействия возрастающей эластической тяги легких на стенки бронхов их просвет увеличивается относительно сохраняющегося объема легких.

При прогрессировании заболевания воздушность легочной ткани снижается, что проявляется снижением ЖЕЛ и изменением формы кривой «поток–объем» – она становится высокой и узкой (см. рис. 6А). ПОС обычно остается нормальной. После достижения ПОС наблюдается быстрое линейное снижение потока. Форма кривой «поток–объем» может не меняться, а представлять собой пропорционально уменьшенную копию должной кривой, как, например, при пневмонэктомии (см. рис. 6В). РН могут встречаться при интерстициальных заболеваниях легких, обширной воспалительной инфильтрации легочной ткани, отеках, гипоплазии и ателектазах легкого, после резекции легочной ткани. К рестрикции также может приводить и внелегочная патология, например, поражение грудного отдела позвоночника, ребер, дыхательной мускулатуры, в т. ч. нарушение регуляции дыхания

при угнетении дыхательного центра наркотическими препаратами или его повреждении опухолью, кровоизлиянием. РН также могут быть связаны с высоким стоянием диафрагмы на поздних стадиях беременности. При подозрении на мышечную слабость для уточнения причины РН следует измерить силу дыхательных мышц. Помимо этого, можно измерить ЖЕЛ при различном положении тела: у больных с выраженной мышечной слабостью величины ЖЕЛ, измеренные в вертикальном положении и в положении лежа, будут существенно различаться из-за воздействия гравитации на органы брюшной полости. В норме ЖЕЛ в положении лежа на 3–9 % меньше, чем в положении сидя. Падение ЖЕЛ на 10–20 % в положении лежа на спине наблюдается при одностороннем параличе диафрагмы [30]. Снижение ЖЕЛ в положении лежа на спине на ≥ 25 % указывает на слабость диафрагмы, при этом степень снижения ЖЕЛ коррелирует с выраженностью одышки [30]. Важно помнить, что снижение ЖЕЛ может наблюдаться и при обструктивных нарушениях вентиляции. Для диагностики РН, помимо спирометрии, необходимо определение ОЕЛ и ее структуры. Методом выбора при диагностике РН служит бодиплетизмография, которую рекомендуется дополнять определением диффузионной способности

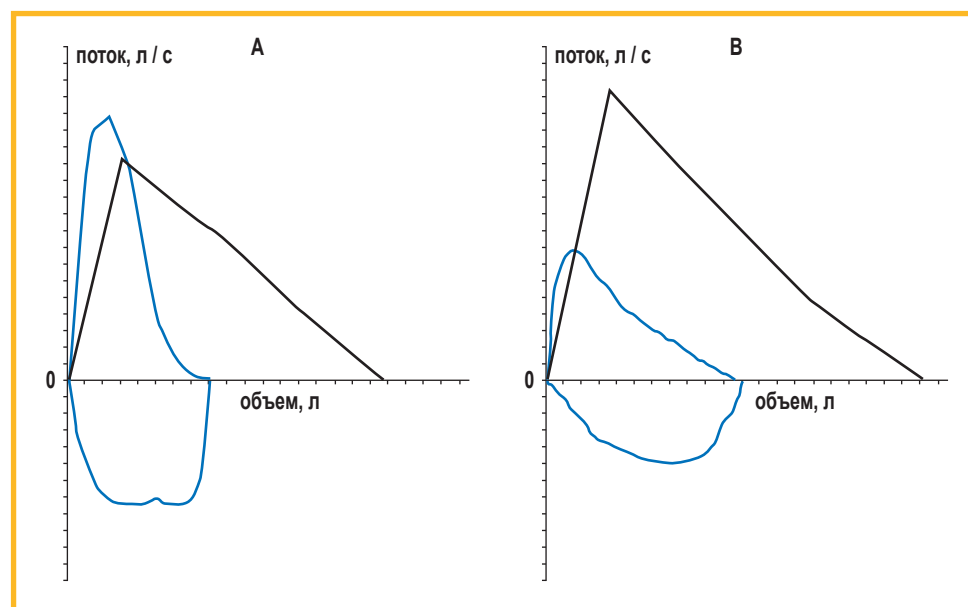


Рис. 6. Форсированная спирометрия у пациентов с рестриктивным типом вентиляционных нарушений: А – петля «поток–объем» при фиброзе легких; В – петля «поток–объем» после пневмонэктомии

Таблица 8
Упрощенный алгоритм интерпретации спирометрии
Table 8
Simplified spirometry interpretation algorithm

Параметры	Нарушений не выявлено	Тип вентиляционных нарушений		
		обструктивный	рестриктивный*	смешанный*
ЖЕЛ**	Норма	Норма	↓	↓
ОФВ ₁	Норма	Норма или ↓	↓	↓
ОФВ ₁ / ЖЕЛ**	Норма	↓	Норма или	↓

Примечание: ЖЕЛ – жизненная емкость легких; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; * – для диагностики рестриктивных и смешанных нарушений данных одной спирометрии недостаточно, необходимо подтвердить снижение общей емкости легких; ** – если проводилась только форсированная спирометрия, то анализируются показатели объема форсированного выдоха за 1-ю секунду, форсированной жизненной емкости легких и их соотношения.

Note: *, spirometry alone is not enough to diagnose restrictive and mixed disorders; a decrease in total lung capacity has to be confirmed; **, if only forced spirometry was performed, forced expiratory volume in 1 second, forced vital capacity, and their ratio are analyzed.

легких, особенно если есть основания предполагать наличие интерстициального заболевания легких.

Смешанный тип нарушений вентиляционной функции легких

Смешанные нарушения легочной вентиляции развиваются при процессах, вызывающих сочетанное снижение легочных объемов и сужение просвета ДП. При проведении спирометрии регистрируется одновременное, но не всегда пропорциональное снижение всех ключевых диагностических параметров: ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ₁, ОФВ₁ / ЖЕЛ и ОФВ₁ / ФЖЕЛ. Как и в случае РН, для диагностики смешанного паттерна необходимо определение ОЕЛ методом бодиплетизмографии.

В табл. 8 схематически представлен упрощенный алгоритм диагностики нарушений легочной вентиляции, подробное описание которого представлено выше.

Анализ результатов бронходилатационного теста

Результат БДТ определяется по изменению ОФВ₁ или ФЖЕЛ. Другие параметры спирометрии, в т. ч. потоки, измеренные на разных уровнях ФЖЕЛ (МОС₂₅, МОС₅₀, МОС₇₅, СОС_{25–75}), использовать для оценки обратимости обструктивных нарушений не рекомендуется ввиду их высокой вариабельности [26].

Существуют 2 способа расчета бронходилатационного коэффициента (БДК):

1. БДК = (показатель **после** приема бронхолитического препарата, л) – (показатель **до** приема бронхолитического препарата, л) / (показатель **до** приема бронхолитического препарата, л) × 100 %.

2. БДК* = (показатель **после** приема бронхолитического препарата, л) – (показатель **до** приема бронхолитического препарата, л) / (должная величина показателя, л) × 100 %.

При использовании 1-го способа расчета БДК для интерпретации результатов БДТ необходимо еще определить абсолютную разницу между величинами ОФВ₁ (ФЖЕЛ) до и после ингаляции бронхорасширяющего препарата. При оценке 2 последовательных измерений важно убедиться, что разница в значениях превышает естественную вариабельность показате-

ля. Повторяемость ОФВ₁ и ФЖЕЛ составляет 0,150 л или 8 %, поэтому изменение величины показателя на ≥ 0,200 л и можно расценивать как реакцию на воздействие лекарственного препарата. Проба считается положительной, если БДК составляет > 12 %, абсолютный прирост > 200 мл [26].

Однако соотношение с исходной величиной приводит к диспропорции при оценке БДО у пациентов высокого и ниже среднего роста. Помимо этого, возникает вероятность переоценки БДО у пациентов с выраженными обструктивными нарушениями за счет исходно низких значений ОФВ₁. Сравнение с должной величиной позволяет гармонизировать определение БДО при любых функциональных изменениях с учетом не только роста, но и пола, а также популяции [31]. При увеличении БДК* более чем на 10 % проба считается положительной [27].

С учетом утвержденных Министерством здравоохранения Российской Федерации клинических рекомендаций по бронхиальной астме и ХОБЛ для оценки БДО предпочтительно использовать 1-й вариант, когда проба считается положительной в случае прироста ОФВ₁ (или, что менее значимо, ФЖЕЛ) по приросту показателя ≥ 12 %_{исх.} и одновременно ≥ 200 мл.

Для оценки БДТ предлагается использовать также z-оценку – увеличение показателя более чем на 0,780 может соответствовать положительному БДТ [31]. Опыт применения такого способа оценки БДО еще невелик, однако первые результаты свидетельствуют о перспективности его использования в клинической практике [31, 32].

Увеличение ФЖЕЛ при БДТ связано с гиперинфляцией легких и чаще всего наблюдается у больных ХОБЛ с выраженной обструкцией ДП [31, 33]. При оценке БДТ по изменению ФЖЕЛ следует убедиться, что прирост ФЖЕЛ не связан с большей продолжительностью выдоха при повторном тестировании [26, 34].

При оценке БДТ у детей используются те же самые способы расчета БДО, что и у взрослых. При обследовании детей младшего возраста с маленькими легочными объемами вместо ОФВ₁ анализируется изменение ОФВ_{0,75}, а величина абсолютного прироста, как правило, не учитывается (может быть < 0,200 л) [35–37].

Протокол спирометрии

Унификация протоколов спирометрии призвана повысить информативность и качество исследования, сделать сопоставимыми данные, полученные в разных лабораториях [3, 26, 38]. Следует разделить требования к информации о каждом исследовании, которая будет максимально полной и доступной с экрана монитора, а также более краткой версии, которая будет содержаться в печатном протоколе. Из этого количества показателей в каждой лаборатории будет выбираться необходимый

минимум в соответствии с потребностями. По мере обновления аппаратуры единые требования к содержанию протоколов становятся обязательными, для приборов предыдущего поколения по мере возможности необходимо соответствовать предлагаемым правилам.

Рекомендуемый перечень параметров, который должен быть отражен в протоколе исследования, приводится в Приложении 1.

Стандартные обозначения показателей спирометрии и англоязычный вариант их написания представлены в Приложении 3.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Приложение 1. Протокол спирометрии

Рекомендуемый перечень параметров, который должен быть отражен в протоколе исследования.

Данные пациента:

- фамилия, имя, отчество;
- идентификационный номер (номер в базе данных лаборатории);
- пол;
- дата рождения;
- возраст (годы);
- рост (см);
- масса тела (кг);
- индекс массы тела (ИМТ) ($\text{кг} / \text{м}^2$);
- популяция (табл. 1S);
- статус курения;
- дата исследования;
- время исследования;
- лечащий врач;
- диагноз;
- цель проведения исследования (кратко);
- комментарии оператора:
 - спирометрия выполняется впервые;
 - недостаточно сведений о популяционной принадлежности пациента;
 - пациент использовал препараты, потенциально влияющие на результаты БДТ до проведения спирометрии — указать название препарата, дозу и время последнего применения;
 - пациент курил менее чем за 1 ч до проведения спирометрии;

- пациент плохо понимает команды оператора;
- пациент употреблял алкоголь или другие психоактивные вещества;
- наличие кашля, хрипов, одышки и цианоза;
- другие обстоятельства, влияющие на результаты спирометрии.

Данные лаборатории:

- название медицинского учреждения, подразделения;
- оператор;
- модель спирометра;
- дата калибровки;
- время калибровки;
- температура воздуха ($^{\circ}\text{C}$);
- влажность воздуха (%);
- атмосферное давление (мм рт. ст. или кПа);
- данные калибровки (средняя ошибка, %).

Информация о бронходилатационном тесте:

- название препарата;
- доза препарата;
- способ доставки (дозированный аэрозольный ингалятор или небулайзер);
- число попыток измерения до ингаляции бронходилататора;
- число попыток измерения после ингаляции бронходилататора;
- интервал между последней попыткой до ингаляции и первой попыткой после ингаляции бронходилататора (мин);
- комментарии оператора:
 - отклонения в проведении стандартного БДТ относительно типа, дозы и способа доставки

Таблица 1S
Основные популяционные группы для расчета должных величин экспертной группы Европейского респираторного общества по стандартизации легочных функциональных тестов (GLI2012) [3]

Table 1S
Main population groups for calculating the Global Lung Function Initiative equations for spirometry (GLI2012) [3]

Популяция	Страна / регион
Европеоидная или кавказская	Российская Федерация, Европа, Израиль, Австралия, США, Канада, Мексика, Уругвай, Венесуэла, Алжир, Тунис
Африканская	Африка
Юго-Восточная Азия	Тайланд, Тайвань, Китай (включая Гонконг) южнее реки Хуайхэ и гор Циньлинь
Северо-Восточная Азия	Корея, Китай севернее реки Хуайхэ и гор Циньлинь
Другие	

бронходилататора, а также времени начала измерений после ингаляции бронходилататора;

- другие обстоятельства, влияющие на результаты БДТ.

Данные о каждом маневре ЖЕЛ:

- время начала маневра;
- ЖЕЛ_{вд.} и / или ЖЕЛ_{выд.} (л);
- $E_{вд.}$ (л);
- $PO_{выд.}$ (л).

Итоговые данные всех маневров ЖЕЛ:

- график измерений в координатах «объем—время»;
- должные величины, выбранные для оценки;
- время начала маневра с максимальной величиной ЖЕЛ;
- ЖЕЛ_{вд.} и / или ЖЕЛ_{выд.} (л);
- НГН для ЖЕЛ_{вд.} и / или ЖЕЛ_{выд.} (л);
- z-оценка для ЖЕЛ_{вд.} и / или ЖЕЛ_{выд.};
- $\%_{долж.}$ для ЖЕЛ_{вд.} и / или ЖЕЛ_{выд.};
- $E_{вд.}$ до ингаляции бронходилататора (л);
- $\%_{долж.}$ для $E_{вд.}$ до ингаляции бронходилататора;
- $E_{вд.}$ после ингаляции бронходилататора (л);
- $\%_{долж.}$ для $E_{вд.}$ после ингаляции бронходилататора;
- $PO_{выд.}$ (л).

Данные о каждом маневре форсированного выдоха:

- маневр выполнен до или после ингаляции бронходилататора;
- время начала маневра;
- для ОФВ₁ — приемлемость, допустимость, непригодность измерения;
- для ФЖЕЛ — приемлемость, допустимость, непригодность измерения;
- ФЖЕЛ (л);
- ОФВ₁ (л);
- ОФВ₁ / ФЖЕЛ (десятичная дробь, 2 знака после запятой);
- $T_{ФЖЕЛ}$ (с);
- ПОС (л / с);
- ФЖЕЛ_{вд.} (с);
- ОФВ_{0,75} (л) (для детей 6 лет и младше);
- ОФВ_{0,75} / ФЖЕЛ (десятичная дробь, 2 знака после запятой) (для детей 6 лет и младше);
- СОС_{25–75} (л / с);
- ООЭ (л);
- $T_{ПОС}$ или время ускорения (с);
- время задержки между окончанием глубокого вдоха и началом форсированного выдоха (с), если программное обеспечение позволяет его рассчитывать;
- комментарии оператора:
 - кашель в течение 1-й секунды форсированного выдоха;
 - смыкание голосовых связок;
 - ранее окончание форсированного выдоха;
 - задержка перед началом форсированного выдоха;
 - обструкция мундштука или измерительной части спирометра;
 - утечка воздуха;

- неглубокий вдох перед форсированным выдохом;
- изменение оператором критериев качества маневра, определенных автоматически программой измерений с указанием причины;
- другие обстоятельства, влияющие на результаты спирометрии.

Итоговые данные всех маневров форсированного выдоха:

- график измерений в координатах «объем—время»;
- график измерений в координатах «поток—объем»;
- должные величины, выбранные для оценки;
- ФЖЕЛ до ингаляции бронходилататора (л);
- стандартный код качества измерения ФЖЕЛ до ингаляции бронходилататора;
- НГН для ФЖЕЛ (л);
- z-оценка для ФЖЕЛ до ингаляции бронходилататора;
- $\%_{долж.}$ для ФЖЕЛ до ингаляции бронходилататора;
- $T_{ФЖЕЛ}$ до ингаляции бронходилататора (с);
- ФЖЕЛ после ингаляции бронходилататора (л);
- стандартный код качества измерения ФЖЕЛ после ингаляции бронходилататора;
- z-оценка для ФЖЕЛ после ингаляции бронходилататора;
- $\%_{долж.}$ для ФЖЕЛ после ингаляции бронходилататора;
- изменение ФЖЕЛ после ингаляции бронходилататора (л);
- изменение ФЖЕЛ после ингаляции бронходилататора (%);
- $T_{ФЖЕЛ}$ после ингаляции бронходилататора (с);
- ОФВ₁ до ингаляции бронходилататора (л);
- стандартный код качества измерения ОФВ₁ до ингаляции бронходилататора (л);
- НГН для ОФВ₁ (л);
- z-оценка для ОФВ₁ до ингаляции бронходилататора;
- $\%_{долж.}$ для ОФВ₁ до ингаляции бронходилататора;
- ОФВ₁ после ингаляции бронходилататора (л);
- стандартный код качества измерения ОФВ₁ после ингаляции бронходилататора;
- z-оценка для ОФВ₁ после ингаляции бронходилататора;
- $\%_{долж.}$ для ОФВ₁ после ингаляции бронходилататора;
- изменение ОФВ₁ после ингаляции бронходилататора (л);
- изменение ОФВ₁ после ингаляции бронходилататора (%);
- ОФВ₁ / ФЖЕЛ до ингаляции бронходилататора (десятичная дробь, 2 знака после запятой);
- ОФВ₁ / ФЖЕЛ после ингаляции бронходилататора (десятичная дробь, 2 знака после запятой);
- НГН для ОФВ₁ / ФЖЕЛ (десятичная дробь, 2 знака после запятой);
- z-оценка для ОФВ₁ / ФЖЕЛ до ингаляции бронходилататора;
- z-оценка для ОФВ₁ / ФЖЕЛ после ингаляции бронходилататора;

- ОФВ_1 / ЖЕЛ до ингаляции бронходилататора (десятичная дробь, 2 знака после запятой);
 - ОФВ_1 / ЖЕЛ после ингаляции бронходилататора (десятичная дробь, 2 знака после запятой);
 - НГН для ОФВ_1 / ЖЕЛ (десятичная дробь, 2 знака после запятой);
 - z-оценка для ОФВ_1 / ЖЕЛ до ингаляции бронходилататора;
 - z-оценка для ОФВ_1 / ЖЕЛ после ингаляции бронходилататора;
 - $\text{ОФВ}_{0,75}$ до ингаляции бронходилататора (л) (для детей 6 лет и младше);
 - стандартный код качества измерения $\text{ОФВ}_{0,75}$ до ингаляции бронходилататора (л) (для детей 6 лет и младше);
 - НГН для $\text{ОФВ}_{0,75}$ (л) (для детей 6 лет и младше);
 - z-оценка для $\text{ОФВ}_{0,75}$ до ингаляции бронходилататора (для детей 6 лет и младше);
 - $\%_{\text{долж.}}$ для $\text{ОФВ}_{0,75}$ до ингаляции бронходилататора (для детей 6 лет и младше);
 - $\text{ОФВ}_{0,75}$ после ингаляции бронходилататора (л) (для детей 6 лет и младше);
 - стандартный код качества измерения $\text{ОФВ}_{0,75}$ после ингаляции бронходилататора (для детей 6 лет и младше);
 - z-оценка для $\text{ОФВ}_{0,75}$ после ингаляции бронходилататора (для детей 6 лет и младше);
 - $\%_{\text{долж.}}$ для $\text{ОФВ}_{0,75}$ после ингаляции бронходилататора (для детей 6 лет и младше);
 - изменение $\text{ОФВ}_{0,75}$ после ингаляции бронходилататора (л) (для детей 6 лет и младше);
 - изменение $\text{ОФВ}_{0,75}$ после ингаляции бронходилататора (%) (для детей 6 лет и младше);
 - $\text{ОФВ}_{0,75}$ / ФЖЕЛ до ингаляции бронходилататора (десятичная дробь, 2 знака после запятой) (для детей 6 лет и младше);
 - $\text{ОФВ}_{0,75}$ / ФЖЕЛ после ингаляции бронходилататора (десятичная дробь, 2 знака после запятой) (для детей 6 лет и младше);
 - НГН для $\text{ОФВ}_{0,75}$ / ФЖЕЛ (десятичная дробь, два знака после запятой) (для детей 6 лет и младше);
 - z-оценка для $\text{ОФВ}_{0,75}$ / ФЖЕЛ до ингаляции бронходилататора (для детей 6 лет и младше);
 - z-оценка для $\text{ОФВ}_{0,75}$ / ФЖЕЛ после ингаляции бронходилататора (для детей 6 лет и младше);
 - $\text{ОФВ}_{0,75}$ / ЖЕЛ до ингаляции бронходилататора (десятичная дробь, 2 знака после запятой) (для детей 6 лет и младше);
 - $\text{ОФВ}_{0,75}$ / ЖЕЛ после ингаляции бронходилататора (десятичная дробь, 2 знака после запятой) (для детей 6 лет и младше);
 - НГН для $\text{ОФВ}_{0,75}$ / ЖЕЛ (десятичная дробь, 2 знака после запятой) (для детей 6 лет и младше);
 - z-оценка для $\text{ОФВ}_{0,75}$ / ЖЕЛ до ингаляции бронходилататора (для детей 6 лет и младше);
 - z-оценка для $\text{ОФВ}_{0,75}$ / ЖЕЛ после ингаляции бронходилататора (для детей 6 лет и младше);
 - ПОС до ингаляции бронходилататора (л / с);
 - ПОС после ингаляции бронходилататора (л / с);
 - СОС_{25-75} до ингаляции бронходилататора (л / с);
 - СОС_{25-75} после ингаляции бронходилататора (л / с);
 - комментарии оператора:
 - критерии приемлемости и / или повторяемости не были достигнуты;
 - спирометрия спровоцировала бронхоспазм;
 - в ходе проведения спирометрии наблюдалось снижение ОФВ_1 ($\text{ОФВ}_{0,75}$) более чем на 20 % по сравнению с исходным уровнем;
 - пациент не смог выполнить все необходимые маневры из-за усталости;
 - отсутствие мотивации у пациента;
 - другие обстоятельства, влияющие на результаты спирометрии.
- Заключение:**
- указывается система должных величин, на основании которой сделано заключение (если это не было отражено в результатах спирометрии);
 - наличие (тип вентиляционных нарушений и степень выраженности) / отсутствие нарушений вентиляционной функции легких;
 - наличие / отсутствие изменений ЖЕЛ;
 - подпись врача.
- Стандартный **печатный протокол** в современных спирометрах должен содержать как минимум следующие данные:
- Данные пациента:**
- фамилия, имя, отчество;
 - идентификационный номер (номер в базе данных лаборатории);
 - пол;
 - дата рождения;
 - возраст (годы), для детей до 10 лет — возраст в годах и месяцах;
 - рост (см);
 - масса тела (кг);
 - ИМТ (кг / м²);
 - популяция (см. табл. 1S);
 - статус курения;
 - дата исследования;
 - время исследования;
 - лечащий врач;
 - цель проведения исследования (кратко).
- Данные лаборатории:**
- название медицинского учреждения, подразделения;
 - дата калибровки.
- Информация о бронходилатационном тесте:**
- название препарата;
 - доза препарата;
 - способ доставки (ДАИ или небулайзер);
 - интервал между последней попыткой до ингаляции и первой попыткой после ингаляции бронходилататора (мин);
 - комментарии относительно приема препаратов, потенциально влияющих на результаты БДТ (название препарата, доза и время последнего применения).

Итоговые данные всех маневров ЖЕЛ:

- график измерений в координатах «объем—время»;
- должные величины, выбранные для оценки;
- ЖЕЛ_{вд.} и / или ЖЕЛ_{выд.} (л);
- НГН для ЖЕЛ_{вд.} и / или ЖЕЛ_{выд.} (л);
- z-оценка для ЖЕЛ_{вд.} и / или ЖЕЛ_{выд.};
- %_{долж.} для ЖЕЛ_{вд.} и / или ЖЕЛ_{выд.};
- E_{вд.} (л);
- НГН для E_{вд.} (л);
- z-оценка для E_{вд.};
- %_{долж.} для E_{вд.}.

Итоговые данные всех маневров форсированного выдоха:

- график измерений в координатах «объем—время»;
- график измерений в координатах «поток—объем»;
- должные величины, выбранные для оценки;
- ФЖЕЛ до ингаляции бронходилататора (л);
- стандартный код качества измерения ФЖЕЛ до ингаляции бронходилататора;
- НГН для ФЖЕЛ (л);
- z-оценка для ФЖЕЛ до ингаляции бронходилататора;
- %_{долж.} для ФЖЕЛ до ингаляции бронходилататора;
- ФЖЕЛ после ингаляции бронходилататора (л)
- стандартный код качества измерения ФЖЕЛ после ингаляции бронходилататора;
- z-оценка для ФЖЕЛ после ингаляции бронходилататора;
- %_{долж.} для ФЖЕЛ после ингаляции бронходилататора;
- изменение ФЖЕЛ после ингаляции бронходилататора (л);
- изменение ФЖЕЛ после ингаляции бронходилататора (%);
- ОФВ₁ до ингаляции бронходилататора (л);
- стандартный код качества измерения ОФВ₁ до ингаляции бронходилататора (л);
- НГН для ОФВ₁ (л);
- z-оценка для ОФВ₁ до ингаляции бронходилататора;
- %_{долж.} для ОФВ₁ до ингаляции бронходилататора;
- ОФВ₁ после ингаляции бронходилататора (л);
- стандартный код качества измерения ОФВ₁ после ингаляции бронходилататора;
- z-оценка для ОФВ₁ после ингаляции бронходилататора;
- %_{долж.} для ОФВ₁ после ингаляции бронходилататора;
- изменение ОФВ₁ после ингаляции бронходилататора (л);
- изменение ОФВ₁ после ингаляции бронходилататора (%);
- ОФВ₁ / ФЖЕЛ до ингаляции бронходилататора (десятичная дробь, 2 знака после запятой);
- ОФВ₁ / ФЖЕЛ после ингаляции бронходилататора (десятичная дробь, 2 знака после запятой);
- НГН для ОФВ₁ / ФЖЕЛ (десятичная дробь, 2 знака после запятой);
- z-оценка для ОФВ₁ / ФЖЕЛ до ингаляции бронходилататора;
- z-оценка для ОФВ₁ / ФЖЕЛ после ингаляции бронходилататора;
- ОФВ_{0,75} до ингаляции бронходилататора (л) (для детей 6 лет и младше);
- стандартный код качества измерения ОФВ_{0,75} до ингаляции бронходилататора (л) (для детей 6 лет и младше);
- НГН для ОФВ_{0,75} (л) (для детей 6 лет и младше);
- z-оценка для ОФВ_{0,75} до ингаляции бронходилататора (для детей 6 лет и младше);
- %_{долж.} для ОФВ_{0,75} до ингаляции бронходилататора (для детей 6 лет и младше);
- ОФВ_{0,75} после ингаляции бронходилататора (л) (для детей 6 лет и младше);
- стандартный код качества измерения ОФВ_{0,75} после ингаляции бронходилататора (для детей 6 лет и младше);
- z-оценка для ОФВ_{0,75} после ингаляции бронходилататора (для детей 6 лет и младше);
- %_{долж.} для ОФВ_{0,75} после ингаляции бронходилататора (для детей 6 лет и младше);
- изменение ОФВ_{0,75} после ингаляции бронходилататора (л) (для детей 6 лет и младше);
- изменение ОФВ_{0,75} после ингаляции бронходилататора (%) (для детей 6 лет и младше);
- ОФВ_{0,75} / ФЖЕЛ до ингаляции бронходилататора (десятичная дробь, 2 знака после запятой) (для детей 6 лет и младше);
- ОФВ_{0,75} / ФЖЕЛ после ингаляции бронходилататора (десятичная дробь, 2 знака после запятой) (для детей 6 лет и младше);
- НГН для ОФВ_{0,75} / ФЖЕЛ (десятичная дробь, 2 знака после запятой) (для детей 6 лет и младше)
- z-оценка для ОФВ_{0,75} / ФЖЕЛ до ингаляции бронходилататора (для детей 6 лет и младше);
- z-оценка для ОФВ_{0,75} / ФЖЕЛ после ингаляции бронходилататора (для детей 6 лет и младше);
- ОФВ_{0,75} / ЖЕЛ до ингаляции бронходилататора (десятичная дробь, 2 знака после запятой) (для детей 6 лет и младше);
- ОФВ_{0,75} / ЖЕЛ после ингаляции бронходилататора (десятичная дробь, 2 знака после запятой) (для детей 6 лет и младше);
- НГН для ОФВ_{0,75} / ЖЕЛ (десятичная дробь, 2 знака после запятой) (для детей 6 лет и младше);
- z-оценка для ОФВ_{0,75} / ЖЕЛ до ингаляции бронходилататора (для детей 6 лет и младше);
- z-оценка для ОФВ_{0,75} / ЖЕЛ после ингаляции бронходилататора (для детей 6 лет и младше);
- ПОС до ингаляции бронходилататора (л / с);
- ПОС после ингаляции бронходилататора (л / с);
- СОС_{25–75} до ингаляции бронходилататора (л / с);
- СОС_{25–75} после ингаляции бронходилататора (л / с).

Заключение

- указывается система должных величин, на основании которой сделано заключение (если это не было отражено в результатах спирометрии);
- наличие (тип вентиляционных нарушений и степень выраженности) / отсутствие нарушений вентиляционной функции легких;
- наличие / отсутствие изменений ЖЕЛ;
- подпись врача.

Приложение 2. Клинические примеры**Клинический пример № 1**

Пациент — мужчина 50 лет европеоидной расы. Диагноз: бронхиальная астма. Рост — 169 см, масса тела — 73,0 кг, ИМТ — 25,7 кг / м². Экс-курльщик, не курит 3 нед., курил 27 лет по 20 сигарет в день. Результаты спирометрии представлены в табл. 2S и рис. 1S.

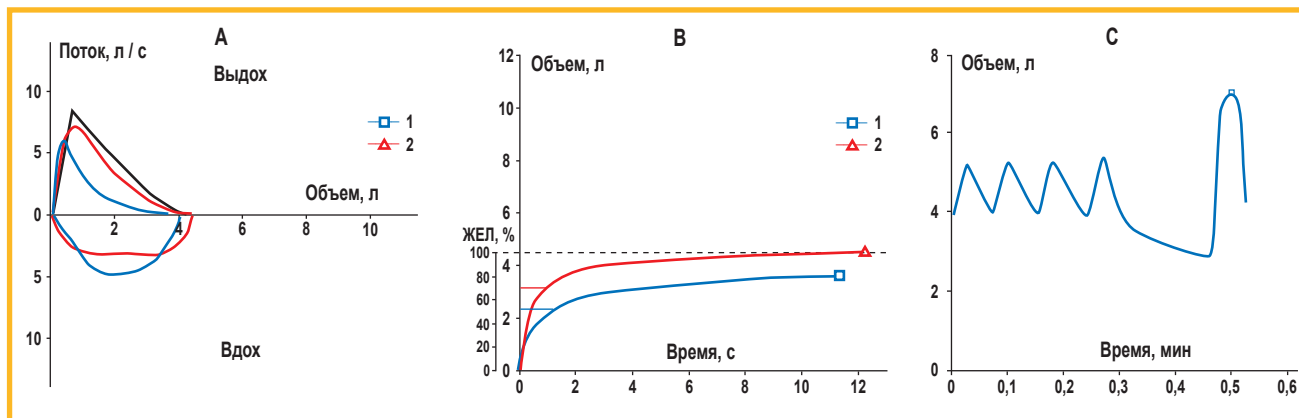


Рис. 1S. Форсированная спирометрия: А — кривые форсированных выдоха и вдоха в координатах «поток–объем»; В — кривые форсированного выдоха в координатах «объем–время». Измерение жизненной емкости легких: С — кривая «объем–время» при измерении жизненной емкости легких вдоха

Примечание: синий цвет — до ингаляции сальбутамола; красный цвет — после ингаляции сальбутамола; черный цвет — должная кривая «поток–объем».

Figure 1S. Forced spirometry: A, flow-volume curves of forced expiration and inspiration; B, forced exhalation curves in the “volume-time” coordinates. Measurement of vital capacity of the lungs: C, curve “volume-time” when measuring the inspiratory vital capacity

Note: blue color — before salbutamol inhalation; red color — after salbutamol inhalation; black — reference flow-volume curve.

Таблица 2S
Результаты спирометрии (клинический пример № 1)

Table 2S
Spirometry results (case study No.1)

Показатель	Значение									
	должное	НГН	до пробы с сальбутамолом			после пробы с сальбутамолом			изменение	
			полученное	z-оценка	% _{долж.}	полученное	z-оценка	% _{долж.}		
									абс.	%
ФЖЕЛ, л	4,07	3,07	3,59	-0,79	88	4,48	0,67	110	0,89	25
ОФВ ₁ , л	3,31	2,47	2,17	-2,24	66	3,17	-0,27	96	1,00	46
ОФВ ₁ / ФЖЕЛ	0,80	0,69	0,60	-2,69		0,71	-1,36			
ПОС, л / с	8,35	6,36	6,09	-1,87	73	7,19	-0,96	86		
МОС _{25%} , л / с	7,28	4,48	3,60	-2,15	50	6,03	-0,73	83		
МОС _{50%} , л / с	4,49	2,32	1,25	-2,45	28	2,68	-1,37	60		
МОС _{75%} , л / с	1,76	0,48	0,35	-1,81	20	0,69	-1,37	39		
СОС _{25-75%} , л / с	3,82	2,11	0,97	-2,74	25	2,00	-1,75	52		
T _{ФЖЕЛ} , с			11,16			12,19				
T _{ПОС} , с			0,07			0,12				
ООЭ, л			0,12			0,14				
ООЭ, % ФЖЕЛ			3			3				
ФЖЕЛ _{вд.} , л	4,23	3,31	4,07	-0,29	96	4,41	0,32	104		
МОС _{50% вд.} , л / с			4,92			3,16				
ЖЕЛ, л	4,23	3,31	4,07	-0,29	96					

Начало. Окончание табл. 2S см. на стр. 332

Окончание табл. 2S. Начало см. на стр. 331

ОФВ ₁ / ЖЕЛ	0,78	0,66	0,53	-3,49
Е _{вд} , л	3,00		3,08	103

Примечание: ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ПОС – пиковая объемная скорость выдоха; МОС₂₅ – максимальная объемная скорость при выдохе 25 % ФЖЕЛ; МОС₅₀ – максимальная объемная скорость при выдохе 50 % ФЖЕЛ; МОС₇₅ – максимальная объемная скорость при выдохе 75 % ФЖЕЛ; СОС₂₅₋₇₅ – средняя объемная скорость при выдохе 25–75 % ФЖЕЛ; Т_{ФЖЕЛ} – продолжительность форсированного выдоха; Т_{ПОС} – время достижения пиковой объемной скорости; ООЭ – объем обратной экстраполяции; ФЖЕЛ_{вд} – форсированная жизненная емкости легких на выдохе; МОС_{50 вд} – максимальная объемная скорость при входе 50 % ФЖЕЛ_{вд}; ЖЕЛ – жизненная емкость легких; Е_{вд} – емкость вдоха.

Закключение

Должные величины Европейского сообщества стали и угля (1993) (для ОФВ₁ / ФЖЕЛ – GLI2012).

Нарушение легочной вентиляции по обструктивному типу, умеренной степени. ФЖЕЛ в пределах возрастной нормы.

Проба с сальбутамолом 400 мкг (ДАИ) положительная (прирост ОФВ₁ составил 1,0 л и 46 %_{исх.}).

Клинический пример № 2

Пациент – мужчина 31 года европеоидной расы. Диагноз: муковисцидоз. Рост – 178 см, масса тела – 54,0 кг,

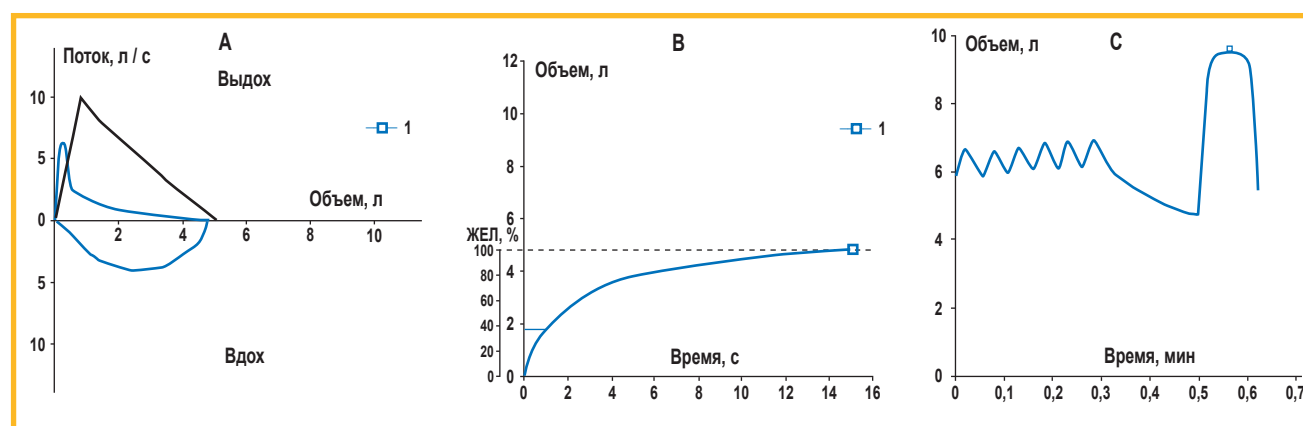


Рис. 2S. Форсированная спирометрия: А – кривые форсированных выдоха и вдоха в координатах «поток–объем»; В – кривые форсированного выдоха в координатах «объем–время». Измерение жизненной емкости легких: С – кривая «объем–время» при измерении жизненной емкости легких вдоха

Примечание: синий цвет – данные пациента; черный цвет – должная кривая «поток–объем».

Figure 2S. Forced spirometry: A, flow-volume curves of forced expiration and inspiration in the “volume-time” coordinates; B, forced exhalation curves in the “volume-time” coordinates. Measurement of vital capacity: C, curve “volume-time” for inspiratory vital capacity.

Note: blue color – patient data; black – reference flow-volume curve.

Таблица 3S
Результаты спирометрии (клинический пример № 2)

Table 3S
Spirometry results (case study No.2)

Показатель	Значение				
	должное	НГН	полученное	z-оценка	% _{доп.}
ФЖЕЛ, л	5,11	4,11	4,83	-0,46	95
ОФВ ₁ , л	4,26	3,43	1,82	-4,78	43
ОФВ ₁ / ФЖЕЛ	0,83	0,72	0,38	-4,73	
ПОС, л / с	9,75	7,76	6,28	-8,87	64
МОС ₂₅ , л / с	8,35	5,55	1,44	-4,04	17
МОС ₅₀ , л / с	5,44	3,27	0,69	-3,60	13
МОС ₇₅ , л / с	2,50	1,22	0,26	-2,87	10
СОС ₂₅₋₇₅ , л / с	4,82	3,11	0,59	-4,07	12
Т _{ФЖЕЛ} , с			14,98		
Т _{ПОС} , с			0,05		
ООЭ, л			0,08		

Начало. Окончание табл. 3S см. на стр. 333

Окончание табл. 3S. Начало см. на стр. 332

ООЭ, % ФЖЕЛ			1,66		
ФЖЕЛ _{вд} , л	5,34	4,42	4,76	-1,04	89
МОС _{50 вд} , л / с			4,03		
ЖЕЛ, л	5,34	4,42	4,83	-0,91	91
ОФВ ₁ / ЖЕЛ	0,82	0,75	0,38	-6,14	
Е _{вд} , л	3,77		3,39		90

Примечание: ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ПОС – пиковая объемная скорость выдоха; МОС₂₅ – максимальная объемная скорость при выдохе 25 % ФЖЕЛ; МОС₅₀ – максимальная объемная скорость при выдохе 50 % ФЖЕЛ; МОС₇₅ – максимальная объемная скорость при выдохе 75 % ФЖЕЛ; СОС₂₅₋₇₅ – средняя объемная скорость при выдохе 25–75 % ФЖЕЛ; Т_{ФЖЕЛ} – продолжительность форсированного выдоха; Т_{ПОС} – время достижения пиковой объемной скорости; ООЭ – объем обратной экстраполяции; ФЖЕЛ_{вд} – форсированная жизненная емкости легких на вдохе; МОС_{50 вд} – максимальная объемная скорость при вдохе 50 % ФЖЕЛ; ЖЕЛ – жизненная емкость легких; Е_{вд} – емкость вдоха.

ИМТ – 19,7 кг / м². Не курит. Результаты спирометрии представлены в табл. 3S и рис. 2S.

Заключение

Должные величины Европейского сообщества стали и угля (1993) (для ОФВ₁ / ФЖЕЛ – GLI2012).

Нарушение легочной вентиляции по обструктивному типу тяжелой степени. ФЖЕЛ в пределах возрастной нормы.

Клинический пример № 3

Пациент – женщина 50 лет европеоидной расы. Диагноз: кифосколиоз. Рост (по размаху рук) – 158 см, масса тела – 55,0 кг, ИМТ – 23,8 кг / м². Не курит. Спирометрия проводилась на фоне базисной бронходилатационной терапии. Результаты спирометрии представлены в табл. 4S и рис. 3S.

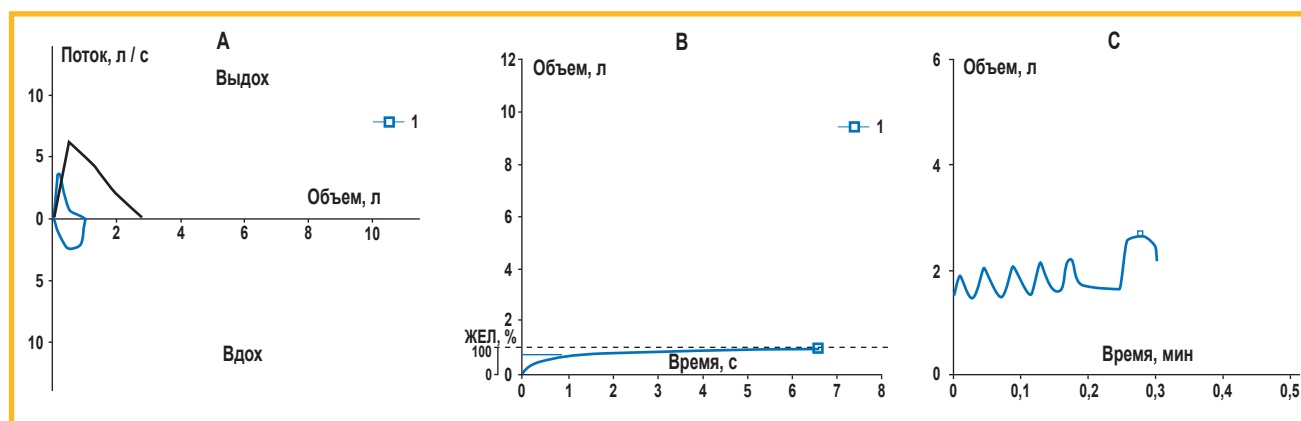


Рис. 3S. Форсированная спирометрия: А – кривые форсированных выдоха и вдоха в координатах «поток–объем»; В – кривые форсированного выдоха в координатах «объем–время». Измерение жизненной емкости легких: С – кривая «объем–время» при измерении жизненной емкости легких вдоха

Примечание: синий цвет – данные пациента; черный цвет – должная кривая «поток–объем».

Figure 3S. Forced spirometry: A, flow-volume curves of forced expiration and inspiration in the “volume-time” coordinates; B, forced exhalation curves in the “volume-time” coordinates. Measurement of vital capacity: C, curve “volume-time” for inspiratory vital capacity

Note: blue color – patient data; black – reference flow-volume curve.

Таблица 4S
Результаты спирометрии (клинический пример № 3)

Table 4S
Spirometry results (case study No.3)

Показатель	Значение				
	должное	НГН	полученное	z-оценка	% доп.
ФЖЕЛ, л	2,81	2,10	0,87	-4,51	31
ОФВ ₁ , л	2,39	1,77	0,70	-4,45	29
ОФВ ₁ / ФЖЕЛ	0,81	0,70	0,80	-0,06	
ПОС, л / с	6,08	4,60	3,57	-2,79	59

Начало. Окончание табл. 4S см. на стр. 334

Окончание табл. 4S. Начало см. на стр. 333

МОС ₂₅ , л / с	5,44	3,22	2,75	-2,04	51
МОС ₅₀ , л / с	3,78	1,98	0,71	-2,79	19
МОС ₇₅ , л / с	1,52	0,39	0,24	-1,86	16
СОС ₂₅₋₇₅ , л / с	3,19	1,80	0,62	-3,02	20
T _{ФЖЕЛ} , с			6,50		
T _{ПОС} , с			0,05		
ООЭ, л			0,04		
ООЭ, % ФЖЕЛ			5		
ФЖЕЛ _{вд} , л	2,88	2,19	0,96	-4,57	33
МОС _{50 вд} , л / с			2,48		
ЖЕЛ, л	2,88	2,19	0,96	-4,57	33
ОФВ ₁ / ЖЕЛ	0,80	0,69	0,73	-1,08	
E _{вд} , л	1,95		0,94		48

Примечание: ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ПОС – пиковая объемная скорость выдоха; МОС₂₅ – максимальная объемная скорость при выдохе 25 % ФЖЕЛ; МОС₅₀ – максимальная объемная скорость при выдохе 50 % ФЖЕЛ; МОС₇₅ – максимальная объемная скорость при выдохе 75 % ФЖЕЛ; СОС₂₅₋₇₅ – средняя объемная скорость при выдохе 25–75 % ФЖЕЛ; T_{ФЖЕЛ} – продолжительность форсированного выдоха; T_{ПОС} – время достижения пиковой объемной скорости; ООЭ – объем обратной экстраполяции; ФЖЕЛ_{вд} – форсированная жизненная емкости легких на вдохе; МОС_{50 вд} – максимальная объемная скорость при вдохе 50 % ФЖЕЛ_{вд}; ЖЕЛ – жизненная емкость легких; E_{вд} – емкость вдоха.

Закключение

Должные величины Европейского сообщества стали и угля (1993) (для ОФВ₁ / ФЖЕЛ – GLI2012).

Нарушения легочной вентиляции крайне тяжелой степени. ФЖЕЛ снижена до 31 %_{долж.} при нормальных значениях отношения ОФВ₁ / ЖЕЛ. Полученные данные не позволяют исключить рестриктивный тип вентиляционных нарушений, для уточнения характера нарушения рекомендуется измерение общей емкости легких.

Клинический пример № 4

Пациент – мужчина 30 лет европеоидной расы. Диагноз: муковисцидоз. Рост – 168 см, масса тела – 67,5 кг, ИМТ – 23,9 кг / м². Результаты спирометрии представлены в табл. 5S и рис. 4S.

Закключение

Должные величины Европейского сообщества стали и угля (1993) (для ОФВ₁ / ФЖЕЛ – GLI2012).

Нарушений легочной вентиляции не выявлено. ФЖЕЛ в пределах возрастной нормы.

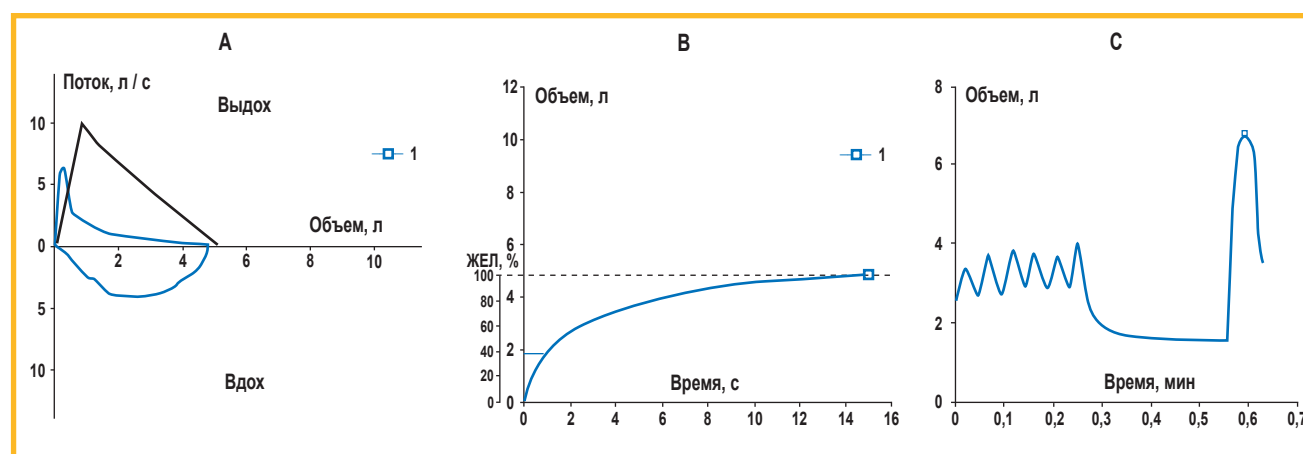


Рис. 4S. Форсированная спирометрия: А – кривые форсированных выдоха и вдоха в координатах «поток–объем»; В – кривые форсированного выдоха в координатах «объем–время». Измерение жизненной емкости легких: С – кривая «объем–время» при измерении жизненной емкости легких

Примечание: синий цвет – данные пациента; черный цвет – должная кривая «поток–объем».

Figure 4S. Forced spirometry: A, flow-volume curves of forced expiration and inspiration in the “volume-time” coordinates; B, forced exhalation curves in the “volume-time” coordinates. Measurement of vital capacity: C, curve “volume-time” for inspiratory vital capacity

Note: blue color – patient data; black – reference flow-volume curve.

Таблица 5S
Результаты спирометрии (клинический пример № 4)

Table 5S
Spirometry results (case study No.4)

Показатель	Значение				
	должное	НГН	полученное	z-оценка	% доп.
ФЖЕЛ, л	4,56	3,56	5,30	1,21	116
ОФВ ₁ , л	3,86	3,02	4,28	0,82	111
ОФВ ₁ / ФЖЕЛ, %	0,84	0,72	0,81	-0,45	-
ПОС, л / с	9,18	7,19	11,44	1,87	125
МОС ₂₅ ¹ , л / с	7,83	5,02	10,08	1,32	129
МОС ₅₀ ¹ , л / с	5,09	2,92	5,68	0,45	112
МОС ₇₅ ¹ , л / с	2,26	0,98	1,44	-1,05	64
СОС ₂₅₋₇₅ ¹ , л / с	4,67	2,96	4,43	-0,23	95
T _{ФЖЕЛ} ¹ , с	-	-	14,60	-	-
T _{ПОС} ¹ , с	-	-	0,06	-	-
ООЭ, л	-	-	0,14	-	-
ООЭ, % ФЖЕЛ	-	-	2,64	-	-
ФЖЕЛ _{вд} ¹ , л	4,76	3,84	5,19	0,77	109
МОС _{50 вд} ¹ , л / с	-	-	4,93	-	-
ЖЕЛ, л	4,76	3,84	5,30	0,96	112
ОФВ ₁ / ЖЕЛ	0,82	0,70	0,81	-0,14	-
E _{вд} , л	3,28	-	4,05	-	123

Примечание: ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ПОС – пиковая объемная скорость выдоха; МОС₂₅ – максимальная объемная скорость при выдохе 25 % ФЖЕЛ; МОС₅₀ – максимальная объемная скорость при выдохе 50 % ФЖЕЛ; МОС₇₅ – максимальная объемная скорость при выдохе 75 % ФЖЕЛ; СОС₂₅₋₇₅ – средняя объемная скорость при выдохе 25–75 % ФЖЕЛ; T_{ФЖЕЛ} – продолжительность форсированного выдоха; T_{ПОС} – время достижения пиковой объемной скорости; ООЭ – объем обратной экстраполяции; ФЖЕЛ_{вд} – форсированная жизненная емкость легких на вдохе; МОС_{50 вд} – максимальная объемная скорость при вдохе 50 % ФЖЕЛ; ЖЕЛ – жизненная емкость легких; E_{вд} – емкость вдоха.

Приложение 3. Стандартные обозначения

Стандартные обозначения показателей приведены в табл. 6S.

Таблица 6S
Стандартные обозначения показателей

Table 6S
Standard notation for indicators

Показатель	Стандартное обозначение	Англоязычный вариант написания	Англоязычный вариант стандартного обозначения
Время достижения пиковой объемной скорости	T _{ПОС}	Time to PEF	FET PEF, T _{PEF}
Время ускорения для пиковой объемной скорости	-	Rise Time from 10 to 90% of PEF	RT
Должная величина	долж.	Predicted Value	pred
Дыхательный объем	ДО	Tidal Volume	TV, V _t
Емкость вдоха	E _{вд}	Inspiratory Capacity	IC
Жизненная емкость легких	ЖЕЛ	Vital Capacity	VC
		Slow Vital Capacity	SVC
Жизненная емкость легких вдоха	ЖЕЛ _{вд}	Inspiratory Vital Capacity	IVC, VC _{in}
Жизненная емкость легких выдоха	ЖЕЛ _{выд}	Expiratory Vital Capacity	EVC
Максимальная объемная скорость при выдохе 25 % форсированной жизненной емкости легких	МОС ₂₅	Forced Expiratory Flow at 25% of FVC	FEF ₂₅
		Maximal Expiratory Flow at 75% of FVC	MEF ₇₅
Максимальная объемная скорость при вдохе 50 % форсированной жизненной емкости легких	МОС _{50 вд}	Forced Inspiratory Flow at 50% of FVC	FIF ₅₀
		Maximal Inspiratory Flow at 50% of FVC	MIF ₅₀

Начало. Окончание табл. 6S см. на стр. 336

Окончание табл. 6S. Начало см. на стр. 335

Максимальная объемная скорость при выдохе 50 % форсированной жизненной емкости легких	МОС ₅₀	Forced Expiratory Flow at 50% of FVC	FEF ₅₀
		Maximal Expiratory Flow at 50% of FVC	MEF ₅₀
Максимальная объемная скорость при выдохе 75 % форсированной жизненной емкости легких	МОС ₇₅	Forced Expiratory Flow at 75% of FVC	FEF ₇₅
		Maximal Expiratory Flow at 25% of FVC	MEF ₂₅
Нижняя граница нормы	НГН	Low Limit of Normal	LLN
Общая емкость легких	ОЕЛ	Total Lung Capacity	TLC
Объем обратной экстраполяции	ООЭ	Back-Extrapolated Volume	BEV
Остаточный объем легких	ООЛ	Residual Volume	RV
Объем форсированного выдоха за 1-ю секунду	ОФВ ₁	Forced Expiratory Volume in one second	FEV ₁
Объем форсированного выдоха за первые 0,75 с	ОФВ _{0,75}	Forced Expiratory Volume in 0.75 second	FEV _{0,75}
Пиковая объемная скорость выдоха	ПОС	Peak Expiratory Flow	PEF
Продолжительность форсированного выдоха	Т _{ФЖЕЛ}	Forced Expiratory Time	FET, T _{FVC}
Резервный объем вдоха	РО _{вд.}	Inspiratory Reserve Volume	IRV
Резервный объем выдоха	РО _{выд.}	Expiratory Reserve Volume	ERV
Средняя объемная скорость при выдохе от 25 до 75 % форсированной жизненной емкости легких	СОС _{25–75}	Forced expiratory flow between 25 and 75% of FVC (midexpiratory phase)	FEF _{25–75}
		Maximum Mid-Expiratory Flow	MMEF
Функциональная остаточная емкость легких	ФОЕ	Functional Residual Capacity	FRC
Форсированная жизненная емкость легких выдоха	ФЖЕЛ	Forced Vital Capacity	FVC
Форсированная жизненная емкость легких вдоха	ФЖЕЛ _{вд.}	Forced Inspiratory Vital Capacity	FIVC
z-оценка	–	z-score	–

Список сокращений

БДК — коэффициент бронходилатации
БДО — бронходилатационный ответ
БДТ — бронходилатационный тест
ВДП — внелегочные дыхательные пути
ДАИ — дозированный аэрозольный ингалятор
ДП — дыхательные пути
Е_{вд.} — емкость вдоха
ЖЕЛ — жизненная емкость легких
ЖЕЛ_{вд.} — жизненная емкость легких, измеренная на вдохе
ЖЕЛ_{выд.} — жизненная емкость легких, измеренная на выдохе
ИМТ — индекс массы тела
МОС₂₅ — максимальная объемная скорость при выдохе 25 % ФЖЕЛ
МОС₅₀ — максимальная объемная скорость при выдохе 50 % ФЖЕЛ
МОС_{50 вд.} — максимальная объемная скорость при выдохе 50 % ФЖЕЛ_{вд.}
МОС₇₅ — максимальная объемная скорость при выдохе 75 % ФЖЕЛ
НГН — нижняя граница нормы
НГН_{абс.} — нижняя граница нормы в абсолютных величинах
ОЕЛ — общая емкость легких
ООЛ — остаточный объем легких
ООЭ — объем обратной экстраполяции
ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за 1-ю секунду
ОФВ_{0,75} — объем форсированного выдоха за первые 0,75 с

ПОС — пиковая объемная скорость выдоха
РН — рестриктивные нарушения
РО_{выд.} — резервный объем выдоха
СОС_{25–75} — средняя объемная скорость при выдохе 25–75 % форсированной жизненной емкости легких
Т_{ПОС} — время достижения пиковой объемной скорости выдоха
Т_{ФЖЕЛ} — продолжительность форсированного выдоха
ФОЕ — функциональная остаточная емкость легких
ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких на выдохе
ФЖЕЛ_{вд.} — форсированная жизненная емкость легких на вдохе
ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких
ATPS (*Atmospheric (ambient) condition for Temperature and barometric Pressure, Saturated*) — параметры газа в помещении, где проводится исследование (температура, барометрическое (атмосферное) давление и влажность воздуха)
BTPS (*Body condition for Temperature and barometric Pressure, Saturated*) — параметры газа в легких человека (температура тела человека (37 °C), барометрическое (атмосферное) давление и полное насыщение водяным паром)
GLI2012 — система должных величин, разработанная в 2012 г. экспертной группой Европейского респираторного общества по стандартизации легочных функциональных тестов (*Global Lung function Initiative — GLI*)
SD — стандартное отклонение (*standard deviation*)
z-оценка — это число SD между измеренной величиной и должным значением

Литература

- ГОСТ Р ИСО 13731-2016. Эргономика термальной среды. Термины, определения и обозначения. Введ. 26.10.16. М.: Стандартинформ; 2016. Доступно на: <https://protect.gost.ru/document.aspx?control=7&id=205386>
- ГОСТ Р ИСО 26782-2016. Спирометры, предназначенные для измерения параметров форсированного выдоха человека. Введ. 20.07.16. М.: Стандартинформ; 2016. Доступно на: <https://docs.cntd.ru/document/1200137304/titles>
- Graham B.L., Steenbruggen I., Miller M.R. et al. Standardization of spirometry 2019. Update an official American Thoracic Society and European Respiratory Society technical statement. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2019; 200 (8): e70–88. DOI: 10.1164/rccm.201908-1590ST.
- Gauld L.M., Kappers J., Carlin J.B., Robertson C.F. Height prediction from ulna length. *Dev. Med. Child. Neurol.* 2004; 46 (7): 475–480. DOI: 10.1017/s0012162204000787.
- Quanjer P.H., Capderou A., Mazicioglu M.M. et al. All-age relationship between arm span and height in different ethnic groups. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (4): 905–912. DOI: 10.1183/09031936.00054014.
- Gagnon P., Guenette J., Langer D. et al. Pathogenesis of hyperinflation in chronic obstructive pulmonary disease. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2014; 9 (1): 187–201. DOI: 10.2147/COPD.S38934.
- Айсанов З.Р., Калманова Е.Н. Бронхиальная обструкция и гипервоздушность легких при хронической обструктивной болезни легких. *Практическая пульмонология.* 2016; (2): 9–17. Доступно: https://atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/pp_2_2016_9.pdf
- Wanger J.S., Ikeda D.N., Cherniack R.M. The effect of inspiratory maneuvers on expiratory flow rates in health and asthma: influence of lung elastic recoil. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 153 (4, Pt 1): 1302–1308. DOI: 10.1164/ajrccm.153.4.8616558.
- D'Angelo E., Prandi E., Milic-Emili J. Dependence of maximal flow-volume curves on time course of preceding inspiration. *J. Appl. Physiol.* 1993; 75 (3): 1155–1159. DOI: 10.1152/jap-1993.75.3.1155.
- Hankinson J.L., Crapo O.R. Standard flow-time waveforms for testing of PEF meters. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 152 (2): 696–701. DOI: 10.1164/ajrccm.152.2.7633728.
- Miller M.R., Pedersen O.F., Quanjer P.H. The rise and dwell time for peak expiratory flow in patients with and without airflow limitation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 158 (1): 23–27. DOI: 10.1164/ajrccm.158.1.9708128.
- Enright P.L., Beck K.C., Sherrill D.L. Repeatability of spirometry in 18,000 adult patients. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 169 (2): 235–238. DOI: 10.1164/rccm.200204-347OC.
- Enright P., Vollmer W.M., Lamprecht B. et al. Quality of spirometry tests performed by 9893 adults in 14 countries: the BOLD Study. *Respir. Med.* 2011; 105 (10): 1507–1515. DOI: 10.1016/j.rmed.2011.04.008.
- Enright P.L., Lebowitz M.D., Cockcroft D.W. Physiologic measures: pulmonary function tests: asthma outcome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 149 (2, Pt 2): S9–18. DOI: 10.1164/ajrccm/149.2_Pt_2.S9.
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for Prevention, Diagnosis and Management of COPD. 2023 Report. Available at: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2023/03/GOLD-2023-ver-1.3-17Feb2023_WMV.pdf
- Crenesse D., Berlioz M., Bourrier T., Albertini M. Spirometry in children aged 3 to 5 years: reliability of forced expiratory maneuvers. *Pediatr. Pulmonol.* 2001; 32 (1): 56–61. DOI: 10.1002/ppul.1089.
- Piccioni P., Borracone A., Forneris M.P. et al. Reference values of forced expiratory volumes and pulmonary flows in 3–6 year children: a cross-sectional study. *Respir. Res.* 2007; 8 (1): 14. DOI: 10.1186/1465-9921-8-14.
- Quanjer P.H., Tammeling G.J., Cotes J.E. et al. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report working party standardization of lung function tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur. Respir. J. Suppl.* 1993; 6 (Suppl. 16): 5–40. DOI: 10.1183/09041950.005s1693.
- Клемент Р.Ф., Лаврушин А.А., Котегов Ю.М. и др. Инструкция по применению формул и таблиц должных величин основных спирографических показателей. Л.; 1986.
- Клемент Р.Ф., Зильбер Н.А. Методологические особенности показателей кривой поток-объем у лиц моложе 18 лет. *Пульмонология.* 1994; (2): 17–21. Доступно на: <https://journal.pulmonology.ru/pulm/article/view/3578/2946>
- Каменева М.Ю., Тишков А.В., Быхова А.В. и др. Анализ согласованности некоторых референсных систем при интерпретации результатов спирометрии. *Российский семейный врач.* 2012; 16 (2): 23–28. DOI: 10.17816/RFD2012223-28.
- Quanjer P.H., Stanojevic S., Cole T.J. et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3–95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *Eur. Respir. J.* 2012; 40 (6): 1324–1343. DOI: 10.1183/09031936.00080312.
- Стручков П.В., Кирюхина Л.Д., Дроздов Д.В. и др. Должные величины при исследовании функции внешнего дыхания. Разные должные – разные заключения? *Медицинский алфавит.* 2021; (15): 22–26. DOI: 10.33667/2078-5631-2021-15-22-26.
- Hansen J.E. Lower limit of normal is better than 70% or 80%. *Chest.* 2011; 139 (1): 6–8. DOI: 10.1378/chest.10-1117.
- Miller M.R., Quanjer P.H., Swanne M.P. et al. Interpreting lung function data using 80% predicted and fixed thresholds misclassifies more than 20% of patients. *Chest.* 2011; 139 (1): 52–59. DOI: 10.1378/chest.10-0189.
- 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.
- Stanojevic S., Kaminsky D.A., Miller M.R. et al. ERS/ATS technical standard on interpretive strategies for routine lung function tests. *Eur. Respir. J.* 2022; 60 (1): 2101499. DOI: 10.1183/13993003.01499-2021.
- Чучалин А.Г., Айсанов З.Р., Чикина С.Ю. и др. Федеральные клинические рекомендации Российского респираторного общества по использованию метода спирометрии. *Пульмонология.* 2014; (6): 11–24. DOI: 10.18093/0869-0189-2014-0-6-11-24.
- Miller R.D., Hyatt R.E. Evaluation of obstructing lesions of the trachea and larynx by flow-volume loops. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1973; 108 (3): 475–481. DOI: 10.1164/arrd.1973.108.3.475.
- Nafsa S., Messer B., Downie B. et al. A retrospective cohort study of idiopathic diaphragmatic palsy: a diagnostic triad, natural history and prognosis. *ERJ Open Res.* 2021; 7 (3): 00953-2020. DOI: 10.1183/23120541.00953-2020.
- Quanjer P.H., Ruppel G.L., Langhammer A. et al. Bronchodilator response in FVC is larger and more relevant than in FEV1 in severe airflow obstruction. *Chest.* 2017; 151 (5): 1088–1098. DOI: 10.1016/j.chest.2016.12.017.
- Vilozni D., Hakim F., Livnat G. et al. Assessment of airway bronchodilation by spirometry compared to airway obstruction in young children with asthma. *Can. Respir. J.* 2016; 2016: 5394876. DOI: 10.1155/2016/5394876.
- Tan W.C., Vollmer W.M., Lamprecht B. et al. Worldwide patterns of bronchodilator responsiveness: results from the Burden of Obstructive Lung Disease study. *Thorax.* 2012; 67 (8): 718–726. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2011-201445.
- Cerveri I., Pellegrino R., Dore R. et al. Mechanisms for isolated volume response to a bronchodilator in patients with COPD. *J. Appl. Physiol.* (1985). 2000; 88 (6): 1989–1995. DOI: 10.1152/jappl.2000.88.6.1989.
- Levy M.L., Quanjer P.H., Booker R. et al. Diagnostic spirometry in primary care: Proposed standards for general practice compliant with American Thoracic Society and European Respiratory Society recommendations. *Prim. Care Resp. J.* 2009; 18 (3): 130–147. DOI: 10.4104/pcrj.2009.00054.
- Borrego L.M., Stocks J., Almeida I. et al. Bronchodilator responsiveness using spirometry in healthy and asthmatic preschool children. *Arch. Dis. Child.* 2013; 98 (2): 112–117. DOI: 10.1136/archdischild-2012-301819.
- Burty E.F., Pereira C.A., Jones M.H. et al. Bronchodilator response cut-off points and FEV 0.75 reference values for spirometry in preschoolers. *J. Bras. Pneumol.* 2016; 42 (5): 326–332. DOI: 10.1590/S1806-37562015000000216.
- Айсанов З.Р., Черняк А.В., ред. Функциональная диагностика в пульмонологии: Практическое руководство. М.: АТМО; 2016.

Поступила: 02.03.23
Принята к печати: 20.04.23

References

- GOST R ISO 13731-2016. [Ergonomics of the thermal environment. Terms, definitions and designations]. Input. November 26, 2016. Moscow: Standartinform; 2016. Available at: <https://protect.gost.ru/document.aspx?control=7&id=205386> (in Russian).
- GOST R ISO 26782-2016. [Spirometers designed to measure the parameters of a person's forced exhalation]. Input. July 20, 2016. Moscow: Standartinform; 2016. Available at: <https://docs.cntd.ru/document/1200137304/titles> (in Russian).
- Graham B.L., Steenbruggen I., Miller M.R. et al. Standardization of spirometry 2019. Update an official American Thoracic Society and European Respiratory Society technical statement. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2019; 200 (8): e70–88. DOI: 10.1164/rccm.201908-1590ST.
- Gauld L.M., Kappers J., Carlin J.B., Robertson C.F. Height prediction from ulna length. *Dev. Med. Child. Neurol.* 2004; 46 (7): 475–480. DOI: 10.1017/s0012162204000787.
- Quanjer P.H., Capderou A., Mazzioglu M.M. et al. All-age relationship between arm span and height in different ethnic groups. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (4): 905–912. DOI: 10.1183/09031936.00054014.
- Gagnon P., Guenette J., Langer D. et al. Pathogenesis of hyperinflation in chronic obstructive pulmonary disease. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2014; 9 (1): 187–201. DOI: 10.2147/COPD.S38934.
- Aisanov Z.R., Kalmanova E.N. [Bronchial obstruction and lung hyperinflation in chronic obstructive pulmonary disease]. *Prakticheskaya pul'monologiya*. 2016; (2): 9–17. Available at: https://atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/pp_2_2016_9.pdf (in Russian).
- Wanger J.S., Ikeda D.N., Cherniack R.M. The effect of inspiratory maneuvers on expiratory flow rates in health and asthma: influence of lung elastic recoil. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 153 (4, Pt 1): 1302–1308. DOI: 10.1164/ajrcrm.153.4.8616558.
- D'Angelo E., Prandi E., Milic-Emili J. Dependence of maximal flow-volume curves on time course of preceding inspiration. *J. Appl. Physiol.* 1993; 75 (3): 1155–1159. DOI: 10.1152/jap-1993.75.3.1155.
- Hankinson J.L., Crapo O.R. Standard flow-time waveforms for testing of PEF meters. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 152 (2): 696–701. DOI: 10.1164/ajrcrm.152.2.7633728.
- Miller M.R., Pedersen O.F., Quanjer P.H. The rise and dwell time for peak expiratory flow in patients with and without airflow limitation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 158 (1): 23–27. DOI: 10.1164/ajrcrm.158.1.9708128.
- Enright P.L., Beck K.C., Sherrill D.L. Repeatability of spirometry in 18,000 adult patients. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 169 (2): 235–238. DOI: 10.1164/rccm.200204-347OC.
- Enright P., Vollmer W.M., Lamprecht B. et al. Quality of spirometry tests performed by 9893 adults in 14 countries: the BOLD Study. *Respir. Med.* 2011; 105 (10): 1507–1515. DOI: 10.1016/j.rmed.2011.04.008.
- Enright P.L., Lebowitz M.D., Cockcroft D.W. Physiologic measures: pulmonary function tests: asthma outcome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 149 (2, Pt 2): S9–18. DOI: 10.1164/ajrcrm/149.2_Pt_2.S9.
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for Prevention, Diagnosis and Management of COPD. 2023 Report. Available at: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2023/03/GOLD-2023-ver-1.3-17Feb2023_WMV.pdf
- Crenesse D., Berlioz M., Bourrier T., Albertini M. Spirometry in children aged 3 to 5 years: reliability of forced expiratory maneuvers. *Pediatr. Pulmonol.* 2001; 32 (1): 56–61. DOI: 10.1002/ppul.1089.
- Piccioni P., Borraccino A., Forneris M.P. et al. Reference values of forced expiratory volumes and pulmonary flows in 3–6 year children: a cross-sectional study. *Respir. Res.* 2007; 8 (1): 14. DOI: 10.1186/1465-9921-8-14.
- Quanjer P.H., Tammeling G.J., Cotes J.E. et al. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report working party standardization of lung function tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur. Respir. J. Suppl.* 1993; 6 (Suppl. 16): 5–40. DOI: 10.1183/09041950.005s1693.
- Klement R.F., Lavrushin A.A., Kotegov Yu.M. et al. [Instructions for the use of formulas and tables of due values of the main spirometric indicators]. Leningrad; 1986 (in Russian).
- Klement R.F., Zilber N.A. Methodological features of parameters of the “flow-volume” curve in infants. *Pul'monologiya*. 1994; (2): 17–21. Available at: <https://journal.pulmonology.ru/pulm/article/view/3578/2946> (in Russian).
- Kameneva M.Ju., Tishkov A.V., Byhova A.V. [Consistency analysis of some reference systems in the interpretation of spirometry]. 2012; 16 (2): 23–28. DOI: 10.17816/RFD2012223-28 (in Russian).
- Quanjer P.H., Stanojevic S., Cole T.J. et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3–95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *Eur. Respir. J.* 2012; 40 (6): 1324–1343. DOI: 10.1183/09031936.00080312.
- Struchkov P.V., Kirjuhina L.D., Drozdov D.V. [Different predicted values – different conclusions?]. *Meditsinskiy al'favit*. 2021; (15): 22–26. DOI: 10.33667/2078-5631-2021-15-22-26.
- Hansen J.E. Lower limit of normal is better than 70% or 80%. *Chest*. 2011; 139 (1): 6–8. DOI: 10.1378/chest.10-1117.
- Miller M.R., Quanjer P.H., Swanne M.P. et al. Interpreting lung function data using 80% predicted and fixed thresholds misclassifies more than 20% of patients. *Chest*. 2011; 139 (1): 52–59. DOI: 10.1378/chest.10-0189.
- 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.
- Stanojevic S., Kaminsky D.A., Miller M.R. et al. ERS/ATS technical standard on interpretive strategies for routine lung function tests. *Eur. Respir. J.* 2022; 60 (1): 2101499. DOI: 10.1183/13993003.01499-2021.
- Chuchalin A.G., Aisanov Z.R., Chikina S.Yu. et al. [Federal guidelines of Russian Respiratory Society on spirometry]. *Pul'monologiya*. 2014; (6): 11–24. DOI: 10.18093/0869-0189-2014-0-6-11-24 (in Russian).
- Miller R.D., Hyatt R.E. Evaluation of obstructing lesions of the trachea and larynx by flow-volume loops. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1973; 108 (3): 475–481. DOI: 10.1164/arrd.1973.108.3.475.
- Nafisa S., Messer B., Downie B. et al. A retrospective cohort study of idiopathic diaphragmatic palsy: a diagnostic triad, natural history and prognosis. *ERJ Open Res.* 2021; 7 (3): 00953-2020. DOI: 10.1183/23120541.00953-2020.
- Quanjer P.H., Ruppel G.L., Langhammer A. et al. Bronchodilator response in FVC is larger and more relevant than in FEV1 in severe airflow obstruction. *Chest*. 2017; 151 (5): 1088–1098. DOI: 10.1016/j.chest.2016.12.017.
- Vilozni D., Hakim F., Livnat G. et al. Assessment of airway bronchodilation by spirometry compared to airway obstruction in young children with asthma. *Can. Respir. J.* 2016; 2016: 5394876. DOI: 10.1155/2016/5394876.
- Tan W.C., Vollmer W.M., Lamprecht B. et al. Worldwide patterns of bronchodilator responsiveness: results from the Burden of Obstructive Lung Disease study. *Thorax*. 2012; 67 (8): 718–726. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2011-201445.
- Cerveri I., Pellegrino R., Dore R. et al. Mechanisms for isolated volume response to a bronchodilator in patients with COPD. *J. Appl. Physiol.* (1985). 2000; 88 (6): 1989–1995. DOI: 10.1152/jap-2000.88.6.1989.
- Levy M.L., Quanjer P.H., Booker R. et al. Diagnostic spirometry in primary care: Proposed standards for general practice compliant with American Thoracic Society and European Respiratory Society recommendations. *Prim. Care Resp. J.* 2009; 18 (3): 130–147. DOI: 10.4104/pcrj.2009.00054.
- Borrego L.M., Stocks J., Almeida I. et al. Bronchodilator responsiveness using spirometry in healthy and asthmatic preschool children. *Arch. Dis. Child.* 2013; 98 (2): 112–117. DOI: 10.1136/archdischild-2012-301819.
- Burity E.F., Pereira C.A., Jones M.H. et al. Bronchodilator response cut-off points and FEV 0.75 reference values for spirometry in preschoolers. *J. Bras. Pneumol.* 2016; 2 (5): 326–332. DOI: 10.1590/S1806-37562015000000216.
- Aisanov Z.R., Chernyak A.V., eds. [Functional diagnostics in pulmonology: A practical guide]. Moscow: ATMO; 2016 (in Russian).

Received: December 26, 2022

Accepted for publication: April 20, 2023

Информация об авторах / Authors Information

Каменева Марина Юрьевна — д. м. н., ведущий научный сотрудник Научно-исследовательского института ревматологии и аллергологии Научно-клинического исследовательского центра, врач функциональной диагностики кабинета функциональной диагностики поликлиники с клинико-диагностическим центром клиники Научно-клинического исследовательского центра Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 338-60-78; e-mail: kmju@mail.ru (SPIN-код: 9810-9636; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3832-8485>)

Marina Yu. Kameneva, Doctor of Medicine, Leading Researcher, Research Institute of Rheumatology and Allergology, Scientific and Clinical Research Center; Doctor of Functional Diagnostics in the Functional Diagnostics Room of the polyclinic with the clinical diagnostic center, Clinic of the Scientific and Clinical Research Center, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Academician I.P.Pavlov First St. Petersburg State Medical University” of the Ministry of Healthcare of Russian Federation; tel.: (812) 338-60-78; e-mail: kmju@mail.ru (SPIN: 9810-9636; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3832-8485>)

Черняк Александр Владимирович — к. м. н., заведующий лабораторией функциональных и ультразвуковых методов исследования Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; врач функциональной диагностики отделения функциональной и ультразвуковой диагностики Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени Д.Д.Плетнева Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (495) 395-63-93; e-mail: achi2000@mail.ru (SPIN-код: 9328-6440; Author ID: 687383; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2001-5504>)

Alexander V. Cherniakh, Candidate of Medicine, Head of Laboratory of Functional and Ultra-sound Investigations, Federal State Budgetary Institution “Pulmonology Scientific Research Institute” under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation; Physician of Functional Diagnostics, Department of Functional and Ultrasound Diagnostics, State Budgetary Healthcare Institution D.D.Pletnev City Clinical Hospital, Healthcare Department of Moscow; tel.: (495) 395-63-93; e-mail: achi2000@mail.ru (SPIN-код: 9328-6440; Author ID: 687383; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2001-5504>)

Айсанов Заурбек Рамазанович — д. м. н., профессор кафедры пульмонологии факультета дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 965-34-66; e-mail: aisanov@mail.ru (SPIN-код: 2723-6685; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4044-674X>)

Zaurbek R. Aisanov, Doctor of Medicine, Professor. Professor, Department of Pulmonology, Faculty of Additional Professional Education, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “N.I.Pirogov Russian National Research Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (495) 965-34-66; e-mail: aisanov@mail.ru (SPIN-код: 2723-6685; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4044-674X>)

Авдеев Сергей Николаевич — д. м. н., профессор, академик Российской академии наук, проректор по научной и инновационной работе, заведующий кафедрой пульмонологии 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); ведущий научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; главный внештатный специалист-пульмонолог Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 246-75-18; e-mail: serg_avdeev@list.ru (SPIN-код: 1645-5524; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

Sergey N. Avdeev, Doctor of Medicine, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Vice-Rector for Research and Innovation, Head of the Department of Pulmonology, N.V.Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); Leading Researcher, Federal State Budgetary Institution “Pulmonology Scientific Research Institute” under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation; Chief Freelance Pulmonologist of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (499) 246-75-18; e-mail: serg_avdeev@list.ru (SPIN: 1645-5524; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

Бабак Сергей Львович — д. м. н., профессор кафедры фтизиатрии и пульмонологии лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования

«Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И.Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (903) 729-62-33; e-mail: sergbabak@mail.ru (SPIN-код: 5213-3620; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6571-1220>)

Sergey L. Babak, Doctor of Medicine, Professor, Department of Phthysiology and Pulmonology of the Faculty of Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “A.I.Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: (903) 729-62-33; e-mail: sergbabak@mail.ru (SPIN: 5213-3620; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6571-1220>)

Белевский Андрей Станиславович — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой пульмонологии факультета дополнительного профессионального образования Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 963-24-67; e-mail: pulmobas@yandex.ru (SPIN-код: 7313-8885; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6050-724X>)

Andrey S. Belevskiy, Doctor of Medicine, Professor. Head of the Department of Pulmonology, Faculty of Additional Professional Education, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “N.I.Pirogov Russian National Research Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (495) 963-24-67; e-mail: pulmobas@yandex.ru (SPIN: 7313-8885; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6050-724X>)

Берестень Наталья Федоровна — д. м. н., профессор, академик Российской академии естественных наук, профессор кафедры клинической физиологии и функциональной диагностики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; ученый секретарь Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф.Владимирского»; председатель Совета Общероссийской общественной организации «Российская ассоциация специалистов функциональной диагностики»; тел.: (916) 117-94-16; e-mail: nberesten@yandex.ru (SPIN-код: 4547-7137; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3583-6839>)

Natalya F. Beresten, Doctor of Medicine, Professor, Academician of the Russian Academy of Natural Sciences; Professor, Department of Clinical Physiology and Functional Diagnostics, Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education “Russian Medical Academy of Continuous Professional Education” of the Ministry of Health of Russia; Scientific Secretary, State Budgetary Health Institution of the Moscow Region “Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F.Vladimirovsky”; Chairman of the Council of the All-Russian Public Organization “Russian Association of Functional Diagnostics Specialists”; tel.: (916) 117-94-16; e-mail: nberesten@yandex.ru (SPIN: 4547-7137; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3583-6839>)

Калманова Елена Николаевна — к. м. н., заведующая отделением функциональной и ультразвуковой диагностики Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени Д.Д.Плетнева Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (495) 965-34-66; e-mail: kalmanova@mail.ru (SPIN-код: 7286-1538; Author ID: 581036; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8681-7569>)

Elena N. Kalmanova, Candidate of Medicine, Head of the Department of Functional and Ultrasound Diagnostics, State Budgetary Healthcare Institution D.D.Pletnev City Clinical Hospital, Healthcare Department of Moscow; tel.: (495) 965-34-66; e-mail: kalmanova@mail.ru (SPIN: 7286-1538; Author ID: 581036; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8681-7569>)

Маливин Андрей Георгиевич — д. м. н., профессор кафедры фтизиатрии и пульмонологии лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И.Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (916) 547-83-73; e-mail: maliavin@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6128-5914>)

Andrey G. Maliavin, Doctor of Medicine, Professor, Department of Phthysiology and Pulmonology, Medical Faculty, Federal State Budgetary Educational Institution of the Higher Education “A.I.Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: (916) 547-83-73; e-mail: maliavin@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6128-5914>)

Перельман Юлий Михайлович — д. м. н., профессор, член-корреспондент Российской академии наук, заместитель директора по научной работе, руководитель лаборатории функциональных методов исследования дыхательной системы Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; тел.: (4162) 77-28-01; e-mail: jperelman@mail.ru (SPIN-код: 5043-7214; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9411-7474>)

Juliy M. Perelman, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Deputy Director for Research, Head of the Laboratory of Functional Methods for the Study of the Respiratory System, Federal State Budgetary Scientific Institution "Far Eastern Scientific Center for Physiology and Pathology of Respiration"; tel.: (4162) 77-28-01; e-mail: jperelman@mail.ru (SPIN: 5043-7214; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9411-7474>)

Приходько Анна Григорьевна — д. м. н., главный научный сотрудник лаборатории функциональных методов исследования дыхательной системы Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; тел.: (962) 284-43-90; e-mail: dncfpd@dncfpd.ru (SPIN: 5732-4063; Author ID: 189495; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2847-7380>)

Anna G. Prikhodko, Doctor of Medicine, Chief Researcher, Laboratory of Functional Methods for the Study of the Respiratory System, Federal State Budgetary Scientific Institution "Far Eastern Research Center for Physiology and Pathology of Respiration"; tel.: (962) 284-43-90; e-mail: dncfpd@dncfpd.ru (SPIN: 5732-4063; Author ID: 189495; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2847-7380>)

Стручков Петр Владимирович — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой клинической физиологии и функциональной диагностики Академии постдипломного образования Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России»; заместитель руководителя диагностической службы Федерального государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Клиническая больница № 85» Федерального медико-биологического агентства России; тел.: (499) 324-45-83; e-mail: struchkov57@mail.ru (SPIN-код: 6093-0782; ORCID <https://orcid.org/0000-0002-8203-5121>)

Petr V. Struchkov, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Clinical Physiology and Functional Diagnostics, Academy of Postgraduate

Education, Federal State Budgetary Institution of Health Care "Clinical Hospital" No.85 of the Federal Medical and Biological Agency of Russia; Deputy Head of Diagnostic Service, Federal State Budgetary Institution of Healthcare Clinical Hospital No. 85 of the Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (499) 324-45-83; e-mail: struchkov57@mail.ru (SPIN-код: 6093-0782; ORCID <https://orcid.org/0000-0002-8203-5121>)

Чикина Светлана Юрьевна — к. м. н., ассистент кафедры пульмонологии 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.: (495) 662-99-24; e-mail: svch@list.ru (SPIN code: 4463-8203; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5536-9388>)

Svetlana Yu. Chikina, Candidate of Medicine, Assistant of the Department of Pulmonology, N.V.Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: (495) 662-99-24; e-mail: svch@list.ru (SPIN code: 4463-8203; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5536-9388>)

Чушкин Михаил Иванович — д. м. н., ведущий научный сотрудник Центра диагностики и реабилитации заболевания органов дыхания Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»; тел.: (499)-785-90-48; e-mail: mchushkin@yandex.ru (SPIN-код: 2568-6781; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8263-8240>)

Mikhail I. Chushkin, Doctor of Medicine, Leading Researcher, Center for Diagnosis and Rehabilitation of Respiratory Diseases, Federal State Budgetary Scientific Institution "Central Research Institute of Tuberculosis"; tel.: (499)-785-90-48; e-mail: mchushkin@yandex.ru (SPIN-код: 2568-6781; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8263-8240>)

Полный спектр оборудования



для исследования легких

Система **QUARK PFT Cosmed**
с Бодиплетизмографом и DLCO



Соответствует последним рекомендациям в области функционального тестирования легких. Диффузионная способность легких (DLCO) с помощью сверхбыстрых анализаторов CO и CH₄.

Экспертный спирометр **SPIROLAB I** с опцией оксиметрии и термопринтером **MIR**



Популярная модель спирометра. Сенсорный дисплей, русифицированный интерфейс и встроенная педиатрическая программа.

Прибор **NIOX VERO®** для измерения уровня окиси азота в выдыхаемом воздухе **Circassia**



Мировой лидер в тестировании FeNO. Соответствует рекомендациям ATS/ERS и гарантирует точный результат с одного измерения.

Смарт-спирометры **MIR**



SPIROBANK SMART



SPIROBANK OXY



SMART ONE



SMART ONE OXY

Серия спирометров, специально разработанных для амбулаторного лечения. Подключите устройство к Вашему смартфону и проводите тест на экране телефона.

НОВИНКА

Обучение и сервисное обслуживание на протяжении всего срока эксплуатации

Роль неспецифического протеолиза в развитии альтеративных изменений легочной ткани при использовании электронных сигарет

Л.Л.Алиев, М.А.Алиев ✉, П.Е.Максимова, Т.П.Макалиш, А.В.Кубышкин, Е.Ю.Зяблицкая, А.В.Григорьянц, Я.Кариофиллидис, Д.И.Митрушкин

Институт «Медицинская академия имени С.И.Георгиевского» Крымского федерального автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И.Вернадского» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации: 295051, Россия, Республика Крым, Симферополь, бульвар Ленина, 5 / 7

Резюме

В последние годы число людей, использующих электронные сигареты (ЭС), неуклонно растет во всем мире. Действие ЭС основано на нагревании и испарении компонентов смеси, содержащей пропиленгликоль, растительный глицерин, никотин и ароматизаторы. По данным некоторых исследований сообщается не только о тяжелых формах повреждения легких, вызванных использованием ЭС, но и смертельных исходах, что обуславливает целесообразность проведения исследований, посвященных изучению патогенетических механизмов развития таких осложнений. Одним из механизмов является активация неспецифического протеолиза, сопровождающегося деструкцией соединительнотканых компонентов гематоальвеолярного барьера. **Целью** исследования явилось изучение динамики показателей протеиназ-ингибиторной системы, а также ее роли в развитии морфологической альтерации легочной ткани при экспериментальном моделировании воздействия ЭС. **Материалы и методы.** Экспериментальные исследования проведены на белых крысах-самцах ($n = 24$) линии Wistar массой тела 160–180 г. Моделирование использования ЭС проводилось путем интервального воздействия испарений курительных смесей с использованием POD-системы, подключенной к двухканальному компрессору. **Результаты.** Данные анализа состояния неспецифической протеиназ-ингибиторной системы в бронхоальвеолярном смыве и сыворотке крови у крыс, а также результаты морфологических исследований свидетельствуют об активации трипсиноподобных протеиназ и истощении локального антитриптического потенциала, вызывающих биохимическую альтерацию с последующим развитием структурных изменений тканей легких. Последние характеризуются развитием застойных явлений, лейкоцитарной инфильтрацией, а также разрастанием стромы. Кроме того, при воздействии содержащих никотин смесей наблюдались изменения состояния протеиназ-ингибиторной системы, а на системном уровне — сыворотки крови. Последние характеризуются компенсаторным повышением антитриптической активности. **Заключение.** Таким образом, результаты исследования свидетельствуют об активации трипсиноподобных протеиназ в бронхоальвеолярном смыве, оказывающих повреждающее воздействие на ткань легких, вследствие которого развиваются нарушения тканевой гемодинамики, экставазация лейкоцитов, ремоделирование и утолщение гематоальвеолярного барьера.

Ключевые слова: электронные сигареты, неспецифические протеиназы, ингибиторы протеолиза, воспаление.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, программа «Приоритет-2030» № 075-15-2021-1323.

Этическая экспертиза. Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации и одобрено комитетом по биоэтике Федерального автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И.Вернадского» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (протокол № 6 от 07.06.19).

© Алиев Л.Л. и соавт., 2023

Для цитирования: Алиев Л.Л., Алиев М.А., Максимова П.Е., Макалиш Т.П., Кубышкин А.В., Зяблицкая Е.Ю., Григорьянц А.В., Кариофиллидис Я., Митрушкин Д.И. Роль неспецифического протеолиза в развитии альтеративных изменений легочной ткани при использовании электронных сигарет. *Пульмонология*. 2023; 33 (3): 342–349. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-3-342-349

The role of nonspecific proteolysis in the development of alterative changes in lung tissue when using electronic cigarettes

Leonid L. Aliyev, Mukhamed A. Aliyev ✉, Polina E. Maksimova, Tatiana P. Makalish, Anatoly V. Kubyshkin, Evgeniya Yu. Zyablitskaya, Armen V. Grigoryants, Yannis Karyophyllidis, Dmitry I. Mitrushkin

Institute “Medical Academy named after S.I.Georgievsky”, V.I.Vernadsky Crimean Federal University, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation: bulv. Lenina 5/7, Simferopol, 295051, Crimea Republic, Russia

Abstract

In recent years, the number of electronic cigarettes (ES) users has been growing steadily around the world. ES heat and vaporize components of a mixture of propylene glycol, vegetable glycerin, nicotine, and flavors. Reports of severe forms of lung injury caused by the use of ES, some of which have resulted in death, urge studying the pathogenetic mechanisms of such complications. One of the mechanisms is the activation of nonspecific proteolysis accompanied by the destruction of connective tissue components of the blood-air barrier. **Aim of the study.** To study the dynamics of the proteinase-inhibitor system indicators and its role in the morphological changes of lung tissue in experimental modeling of the effects of ES. **Methods.** Experimental studies were performed in 24 white male Wistar rats weighing 160 – 180 g. ES use of was simulated by intermittent exposure

to smoke mixture vapors using a POD system connected to a two-channel compressor. **Results.** Analysis of the state of the nonspecific proteinase inhibitory system in rat broncho-alveolar lavage and blood serum and the results of morphological studies indicate activation of trypsin-like proteinases and depletion of the local antitryptic potential, leading to biochemical changes with subsequent structural changes in lung tissue. The latter are characterized by congestion, leukocyte infiltration, and stromal proliferation. In addition, exposure to nicotine-containing mixtures has been shown to affect the proteinase inhibitory system and blood serum composition, which is associated with a compensatory increase in antitrypsin activity. **Conclusion.** The results of the study indicate the activation of trypsin-like proteinases in broncho-alveolar lavage, which have a damaging effect on lung tissue, leading to disturbances in tissue hemodynamics, extravasation of leukocytes, remodeling and thickening of the blood-air barrier.

Key words: electronic cigarettes, non-specific proteinases, proteolysis inhibitors, inflammation.

Conflict of interests. The authors have no conflicts of interest to declare.

Funding. The study was financially supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation within the Priority 2030 Program No.075-15-2021-1323.

Ethical expertise. The study was conducted in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study was approved by the Ethics Committee of the V.I.Vernadsky Crimean Federal University, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (Minutes No.6 dated June 07, 19).

© Aliyev L.L. et al., 2023

For citation: Aliyev L.L., Aliyev M.A., Maksimova P.E., Makalish T.P., Kubyshev A.V., Zyablitskaya E.Yu., Grigoryants A.V., Karyophyllidis Ya., Mitrushkin D.I. The role of nonspecific proteolysis in the development of alterative changes in lung tissue when using electronic cigarettes. *Pul'monologiya*. 2023; 33 (3): 342–349 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-3-342-349

В последние годы число людей, использующих электронные сигареты (ЭС), неуклонно растет во всем мире. По результатам эпидемиологических исследований в США потребителями ЭС являются 6,7 % взрослого населения и 11,3 % учащихся старших классов [1, 2]. В Российской Федерации (2016) постоянными потребителями ЭС являлись 3,5 % взрослых людей, в возрасте 15–24 лет – 9,7 % [3]. Высокая популярность ЭС во многом связана с меньшей токсичностью вейпов. Действие ЭС основано на нагревании и испарении компонентов смеси, содержащей пропиленгликоль, растительный глицерин, никотин и ароматизаторы. При этом никотин не является обязательным компонентом смеси. Считается, что применение ЭС менее опасно, чем традиционные виды курения [4]. Тем не менее в последние годы накоплены сведения о развитии серьезных функциональных и структурных нарушений, происходящих в организме при воздействии ЭС. Доказано, что нагревание компонентов смесей приводит к образованию ряда токсичных и мутагенных соединений, в частности, акролеина и формальдегида [5]. Кроме того, применение вейпов сопровождается активацией свободнорадикальных процессов [6].

В 2019 г. в США стали появляться свидетельства о тяжелых формах повреждения легких в результате использования ЭС, кроме того, зафиксированы летальные случаи. Всего в 46 штатах и на 1 территории США зарегистрировано 805 случаев повреждения легких, связанных с курением ЭС [7, 8]. Факт развития острого повреждения легких, вызванного воздействием ЭС, устанавливается на основании следующих 3 критериев:

- обнаружение легочных инфильтратов;
- применение ЭС в течение последних 90 дней в анамнезе;
- отсутствие других возможных причин острого повреждения легких (тяжелые формы инфекции, онкологические и ревматические заболевания) [9].

Однако патогенез повреждения легких при воздействии ЭС остается практически неизученным. Согласно современным представлениям, основу большинст-

ва форм острого повреждения легких составляют универсальные неспецифические альтеративные механизмы. Одним из таких механизмов является активация неспецифического протеолиза, сопровождающегося разрушением соединительнотканых элементов аэрогематического барьера. Кроме того, гиперпротеолиз сопровождается каскадной активацией воспалительных медиаторов пептидной природы, повышающих проницаемость эндотелия и активирующих хемотаксис лейкоцитов, чем может быть объяснено формирование инфильтратов [10]. Следует отметить, что компоненты применяемых в ЭС смесей не являются классическими флогогенами, что позволяет предположить наличие ассоциированных механизмов инициации процесса альтерации.

Целью исследования явилось изучение динамики показателей протеиназ-ингибиторной системы, а также ее роль в развитии морфологической альтерации легочной ткани при экспериментальном моделировании воздействия ЭС.

Материалы и методы

Экспериментальные исследования, соответствующие принципам биоэтики, проведены на белых крысах-самцах ($n = 24$) линии *Wistar* массой тела 160–180 г.

Животные были разделены на 3 группы:

- 1-я ($n = 8$) – интактные животные (контрольная группа);
- 2-я ($n = 8$) – подопытные животные, подвергавшиеся воздействию паров безникотиновой курительной смеси *Armage French Pipe*, содержащей пропиленгликоль, глицерин, пищевой ароматизатор (кофе);
- 3-я ($n = 8$) – подопытные животные, подвергавшиеся воздействию паров курительной смеси *Armage French Pipe*, содержащей никотин (6 мг / мл), пропиленгликоль, глицерин, пищевой ароматизатор (кофе).

Моделирование использования ЭС проводилось посредством интервального воздействия испарений курительных смесей с использованием POD-системы

(Китай), подключенной к двухканальному компрессору *Mouse AIR PUMP M-106* (Китай) производительностью 150 л / ч в камере емкостью 29 л. Аналогичный компрессор применялся для одновременного нагнетания атмосферного воздуха в камеру. Воздействие паров ЭС осуществлялось ежедневно в течение 40 суток. Продолжительность воздействия составляла 30 мин.

Эвтаназия животных проводилась под тиопенталовым наркозом путем пересечения общей сонной артерии. Забор бронхоальвеолярного смыва осуществлялся путем 3-кратного промывания дыхательных путей раствором 0,9%-ного NaCl с применением трахеального доступа. В качестве контроля служили интактные животные 1-й группы ($n = 8$).

При проведении экспериментальных исследований соблюдались принципы и положения Руководства по уходу и использованию лабораторных животных (*United States National Institutes of Health – USNIH*) № 85-23, международных правил *Guide for the Care and Use of Laboratory Animals* (2009) с учетом Конвенции Совета Европы о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (Страсбург, 1986).

Определение активности компонентов протеиназной ингибиторной системы осуществлялось с применением ферментативных методов [11] на спектрофотометре *Biomat 5* (Великобритания). Трипсиноподобная активность (ТПА) определялась по скорости отщепления *N*-бензоил-L-аргинина от синтетического субстрата этилового эфира *N- α -Benzoil-L-arginine ethyl ester hydrochloride* (BAEE) (*Sigma*). Определение эластазоподобной активности (ЭПА) проводилось на основании изучения скорости гидролиза синтетического субстрата *Boc-L-alanine-4-nitrophenil ester* (Boc-Ala-ONp) (*Sigma*). Определение концентрации α_1 -ингибитора протеиназ (АТА) осуществлялось на основании торможения расщепления трипсином BAEE. Аналогично определялась активность кислотостабильных ингибиторов (КСИ) после предварительной подготовки сыворотки путем прогревания в кислой среде.

Для проведения морфологических исследований ткань легких разрезалась в горизонтальной плоскости на тканевые блоки. Материал фиксировался в 10%-ном растворе формалина, проводился через спирты возрастающей концентрации, хлороформ и заливался в парафин. Гистологические срезы толщиной 5–7 мкм окрашивались гематоксилином и эозином и исследовались при помощи светового микроскопа *Leica MD 2000* (*Leica*, Германия).

Для оценки количественных показателей состояния легочной ткани использовался сканер гистопрепаратов *Leica Aperio CS 2* (*Leica*, Германия). В полученных изображениях проводилась морфометрия соотношения стромы и суммарного просвета альвеол и воздухопроводящих путей (Σпросвет) при 8-кратном увеличении с помощью функции наложения на каждое поле зрения сетки. Результаты измерения экспортировались в *Microsoft Excel*.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью программы *Statistica 10*. Нормальность распределения признака определялась

методом Шапиро–Уилка. Поскольку данные распределялись с отличием от нормального, для выявления отличий между группами использовался непараметрический метод Манна–Уитни, а данные описательной статистики представлены в виде медианы (*Me*) и первого и последнего квартилей (*Me* (Q1; Q4)). Отличия между группами считались статистически достоверными при вероятности ошибки $p \leq 0,05$. Для выявления связи между изменениями показателей активности различных ферментов в крови и смывах из легких использовался корреляционный анализ. Для оценки степени влияния фактора курения использовался однофакторный анализ ANOVA.

Исследование одобрено комитетом по биоэтике Федерального автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И.Вернадского» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (протокол № 6 от 07.06.19).

Результаты

Результаты исследований активности ферментов и их ингибиторов на органном и организменном уровнях представлены в табл. 1.

Моделирование длительного воздействия ЭС с парением даже безникотиновой смеси сопровождается интенсификацией процессов неспецифического протеолиза. Об этом свидетельствует повышение активности трипсиноподобных протеиназ в бронхоальвеолярном смыве у крыс, дышавших смесью без никотина, на 47,2 % ($p < 0,05$) по сравнению с показателями у интактных животных. Применение курительной смеси, содержащей в своем составе никотин, сопровождается еще более выраженным повышением уровня ТПА. Так, активность трипсиноподобных протеиназ при концентрации никотина 6 мг / мл в 3-й группе возрастает на 120,4 % ($p < 0,01$) по отношению к таковой у животных 1-й группы (контроль), что на 49,7 % ($p < 0,05$) выше показателей у крыс 2-й группы.

В то же время динамика активности эластазоподобных протеиназ в бронхоальвеолярном смыве экспериментальных животных не подвергается столь значительным изменениям. При применении безникотиновой смеси у крыс 2-й группы наблюдалось умеренное (на 37,6 %) снижение уровня ЭПА ($p < 0,05$) по отношению к контролю. Изменения ЭПА в бронхоальвеолярном смыве у животных 3-й группы статистически недостоверны.

Подобная динамика активности сериновых протеиназ в бронхоальвеолярном смыве у экспериментальных животных может свидетельствовать об активации неспецифических механизмов альтерации, способных вызвать выраженные структурные и функциональные нарушения органов дыхания. В то же время снижение активации эластазоподобных ферментов (при вдыхании смеси без никотина) или отсутствие динамики (при вдыхании смеси с никотином) косвенно свидетельствует о том, что эти изменения не связаны с развитием бактериального воспаления в респираторном тракте, поскольку ос-

Таблица 1

Показатели активности ферментов протеиназ-ингибиторной системы в бронхоальвеолярном смыве и крови при экспериментальном моделировании воздействия электронных сигарет; Me (Q1; Q4)

Table 1

Indicators of the activity of proteinase-inhibitory system enzymes in bronchoalveolar lavage and blood during experimental modeling of the effects of electronic cigarettes; Me (Q1; Q4)

Биоматериал	Исследуемый показатель	Группа		
		1-я (интактные животные)	2-я (без никотина)	3-я (никотин 6 мг / мл)
Кровь	АТА, ИЕ / мл	40,04 (30,49; 47,32)	42,76 (34,13; 49,82)	40,50 (34,34; 44,14)
	КСИ, ИЕ / мл	5,26 (3,50; 6,50)	7,48 (4,30; 8,31)	4,81 (2,64; 5,13)
	ТПА, мкМ / мл × мин	102,60 (72,30; 129,29)	92,48 (67,64; 125,77)	116,52 (92,74; 122,39)
	ЭПА мкМ / мл × мин	1,77 (1,53; 1,88)	1,81 (1,64; 2,26)	1,41 (1,33; 1,57)* **
Смывы	АТА, мИЕ / мг	233,98 (217,20; 252,01)	207,86 (176,17; 229,30)	148,69 (116,74; 179,69)*
	КСИ, мИЕ / мг	264,78 (242,40; 349,46)	185,85 (155,66; 193,86)*	271,66 (217,41; 672,38)**
	ТПА мкМ / мг × мин	10,53 (82,90; 183,83)	16,32 (15,18; 20,10)	29,25 (13,33; 35,23)*
	ЭПА мкМ / мг × мин	124,80 (82,90; 183,83)	48,63 (41,34; 52,84)*	58,74 (48,44; 71,82)*

Примечание: АТА – α-ингибитор протеиназ; КСИ – кислотостабильные ингибиторы; ТПА – трипсиноподобная активность; ЭПА – эластазоподобная активность; * – отличия от контрольной группы; ** – отличия между двумя экспериментальными группами.

Note: *, differences from the control group; **, differences between the two experimental groups.

новным источником эластазы в дыхательных путях являются нейтрофильные гранулоциты, активность которых при бактериальном воспалении закономерно возрастает. Это подтверждено результатами гистологических исследований.

Экспериментальное моделирование воздействия ЭС на органы дыхания у крыс сопровождается изменениями локального ингибиторного потенциала. Так, применение паров курительной смеси, содержащей 6 мг / мл никотина, приводит к снижению активности антитриптических ингибиторов в бронхоальвеолярном смыве на 32,4 % ($p < 0,05$) по отношению к контрольным значениям у интактных животных. В то же время воздействие безникотиновой смеси не сопровождается значимыми изменениями АТА в смывах. Практически зеркальной динамикой характеризуется изменение уровня КСИ в бронхоальвеолярных смывах у экспериментальных животных. Если на фоне экспериментального применения безникотиновой смеси изменения уровня КСИ, так же, как и АТА, были статистически недостоверными, то в группе животных, подвергшихся воздействию паров содержащей никотин смеси, уровень КСИ повысился на 41,1 % ($p < 0,05$) по отношению к контролю. Такая динамика может свидетельствовать о способности тех или иных компонентов напрямую избирательно подавлять активность антитриптических ингибиторов. В таком случае повышение уровня КСИ рассматривается в качестве локальной компенсаторной реакции, поскольку известно, что КСИ продуцируются в т. ч. легкими. Такая реакция оказывается достаточной для поддержания ингибиторного контроля над эластазоподобными протеиназами, однако она неспособна сдержать повышение ТПА. В любом случае такая картина свидетельствует об активации неспецифических механизмов биохимической альтерации, способной привести к низкоинтенсивному субклиническому воспалению и структурным изменениям легких.

Противоречивыми оказались изменения показателей неспецифического протеолиза и в сыворотке крови. Следует отметить, что экспериментальное моделирование воздействия безникотиновой смеси практически не отражается на состоянии протеиназ-ингибиторной системы крови. Динамика всех изучаемых показателей в этой группе остается статистически недостоверной. В то же время экспериментальное моделирование применения содержащей никотин смеси сопровождается умеренным (на 24,4 %) снижением уровня ЭПА ($p < 0,05$) на фоне повышения активности антитриптических ингибиторов на 34,2 % ($p < 0,05$) по отношению к контрольным значениям у крыс интактной группы. Такая динамика может объясняться развитием как системного компенсаторного ответа на локальное истощение антитриптического потенциала, так и на развитие системной гипоксии, развивающейся вследствие реализации вазотропных эффектов никотина. Полученные результаты свидетельствуют о том, что ключевым компонентом курительных смесей, оказывающим системное воздействие, является никотин.

По результатам статистической обработки показано, что при вдыхании смеси с никотином наблюдается достоверное снижение активности ЭПА в крови по сравнению с контролем и группой животных, дышавших смесью, свободной от никотина. Также у животных 3-й группы, вдыхавших 6 мг / мл никотина, в смывах наблюдалось статистически достоверное снижение активности АТА по сравнению с таковой у крыс группы контроля, повышение активности КСИ по сравнению с крысами, дышавшими смесью без никотина, повышение активности ТПА и снижение активности ЭПА в смывах по сравнению с контролем. В смывах у крыс, дышавших смесью без никотина, отмечено снижение активности КСИ и ЭПА по сравнению с таковой у животных контрольной группы. Эта динамика подтверждена данными корреляционного анализа.

По данным корреляционного анализа показано, что сильная отрицательная зависимость у животных контрольной группы между активностью ЭПА в крови и КСИ в смывах ($r = -0,9274$; $p = 0,008$) ослабевает у крыс, дышавших безникотиновой смесью ($r = -0,6731$; $p = 0,143$), а у животных 3-й группы, вдыхавших 6 мг / мл никотина, исчезает вовсе. В то же время у животных, вдыхавших никотин, возникает сильная отрицательная зависимость между активностью КСИ крови и ТПА смывов ($r = 0,9244$; $p = 0,008$), не наблюдаемая более ни в одной группе; также отмечена статистически достоверная связь между активностью ЭПА в крови и смывах ($r = -0,8123$; $p = 0,050$) у крыс, дышавших смесью без никотина ($r = -0,6471$; $p = 0,165$), и животных контрольной группы ($r = -0,2180$; $p = 0,385$).

Обнаружена сильная положительная корреляция между активностью АТА и ТПА в крови у животных контрольной группы ($r = 0,9900$; $p = 0,001$) и у крыс, дышавших смесью без никотина ($r = 0,9050$; $p = 0,002$). В группе животных, вдыхавших никотин, эта связь ослабла и потеряла достоверность. Среди ферментов в смывах статистически значимых связей не выявлено. По данным факториального анализа показано, что наиболее сильно подвержены фактору курения такие показатели, как активность КСИ в крови и АТА, ТПА и ЭПА в смывах.

Таким образом, можно сделать вывод о том, что курение как никотиновых, так и безникотиновых сигарет приводит к изменениям в протеиназ-ингибиторной системе на молекулярном уровне, в первую очередь, в очаге повреждения, т. е. в тканях легких, а затем и в крови. Данные изменения проявляются разнонаправленным изменением активности ферментов, что приводит к развитию альтерации.

Развитие биохимической альтерации на фоне экспериментального моделирования воздействия ЭС сопровождается структурными нарушениями легочной ткани (см. рисунок). Так, экспериментальное моделирование воздействия паров безникотиновой смеси вызывает выраженные застойные явления в сосудах легких. Структурные изменения межалвеолярных перегородок характеризуются их утолщением, инфильтрацией лимфоцитами и эозинофилами. Часто

скопления эозинофилов встречаются в перибронхиальной зоне, в которой также видны гиперплазированные лимфоидные фолликулы. Скопления мононуклеаров встречаются на всем протяжении срезов, полученных из образцов легочной ткани, и не только в непосредственной близости от бронхов. В меньшей степени выражены скопления сидерофагов. Легочная паренхима характеризуется уменьшением «воздушности», уплощением альвеол и редукцией межалвеолярных перегородок. Характерна мозаичность поражения – встречаются немногочисленные области эмфизематозно расширенных альвеол. В бронхиолах отмечена десквамация эпителия, просвет их в большинстве случаев свободен, содержит незначительное количество серозной жидкости.

При моделировании воздействия содержащей никотин смеси также наблюдаются умеренно выраженные застойные явления в сосудах легких (полнокровие микроциркуляторного русла), небольшое количество серозной жидкости в альвеолах и бронхиолах, экстравазальные скопления клеток крови в межалвеолярных перегородках и просвете альвеол. Отмечена инфильтрация межалвеолярных перегородок мононуклеарными клетками и сидерофагами. Характерно расширение альвеол с образованием мешотчатых эмфиземоподобных пространств, истончение и разрыв (в т. ч. в виде шпор) межалвеолярных перегородок. В единичных бронхиолах наблюдаются десквамированный эпителий и выраженная перибронхиальная инфильтрация лимфоцитами и эозинофилами, а также умеренно выраженный фиброз.

Как видно, на срезах большой площади после фиксации и проводки сложно отдельно подсчитать легочную паренхиму, представленную альвеолоцитами 1-го и 2-го типов, а также эпителием бронхов. В связи с этим приемлемо и значимо производить расчет соотношения площади среза, занимаемого:

- клетками, представленными преимущественно стромой;
- просветом альвеол и воздухопроводящих путей.

Показателем площади паренхимы на таких срезах можно пренебречь. В результате проведения морфометрических исследований (табл. 2) установлено, что статистически достоверно повышается площадь, за-

Таблица 2
Соотношение стромы и суммарного просвета альвеол и воздухопроводящих путей в ткани легкого при экспериментальном моделировании воздействия электронных сигарет; %

Table 2
The ratio of stroma and total lumen of alveoli and airways in lung tissue in experimental modeling of the effects of electronic cigarettes; %

Показатель	1-я группа (интактные животные)		2-я группа (без никотина)		3-я группа (никотин 6 мг / мл)	
	stroma + эпителий	Σпросвет	stroma + эпителий	Σпросвет	stroma + эпителий	Σпросвет
Среднее значение	42,05	59,10	45,90	51,25	51,55*	55,20
Медиана	40,50	57,50	47,00	52,00	51,00	54,00
Стандартная ошибка среднего	1,87	2,63	1,43	2,64	2,64	2,25

Примечание: * – достоверное отличие от значений контрольной группы.

Note: *, significant difference from the control group.

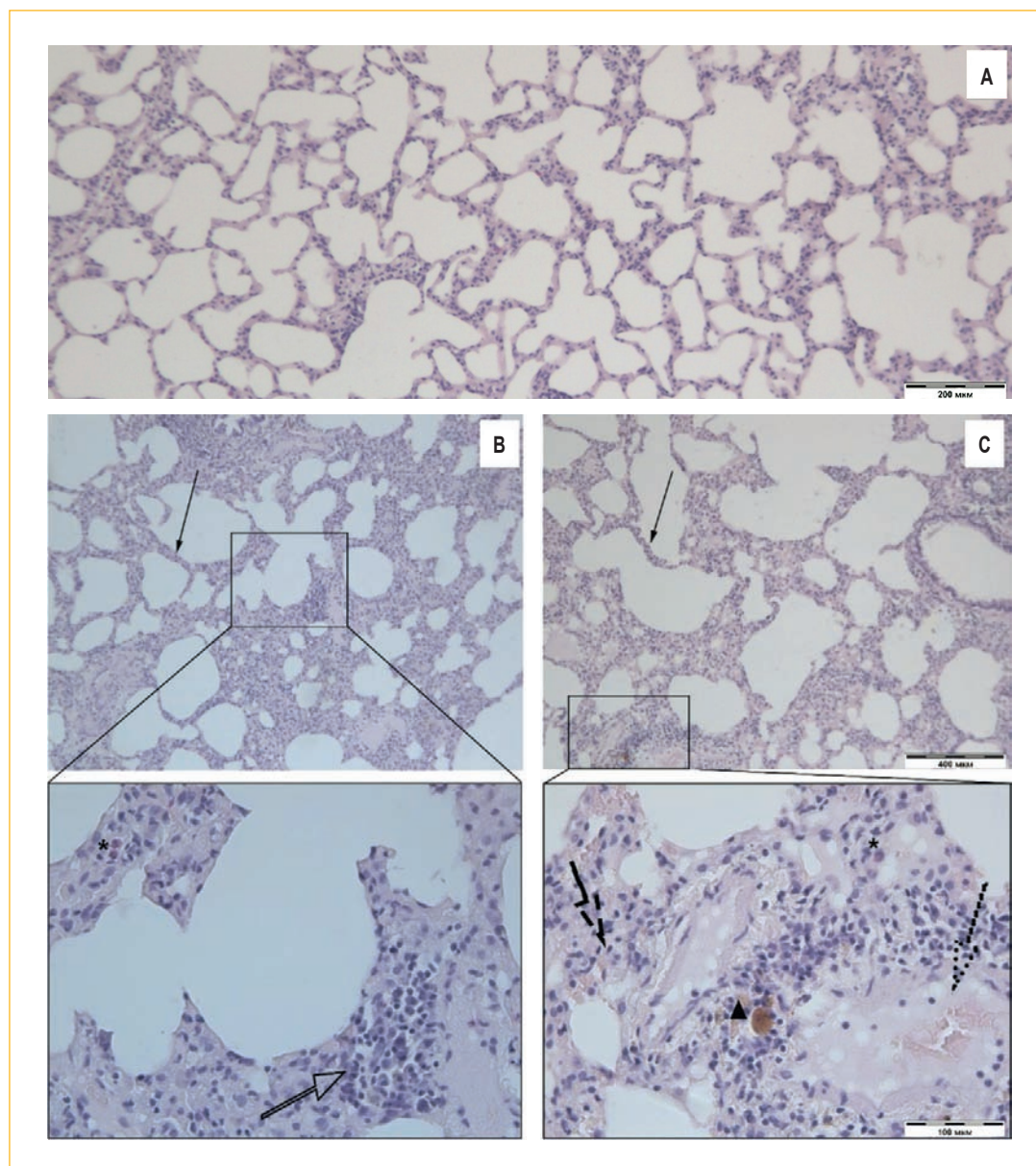


Рисунок. Результаты гистологических исследований легких у крыс, подвергшихся воздействию электронных сигарет (парафиновые срезы, окраска гематоксилином и эозином: А – контроль, $\times 200$; В – опыт без никотина, $\times 100$; С – опыт с никотином, $\times 100$. В рамках приведен фрагмент среза с увеличением $\times 400$

Примечание: $\longrightarrow$ – утолщение межальвеолярных перегородок; $\longrightarrow$ – периваскулярная лимфоидная инфильтрация; $---\rightarrow$ – полнокровие капилляров; $---\rightarrow$ – стаз эритроцитов; * – эозинофилы; $\blacktriangle$ – сидерофар.

Figure. The results of histological studies in the lungs of rats exposed to electronic cigarettes (paraffin sections, staining with hematoxylin and eosin: A, control, $\times 200$; B, experience without nicotine, $\times 100$; C, experience with nicotine, $\times 100$. A fragment of a slice with $\times 400$ is shown in the frame
Note: $\longrightarrow$ – thickening of the interalveolar septa; $\longrightarrow$ – perivascular lymphoid infiltration; $---\rightarrow$ – congestion of capillaries; $---\rightarrow$ – erythrocyte stasis; * – eosinophils; $\blacktriangle$ – siderophagus.

нимаемая стромой в группе крыс, подвергшихся экспозиции парами никотина, в отличие от аналогичного показателя у крыс контрольной группы ($p = 0,013$) (см. рисунок). При сравнительном анализе показателей суммарной площади просвета и стромы легких между животными остальных исследуемых групп показано отсутствие статистически достоверных различий.

По данным морфометрии продемонстрировано, что суммарная площадь стромы в гистологических срезах легких, полученных от белых крыс, находившихся в условиях экспозиции парами никотина, существенно выше, чем у животных контрольной группы. Это позволяет предположить, что длитель-

ное применение содержащих никотин смесей может быть причиной развития интерстициальных заболеваний легких, при которых наблюдается разрастание соединительной ткани [12].

Обсуждение

По результатам большинства исследований вейпинга проверяется нулевая гипотеза о том, что ЭС так же токсичны, как и сигареты. Предполагается, что эти продукты потенциально могут нанести эквивалентный вред в отношении относительного риска, токсичности для целевых тканей и механизма, од-

нако по данным исследования с использованием установленных конечных точек курения горячего табака выявлено меньше доказательств воздействия на здоровье, связанного с вейпингом, по сравнению с обычными сигаретами. В то время как аэрозоли ЭС содержат меньше токсичных химических веществ, чем дым, компоненты электронных жидкостей и функции устройств гораздо более разнообразны и настраиваемы, чем сигареты. Это еще более усложняет поведение потребителей, которое диктует частоту воздействия, массу аэрозоля, объем вдыхания и осаждение частиц. Важно отметить, что по результатам исследований по сравнению воздействия ЭС на людей, не употребляющих табак, представлены неоднозначные результаты: продемонстрированы и неблагоприятные молекулярные и физиологические изменения при вейпинге, и отсутствие изменений риска для здоровья. Ярким примером последствий для здоровья, уникальных для вейпинга, была вспышка в 2018–2019 гг. травмы легких, связанной с использованием ЭС и вейпинга (*E-cigarette and Vaping use-Associated Lung Injury – EVALI*), при этом большинство случаев были связаны с присутствием ацетата витамина Е или других добавок в электронных жидкостях [13–16].

Разнообразие результатов является подтверждением актуальности темы и необходимости дальнейших исследований влияния ЭС на органы и системы как на молекулярном, так и микроскопическом уровне.

Заключение

Таким образом, результаты анализа динамики показателей протеиназ-ингибиторной системы при экспериментальном моделировании воздействия паров ЭС свидетельствуют об активации трипсиноподобных протеиназ в бронхоальвеолярном смыве, оказывающих повреждающее воздействие на ткань легких, вследствие чего развиваются нарушения тканевой гемодинамики, экстравазация лейкоцитов, ремоделирование и утолщение гематоальвеолярного барьера. Локальный гиперпротеолиз сопровождается истощением антитриптического потенциала и компенсаторной активацией локально синтезируемых кислотостабильных ингибиторов. При этом степень проявлений биохимической альтерации зависит от состава курительной смеси и более выражена при применении содержащих никотин смесей. Изменения протеиназ-ингибиторного баланса на системном уровне возникают при применении содержащих никотин смесей и характеризуются компенсаторной активацией ингибиторного потенциала.

Литература / References

1. Kasza K.A., Ambrose B.K., Conway K.P. et al. Tobacco-product use by adults and youths in the United States in 2013 and 2014. *N. Engl. J. Med.* 2017; 376 (4): 342–353. DOI: 10.1056/NEJMsa1607538.
2. Gentzke A.S., Wang T.W., Jamal A. et al. Tobacco product use among middle and high school students – United States, 2020. *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep.* 2020; 69 (50): 1881–1888. DOI: 10.15585/mmwr.mm6950a1.
3. World Health Organization. WHO report on the global tobacco epidemic 2021: addressing new and emerging products. Geneva; 2021. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240032095>
4. Cao D.J., Aldy K., Hsu S. et al. Review of health consequences of electronic cigarettes and the outbreak of electronic cigarette, or vaping, product use-associated lung injury. *J. Med. Toxicol.* 2020; 16 (3): 295–310. DOI: 10.1007/s13181-020-00772-w.
5. Seitz C.M., Kabir Z. Burn injuries caused by e-cigarette explosions: a systematic review of published cases. *Tob. Prev. Cessat.* 2018; 4: 32. DOI: 10.18332/tpc/94664.
6. Wang L., Wang Y., Chen J. et al. A review of toxicity mechanism studies of electronic cigarettes on respiratory system. *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23 (9): 5030. DOI: 10.3390/ijms23095030.
7. Schier J.G., Meiman J.G., Layden J. et al. Severe pulmonary disease associated with electronic-cigarette-product use – interim guidance. *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep.* 2019; 68 (36): 787–790. DOI: 10.15585/mmwr.mm6836e2.
8. Perrine C.G., Pickens C.M., Boehmer T.K. et al. Characteristics of a multistate outbreak of lung injury associated with E-cigarette use, or vaping – United States, 2019. *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep.* 2019; 68 (39): 860–864. DOI: 10.15585/mmwr.mm6839e1.
9. Cherian S.V., Kumar A., Estrada-Y-Martin R.M. E-cigarette or vaping product-associated lung injury: a review. *Am. J. Med.* 2020; 133 (6): 657–663. DOI: 10.1016/j.amjmed.2020.02.004.
10. Halpin D.M.G. Precision medicine in chronic obstructive pulmonary disease. *Chin. Med. J. (Engl.)*. 2022; 135 (10): 1156–1162. DOI: 10.1097/CM9.0000000000002042.
11. Hachem A., Gartenhaus R.B. Oncogenes as molecular targets in lymphoma. *Blood.* 2005; 106 (6): 1911–1923. DOI: 10.1182/blood-2004-12-4621.
12. Meyer N.J., Gattinoni L., Calfee C.S. Acute respiratory distress syndrome. *Lancet.* 2021; 398 (10300): 622–637. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00439-6.
13. Corriden R., Moshensky A., Bojanowski C.M. et al. E-cigarette use increases susceptibility to bacterial infection by impairment of human neutrophil chemotaxis, phagocytosis, and NET formation. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2019; 318 (1): C205–214. DOI: 10.1152/ajpcell.00045.2019.
14. Wills T.A., Pagano I., Williams R.J., Tam E.K. E-cigarette use and respiratory disorder in an adult sample. *Drug Alcohol Depend.* 2019; 194: 363–370. DOI: 10.1016/j.drugalcdep.2018.10.004.
15. Osei A.D., Mirbolouk M., Orimoloye O.A. et al. Association between e-cigarette use and cardiovascular disease among never and current combustible-cigarette smokers. *Am. J. Med.* 2019; 132 (8): 949–954. e2. DOI: 10.1016/j.amjmed.2019.02.016.
16. Polosa R., Cibella F., Caponnetto P. et al. Health impact of E-cigarettes: a prospective 3.5-year study of regular daily users who have never smoked. *Sci. Rep.* 2017; 7 (1): 13825. DOI: 10.1038/s41598-017-14043-2.

Поступила: 25.07.22

Принята к печати: 20.04.23

Received: July 25, 2022

Accepted for publication: April 20, 2023

Информация об авторах / Authors Information

Алиев Леонид Леонидович — к. м. н., доцент кафедры общей и клинической патофизиологии Института «Медицинская академия имени С.И.Георгиевского» Крымского федерального автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И.Вернадского» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (3652) 554-940; e-mail: all.spitfire@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9401-4398>)

Leonid L. Aliyev, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of General and Clinical Pathophysiology, Institute “Medical Academy named after S.I.Georgievsky”, V.I.Vernadsky Crimean Federal University, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (3652) 554-940; e-mail: all.spitfire@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9401-4398>)

Алиев Мухамед Ахметович — студент VI курса Института «Медицинская академия имени С.И.Георгиевского» Крымского федерального автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И.Вернадского» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (3652) 554-940; e-mail: aliev.muhammed17@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7096-9587>)

Mukhamed A. Aliyev, 6th year student, Institute “Medical Academy named after S.I.Georgievsky”, V.I.Vernadsky Crimean Federal University, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (3652) 554-940; e-mail: aliev.muhammed17@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7096-9587>)

Максимова Полина Евгеньевна — студентка VI курса Института «Медицинская академия имени С.И.Георгиевского» Крымского федерального автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И.Вернадского» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (3652) 554-940; e-mail: pmaksq@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5920-8664>)

Polina E. Maximova, 6th year student, Institute “Medical Academy named after S.I.Georgievsky”, V.I.Vernadsky Crimean Federal University, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (3652) 554-940; e-mail: pmaksq@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5920-8664>)

Макашиш Татьяна Павловна — к. б. н., ведущий научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории Института «Медицинская академия имени С.И.Георгиевского» Крымского федерального автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И.Вернадского» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (3652) 554-896; e-mail: gemini_m@list.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1884-2620>)

Tatiana P. Makalish, Candidate of Biology, Leading Researcher, Central Research Laboratory, Institute “Medical Academy named after S.I.Georgievsky”, V.I.Vernadsky Crimean Federal University, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (3652) 554-896; e-mail: gemini_m@list.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1884-2620>)

Кубышкин Анатолий Владимирович — д. м. н., профессор кафедры общей и клинической патофизиологии Института «Медицинская академия имени С.И.Георгиевского» Крымского федерального автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И.Вернадского» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (3652) 554-968; e-mail: kubyshkin_av@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9400-1826>)

Anatoly V. Kubyshevskiy, Doctor of Medicine, Professor, Department of General and Clinical Pathophysiology, Institute “Medical Academy named after S.I.Georgievsky”, V.I.Vernadsky Crimean Federal University, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (3652) 554-968; e-mail: kubyshkin_av@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9400-1826>)

Зяблицкая Евгения Юрьевна — д. м. н., ведущий научный сотрудник, заведующая Центральной научно-исследовательской лабораторией Института «Медицинская академия имени С.И.Георгиевского» Крымского федерального автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И.Вернадского» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (3652) 554-896; e-mail: evgu79@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5920-8664>)

Evgeniya Yu. Zyblytskaya, Doctor of Medicine, Leading Researcher, Head of the Central Research Laboratory, Institute “Medical Academy named after S.I.Georgievsky”, V.I.Vernadsky Crimean Federal University, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (3652) 554-896; e-mail: evgu79@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5920-8664>)

Григорьянц Армен Владимирович — к. м. н., доцент кафедры патологической анатомии с секционным курсом Института «Медицинская академия имени С.И.Георгиевского» Крымского федерального автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И.Вернадского» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (3652) 554-707; e-mail: arame@yandex.ru

Armen V. Grigoryants, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Pathological Anatomy with a sectional course, Institute “Medical Academy named after S.I.Georgievsky”, V.I.Vernadsky Crimean Federal University, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (3652) 554-707; e-mail: arame@yandex.ru

Кариофиллидис Яннис — лаборант Центральной научно-исследовательской лаборатории Института «Медицинская академия имени С.И.Георгиевского» Крымского федерального автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И.Вернадского» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (3652) 554-896; e-mail: jianis.doc@mail.ru

Yannis Karyophyllidis, Laboratory Assistant, Central Research Laboratory, Institute “Medical Academy named after S.I.Georgievsky”, V.I.Vernadsky Crimean Federal University, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (3652) 554-896; e-mail: jianis.doc@mail.ru

Митрушкин Дмитрий Игоревич — к. м. н., ассистент кафедры внутренней медицины № 1 Института «Медицинская академия имени С.И.Георгиевского» Крымского федерального автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И.Вернадского» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (3652) 554-930; e-mail: dr.dimoshka2003@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8794-6928>)

Dmitry I. Mitrushkin, Candidate of Medicine, Assistant, Department of Internal Medicine No.1, Institute “Medical Academy named after S.I.Georgievsky”, V.I.Vernadsky Crimean Federal University, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (3652) 554-930; e-mail: dr.dimoshka2003@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8794-6928>)

Участие авторов

Алиев Л.Л. — концепция и дизайн исследования

Алиев М.А. — сбор и обработка материала, проведение экспериментального этапа исследования

Максимова П.Е. — написание текста, проведение экспериментального этапа исследования

Макашиш Т.П. — статистическая обработка

Кубышкин А.В. — редактирование текста

Зяблицкая Е.Ю. — редактирование текста

Григорьянц А.В. — морфометрия

Кариофиллидис Я. — проведение экспериментального этапа исследования

Митрушкин Д.И. — написание текста.

Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации, несут ответственность за целостность всех частей статьи.

Authors Contribution

Aliev L.L. — concept and design of the study

Aliev M.A. — collection and processing of the material, conducting the experimental stage of the study

Maksimova P.E. — writing the text, conducting the experimental stage of the study

Makalish T.P. — statistical processing

Kubyshevskiy A.V. — text editing

Zyblytskaya E.Yu. — text editing

Grigoryants A.V. — morphometry

Karyophyllidis Ya. — conducting the experimental stage of the study

Mitrushkin D.I. — writing the text

All authors have made a significant contribution to the search, analysis, preparation of the article, read and approved the final version before publication, and accepted responsibility for the integrity of all parts of the article.

Особенности клинико-морфологических проявлений пневмонии, осложненной экссудативным плевритом, у лиц старческого возраста

Н.А.Стогова

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

Резюме

Высокая частота позднего выявления и недостаточной эффективности лечения пневмонии, осложненной экссудативным плевритом (ЭП), у лиц старческого возраста (СВ) сохраняется во всем мире. **Целью** исследования явилось изучение особенностей клинической картины, диагностики и лечения внебольничной пневмонии (ВП), осложненной ЭП, у лиц СВ. **Материалы и методы.** По архивным историям болезни за 2006–2022 гг. проведено сравнительное изучение данных клинических проявлений и результатов лечения ВП, осложненной ЭП, у больных в возрасте 75–88 лет ($n = 33$) и пациентов молодого возраста (МВ) 18–34 лет ($n = 50$). Наряду с антибактериальной терапией (АБТ) применялась регулярная аспирация плеврального экссудата до прекращения экссудации. **Результаты.** При ВП, осложненной ЭП, у лиц СВ реже, чем у молодых, отмечалось острое начало заболевания (60,6 % vs 82,0 %; $p < 0,05$), пневмония чаще, чем у лиц МВ, протекала без повышения температуры тела (24,2 % vs 4,0 %; $p < 0,01$), реже наблюдалась боль в грудной клетке (60,6 % vs 90,0 %; $p < 0,01$), в легких при аускультации чаще выслушивались хрипы (48,5 % vs 22,0 %; $p < 0,05$). По данным анализа периферической крови у лиц СВ реже, чем у молодых пациентов, наблюдались лейкоцитоз (33,3 % vs 66,0 %; $p < 0,05$) и сдвиг лейкоцитарной формулы влево (6,1 % vs 24,0 %; $p < 0,05$). У лиц СВ чаще, чем у молодых, ВП протекала на фоне заболеваний сердечно-сосудистой системы (84,9 % vs 8,0 %; $p < 0,01$), желудочно-кишечного тракта (42,4 % vs 18,0 %; $p < 0,05$) и мочеполовой системы (27,3 % vs 4,0 %; $p < 0,01$), чаще приобретала затяжное течение (36,4 % vs 10,0 %; $p < 0,05$). У лиц СВ в 6,06 % случаев ВП сочеталась с перикардитом, в 21,2 % – возникла на фоне остаточных изменений после перенесенного ранее туберкулеза органов дыхания, чего не наблюдалось у лиц МВ. **Заключение.** АБТ с учетом чувствительности микрофлоры мокроты к лекарственным препаратам в сочетании с регулярной аспирацией плеврального экссудата позволила добиться излечения всех пациентов СВ без хирургических вмешательств, выраженность остаточных плевральных изменений была аналогична таковым у лиц МВ.

Ключевые слова: пневмония, осложненная экссудативным плевритом, старческий возраст, клиническая картина, диагностика, лечение.

Конфликт интересов. Конфликт интересов автором не заявлен.

Финансирование. Спонсорская и финансовая поддержка работы отсутствовала.

Этическая экспертиза. Исследование проводилось с разрешения Этического комитета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н.Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 7 от 13.12.22).

© Стогова Н.А., 2023

Для цитирования: Стогова Н.А. Особенности клинико-морфологических проявлений пневмонии, осложненной экссудативным плевритом, у лиц старческого возраста. *Пульмонология*. 2023; 33 (3): 350–356. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-3-350-356

Features of clinical and morphological manifestations of pneumonia complicated by exudative pleuritis in senile patients

Natal'ya A. Stogova

State Budgetary Institution of Higher Professional Education "Voronezh State Medical University named after N.N.Burdenko" of the Ministry of Public Health of the Russian Federation: Studencheskaya 10, Voronezh, 394622, Russia

Abstract

Globally, pneumonia complicated by exudative pleurisy is often recognised too late and inadequately treated in senile patients. **Purpose.** To study the clinical manifestations, diagnosis, and treatment of community-acquired pneumonia complicated by exudative pleurisy in the senile. **Methods.** Archived case histories from the period 2006 – 2022 were used to conduct a comparative study of these clinical manifestations and the outcomes of treatment of community-acquired pneumonia complicated by pleurisy was carried out in 33 patients aged 75 – 88 years and 50 patients aged 18 – 34 years. **Results.** Acute onset of pneumonia complicated by pleurisy was less common in senile age than in young people (60.6% vs 82.0%; $p < 0.05$), pneumonia proceeded without an increase in body temperature more often than in young people (24.2% vs 4.0%; $p < 0.01$), chest pain was less common (60.6% vs 90.0%; $p < 0.01$), rales in the lungs were heard more often on auscultation (48.5% vs 22.0%; $p < 0.05$). In the analysis of peripheral blood in senile age, leukocytosis (33.3% vs 66.0%; $p < 0.05$) and a leftward shift in the leukocyte formula (6.1% vs 24.0%; $p < 0.05$) occurred less frequently in senile patients. Pneumonia occurred against diseases of cardiovascular system (84.9% vs 8.0%; $p < 0.01$), gastrointestinal tract (42.4% vs 18.0%; $p < 0.05$) and urinary system (27.3% vs 4.0%; $p < 0.01$), and lingered more often in senile people (36.4% vs 10.0%; $p < 0.05$) than in young ones. In senile age, pneumonia was combined with pericarditis in 6.06% of cases, and in 21.2% it occurred against a background of residual changes after previous respiratory tuberculosis, which was not observed in young age. **Conclusion.** Antibacterial therapy, taking into account the sensitivity of sputum microflora to drugs, combined with regular aspiration of pleural exudate, made it possible to cure all senile patients without surgical intervention. The severity of residual pleural changes was similar to that in young people.

Key words: pneumonia complicated by exudative pleurisy, senile age, clinic, diagnostics, treatment.

Conflict of interest. The authors report that there is no conflict of interest.

Funding. There was no sponsorship or financial support for the article.

Ethical expertise. The study was conducted with the permission of the Ethics Committee of the State Budgetary Institution of Higher Professional Education “Voronezh State Medical University named after N.N.Burdenko” of the Ministry of Public Health of the Russian Federation (Protocol No.7 dated 13.12.22).

© Stogova N.A., 2023

For citation: Stogova N.A. Clinical and morphological manifestations of pneumonia complicated by exudative pleuritis in senile patients. *Pul'monologiya*. 2023; 33 (3): 350–356 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-3-350-356

Среди болезней органов дыхания в России в течение последнего десятилетия отмечен рост заболеваемости пневмониями [1]. Установлено, что у пациентов старческого возраста (СВ) наблюдаются рассогласованность нейроэндокринного контроля над внутренней средой организма и значительное снижение функции иммунной системы, возрастает негативное влияние внешних факторов и сопутствующих заболеваний, что способствует возникновению и значительному ухудшению течения пневмонии [2]. Дисфагия, связанная с дефицитом зубов, приводит к недоеданию и обезвоживанию, что признано одним из важных патофизиологических механизмов, ведущих к пневмонии у лиц СВ [3]. Установлено, что 74 % людей в возрасте 74–88 лет являются наиболее уязвимыми к пневмонии [4]. Возраст старше 75 лет является одним из важнейших факторов смерти при пневмонии [5]. Для пациентов в возрасте ≥ 85 лет плевральный выпот, осложняющий пневмонию, на фоне изменений психического статуса и гипоксемии является серьезным прогностическим фактором смерти [6]. По данным литературы представлены существенные различия клинических проявлений пневмонии у лиц старческого и молодого возраста (МВ), которые обусловлены множеством факторов, включая функциональный статус, сопутствующие заболевания, иммунологическое и клеточное старение, состояние питания, нарушения глотания у лиц СВ [7]. У пациентов этой группы клинические признаки и симптомы внебольничной пневмонии (ВП) менее выражены по сравнению с более молодыми пациентами, рентгенологические проявления нередко бывают скудными, нетипичными, а в ряде случаев вообще отсутствуют [8], что затрудняет диагностику. Доля пневмококка как причины пневмонии у лиц СВ снижается, а доля грамотрицательных бактерий и стафилококков увеличивается [5]. Имеются данные [9], что наиболее частыми возбудителями пневмонии у лиц пожилого и СВ являются *Klebsiella pneumoniae* (20,4 %) и *Pseudomonas aeruginosa* (15,5 %). Осложнение пневмонии экссудативным плевритом (ЭП) с характерным болевым синдромом в грудной клетке у больных СВ нередко приводит к таким ошибочным диагнозам, как миоцит, межреберная невралгия, стенокардия, холецистит, остеохондроз, в результате начала лечения пневмонии запаздывает [10], а результаты лечения при этом хуже по сравнению с таковыми у лиц МВ [11]. Известно, что у лиц старше 50 лет разрешение пневмонии происходит гораздо позднее, даже если отсутствуют сопутствующие заболевания [12]. При этом данных

о возбудителях, особенностях клинической картины, течения и лечения пневмонии, осложненной ЭП, у лиц СВ в литературе недостаточно.

Целью исследования явилось изучение особенностей клинической картины, диагностики и лечения ВП, осложненной ЭП, у лиц СВ.

Материалы и методы

Выполнено ретроспективное когортное исследование, в рамках которого изучались данные клинических проявлений, результаты обследования и лечения ВП, осложненной ЭП, у пациентов ($n = 33$: 16 (48,48 %) женщин, 17 (51,52 %) мужчин; средний возраст – $78,85 \pm 3,21$ года; доверительный интервал (ДИ) – 77,71–79,99), получавших лечение в Казенном учреждении здравоохранения Воронежской области «Воронежский областной клинический противотуберкулезный диспансер имени Н.С.Похвисневой». Анализ проводился по архивным историям болезни (2006–2022), взятым методом простой случайной выборки. Основную группу составили пациенты СВ (75–88 лет). В качестве группы сравнения проанализированы истории болезни пациентов МВ (18–34 года) ($n = 50$: 14 (28,0 %) женщин, 36 (72,0 %) мужчин; средний возраст – $28,02 \pm 4,03$ года; ДИ – 26,88–29,16) с ВП, осложненной ЭП, за этот же период наблюдения.

У всех больных проводились стандартные клинико-рентгенологическое, лабораторное и микробиологическое обследования с использованием при необходимости (для исключения опухолевой и туберкулезной этиологии) пункционной биопсии париеальной плевры ($n = 54$), иммунологических кожных тестов, компьютерной томографии, фибробронхоскопии ($n = 33$), спирографии, фиброгастроскопии, ультразвукового исследования органов грудной клетки, брюшной полости и почек.

Туберкулезная этиология изменений в легких и плевре исключалась при получении отрицательных результатов микроскопического, бактериологического и молекулярно-генетического исследований мокроты, промывных вод бронхов и плеврального экссудата на наличие микобактерий туберкулеза (МБТ) и ДНК МБТ и отсутствии эпителиоидно-гигантоклеточных гранул при гистологическом исследовании материала биопсии плевры, а также при быстром рассасывании патологических изменений на фоне лечения антибактериальными препаратами (АБП) широкого спектра действия. При этом АБП, обладающие противотуберкулезной активностью (рифампицин, ами-

ногликозиды и фторхинолоны), на диагностическом этапе не применялись.

При лечении больных использовались антибактериальная терапия (АБТ) в соответствии с лекарственной устойчивостью (ЛУ) возбудителей, а также патогенетическая терапия и плевральные пункции с аспирацией экссудата 2–3 раза в неделю до прекращения экссудации. После прекращения экссудации назначались физиотерапевтические процедуры, лечебная физкультура и массаж грудной клетки при отсутствии противопоказаний.

Статистическая обработка материала проводилась с помощью программы *Microsoft Office Excel 2010* и *Statistica 10*. Для сравнения различий данных в 2 группах использовался критерий соответствия Пирсона χ^2 . Статистически значимым считалось значение $p < 0,05$. Рассчитывались 95%-ные ДИ.

Результаты

По результатам анализа установлено, что у лиц СВ, больных пневмонией, осложненной ЭП, достоверных гендерных различий (48,48 % женщин vs 51,52 % мужчин; $p > 0,05$) не наблюдалось, в то время как среди лиц МВ чаще заболевали мужчины (28,0 и 72,0 % соответственно; $p < 0,05$).

Среди лиц СВ в стационар противотуберкулезного диспансера направлены в течение первых 2 нед. от начала заболевания 10 (30,30 %), через 15–30 дней – 11 (33,33 %), через 31–60 дней – 7 (21,21 %), > 60 дней – 5 (15,15 %) пациентов. При этом 23 (69,70 %) пациента до поступления в стационар получали лечение АБП широкого спектра действия, в т. ч. в стационаре ($n = 10$) и амбулаторно-поликлинических учреждениях ($n = 13$). Плевральные пункции выполнены у 3 (9,09 %) больных.

В группе лиц МВ в течение первых 2 нед. от начала заболевания поступили в противотуберкулезный диспансер 17 (34,0 %), через 15–30 дней – 28 (56,0 %), через 31–60 дней – 3 (6,0 %), > 60 дней – 2 (4,0 %) пациента. При этом до поступления лечение АБП широкого спектра действия получали 44 (88,0 %) пациента, в т. ч. в стационаре ($n = 30$), амбулаторно-поликлинических учреждениях ($n = 8$) и амбулаторно, затем в стационаре ($n = 7$). Плевральные пункции выполнены у 3 (6,0 %) больных. Таким образом, затяжное (> 30 дней) течение ВП, осложненной ЭП, среди лиц СВ наблюдалось чаще – в 12 (36,36 %) случаях из 33, среди лиц МВ – в 5 (10,0 %) случаях из 50 ($\chi^2 = 8,48$; $p < 0,05$).

Клинические признаки пневмонии, осложненной ЭП, у больных обеих групп представлены в табл. 1.

Таблица 1
Клинические признаки пневмонии, осложненной экссудативным плевритом, у пациентов старческого и молодого возраста

Table 1
Clinical signs of pneumonia complicated by exudative pleurisy in senile and young patients

Клинические признаки заболевания	Группы больных				χ^2	p
	СВ ($n = 33$)		МВ ($n = 50$)			
	n (%)	95%-ный ДИ	n (%)	95%-ный ДИ		
Острое начало	20 (60,61)	43,7–75,3	41 (82,0)	69,2–90,2	4,671	0,031
Повышение температуры тела до 38–40 °С	16 (48,48)	32,5–64,8	38 (76,0)	62,6–85,7	6,621	0,010
Течение пневмонии при субфебрильной температуре тела	9 (27,27)	15,1–44,2	10 (20,0)	11,2–33,0	0,596	0,440
Течение пневмонии без повышения температуры тела	8 (24,24)	12,8–41,0	2 (4,0)	1,1–13,5	7,687	0,006
Кашель с мокротой	20 (60,61)	43,7–75,3	25 (50,0)	36,6–63,4	0,901	0,343
Кашель сухой	12 (36,36)	22,2–53,4	18 (36,0)	24,1–49,9	0,001	0,973
Кашля нет	1 (3,03)	0,54–15,3	7 (14,0)	7,0–26,2	2,747	0,097
Кровохарканье	2 (6,06)	1,7–19,6	4 (8,0)	3,2–18,8	0,111	0,738
Боль в грудной клетке	20 (60,61)	43,7–75,3	45 (90,0)	78,6–95,7	10,113	0,001
Одышка	29 (87,88)	72,7–95,2	37 (74,0)	60,5–84,1	2,351	0,125
Общая слабость	27 (81,82)	65,6–91,4	41 (82,0)	69,2–90,2	0,0004	0,983
Потливость	11 (33,33)	19,8–50,4	25 (50,0)	36,6–63,4	2,248	0,134
Снижение аппетита	18 (54,55)	38,0–70,2	18 (36,0)	24,1–49,9	2,784	0,095
Потеря массы тела	11 (33,33)	19,8–50,4	20 (40,0)	27,6–53,4	0,378	0,539
Хрипы в легких при аускультации:						
• сухие	6 (18,18)	8,6–34,4	3 (6,0)	2,1–16,2	3,051	0,081
• влажные	10 (30,30)	17,4–47,3	8 (16,0)	8,3–28,5	2,395	0,122

Примечание: СВ – старческий возраст; МВ – молодой возраст; ДИ – доверительный интервал.

Таблица 2
Сопутствующие заболевания и вредные привычки у пациентов старческого и молодого возраста

Table 2
Concomitant diseases and bad habits in senile and young patients

Сопутствующие заболевания	Группы больных				χ^2	p
	СВ (n = 33)		МВ (n = 50)			
	n (%)	95%-ный ДИ	n (%)	95%-ный ДИ		
Заболевания сердечно-сосудистой системы	28 (84,85)	69,1–93,4	4 (8,0)	3,2–18,8	49,558	0,0001
Хронические болезни органов дыхания	7 (21,21)	10,7–37,8	8 (16,0)	8,3–28,5	0,365	0,546
Заболевания органов желудочно-кишечного тракта	14 (42,42)	27,2–59,2	9 (18,0)	9,8–30,1	5,920	0,015
Заболевания мочеполовой системы	9 (27,27)	15,1–44,2	2 (4,0)	1,1–13,5	9,366	0,0022
Сахарный диабет	3 (9,09)	3,1–23,6	2 (4,0)	1,1–13,5	0,910	0,3401
Хронический вирусный гепатит С	2 (6,06)	1,7–19,6	20 (40,0)	27,6–53,4	11,755	0,0006
Алкогольная и /или наркотическая зависимость	0	0	24 (48,0)	34,8–61,5		
Курение	2 (6,06)	1,7–19,6	38 (76,0)	62,6–85,7	38,947	0,0001

Примечание: СВ – старческий возраст; МВ – молодой возраст; ДИ – доверительный интервал.

Таким образом, у лиц СВ пневмония, осложненная ЭП, гораздо реже, чем у лиц МВ, имеет острое начало и реже сопровождается высокой температурой тела, чаще, чем у молодых, протекает без повышения температуры тела, реже наблюдается болевой симптом в области грудной клетки, что может приводить к ошибкам в диагностике пневмонии (см. табл. 1). При аускультации у больных СВ чаще по сравнению с лицами МВ в легких выслушиваются хрипы – 16 (48,48 %) из 33 vs 11 (22,0 %) из 50 ($\chi^2 = 6,353$; $p = 0,012$) случаев соответственно.

Характер сопутствующих заболеваний и наличие вредных привычек у больных обеих групп представлены в табл. 2.

У лиц СВ гораздо чаще, чем у молодых, наблюдались заболевания сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта и мочеполовой системы, реже выявлялся хронический вирусный гепатит С, курение (см. табл. 2). Алкогольной или наркотической зависимости ни у кого из пациентов не установлено.

При плевральной пункции экссудат получен у 30 (90,91 %) больных СВ и 48 (96,0 %) молодых пациентов группы сравнения, у остальных плевральный выпот рассосался в течение предшествующих этапов лечения с формированием плевральных наложений. Данные обследования пациентов обеих групп в противотуберкулезном диспансере представлены в табл. 3.

По данным табл. 3 продемонстрировано, что у лиц СВ рентгеноморфологические проявления пневмонии, осложненной ЭП, ее виды, распространенность и локализация не отличались от таковых у молодых пациентов ($p > 0,05$). При этом у лиц СВ реже, чем у пациентов МВ, наблюдались лейкоцитоз ($p < 0,01$) и сдвиг лейкоцитарной формулы влево при анализе периферической крови ($p < 0,05$), несколько чаще наблюдалась лимфопения ($p < 0,1$). У лиц СВ пневмония в 6,06 % случаев осложнялась перикардитом, у 21,21 % больных она возникала на фоне остаточных изменений в органах дыхания после клинически или спонтанно излеченного туберкулеза, чего не наблюдалось у лиц МВ. У молодых пациентов чаще наблюдались

положительные реакции на пробу Манту с 2 ТЕ, несмотря на то, что в легких по данным рентгенографии не отмечено следов перенесенного ранее туберкулеза. У пациентов СВ чаще, чем у лиц МВ, наблюдались отрицательные реакции на пробу Манту, однако существенных различий реакции на Диаскинтест® у больных обеих групп не отмечено. При фибробронхоскопии у больных СВ чаще, чем у лиц МВ, выявлялись признаки неспецифического эндобронхита ($p < 0,05$).

При биопсии плевры среди пациентов СВ в 8 (38,10 %) случаях выявлена фиброзная ткань, неспецифическая лимфогиоцитарная инфильтрация – в 11 (52,38 %), неизменная плевра – у 2 (9,52 %) из 21 обследованного этим методом больного, а среди молодых пациентов – у 5 (15,15 %), 22 (66,67 %) и 4 (12,12 %) из 33 обследованных соответственно. У 2 (6,06 %) пациентов МВ материал биопсии оказался неинформативным.

Таким образом, у больных СВ в материале биопсии несколько чаще определялись фиброзные изменения в ткани плевры (38,10 % vs 15,15 %; $\chi^2 = 3,70$; $p < 0,1$), что свидетельствовало о поздней диагностике заболевания и развитии фиброза плевры как исхода воспалительной реакции.

Методом посева на питательные среды в мокроте у 17 (60,71 %) из 28 выделявших мокроту лиц СВ обнаружены различные виды неспецифической микробной флоры. Микробная флора характеризовалась большим видовым разнообразием. У 13 (76,47 %) из 17 больных с наличием микробной флоры выделен 1 вид, у 3 (17,65 %) – ассоциация из 2 видов, у 1 (5,88 %) – из 3 видов микроорганизмов. В целом из мокроты у больных СВ с пневмонией, осложненной ЭП, получено 22 штамма микробной флоры, среди которых преобладали *K. pneumoniae* и *Escherichia coli* – по 18,17 %; на 2-й позиции оказались *Streptococcus pyogenes* и *Staphylococcus aureus* – по 13,64 %, на 3-й – *Enterobacter* и *S. saprophyticus* – по 9,09 %; доля остальных возбудителей составляла < 5,0 %. У 12 (54,55 %) из 22 штаммов микроорганизмов установлено наличие ЛУ.

Таблица 3
Данные лабораторных, рентгенологических, иммунологических и инструментальных методов обследования больных основной группы и группы сравнения

Table 3
Data of laboratory, radiological, immunological and instrumental methods of examination of patients of the main and comparative groups

Показатели	Группы больных				χ^2	p
	СВ (n = 33)		МВ (n = 50)			
	n (%)	95%-ный ДИ	n (%)	95%-ный ДИ		
Общий анализ крови	n = 33		n = 50			
Анемия	19 (57,58)	40,8–72,8	28 (56,0)	42,3–68,8	0,020	0,887
Лейкоцитоз	11 (33,33)	19,8–50,4	33 (66,0)	52,2–77,6	8,516	0,004
Сдвиг лейкоцитарной формулы влево	2 (6,06)	1,7–19,6	12 (24,0)	14,3–37,4	4,562	0,033
Лимфопения	12 (36,36)	22,2–53,4	10 (20,0)	11,2–33,0	2,733	0,098
Повышение СОЭ	29 (87,88)	72,7–95,2	43 (86,0)	73,8–93,1	0,610	0,805
Рентгенологические признаки	n = 33		n = 50			
Пневмония очаговая	32 (96,97)	84,7–99,5	47 (94,0)	83,8–97,9	0,382	0,536
Пневмония долевая	1 (3,03)	0,54–15,3	3 (6,0)	2,1–16,2	0,382	0,536
Наличие деструкции легочной ткани:	3 (9,09)	3,1–23,6	7 (14,0)	7,0–26,2	0,452	0,501
• правосторонней	14 (42,42)	27,2–59,2	19 (38,0)	25,9–51,9	0,162	0,687
• левосторонней	12 (36,36)	22,2–53,4	21 (42,0)	29,4–55,8	0,264	0,608
• двусторонней	7 (21,21)	10,7–37,8	10 (20,0)	11,2–33,0	0,018	0,893
Локализация пневмонии в пределах:						
• 1 доли	21 (63,64)	46,6–77,8	36 (72,0)	58,3–82,5	0,646	0,421
• 2 долей	10 (30,30)	17,4–47,3	13 (26,0)	15,9–39,6	0,184	0,668
• 3 долей (рассеянные очаговые изменения)	3 (9,09)	3,1–23,6	1 (2,0)	0,4–10,5	2,179	0,140
Поражение долей:						
• верхней	11 (33,33)	19,8–50,4	15 (30,0)	19,1–43,8	0,103	0,749
• средней	9 (27,27)	15,1–44,2	8 (16,0)	8,3–28,5	1,551	0,213
• нижней	26 (78,79)	62,3–89,3	42 (84,0)	71,5–91,7	0,365	0,546
Плевральный выпот:						
• односторонний	31 (93,94)	80,4–98,3	47 (94,0)	83,8–97,9	0,0001	0,991
• двусторонний	2 (6,06)	1,7–19,6	3 (6,0)	2,1–16,2	0,0001	0,991
Наличие в легких неактивных туберкулезных изменений	7 (21,21)	15,1–44,2	0	0	–	–
Перикардит	2 (6,06)	1,7–19,6	0	0	–	–
Анализ плеврального экссудата:	n = 30		n = 48			
• серозный (нейтрофилы < 50 %)	26 (86,67)	70,3–94,7	36 (75,0)	61,2–85,1	1,541	0,214
• гнойный (нейтрофилы > 50 %)	3 (10,0)	3,5–25,6	11 (22,92)	13,3–36,5	2,091	0,148
• эозинофильный	1 (3,33)	0,6–16,7	1 (2,08)	0,4–10,9	0,115	0,734
Кожные иммунологические тесты						
Проба Манту с 2 ТЕ РРД-Л:	n = 33		n = 50			
• положительная	9 (27,27)	15,1–44,2	30 (60,0)	46,2–72,4	8,548	0,0035
• сомнительная	3 (9,09)	3,1–23,6	4 (8,0)	3,2–18,8	0,031	0,861
• отрицательная	21 (63,64)	46,6–77,8	16 (32,0)	20,8–45,8	8,053	0,005
Проба Диаскинтест®:	n = 18		n = 19			
• положительная	5 (27,78)	12,5–50,9	6 (31,58)	15,4–54,0	0,064	0,800
• сомнительная	0	0	0	0	–	–
• отрицательная	13 (72,22)	49,1–87,5	13 (68,42)	46,0–84,6	0,064	0,800
Результаты фибробронхоскопии:	n = 7		n = 26			
• неспецифический эндобронхит	7 (100,0)	64,6–100,0	16 (61,54)	42,5–77,6	3,863	0,049
• нормальная бронхиальная система	0	0	10 (38,46)	22,4–57,5	–	–

Примечание: СВ – старческий возраст; МВ – молодой возраст; ДИ – доверительный интервал; СОЭ – скорость оседания эритроцитов.

Различные виды неспецифической микробной флоры в мокроте обнаружены методом посева на питательные среды у 17 (36,96 %) из 46 пациентов МВ, выделяющих мокроту. Существенных различий в составе микробной флоры у лиц МВ по сравнению с таковыми у пациентов СВ не обнаружено. Однако у больных МВ, в отличие от лиц СВ, наличия в мокро-

те ассоциаций из нескольких видов микроорганизмов не установлено. Кроме того, у лиц СВ в мокроте чаще, чем у пациентов МВ, выявлялась грамотрицательная микрофлора. Так, из 22 штаммов микроорганизмов, выделенных у лиц СВ, *K. pneumonia*, *E. coli*, неферментирующая грамотрицательная палочка и *Proteus spp.* отмечены в 10 (45,45 %) случаях, в то время как у лиц

МВ — в 2 (11,76 %) случаях из 17 штаммов ($\chi^2 = 5,110$; $p = 0,024$). ЛУ микроорганизмов, выделенных из мокроты пациентов МВ, установлена в 7 (41,18 %) штаммах и не имела достоверных различий с долей возбудителей с ЛУ, выделенных из мокроты у лиц СВ ($\chi^2 = 0,41$; $p > 0,05$). Чаще всего микроорганизмы были устойчивы к оксацилину, эритромицину и препаратам цефалоспоринового ряда. При бактериологическом исследовании плеврального экссудата роста неспецифической патогенной микрофлоры и МБТ у больных обеих групп не обнаружено.

В результате лечения лиц СВ из 14 пациентов, поступивших в противотуберкулезный стационар с повышенной температурой тела, ее нормализация в течение первых 10 дней отмечена в 7 (50,0 %), 11–20 дней — в 2 (14,29 %), 21–30 дней — в 5 (35,71 %) случаях. У лиц МВ, поступивших с повышенной температурой тела ($n = 32$), нормализация ее в течение первых 10 дней отмечена в 16 (50,0 %; $p = 1,0$), 11–20 дней — в 7 (21,88 %; $p = 0,550$), 21–30 дней — в 9 (28,12 %; $p = 0,607$) случаях. Таким образом, достоверных различий в сроках нормализации температуры тела у пациентов обеих групп не отмечено.

Через 3–4 нед. лечения 4 (13,33 %) из 30 пациентов СВ с наличием свободного экссудата, выявленного при поступлении, после исключения туберкулезной этиологии заболевания по их настойчивой просьбе были выписаны из стационара с сохраняющейся плевральной экссудацией для продолжения лечения по месту жительства. Экссудат перестал определяться при пункциях в течение 1-го месяца лечения у 21 (70,0 %), 2-го месяца — у 2 (6,67 %), 3-го месяца — у 2 (6,67 %) пациентов и сохранялся > 3 мес. у 1 (3,33 %) из 26 больных. Все лица СВ были излечены без хирургических вмешательств, летальных исходов не зарегистрировано. Из 48 больных МВ с наличием свободного экссудата при поступлении 4 (8,33 %) были переведены для продолжения лечения в легочно-хирургическое отделение. Экссудат перестал определяться при пункциях в течение 1-го месяца лечения у 34 (70,83 %; $p = 0,669$), 2-го месяца — у 8 (16,67 %; $p = 0,226$), 3-го месяца — у 2 (4,17 %; $p = 0,584$) из 44 пациентов, получавших консервативную терапию. Летальных исходов не наблюдалось. Таким образом, у больных СВ отмечается более затяжное течение плевральной экссудации: у 3,33 % пациентов она сохранялась > 3 мес.

Среди лиц СВ на момент выписки из стационара рассасывание экссудата и плевральных наложений произошло без видимых остаточных изменений у 2 (6,90 %) пациентов, утолщения плевральных листков на рентгенограмме органов грудной клетки были незначительными у 12 (41,38 %), умеренно выраженными — у 14 (48,28 %) и выраженными — у 1 (3,45 %) из 29 больных, завершивших лечение в стационаре. Среди лиц МВ остаточные изменения отсутствовали у 4 (8,70 %; $p = 0,780$), были незначительными у 11 (23,91 %; $p = 0,110$), умеренно выраженными — у 23 (50,0 %; $p = 0,8844$) и выраженными — у 8 (17,39 %; $p = 0,0704$) из 46 больных, лечившихся консервативно. Таким образом, существенных различий в характере остаточных плевральных изменений у пациентов СВ

и МВ не отмечено, однако у лиц СВ несколько реже формировались выраженные изменения ($p < 0,1$), все больные были излечены без хирургических вмешательств.

Обсуждение

По результатам анализа данных исследования показано, что при пневмонии, осложненной ЭП, у лиц СВ реже, чем у молодых пациентов, отмечалось острое начало заболевания (60,61 % vs 82,0 %; $p < 0,05$), пневмония чаще протекала без повышения температуры тела (24,24 % vs 4,0 %; $p < 0,01$), реже наблюдалась боль в грудной клетке (60,61 % vs 90,0 %; $p < 0,01$), но в легких при аускультации чаще выслушивались хрипы (48,48 % vs 22,0 %; $p < 0,05$). По данным анализа периферической крови у лиц СВ реже, чем у молодых пациентов, выявлялся лейкоцитоз (33,33 % vs 66,0 %; $p < 0,05$) и сдвиг лейкоцитарной формулы влево (6,06 % vs 24,0 %; $p < 0,05$). У лиц СВ чаще, чем у молодых, пневмония протекала на фоне сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой системы (84,85 % vs 8,0 %; $p < 0,01$), желудочно-кишечного тракта (42,42 % vs 18,0 %; $p < 0,05$), мочеполовой системы (27,27 % vs 4,0 %; $p < 0,01$), однако у них значительно реже наблюдался вирусный гепатит С (6,06 % vs 40,0 %; $p < 0,001$). Алкогольной или наркотической зависимости ни у кого из пациентов не установлено. У лиц СВ в 6,06 % случаев пневмония сочеталась с перикардитом, в 21,21 % случаев возникала на фоне неактивных остаточных изменений после перенесенного ранее туберкулеза органов дыхания, чего не наблюдалось у лиц МВ.

При пневмонии, осложненной ЭП, в мокроте у лиц СВ чаще, чем у молодых пациентов, выявлялась грамтрикатальная микрофлора (45,45 % vs 11,76 %; $p < 0,05$), что совпадает с данными литературы [5]. ЛУ возбудителя пневмонии установлена в 54,6 % случаев у лиц СВ и в 41,2 % случаев — у лиц МВ ($p = 0,41$). Пневмония у лиц СВ чаще приобретала затяжное течение (36,36 % vs 10,0 %; $p < 0,05$). Проводимая АБТ с учетом ЛУ возбудителя в сочетании с регулярной аспирацией плеврального экссудата позволила добиться излечения всех пациентов СВ без хирургических вмешательств. На момент выписки из стационара остаточные плевральные изменения на рентгенограмме органов грудной клетки у лиц СВ были аналогичны таковым у лиц МВ, причем несколько реже, чем у молодых, формировались выраженные остаточные изменения (3,45 % vs 17,39 %; $p < 0,1$).

Заключение

У лиц СВ при отсутствии рентгеноморфологических различий в проявлениях пневмонии, осложненной ЭП, клинические симптомы заболевания были менее выражены, чем у лиц МВ. При этом требуется повышенное внимание и достаточно высокий уровень знаний врачей для ранней диагностики данной патологии. Применение АБТ с учетом ЛУ возбудителя и регулярной аспирации плеврального экссудата позволяют добиться благоприятных исходов и излечения больных без хирургических вмешательств.

Литература

1. Быстрицкая Е.В., Биличенко Т.Н. Заболеваемость, инвалидность и смертность от болезней органов дыхания в Российской Федерации (2015–2019). *Пульмонология*. 2021; 31 (5): 551–561. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-5-551-561.
2. Рукавишников С.А., Ахмедов Т.А., Пушкин А.С. и др. Особенности коэффициента вариации гематологических показателей у лиц среднего, пожилого и старческого возраста с пневмонией. *Успехи геронтологии*. 2021; 34 (1): 102–106. DOI: 10.34922/AE.2021.34.1.014.
3. Chebib N., Cuvelier C., Malézieux-Picard A. et al. Pneumonia prevention in the elderly patients: the other sides. *Aging Clin. Exp. Res.* 2021; 33 (4): 1091–1100. DOI: 10.1007/s40520-019-01437-7.
4. Khajehali N., Alizadeh S. Extract critical factors affecting the length of hospital stay of pneumonia patient by data mining (case study: an Iranian hospital). *Artif. Intell. Med.* 2017; 83: 2–13. DOI: 10.1016/j.artmed.2017.06.010.
5. Hespagnol V., Bárbara C. Pneumonia mortality, comorbidities matter? *Pulmonology*. 2020; 26 (3): 123–129. DOI: 10.1016/j.pulmoe.2019.10.003.
6. Zhang Z.X., Yong Y., Tan W.C. et al. Prognostic factors for mortality due to pneumonia among adults from different age groups in Singapore and mortality predictions based on PSI and CURB-65. *Singapore Med. J.* 2018; 59 (4): 190–198. DOI: 10.11622/smedj.2017079.
7. Schöll N., Rohde G.G.U. [Community-acquired pneumonia in the elderly]. *Pneumologie*. 2019; 73 (10): 605–616. DOI: 10.1055/a-0835-1943 (in German).
8. Niederman M.S. Imaging for the management of community-acquired pneumonia: what to do if the chest radiograph is clear. *Chest*. 2018; 153 (3): 583–585. DOI: 10.1016/j.chest.2017.09.045.
9. Osman M., Manosuthi W., Kaewkungwal J. et al. Etiology, clinical course, and outcomes of pneumonia in the elderly: a retrospective and prospective cohort study in thailand. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2021; 104 (6): 2009–2016. DOI: 10.4269/ajtmh.20-1393.
10. Ноников В.Е. Пневмония у лиц старше 60 лет: диагностика и лечение. *Клиническая геронтология*. 2006; (8): 3–9. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/pnevmoniya-u-lits-starshe-60-let-diagnostika-i-lechenie/viewer>
11. Furman C.D., Leinenbach A., Usher R. et al. Pneumonia in older adults. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2021; 34 (2): 135–141. DOI: 10.1097/QCO.0000000000000718.
12. Чучалин А.Г. Затяжная пневмония. *Пульмонология*. 2014; (3): 5–10. DOI: 10.18093/0869-0189-2014-0-3-5-14. / Chuchalin A.G. [Slowly-resolving pneumonia]. *Pul'monologiya*. 2014; (3): 5–10. DOI: 10.18093/0869-0189-2014-0-3-5-14 (in Russian).

Поступила: 01.03.23
Принята к печати: 20.04.23

References

1. Bystritskaya E.V., Bilichenko T.N. [The morbidity, disability, and mortality associated with respiratory diseases in the Russian Federation (2015–2019)]. *Pul'monologiya*. 2021; 31 (5): 551–561. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-5-551-561 (in Russian).
2. Rukavishnikova S.A., Ahmedov T.A., Pushkin A.S. et al. [Features of the coefficient of variation of hematological parameters in persons of middle, elderly and senile age with pneumonia]. *Uspehi gerontologii*. 2021; 34 (1): 102–106. DOI: 10.34922/AE.2021.34.1.014 (in Russian).
3. Chebib N., Cuvelier C., Malézieux-Picard A. et al. Pneumonia prevention in the elderly patients: the other sides. *Aging Clin. Exp. Res.* 2021; 33 (4): 1091–1100. DOI: 10.1007/s40520-019-01437-7.
4. Khajehali N., Alizadeh S. Extract critical factors affecting the length of hospital stay of pneumonia patient by data mining (case study: an Iranian hospital). *Artif. Intell. Med.* 2017; 83: 2–13. DOI: 10.1016/j.artmed.2017.06.010.
5. Hespagnol V., Bárbara C. Pneumonia mortality, comorbidities matter? *Pulmonology*. 2020; 26 (3): 123–129. DOI: 10.1016/j.pulmoe.2019.10.003.
6. Zhang Z.X., Yong Y., Tan W.C. et al. Prognostic factors for mortality due to pneumonia among adults from different age groups in Singapore and mortality predictions based on PSI and CURB-65. *Singapore Med. J.* 2018; 59 (4): 190–198. DOI: 10.11622/smedj.2017079.
7. Schöll N., Rohde G.G.U. [Community-acquired pneumonia in the elderly]. *Pneumologie*. 2019; 73 (10): 605–616. DOI: 10.1055/a-0835-1943 (in German).
8. Niederman M.S. Imaging for the management of community-acquired pneumonia: what to do if the chest radiograph is clear. *Chest*. 2018; 153 (3): 583–585. DOI: 10.1016/j.chest.2017.09.045.
9. Osman M., Manosuthi W., Kaewkungwal J. et al. Etiology, clinical course, and outcomes of pneumonia in the elderly: a retrospective and prospective cohort study in thailand. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2021; 104 (6): 2009–2016. DOI: 10.4269/ajtmh.20-1393.
10. Nonikov V.E. [Pneumonia in persons older than 60 years: diagnosis and treatment]. *Klinicheskaya gerontologiya*. 2006; (8): 3–9. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/pnevmoniya-u-lits-starshe-60-let-diagnostika-i-lechenie/viewer> (in Russian).
11. Furman C.D., Leinenbach A., Usher R. et al. Pneumonia in older adults. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2021; 34 (2): 135–141. DOI: 10.1097/QCO.0000000000000718.
12. Chuchalin A.G. [Slowly-resolving pneumonia]. *Pul'monologiya*. 2014; (3): 5–10. DOI: 10.18093/0869-0189-2014-0-3-5-14 (in Russian).

Received: March 01, 2022
Accepted for publication: April 20, 2023

Информация об авторе / Author Information

Стогова Наталья Аполлоновна — д. м. н., профессор кафедры фтизиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н.Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (473) 237-28-53; e-mail: stogova.51@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-002-9941-0485>)

Natal'ya A. Stogova, Doctor of Medicine, Professor, Department of Phthisiology, State Budgetary Institution of Higher Professional Education "Voronezh State Medical University named after N.N.Burdenko" of the Ministry of Public Health of the Russian Federation; tel.: (473) 237-28-53; e-mail: stogova.51@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-002-9941-0485>)

Срочная интраоперационная цитологическая диагностика объемных (шаровидных) образований легкого

И.А.Круглова¹ ✉, Т.В.Паранина², С.В.Зиновьев³, О.В.Уткин⁴, А.Н.Денисенко¹

¹ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Нижегородской области «Городская больница № 35 Советского района г. Нижнего Новгорода»: 603089, Россия, Нижний Новгород, ул. Республиканская, 47

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Нижегородской области «Нижегородский областной клинический противотуберкулезный диспансер»: 603093, Россия, Нижний Новгород, ул. Родионова, 198

³ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер»: 603163, Россия, Нижний Новгород, ул. Деловая 11 / 1

⁴ Федеральное бюджетное учреждение науки «Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени академика И.Н.Блохиной» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека: 603950, Россия, Нижний Новгород, ул. Малая Ямская, 71

Резюме

Дифференциальная диагностика объемных образований легкого является одной из самых трудных задач не только пульмонологии, но и фтизиатрии, т. к. на ранних стадиях поражения клинические проявления, данные визуальных и лабораторных исследований схожи. Решающая роль в случае неясного диагноза отводится морфологической верификации процесса. Срочное интраоперационное цитологическое исследование (ИЦИ) — наиболее сложный вариант морфологической верификации поражений легкого, при котором требуется быстрый, подробный и точный ответ. **Целью** исследования явилась оценка клинической значимости и эффективности срочного ИЦИ при дифференциальной диагностике между гранулематозными (туберкулез, саркоидоз), опухолевыми и опухолеподобными поражениями легкого. **Материалы и методы.** Ретроспективно проанализированы результаты срочных ИЦИ образцов ткани ($n = 173$) объемных образований легкого. Цитологические препараты окрашивались по Май–Грюнвальд–Гимзе и Цилю–Нильсену с последующей визуализацией на микроскопе *Zeiss lab A1* (*Carl Zeiss*, Германия). Полученные данные сопоставлены с результатами гистологического исследования. Для оценки эффективности ИЦИ рассчитаны показатели точности, чувствительности и специфичности. **Результаты.** По результатам анализа срочных ИЦИ ($n = 173$) гранулематоз установлен в 64,7 % наблюдений (туберкулез / саркоидоз), злокачественное образование — в 31 случае (рак — 9,2 %, карциноидная опухоль — 2,9 %, злокачественное новообразование неясной этиологии — 4 %, подозрение на злокачественное поражение — 1,7 %); доброкачественный процесс — в 9,2 % случаев (гамартома + хондрома — 5,2 %, хроническое воспаление — 4 %). Диагностический материал отсутствовал в 1,2 % случаев. При сопоставлении полученных результатов показано расхождение цитологической картины с данными гистологического исследования (2,9 % случаев) и первичным клиническим диагнозом (5,7 % случаев). Чувствительность, специфичность, точность ИЦИ материала составили 95,9; 71 и 98 % соответственно. **Заключение.** Продемонстрированы высокие чувствительность и точность (> 90 %) срочной цитологической диагностики патологических процессов в легком в интраоперационных условиях, связанные с корректной оценкой морфологических признаков того или иного поражения, а также их сопоставлением с данными клинической картины и результатами дополнительных методов обследования. По данным анализа цитологических препаратов показано, что срочное ИЦИ существенно дополняет картину поражения легких морфологической составляющей и может рассматриваться в качестве 1-го этапа фенотипической диагностики.

Ключевые слова: цитологическая диагностика новообразований легкого, интраоперационная цитология, срочное цитологическое исследование, новообразования легкого.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Спонсорская поддержка исследования отсутствовала.

© Круглова И.А. и соавт., 2023

Для цитирования: Круглова И.А., Паранина Т.В., Зиновьев С.В., Уткин О.В., Денисенко А.Н. Срочная интраоперационная цитологическая диагностика объемных (шаровидных) образований легкого. *Пульмонология*. 2023; 33 (3): 357–365. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-3-357-365

Urgent intraoperative cytological diagnosis of spherical mass lesions in the lungs

Irina A. Kruglova¹ ✉, Tatiana V. Paranina², Svyatoslav V. Zinoviev², Oleg V. Utkin⁴, Arkady N. Denisenko¹

¹ State Budgetary Healthcare Institution of the Nizhny Novgorod Region “City Hospital No.35, Sovetskiy district of Nizhny Novgorod”: ul. Respublikanskaya 47, Nizhny Novgorod, 603089, Russia

² State Budgetary Health Institution of the Nizhny Novgorod Region “Nizhny Novgorod Regional Clinical Tuberculosis Dispensary”: ul. Rodionova 198, Nizhny Novgorod, 603093, Russia

³ State Budgetary Healthcare Institution “Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncological Dispensary”: ul. Delovaya 11/1, Nizhny Novgorod, 603163, Russia

⁴ Federal Budgetary Science Institution “Academician I.N.Blokhina Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology”, Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing: ul. Malaya Yamskaya 71, Nizhny Novgorod, 603950, Russia

Abstract

Differential diagnosis of pulmonary mass lesions is one of the most difficult tasks not only in pulmonology but also in phthisiology, because clinical manifestations, data from visual and laboratory examinations are undifferentiated in the early stages. In the case of an unclear diagnosis, morphological verification of the process played a crucial role. Urgent intraoperative examination is the most difficult option for morphologic verification of lung lesions, which requires a quick, detailed, and accurate answer. **The aim** of this study was to evaluate the clinical significance and efficacy of urgent intraoperative cytologic examination in the differential diagnosis between granulomatous (tuberculosis, sarcoidosis), tumor and tumor-like lesions of the lung. **Methods.** The results of urgent intraoperative cytologic examination of 173 tissue specimens from lung masses were retrospectively analyzed. Cytologic specimens were stained by the May – Grunwald – Giemse and Ziehl – Neelsen methods and then visualized on a Zeiss Lab A1 microscope (Carl Zeiss, Germany). The obtained data are compared with the results of histological examination. To evaluate the effectiveness of intraoperative cytologic examination, the accuracy, sensitivity, and specificity were calculated. **Results.** Analysis of the results of urgent cytological examinations ($n = 173$) shows that granulomatosis (tuberculosis/sarcoidosis) was established in 64.7% of cases, malignancy – in 31 cases (cancer – 9.2%, carcinoid tumor – 2.9%, malignant neoplasm of unclear etiology – 4%, suspected malignant lesion – 1.7%); benign process – in 9.2% of cases (hamartoma + chondroma – 5.2%, chronic inflammation – 4%). 1.2% of the cases had no diagnostic material. When comparing the obtained results, there was a discrepancy between the histological picture (2.9% of cases) and the primary clinical diagnosis (5.7% of cases). Sensitivity, specificity, and accuracy of cytologic examination of intraoperative material amounted to 95.9, 71, and 98%, respectively. **Conclusion.** The high sensitivity and accuracy ($> 90\%$) of urgent cytologic diagnosis of pathologic processes in the lung under intraoperative conditions were demonstrated by the correct assessment of morphologic signs of a given lesion and by their comparison with the clinical picture and the results of additional examinations. Analysis of cytological specimens showed that urgent cytological examination significantly complements the morphological picture of lung lesions and can be considered as the first stage of phenotypic diagnosis.

Key words: cytological diagnosis of lung neoplasms, intraoperative cytology, urgent cytologic examination, lung neoplasms.

Conflict of interests. The authors report that there is no conflict of interest.

Funding. The study had no sponsorship.

© Kruglova I.A. et al., 2023

For citation: Kruglova I.A., Paranina T.V., Zinoviev S.V., Utkin O.V., Denisenko A.N. Urgent intraoperative cytological diagnosis of spherical lung mass lesions. *Pul'monologiya*. 2023; 33 (3): 357–365 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-3-357-365

Дифференциальная диагностика объемных образований легкого является важной проблемой не только пульмонологии, но и фтизиатрии, т. к. на ранних стадиях поражения клинические проявления, данные визуальных и лабораторных исследований схожи. Решающая роль в случае неясного диагноза отводится морфологической верификации процесса, при этом дифференциальная диагностика проводится между гранулематозными (туберкулез, саркоидоз), опухолевыми и опухолеподобными поражениями легкого [1, 2]. Материалом для такого исследования служат пунктаты легкого, лимфатических узлов (ЛУ), средостения или интраоперационный соскоб с очага поражения [2]. Препараты с интраоперационным соскобом – вариант цитологической верификации поражений легкого, при котором требуется подробный и точный ответ за минимальный промежуток времени, лимитированный временем пребывания пациента на операционном столе [3]. Необходимость срочного интраоперационного цитологического исследования (ИЦИ) материала обусловлена высокой точностью и минимальными затратами времени на проведение данного исследования [1, 3].

Основными показаниями для срочного ИЦИ являются:

- проведение операции на основании клинико-инструментальных данных (когда возможность морфологической верификации до операции отсутствовала);
- предположительный морфологический диагноз до операции;
- необходимость уточнения природы дополнительных очагов, выявленных интраоперационно [3, 4–8].

Отличительной особенностью цитологических препаратов при ИЦИ является высокая клеточность материала, простота его получения и обработки,

а также возможность неоднократного повторения процедуры исследования по ходу операции (с целью уточнения распространенности поражения). Однако стоит учитывать тот факт, что высокая клеточность интраоперационных цитологических препаратов теряет свою значимость и информативность как важный диагностический фактор, а повышенное количество клеток обусловлено способом приготовления препаратов [4, 5, 8, 9].

По данным литературы установлено, что точность интраоперационной цитологической диагностики в зависимости от объекта исследования в отношении ЛУ составляет $\geq 89\%$, других объектов – $\leq 98–99\%$ [3, 4].

Достоверная морфологическая (цитологическая) интраоперационная диагностика поражений легких основывается не только на правильной интерпретации цитологических признаков, но и на комплексной оценке макроскопической картины и данных клинико-лабораторных исследований, т. к. на уровне светоптической микроскопии клеточные изменения могут иметь сходные признаки при различных поражениях легкого [2, 4, 10, 11].

При интраоперационной цитологической диагностике возможны как ложноположительный, так и ложноотрицательный диагнозы. Причиной ложноотрицательного морфологического заключения могут быть регрессия опухоли, вызванная неоадьювантной химиотерапией, некроз, замещение опухолевой ткани новообразованными сосудами, гистиоцитами, лимфоцитами и фиброзом, что может быть неправильно интерпретировано как хроническое воспаление. Причиной ложноположительных заключений являются резко выраженная пролиферация и реактивные изменения клеточных элементов. Эти ошибки могут быть вызваны неправильным толкованием морфологической картины, низким качеством замороженных срезов, неадекватным забором материала для исследова-

дования, незнанием макроскопических признаков, сложными случаями для интерпретации, гетерогенностью опухоли [2, 4, 12].

Целью исследования явилась оценка клинической значимости и эффективности срочного ИЦИ в дифференциальной диагностике между гранулематозными (туберкулез, саркоидоз), опухолевыми и опухолеподобными поражениями легкого.

Материалы и методы

В Государственном бюджетном учреждении здравоохранения Нижегородской области «Нижегородский областной клинический противотуберкулезный диспансер» проведен ретроспективный анализ результатов ИЦИ препаратов объемных образований легких, полученных у пациентов при проведении оперативных вмешательств с диагностической целью (2015–2016). Показанием для срочной интраоперационной цитологической диагностики явилась низкая информативность планового цитологического материала, полученного при эндобронхиальной и трансbronхиальной биопсии, а в ряде случаев — невозможность проведения дооперационной морфологической верификации процесса. За указанный период выполнены 173 срочных ИЦИ (170 мазков-отпечатков с новообразования легкого и 3 мазка-отпечатка с измененных внутригрудных ЛУ) с забором материала в транспортную среду ТПС-1 (ООО НПП «Биочип», Россия, РУ РЗН 2019 / 9512). Следует отметить, что ИЦИ внутригрудных ЛУ проводилось при наличии визуальных изменений и составило 10 % от количества злокачественных новообразований. Окраска препаратов проводилась по Май–Грюнвальд–Гимзе (экспресс-метод) и Цилю–Нильсену. Визуализация полученных результатов выполнялась при помощи микроскопа Zeiss lab A1 (Carl Zeiss, Германия). Выполнено сопоставление данных цитологического исследования с результатами планового гистологического исследования операционного материала (возможность проведения срочного гистологического исследования в учреждении отсутствует).

Для характеристики эффективности ИЦИ отдельно для каждой группы патологических процессов рассчитывались и оценивались следующие характеристики:

- чувствительность (*sensitivity*);
- специфичность (*specificity*);
- точность (*accuracy*).

Расчет показателей производился при помощи следующих формул:

- чувствительность = (истинно положительные / (истинно положительные + ложноотрицательные)) × 100 %;
- специфичность = истинно отрицательные / (истинно отрицательные + ложноположительные) × 100 %;
- точность = (истинно положительные + истинно отрицательные) / (общее количество исследований) × 100 %.

Результаты

По данным срочного цитологического исследования в 112 (64,7 %) из 173 случаев установлено гранулематозное поражение, обусловленное развитием туберкулеза (рис. 1). На светооптическом уровне в данных препаратах выявлены преимущественно казеозные массы, на фоне которых в разном количестве наблюдались скопления бронхиального эпителия с признаками гиперплазии и дистрофии в части клеток, эпителиоидные клетки, участки клеток лимфо- и гистиоцитарного ряда, а также единичные или множественные многоядерные клетки Пирогова–Лангханса и многоядерные клетки «инородных тел» (т. е. клетки гистиоцитарного ряда, преимущественно большого размера, содержащие в цитоплазме от 3–5 до ≥ 100 хаотично расположенных ядер). При дополнительной окраске методом Циля–Нильсена в 60 (56,3 %) наблюдениях показаны позитивные случаи наличия кислотоустойчивых микроорганизмов (КУМ).

Злокачественный характер поражения установлен в 31 случае (рак — 16 (9,2 %), карциноидная опухоль — 5 (2,9 %), злокачественное новообразование неясной этиологии — 7 (4,0 %), подозрение на злокачественное поражение — 3 (1,7 %) случая). В случае уверенного морфологического заключения о наличии карциномы цитологическая картина препаратов представляла собой обильный состав многочисленных клеток с выраженными признаками атипии (изменение ядерно-цитоплазматического соотношения в сторону ядра, увеличение размеров клетки, нарушение структуры хроматина, неровная ядерная мембрана, полиморфизм и гипертрофия ядрышек, отсутствие ресничек). При этом фон мазка был представлен опухолевым диатезом и некротическими массами, а клетки располагались в виде рыхлых скоплений с четким контуром, внутри которых отмечалось нагромождение элементов (рис. 2).

В некоторых случаях (рис. 3) цитологическая картина была представлена преимущественно разрозненно лежащими клетками в виде «голых ядер» с резко выраженными признаками полиморфизма, что вызвало затруднение при установлении морфологического диагноза. В результате нарушения целостности и малой сохранности морфологии клеток цитологическая картина данных препаратов расценена как злокачественное новообразование без дополнительного уточнения.

При диагностике карциноидной опухоли (рис. 4) цитологическая картина была представлена полями мелких клеток с ровным контуром ядерной мембраны, повышенным ядерно-цитоплазматическим соотношением в сторону ядра, базофильной цитоплазмой, практически полным отсутствием ядрышек и формированием розеткоподобных структур (изредка).

Доля ИЦИ внутригрудных ЛУ составила 10 % случаев выявленной злокачественной патологии. В цитологических препаратах мазков-отпечатков с ЛУ при срочном ИЦИ злокачественной патологии не выявлено.

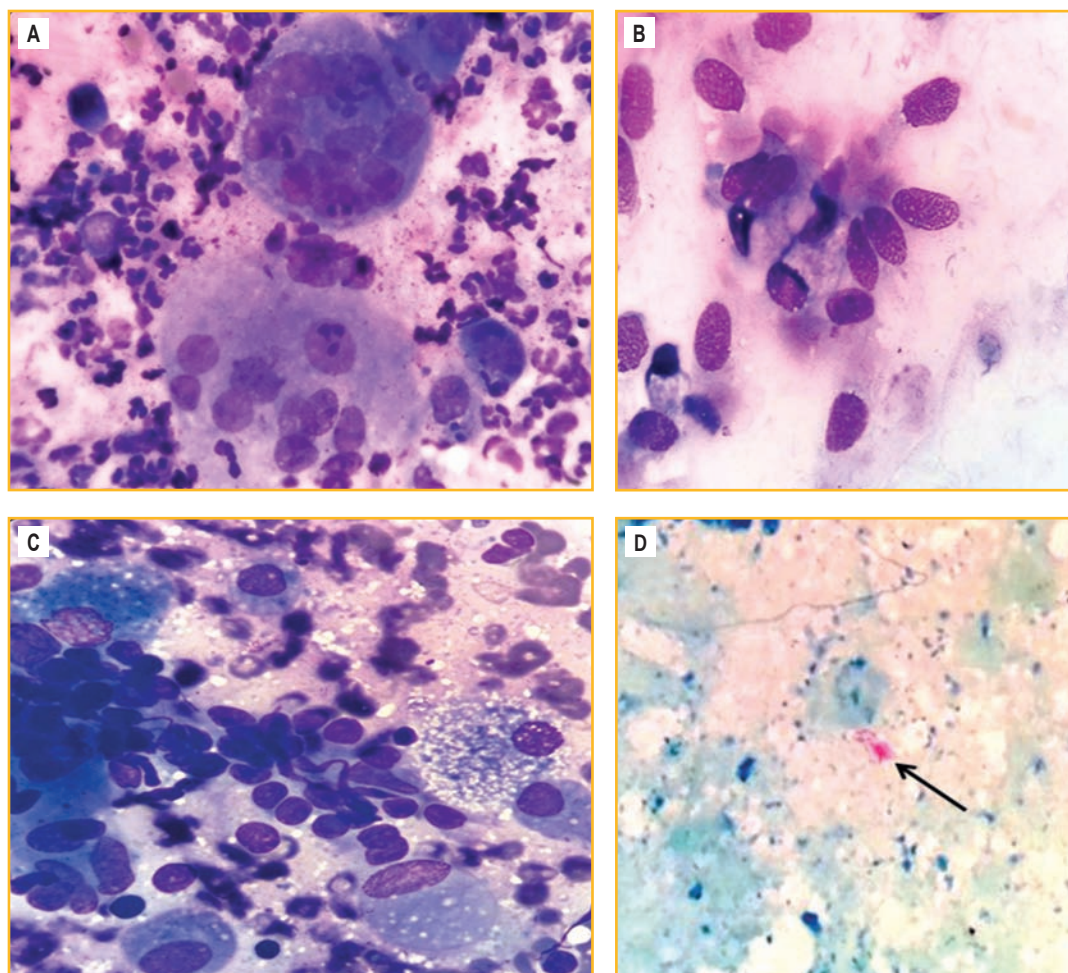


Рис. 1. Гранулематозный (туберкулезный) процесс, положительный на кислотоустойчивые микобактерии. Цитологический препарат: мазок-отпечаток с новообразования легкого. А – многоядерные клетки Пирогова–Лангханса; В – скопления бронхиального эпителия без атипии; С – эпителиоидные клетки. Окраска по Майн–Грюнвальд–Гимзе; $\times 1\,000$; D – скопление кислотоустойчивых микобактерий (показаны стрелкой). Окраска по Майн–Грюнвальд–Гимзе, Цилю–Нильсену; $\times 1\,000$

Figure 1. Cytological preparation: an imprint smear from a lung neoplasm. Granulomatous (tuberculous) process, positive for acid-resistant mycobacteria: A, Pirogov – Langhans multinucleated cells; B, accumulations of bronchial epithelium without atypia; C, epithelioid cells. Main – Grunwald – Giemsa staining; $\times 1,000$; D, accumulation of acid-resistant mycobacteria (shown by the arrow). Main – Grunwald – Giemsa & Ziehl – Nielsen staining; $\times 1,000$

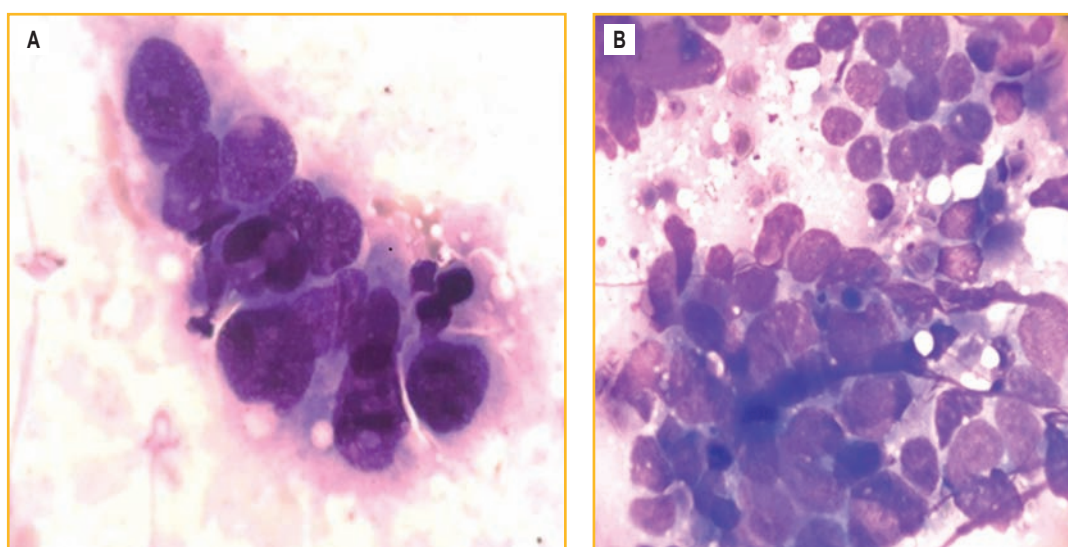


Рис. 2. Умеренно дифференцированная аденокарцинома. Цитологический препарат: мазок-отпечаток с новообразования легкого. Окраска по Майн–Грюнвальд–Гимзе; $\times 1\,000$

Figure 2. Cytological preparation: an imprint smear from a lung neoplasm. Moderately differentiated adenocarcinoma. Main – Grunwald – Giemsa staining; $\times 1,000$

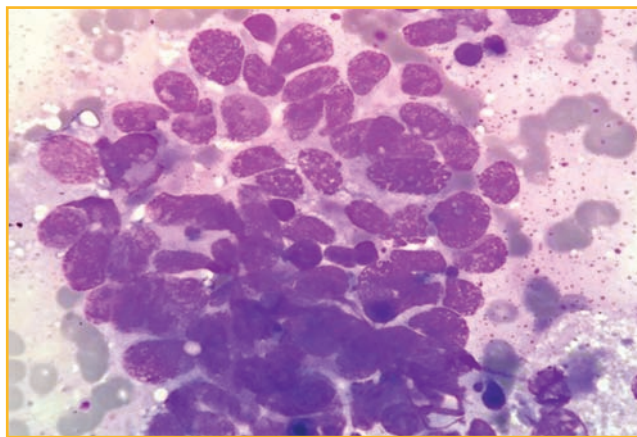


Рис. 3. Недифференцированное злокачественное новообразование (рыхлое скопление полиморфных клеток, большая часть из которых — в виде «голых ядер»). Цитологический препарат: мазок-отпечаток с новообразования легкого. Окраска по Майн–Грюнвальд–Гимзе; $\times 1\,000$

Figure 3. Cytological preparation: an imprint smear from a lung neoplasm. Undifferentiated malignant neoplasm (a loose accumulation of polymorphic cells, most of which are in the form of “naked nuclei”). Main — Grunwald — Giemsa staining; $\times 1,000$

Доброкачественный характер объемного образования установлен в 16 (9,2 %) случаях (гамартома + хондрома — 9 (5,2 %), хронический воспалительный процесс — 7 (4,0 %)). Цитологическая картина на светооптическом уровне в случае опухолей хрящевой ткани была представлена различным сочетанием клеток эпителия, жировой и хрящевой ткани, а также фрагментами оксифильного тяжистого вещества. При этом фон препаратов оставался чистым (казеозные массы отсутствовали). Эпителиальные клетки располагались преимущественно в виде однослойных обширных скоплений или изолированных отдельных клеток, среди которых выявлялись одиночные клетки хондробластического и фибробластического ряда (рис. 5).

Микроскопическая картина цитологических препаратов при хроническом воспалении представлена клетками гистиоцитарного ряда и единичными эпителиоидными клетками. Эпителиальный компонент представлен в виде бронхиального эпителия с дистрофическими изменениями, фон препаратов включал нити фибрина.

Из всех проанализированных цитологических препаратов 5 (2,9 %) случаев составили препараты с неизменным бронхиальным эпителием. При оценке адекватности цитологического материала отмечено, что полное отсутствие клеточного материала выявлено в 2 (1,2 %) случаях. Данный материал, доставленный на цитологическое исследование, расценен как неинформативный (рис. 6).

Обсуждение

Интраоперационная морфологическая верификация диагноза применяется в основном при новообразованиях легких, недоступных для дооперационного морфологического исследования. При сравнении результатов всех цитологических препаратов с данными гистологического исследования выявлено

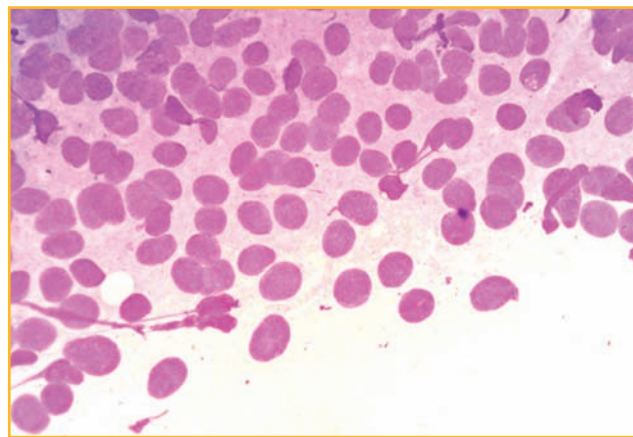


Рис. 4. Типичный карциноид. Цитологический препарат: мазок-отпечаток с новообразования легкого. Окраска по Майн–Грюнвальд–Гимзе; $\times 1\,000$

Figure 4. Cytological preparation: an imprint smear from a lung neoplasm. A typical carcinoid. Main — Grunwald — Giemsa staining; $\times 1,000$

расхождение в 5 (2,9 %) образцах, обусловленное неинформативностью материала: гистологического (3 (1,7 %) случая) и цитологического (2 (1,2 %) случая) препаратов.

При сопоставлении цитологических заключений и первичных клинических диагнозов расхождение отмечалось в 10 (5,7 %) случаях. Большинство таких расхождений (7 (4,0 %) случаев) наблюдалось в образцах с клиническим диагнозом туберкулез. Однако после получения морфологического заключения клинический диагноз был изменен на карциному (3 (1,7 %) случая) и хронический воспалительный процесс (4 (2,3 %) случая). При первичном клиническом диагнозе карцинома легкого несовпадения с результатами морфологического исследования обнаружены в 3 (1,7 %) наблюдениях, а в 2 (1,2 %) случаях диагноз изменен на туберкулез. В 1 наблюдении отмечено сочетание процессов (туберкулез + карцинома легкого).

Причинами расхождения в основном явилась стертость клинической картины в сочетании с отрицательными результатами исследования на КУМ, а также данных лучевого обследования (рентгенография и компьютерная томография), по данным которых выявлены патологические изменения, сходные как с опухолевыми, так и туберкулезными проявлениями.

Для определения показателей эффективности срочного ИЦИ патологический процесс целесообразно разделить на следующие группы:

- гранулематозные поражения легкого (туберкулез, хронический воспалительный процесс);
- новообразования легкого (злокачественные и доброкачественные).

Полученные результаты распределены следующим образом:

- в группе гранулематозных процессов:
 - истинно положительные — 119;
 - истинно отрицательные — 5;

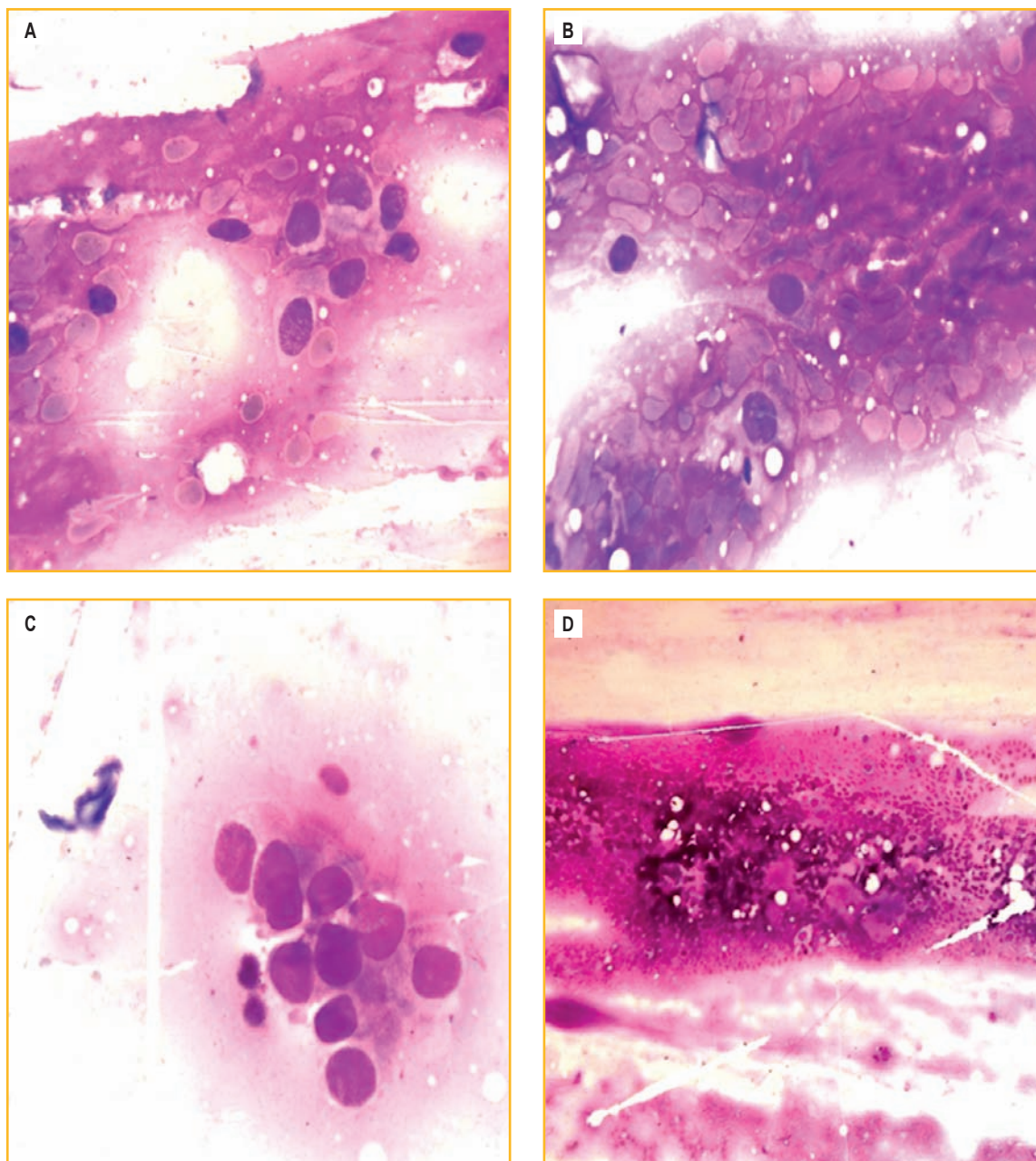


Рис. 5. Гамартома. Цитологический препарат: мазок-отпечаток с новообразования легкого. А, В – разрозненно лежащие хондроциты без атипии; С – скопления бронхиального эпителия без атипии; Окраска по Майн–Грюнвальд–Гимзе, увеличение $\times 1000$; D – общий вид препарата (скопления оксифильного вещества, единичные хондроциты). Окраска по Майн–Грюнвальд–Гимзе; $\times 1000$

Figure 5. Cytological preparation: an imprint smear from a lung neoplasm. Hamartoma. A, B, scattered chondrocytes without atypia; C, accumulations of bronchial epithelium without atypia; Main-Grunwald-Giemsa staining, magnification $\times 1000$; D, general view of the preparation (accumulations of an oxyphilic substance, single chondrocytes). Main – Grunwald – Giemsa staining; $\times 1,000$

- ложноположительные – 0;
- ложноотрицательные – 2;
- в группе новообразований легкого:
 - истинно положительные – 40;
 - истинно отрицательные – 3;
 - ложноположительные – 4;
 - ложноотрицательные – 2.

На основании представленных данных расчетные показатели эффективности составили:

- для гранулематозных процессов:
 - чувствительность – 98,3 %;
 - специфичность – 71,4 %;
 - точность – 97,6 %;
- для новообразований:
 - чувствительность – 97,5 %;
 - специфичность – 60,0 %;
 - точность – 91,5 %.

Согласно данным литературы, показатели эффективности интраоперационной морфологической диагностики при опухолевых новообразованиях характеризуются 95%-ной чувствительностью цитологического метода, а также 96%-ной специфичностью. Выводы в предположительной форме при срочном гистологическом исследовании составляют 2 %, при цитологическом – 11 %. Неинформативный материал при срочном исследовании *Н.Н.Волченко и соавт.*

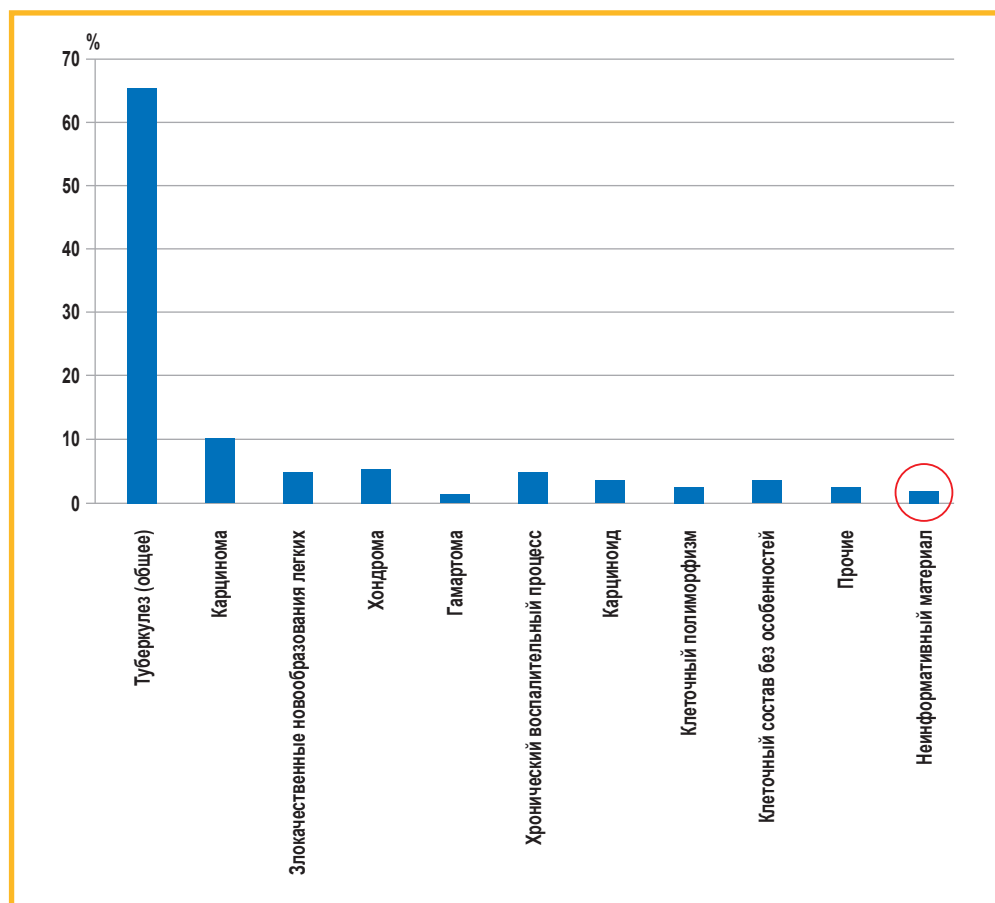


Рис. 6. Процентное соотношение цитологических заключений и недиагностического материала

Figure 6. Percentage of cytological reports and unsuitable material

(2015) достигал 2–5 % [4]. В свою очередь, по результатам исследования *G.K.Nguyen* (2000), *M.B.Савостикова* (2015), *H.Kakinuma* (2003), *L.G.Koss* (2006) показатели эффективности цитологического исследования при диагностике образований легкого составляли 82,7–97,3 % (чувствительность) и 79,0–99,2 % (специфичность) [5, 7, 13, 14]. По данным исследования ученых Пизанского университета *A.Proietti*, *L.Boldrini*, *G.Ali*, *A.Servadio et al.* (2014) проведены цитогистологические параллели при оценке цитологических заключений и гистологических диагнозов рак легкого. По данным исследования клинического материала ($n = 941$) сделан вывод о том, что диагноз рак легкого и указание типа опухоли в цитологическом материале сопоставимы с гистологическим диагнозом, при этом инвазивных процедур для диагностики больше не требуется. Точность цитологического диагноза в сравнении с гистологическим заключением при исследовании операционного материала составила 96 % [12, 15, 16].

По данным *О.Г.Григорук* (2017) установлено, что использование цитологического метода высокоинформативно и позволяет при различных способах забора материала со 100%-ной вероятностью верифицировать рак. Достоверность определения гистологического типа цитологическим методом исследования составляет 89 %. Расхождения в определении гистологического типа опухоли в цитологическом и гистологическом заключениях отмечаются менее чем в 1 % случаев [17].

Относительно показателей эффективности морфологической верификации гранулематозных пора-

жений легкого в работе *D.Edvardas*, *Z.Edvardas* (2008) проведена оценка диагностической значимости биопсий. По результатам анализа наблюдений ($n = 105$), при которых в эндоскопических биопсиях выявлены эпителиоидноклеточные гранулемы (66 % – без некрозов и 34 % – некротических), в 79 % случаев подтвержден диагноз саркоидоз или туберкулез, причем диагноз туберкулез во всех наблюдениях подтвержден по результатам культурального исследования. Показано, что обнаружение в бронхоскопических биопсиях ненекротических гранул позволяет диагностировать саркоидоз с чувствительностью 94 % и специфичностью 60 % [6, 18].

Таким образом, полученные показатели эффективности ИЦИ при диагностике патологических процессов в легком достаточно высоки и сопоставимы с таковыми, полученными по данным других исследований. Более низкие значения специфичности при цитологической диагностике опухолевых процессов связаны на данном этапе с не самой многочисленной выборкой пациентов, в связи с этим требуется проведение повторных исследований при участии большего числа пациентов.

Заключение

Продемонстрированы высокая чувствительность и точность (> 90 %) срочной цитологической диагностики патологических процессов в легком в интраоперационных условиях. Во многом успех цитологической диагностики заболеваний легких связан

с правильной оценкой морфологических признаков того или иного поражения, а также их сопоставлением с данными клинической картины и результатами дополнительных методов обследования.

По результатам анализа интраоперационных цитологических препаратов показано, что срочное цитологическое исследование существенно дополняет картину поражения легких морфологической составляющей и может рассматриваться как 1-й этап фенотипической диагностики. Однако существующие ограничения цитологического метода (скудность клеточного состава, отсутствие полных критериев оценки клеточных изменений) лишь подтверждают необходимость параллельного интраоперационного гистологического исследования. Вместе с тем следует учитывать простоту получения и обработки цитологических образцов, минимальное время исследования, а также возможность дополнительного анализа по ходу оперативного вмешательства, при этом снижается вероятность возникновения необходимости в повторной операции после получения результатов планового гистологического исследования и представляется возможность оценить (изменить) объем выполняемого вмешательства непосредственно на операционном столе.

Литература

1. Бакенова Р.А., Тусупбекова М.М., Стабаева Л.М. и др. Морфологическая верификация саркоидоза с другими гранулематозными поражениями легких, Казахстан. *Медицинские новости*. 2016; (9): 60–62. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/morfologicheskaya-verifikatsiya-sarkoidoza-s-drugimi-granulematoznymi-porazheniyami-legkih/viewer>
2. Двораковская И.В., Майская М.Ю., Насыров Р.А. и др. Морфологическое исследование в дифференциальной диагностике туберкулеза и саркоидоза. *Архив патологии*. 2014; 76 (1): 26–31. Доступно на: <https://www.mediasphera.ru/issues/arkhiv-patologij/2020/1/1000419552014011027>
3. Волченко Н.Н., Гладунова З.Д., Славнова Е.Н. Срочная интраоперационная цитологическая диагностика при опухолях различных локализаций: пособие для врачей. М.; 2004.
4. Волченко Н.Н., Борисова О.В., Ермолаева А.Г. и др. Срочная интраоперационная морфологическая диагностика в онкологии. *Онкология. Журнал имени П.А.Герцена*. 2015; 4 (4): 5–11. DOI: 10.17116/onkolog2015445-11.
5. Савостикова М.В., Фурминская Е.Ю. Цитологическая и иммуноцитохимическая диагностика опухолей легких. *Вестник ФГБУН «РОНЦ имени Н.Н.Блохина»*. 2015; 26 (3): 29–38. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/tsitologicheskaya-i-immunotsitohimicheskaya-diagnostika-opuholey-legkih>
6. Danila E., Zurauskas E. Diagnostic value of epithelioid cell granulomas in bronchoscopic biopsies. *Intern. Med.* 2008; 47 (24): 2121–2126. DOI: 10.2169/internalmedicine.47.1452.
7. Koss L.G., Melamed M.R. Koss' Diagnostic cytology and its histopathologic bases. 5th Edn. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkin; 2006. Available at: <https://sciarium.com/file/373993/>
8. Shield P.W., Cosier J., Ellerby G. et al. Rapid on-site evaluation of fine needle aspiration specimens by cytology scientists: a review of 3032 specimens. *Cytopathology*. 2014; 25 (5): 322–329. DOI: 10.1111/cyt.12157.
9. Sugiyama T., Tajiri T., Fujita H. et al. Diagnostic utility and pitfalls of intraoperative pulmonary imprint cytology based on final pathological diagnoses. *Cytopathology*. 2019; 30 (1): 74–81. DOI: 10.1111/cyt.12649.
10. Двораковская И.В., Ариэль Б.М., Акопов Л.А. и др. Биопсия в пульмонологии. СПб; 2011.
11. Suen K.C., Wood W.S., Syed A.A. et al. Role of imprint cytology in intraoperative diagnosis: value and limitations. *J. Clin. Pathol.* 1978; 31 (4): 328–337. DOI: 10.1136/jcp.31.4.328.
12. Mikubo M., Naito M., Matsui Y. et al. Relevance of intraoperative pleural lavage cytology and histologic subtype in lung adenocarcinoma. *Ann. Thorac. Surg.* 2018; 106 (6): 1654–1660. DOI: 10.1016/j.athorac-sur.2018.07.035.
13. Nguyen G.K. Essentials of lung tumor cytology. Vancouver; 2008. Available at: https://pathology.ubc.ca/files/2012/06/LUNG_TUMOR_BOOK2008R.pdf
14. Nguyen G.K., Smith B. Atlas and text of lung cytology. Vancouver; 2014. Available at: <https://file.pathology.ubc.ca/LUNGATLAS-2014CPR.pdf>
15. Takahashi Y., Kuroda H., Oya Y. et al. Challenges for real-time intraoperative diagnosis of high risk histology in lung adenocarcinoma: a necessity for sublobar resection. *Thorac. Cancer*. 2019; 10 (8): 1663–1668. DOI: 10.1111/1759-7714.13133.
16. Proietti A., Boldrini L., Ali G. et al. Histo-cytological diagnostic accuracy in lung cancer. *Cytopathology*. 2014; 25 (6): 404–411. DOI: 10.1111/cyt.12117.
17. Григорук О.Г., Пупкова Е.Э., Бабулина Л.М., Лазарев А.Ф. Использование цитологического материала при диагностике рака легкого. *Злокачественные опухоли*. 2017; 7 (4): 13–20. DOI: 10.18027/2224-5057-2017-7-4-13-20.
18. Danila E., Zurauskas E. Diagnostic value of epithelioid cell granulomas in bronchoscopic biopsies. *Intern. Med.* 2008; 47 (24): 2121–2126. DOI: 10.2169/internalmedicine.47.1452.

Поступила: 09.11.21
Принята к печати: 20.04.23

References

1. Bakenova R.A., Tusupbekova M.M., Stabaeva L.M. et al. [Morphological criteria of sarcoidosis with other granulomatous lung lesions]. *Medicinskie novosti*. 2016; (9): 60–62. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/morfologicheskaya-verifikatsiya-sarkoidoza-s-drugimi-granulematoznymi-porazheniyami-legkih/viewer> (in Russian).
2. Dvorakovskaya I.V., Mayskaya M.Ju., Nasyrov R.A. et al. [The morphological examination in the differential diagnosis of tuberculosis and sarcoidosis]. *Arkhiv patologii*. 2014; 76 (1): 26–31. Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/arkhiv-patologij/2020/1/1000419552014011027> (in Russian).
3. Volchenko N.N., Gladunova Z.D., Slavnova E.N. [Urgent intraoperative cytological diagnostics for tumors of various localizations: a manual for physicians]. Moscow; 2004 (in Russian).
4. Volchenko N.N., Borisova O.V., Ermolaeva A.G. et al. [Rapid intraoperative morphological diagnosis in oncology]. *Onkologiya. Zhurnal imeni P.A.Gertsena*. 2015; 4 (4): 5–11. DOI: 10.17116/onkolog2015445-11 (in Russian).
5. Savostikova M.V., Furminskaya E.Ju. [Cytological and immunocytochemical diagnostics of lung cancer]. *Vestnik FGBUN «RONC imeni N.N.Blokhina»*. 2015; 26 (3): 29–38. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/tsitologicheskaya-i-immunotsitohimicheskaya-diagnostika-opuholey-legkih> (in Russian).
6. Danila E., Zurauskas E. Diagnostic value of epithelioid cell granulomas in bronchoscopic biopsies. *Intern. Med.* 2008; 47 (24): 2121–2126. DOI: 10.2169/internalmedicine.47.1452.
7. Koss L.G., Melamed M.R. Koss' Diagnostic cytology and its histopathologic bases. 5th Edn. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkin; 2006. Available at: <https://sciarium.com/file/373993/>
8. Shield P.W., Cosier J., Ellerby G. et al. Rapid on-site evaluation of fine needle aspiration specimens by cytology scientists: a review of 3032 specimens. *Cytopathology*. 2014; 25 (5): 322–329. DOI: 10.1111/cyt.12157.
9. Sugiyama T., Tajiri T., Fujita H. et al. Diagnostic utility and pitfalls of intraoperative pulmonary imprint cytology based on final pathological diagnoses. *Cytopathology*. 2019; 30 (1): 74–81. DOI: 10.1111/cyt.12649.
10. Dvorakovskaya I.V., Ariel' B.M., Akopov L.A. et al. [Biopsy in pulmonology]. St. Petersburg; 2011 (in Russian).
11. Suen K.C., Wood W.S., Syed A.A. et al. Role of imprint cytology in intraoperative diagnosis: value and limitations. *J. Clin. Pathol.* 1978; 31 (4): 328–337. DOI: 10.1136/jcp.31.4.328.

12. Mikubo M., Naito M., Matsui Y. et al. Relevance of intraoperative pleural lavage cytology and histologic subtype in lung adenocarcinoma. *Ann. Thorac. Surg.* 2018; 106 (6): 1654–1660. DOI: 10.1016/j.athorac-sur.2018.07.035.
13. Nguyen G.K. Essentials of lung tumor cytology. Vancouver; 2008. Available at: https://pathology.ubc.ca/files/2012/06/LUNG_TUMOR-BOOK2008R.pdf
14. Nguyen G.K., Smith B. Atlas and text of lung cytology. Vancouver; 2014. Available at: <https://file.pathology.ubc.ca/LUNGATLAS-2014CPR.pdf>
15. Takahashi Y., Kuroda H., Oya Y. et al. Challenges for real-time intraoperative diagnosis of high risk histology in lung adenocarcinoma: a necessity for sublobar resection. *Thorac. Cancer.* 2019; 10 (8): 1663–1668. DOI: 10.1111/1759-7714.13133.
16. Proietti A., Boldrini L., Ali G. et al. Histo-cytological diagnostic accuracy in lung cancer. *Cytopathology.* 2014; 25 (6): 404–411. DOI: 10.1111/cyt.12117.
17. Grigoruk O.G. Pupkova E.Ye., Bazulina L.M., Lazarev A.F. [The usage of cytological material for diagnostics of lung cancer]. *Zlokoachestvennye opuholi.* 2017; 7 (4): 13–20. DOI: 10.18027/2224-5057-2017-7-4-13-20 (in Russian).
18. Danila E., Zurauskas E. Diagnostic value of epithelioid cell granulomas in bronchoscopic biopsies. *Intern. Med.* 2008; 47 (24): 2121–2126. DOI: 10.2169/internalmedicine.47.1452

Received: November 09, 2021

Accepted for publication: April 20, 2023

Информация об авторах / Authors Information

Круглова Ирина Александровна — врач клинической лабораторной диагностики высшей категории (цитолог) Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Нижегородской области «Городская больница № 35 Советского района г. Нижнего Новгорода»; тел.: (831) 428 81-21; e-mail: irisha-kruglova@yandex.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7955-349X>)

Irina A. Kruglova, Clinical Laboratory Diagnostics Doctor the highest category (Cytologist), State Budgetary Healthcare Institution of the Nizhny Novgorod Region “City Hospital No.35, Sovetskiy district of Nizhniy Novgorod”; tel.: (831) 428 81-21; e-mail: irisha-kruglova@yandex.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7955-349X>)

Паранина Татьяна Викторовна — врач клинической лабораторной (цитолог) диагностики Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Нижегородской области «Нижегородский областной клинический противотуберкулезный диспансер»; тел.: (831) 234-05-04; e-mail: taska-160989@rambler.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2204-6301>)

Tatiana V. Paranina, Doctor of Clinical Laboratory (Cytologist) Diagnostics, State Budgetary Health Institution of the Nizhny Novgorod Region “Nizhny Novgorod Regional Clinical Tuberculosis Dispensary”; tel.: (831) 234-05-04; e-mail: taska-160989@rambler.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2204-6301>)

Зиновьев Святослав Владимирович — врач-онколог Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер»; тел.: (831) 282-00-01; e-mail: swet.ssk@yandex.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1037-2601>)

Svyatoslav V. Zinoviev, Oncologist, State Budgetary Healthcare Institution “Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncological Dispensary”; tel.: (831) 282-00-01; e-mail: swet.ssk@yandex.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1037-2601>)

Уткин Олег Владимирович — к. б. н., руководитель лаборатории молекулярной биологии и биотехнологии Федерального бюджетного учреждения науки «Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени академика И.Н.Блохиной» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; тел.: (831) 469-79-45; e-mail: utkino2004@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0941-9890>)

Oleg V. Utkin, Candidate of Biology, Head of the Laboratory of Molecular Biology and Biotechnology, Federal Budgetary Science Institution “Academician I.N.Blokhina Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology”, Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing; tel.: (831) 469-79-45; e-mail: utkino2004@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0941-9890>)

Денисенко Аркадий Николаевич — к. м. н., главный врач, врач-онколог Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Нижегородской области «Городская больница № 35 Советского района г. Нижнего Новгорода»; тел.: (831) 428-82-72; e-mail: host35@inbox.ru (Author ID: 160694)

Arkady N. Denisenko, Candidate of Medicine, Chief Physician, Oncologist, State Budgetary Healthcare Institution of the Nizhny Novgorod Region “City Hospital No.35, Sovetskiy district of Nizhniy Novgorod”; tel.: (831) 428-82-72; e-mail: host35@inbox.ru (Author ID: 160694)

Участие авторов

Круглова И.А., Денисенко А.Н. — концепция и дизайн исследования
Паранина Т.В. — сбор и обработка материала
Круглова И.А., Паранина Т.В., Уткин О.В. — статистическая обработка
Круглова И.А., Паранина Т.В. — написание текста
Уткин О.В., Зиновьев С.В. — редактирование текста

Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы при подготовке статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации, несут ответственность за целостность всех частей статьи.

Authors Contribution

Kruglova I.A., Denisenko A.N. — concept and design of the study
Paranina T.V. — collection and processing of material
Kruglova I.A., Paranina T.V., Utkin O.V. — statistical processing
Kruglova I.A., Paranina T.V. — writing the text
Utkin O.V., Zinoviev S.V. — text editing

All authors have made a significant contribution to the search, analysis, and preparation of the article, read and approved the final version before publication, and accepted responsibility for the integrity of all parts of the article.

Влияние генотипа и микрофлоры дыхательных путей на функцию легких и нутритивный статус взрослых больных муковисцидозом при длительном наблюдении

О.Н.Титова¹, В.Р.Махмутова² ✉, Т.Е.Гембицкая¹, А.Г.Черменский¹, Т.А.Степаненко², Н.А.Шкляревич¹

¹ 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

² Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская многопрофильная больница № 2»: 194354, Россия, Санкт-Петербург, Учебный переулок, 5

Резюме

В последние годы отмечен рост числа взрослых пациентов, больных муковисцидозом (МВ), с хронической инфекцией неферментирующими грамотрицательными бактериями (НФГОБ). Однако особенности генотипа и фенотипа, структура НФГОБ, изменение чувствительности и развитие резистентности к антибактериальным препаратам у взрослых пациентов с МВ изучены недостаточно. Целью исследования являлось установление влияния тяжести генотипа и чувствительности штаммов *Achromobacter xylosoxidans* к карбапенемам на динамику функционального и нутритивного статуса у взрослых пациентов с МВ за период 2016–2021 гг. **Материалы и методы.** Проведен ретроспективный анализ генотипических, микробиологических данных взрослых пациентов с МВ ($n = 54$) за весь период наблюдения, рассмотрено их влияние на объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) и индекс массы тела (ИМТ) в динамике. Результаты культуральных посевов образцов мокроты подтверждены при помощи масс-спектрометра MALDI-TOF. В зависимости от тяжести мутации пациенты распределены на 2 группы: 1-я («тяжелый» генотип) – больные, у которых выявлены 2 мутации I–III класса; 2-я («мягкий» генотип) – хотя бы 1 мутация IV–VI класса. **Результаты.** У пациентов 2-й группы («мягкий» генотип) при большем сроке динамического наблюдения (2018–2021) отмечен более высокий ИМТ по сравнению с таковым у лиц 1-й группы («тяжелые» мутации): 2016 г. – $21,14 \pm 3,55$ vs $19,28 \pm 3,13$ ($p = 0,163$); 2017 г. – $21,27 \pm 3,43$ vs $18,31 \pm 2,05$ ($p = 0,123$); 2018 г. – $21,17 \pm 4,00$ vs $18,80 \pm 2,12$ ($p = 0,025$); 2019 г. – $21,01 \pm 4,20$ vs $18,55 \pm 2,53$ ($p = 0,049$); 2020 г. – $20,94 \pm 4,12$ vs $18,41 \pm 2,15$ ($p = 0,050$) соответственно. Возраст установления диагноза у лиц с «мягким» генотипом составил $20,36 \pm 2,18$ года и был выше ($p = 0,042$) по сравнению с таковым у пациентов с «тяжелым» генотипом – $6,27 \pm 1,53$ года. У всех 7 (23,3 %) умерших пациентов отмечен «тяжелый» генотип. При оценке функционального статуса по уровню ОФВ₁ у пациентов с «тяжелым» и «мягким» генотипами за весь период наблюдения достоверных различий не выявлено: 2016 г. – $p = 0,51$; 2017 г. – $p = 0,39$; 2018 г. – $p = 0,51$; 2019 г. – $p = 0,35$; 2020 г. – $p = 0,48$ соответственно. НФГОБ составили 49,9 % от всех выделенных изолятов. У пациентов, инфицированных резистентным к карбапенемам штаммом *A. xylosoxidans*, отмечено более быстрое ежегодное снижение ОФВ₁ ($p < 0,05$) по сравнению с таковым у лиц, инфицированных чувствительным штаммом. **Заключение.** Таким образом, по результатам анализа у лиц с «мягким» генотипом в целом отмечен более высокий нутритивный статус. По уровню ОФВ₁ у лиц с «мягким» генотипом различий в динамике по сравнению с таковыми показателями при «тяжелом» генотипе за весь период наблюдения не установлено. Отмечены также более высокая продолжительность жизни пациентов с «мягким» генотипом, несмотря на более поздний срок установления диагноза и старта терапии, развитие резистентности *A. xylosoxidans* к карбапенемам и неблагоприятный прогноз по динамике снижения функционального статуса.

Ключевые слова: муковисцидоз, *Achromobacter xylosoxidans*, генотип, объем форсированного выдоха за 1-ю секунду, летальность, антибактериальная резистентность, карбапенемы.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Исследование проводилось без участия спонсоров.

Этическая экспертиза. В описанных клинических наблюдениях использованы данные пациентов в соответствии с подписанным добровольным информированным согласием.

© Титова О.Н. и соавт., 2023

Для цитирования: Титова О.Н., Махмутова В.Р., Гембицкая Т.Е., Черменский А.Г., Степаненко Т.А., Шкляревич Н.А. Влияние генотипа и микрофлоры дыхательных путей на функцию легких и нутритивный статус взрослых больных муковисцидозом при длительном наблюдении. *Пульмонология*. 2023; 33 (3): 366–373. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-3-366-373

The influence of the genotype and respiratory tract microflora on lung function and nutritional status in adult cystic fibrosis patients in long-term follow-up

Olga N. Titova¹, Viktoriia R. Makhmutova² ✉, Tatyana E. Gembitskaya¹, Aleksey G. Chermensky¹, Tatyana A. Stepanenko², Nina A. Shklyarevich¹

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University” of the Ministry of Healthcare of Russian Federation: ul. L’va Tolstogo 6 – 8, Saint-Petersburg, 197022, Russia

² St. Petersburg City Multidisciplinary Hospital No.2: Uchebnyy per. 5, Saint-Petersburg, 194354, Russia

Abstract

In recent years, an increase in the number of patients with chronic infection with nonfermenting gram-negative bacteria (NFGNB) in adult patients with cystic fibrosis (CF) has increased. The genotype and phenotype characteristics, NFGNB structure, changes in sensitivity and the development of antibiotic resistance in adult patients have not been adequately studied. **Aim.** To determine the impact of genotype severity and *Achromobacter xylosoxidans* sensitivity to carbapenems on the functional and nutritional status of adult cystic fibrosis patients over a period 2016 – 2021. **Materials.** Retrospective analysis of genotypic and microbiological data from 54 adult CF patients and their effects on FEV₁ and BMI over a period 2016 – 2021. Sputum cultures were confirmed by MALDI-TOF mass spectrometer. Depending on the severity of the mutation, the patients were divided into 2 groups: group 1 (“severe” genotype) – patients who had 2 mutations of class I – III; group 2 (“soft” genotype) – at least 1 class IV – VI mutation. **Results.** The group of patients with “mild” mutations had a higher BMI (kg / m²) than the group with severe mutations for a longer period of follow-up from 2018 – 2021 than in the group with severe mutations: BMI (2016) – 21.14 ± 3.55 / 19.28 ± 3.13 ($p = 0.163$); BMI (2017) – 21.27 ± 3.43 / 18.31 ± 2.05 ($p = 0.123$); BMI (2018) – 21.17 ± 4.00 / 18.80 ± 2.12 ($p = 0.025$); BMI (2019) – 21.01 ± 4.20 / 18.55 ± 2.53 ($p = 0.049$); BMI (2020) – 20.94 ± 4.12 / 18.41 ± 2.15 ($p = 0.050$). Age at diagnosis was 20.36 ± 2.18 years for “mild” genotypes and was higher ($p = 0.042$) than for “severe” genotypes (6.27 ± 1.53 years). All 7 patients who died (100%) were in the “severe” genotype group (23.3%). Functional status assessment showed no differences in FEV₁ over 6 years between the “severe” and “mild” genotype groups: FEV₁ (2016) – $p = 0.51$; FEV₁ (2017) – $p = 0.39$; FEV₁ (2018) – $p = 0.51$; FEV₁ (2019) – $p = 0.35$; FEV₁ (2020) – $p = 0.48$. Nonfermenting Gram-negative bacteria accounted for 49.9% of the isolated microorganisms. The group of carbapenem-resistant *Achromobacter xylosoxidans* lost the FEV₁ level faster every year for 6 years ($p < 0.05$) compared to the group of the sensitive variant. **Conclusion.** In general, patients with the “mild” genotype have higher nutritional status and do not differ from patients with the “severe” genotype in terms of FEV₁. The survival rate of patients with the “mild” genotype patients survival rate is higher, despite the later diagnosis and start of treatment. Development of carbapenem resistance in *Achromobacter xylosoxidans* is associated with an unfavorable prognosis of the functional status decline.

Key words: cystic fibrosis, *Achromobacter xylosoxidans*, genotype, forced expiratory volume in 1 second, mortality, antibacterial resistance, carbapenems.

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

Funding. This study was not sponsored.

Ethical expertise. The patients' data were used in accordance with the signed voluntary informed consents.

© Titova O.N., 2023

For citation: Titova O.N., Makhmutova V.R., Gembitskaya T.E., Chermensky A.G., Stepanenko T.A., Shklyarevich N.A. The influence of the genotype and respiratory tract microflora on lung function and nutritional status in adult cystic fibrosis patients in long-term follow-up. *Pul'monologiya*. 2023; 33 (3): 366–373 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-3-366-373

Муковисцидоз (МВ) является наиболее распространенным полиорганным наследственным заболеванием с большой фенотипической, а также генетической гетерогенностью, поражающим детей и взрослых во всем мире. Болезнь возникает в результате мутаций в гене *MBTP* (муковисцидозный трансмембранный регулятор проводимости), кодирующем белок [1], который регулирует транспорт ионов на поверхности эпителия, в дыхательных путях, протоках поджелудочной железы, кишечнике, желчных и потовых протоках [2]. На сегодняшний день в гене *CFTR* выявлено > 2 100 мутаций или, как принято называть с недавнего времени, генетических вариантов, которые могут быть патогенными, вероятно патогенными, нейтральными и с неясной клинической картиной [3, 4]. Хотя у некоторых пациентов болезнь протекает в более легкой форме, у подавляющего большинства наблюдаются типичные клинические признаки хронического заболевания легких, экзокринной недостаточности поджелудочной железы и повышенная концентрация хлоридов в потовой жидкости [5]. Клиническая гетерогенность при МВ (подчеркивается, что МВ традиционно определяется как моногенное заболевание) обусловлена не только аллельной гетерогенностью, но и эффектами других модифицирующих локусов, а также негенетических факторов, например, внешней среды [6, 7].

По данным ряда исследований предприняты попытки выявить взаимосвязь между генотипом и фенотипом МВ [7], однако следует признать, что корреляция генотипа и фенотипа при МВ изучена недостаточно. Например, тяжесть патологии легких различается среди гомозиготных по мутации F508del пациентов. Причины

подобной корреляции генотипа и фенотипа для патологии легких не всегда понятны.

При МВ выявлена достоверная зависимость между «тяжелыми» мутациями гена *CFTR* и внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы.

У пациентов, гомозиготных по частой мутации F508del или другим аллелям с нарушенным синтезом белка (например, преждевременным стоп-кодоном), обычно отмечается недостаточность поджелудочной железы [8, 9].

Зависимость генотипа и тяжести течения патологического процесса в легких убедительно не установлена, многие аспекты этой проблемы остаются спорными и дискуссионными. При изучении влияния возраста и генотипа на функцию легких у детей с МВ в возрасте 6–18 лет в Российской Федерации ($n = 800$) сделан вывод о том, что при «тяжелых» мутациях показатели объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) и форсированной жизненной емкости легких снижаются с возрастом, при «мягких» генотипах – изменения неоднозначны, в частности, наблюдалось снижение этих показателей у лиц подросткового возраста (14–15 лет), но повышение в возрасте 15–18 лет vs 11–14 лет [7].

По результатам исследований корреляции генотипа и фенотипа выявлена связь «тяжелых» аллельных вариантов с типичной мультиорганный формой МВ, в то время как «мягкие» варианты коррелируют с моносимптомными (в основном легочными) и / или манифестирующими у взрослых заболеваниями, называемыми расстройствами, связанными с *CFTR*. Мутации оцениваются *in vitro* при помощи анализов транспорта хлорида и клеточной функции и классифицируются на «тяжелые» (I–III класс) и «мягкие»

(IV–VI класс), в зависимости от их влияния на функцию белка *CFTR* [10].

За последнее десятилетие наблюдается рост числа взрослых больных МВ. Согласно ежегодному Регистру больных МВ, в Российской Федерации за 2020 г. зарегистрированы 986 взрослых пациентов, среди которых значительную долю (37 %) составили лица с «мягкими» генотипами [11], однако этот фенотип остается недостаточно изученным. Исследование влияния взаимодействия генотипа и фенотипа позволит прогнозировать тип течения заболевания и улучшить качество медицинской помощи. У взрослых пациентов очень большое значение придается факторам, которые могут влиять на снижение функции внешнего дыхания, такие как нутритивный статус, недостаточность поджелудочной железы, изменения гепатобилиарного тракта, хроническая инфекция и антибактериальная терапия. Не вызывает сомнений факт, что именно поражения легких и осложнения со стороны органов дыхания являются основной причиной смерти взрослых больных МВ [12].

В связи с возросшей общемировой клинической значимостью инфицирования нижних дыхательных путей микроорганизмом *Achromobacter xylosoxidans* у пациентов с МВ за последние 15 лет, а также увеличением доли взрослых пациентов с МВ, влияние приобретенной устойчивости данной оппортунистической инфекции к карбапенемам на вентиляционную функцию остается малоизученной. Исследования влияния резистентных к карбапенемам штаммов *A. xylosoxidans* на динамику снижения ОФВ₁, нутритивный статус у взрослых пациентов с МВ с различными генотипами в течение длительного периода в Российской Федерации ранее не проводились.

Целью исследования явилось установление влияния тяжести генотипа и чувствительности штаммов *A. xylosoxidans* к карбапенемам на динамику функционального и нутритивного статуса взрослых пациентов с МВ за период 2016–2021 гг.

Материалы и методы

В одноцентровое наблюдательное ретроспективное исследование включены взрослые пациенты ($n = 54$) со смешанной формой МВ старше 18 лет. Диагноз установлен на основании клинической картины, наличия 2 патогенных мутаций *CFTR* и положительной потовой пробы. Использовались методы выделения тотальной ДНК из цельной крови пациентов и генотипирования с помощью полимеразной цепной реакции и секвенирования гена *CFTR*.

Исследование проводилось в 2016–2021 гг. на базе Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская многопрофильная больница № 2». Информация о данных пациентов получена из медицинских карт. В процессе работы собраны социально-демографические данные (возраст, пол), рентгенологические, лабораторные данные, а также сведения о микробиологическом и функциональном статусе пациентов с МВ. В исследование включены пациенты со структурными брон-

холегическими изменениями, по данным спиральной компьютерной томографии легких у всех обследованных выявлены двусторонние бронхоэктазы.

В зависимости от тяжести мутаций пациенты были распределены на 2 группы:

- 1-я («тяжелый» генотип) — больные, у которых выявлены 2 мутации I–III класса;
- 2-я («мягкий» генотип) — хотя бы 1 мутация IV–VI класса.

В исследование не включались пациенты с мутацией неизвестной тяжести.

Из числа включенных в анализ выделена отдельная подгруппа пациентов с МВ ($n = 15$), хронически инфицированных резистентным к карбапенемам штаммом *A. xylosoxidans*.

Функциональный статус оценивался по лучшему ежегодному показателю ОФВ₁. Исследование функции внешнего дыхания осуществлялось на бодиплетизмографе *MasterScreen Body Care Fusion* (Jaeger, Германия). В исследование включены пациенты с выраженной дыхательной недостаточностью (II–III степени), оцененной по данным анализа газового состава крови.

Нутритивный статус оценивался с помощью ежегодного лучшего значения индекса массы тела (ИМТ), кг / м².

Микробиологические исследования свободно отделяемой мокроты, сбор и транспортировка образцов биоматериала проводились согласно методическим рекомендациям [13]. Для точной идентификации *A. xylosoxidans* после посева на 5%-ный кровяной агар использован метод молекулярной идентификации (временноразлетная масс-спектрометрия MALDI-TOF MS). Для оценки чувствительности патологических микроорганизмов к имипенему и меропенему использовался метод градиентной диффузии в агар и диско-диффузионный метод.

Все пациенты получали лечение согласно текущим клиническим рекомендациям на момент наблюдения [14]. В исследование отобраны комплаентные пациенты, соблюдающие режим лечения. Функциональное и микробиологическое обследования выполнялись в одних и тех же лабораториях на одинаковом оборудовании.

Статистический анализ полученных данных проведен с помощью языка программирования *Python*. Результаты представлены в виде средних значений $\pm$ стандартное отклонение или ошибка среднего арифметического. После определения нормальности распределения по Колмагорову–Смирнову статистическая обработка проводилась с помощью критерия Манна–Уитни и Фишера для непараметрических переменных и критерий Стьюдента для параметрических переменных. Показатели считались статистически достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Проверка протокола исследования этическим комитетом не проводилась, т. к. данные первичной медицинской документации, существовавшей до начала исследования, анализировались ретроспективно, таким образом, возможность идентификации пациентов была исключена.

Результаты

Характеристика взрослых пациентов, больных МВ ($n = 54$), представлена в табл. 1.

В динамике обследованы взрослые (старше 18 лет) пациенты ($n = 54$) с верифицированным диагнозом МВ. У 30 больных определен «тяжелый», у 24 — «мягкий» генотип. В исследуемой выборке установлена вариативность «мягких» мутаций, у 10 (42 %) пациентов название мутации не повторялось (см. табл. 1).

Возраст установления диагноза у пациентов с «мягким» генотипом составил $20,36 \pm 2,18$ года. Эти пациенты были старше ($p = 0,042$) лиц с «тяжелым» генотипом ($6,27 \pm 1,53$ года). При длительном динамическом наблюдении (2018–2021) у пациентов с «мягкими» мутациями выявлен более высокий ИМТ ($\text{кг} / \text{м}^2$) (рис. 1) по сравнению с таковым у пациентов с «тяжелыми» мутациями:

- 2016 г. — $21,14 \pm 3,55 \text{ кг} / \text{м}^2$ vs $19,28 \pm 3,13 \text{ кг} / \text{м}^2$ ($p = 0,163$);
- 2017 г. — $21,27 \pm 3,43 \text{ кг} / \text{м}^2$ vs $18,31 \pm 2,05 \text{ кг} / \text{м}^2$ ($p = 0,123$);
- 2018 г. — $21,17 \pm 4,00 \text{ кг} / \text{м}^2$ vs $18,80 \pm 2,12 \text{ кг} / \text{м}^2$ ($p = 0,025$);
- 2019 г. — $21,01 \pm 4,20 \text{ кг} / \text{м}^2$ vs $18,55 \pm 2,53 \text{ кг} / \text{м}^2$ ($p = 0,049$);
- 2020 г. — $20,94 \pm 4,12 \text{ кг} / \text{м}^2$ vs $18,41 \pm 2,15 \text{ кг} / \text{м}^2$ ($p = 0,050$) (см. рис. 1).

При оценке в группах пациентов функционального статуса (ОФВ₁) достоверных различий за весь период наблюдения не выявлено:

- 2016 г. — $p = 0,51$;
- 2017 г. — $p = 0,39$;
- 2018 г. — $p = 0,51$;
- 2019 г. — $p = 0,35$;
- 2020 г. — $p = 0,48$.

Неферментирующие грамотрицательные бактерии (НФГОБ) составили 49,9 % от всех выделенных изолятов (рис. 2).

Среди всех высево А. xylosoxidans является 2-м по частоте после *Pseudomonas aeruginosa*. У всех пациентов, хронически инфицированных *Achromobacter*, отмечен вид *xylosoxidans*. Группу пациентов,

Таблица 1
Характеристика взрослых пациентов, больных муковисцидозом ($n = 54$)
Table 1
Characteristics of adult patients with cystic fibrosis ($n = 54$)

Признак	Число пациентов, n (%)
Пол:	
• мужской	30 (55)
• женский	24 (45)
Генотип:	
• тяжелый	30 (55,6)
• мягкий	24 (44,4)
Возраст, годы:	
• 18–21	2 (4)
• 21–28	20 (37)
• 28–36	21 (39)
• 36–45	7 (13)
• 45 и старше	4 (7)
Типы «мягких» мутаций:	
3849+10kbC>T	5 (20,8)
L138ins	4 (16,6)
R334W	3 (12,5)
E92K	2 (8,3)
D1152H	1 (4,2)
4022insT	1 (4,2)
L1093P	1 (4,2)
p.Lys1468Asn	1 (4,2)
574delA	1 (4,2)
F1286S	1 (4,2)
Q98R	1 (4,2)
-461A>G	1 (4,2)
del21Kb	1 (4,2)
2789+5G>A	1 (4,2)

хронически инфицированных *A. xylosoxidans*, резистентным к карбапенемам, составили 15 больных МВ в возрасте 20–63 лет (рис. 3).

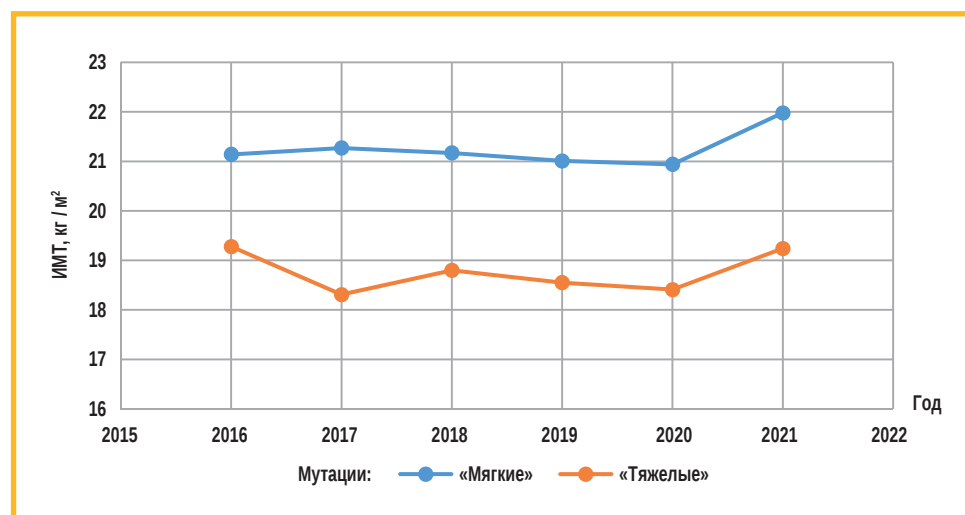


Рис. 1. Влияние тяжести генотипа муковисцидозного трансмембранного регулятора проводимости на индекс массы тела взрослых пациентов с муковисцидозом
Примечание: ИМТ — индекс массы тела.

Figure 1. Effect of *CFTR* genotype severity on body mass index of adult patients with cystic fibrosis

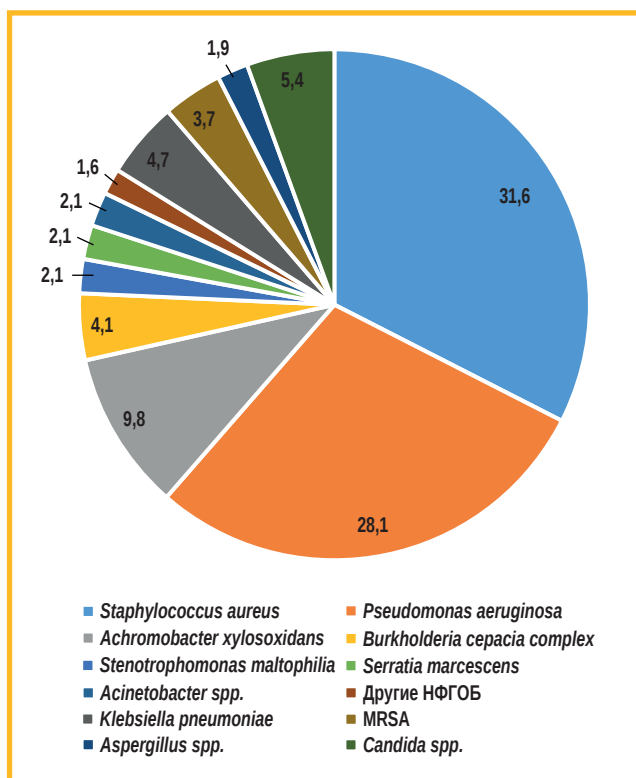


Рис. 2. Структура изолятов, выделенных из мокроты взрослых пациентов с муковисцидозом ($n = 967$); %
Примечание: НФГОБ – неферментирующие грамотрицательные бактерии; MRSA (Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*) – метициллин-резистентный *Staphylococcus aureus*.

Figure 2. Structure of isolates from sputum cultures of adult patients with cystic fibrosis ($n = 967$); %

Таблица 2 Динамика снижения функционального статуса (объем форсированного выдоха за 1-ю секунду, л) у пациентов с муковисцидозом и хроническим инфицированием *Achromobacter xylosoxidans*

Table 2
Decrease in functional status (forced expiratory volume in 1 second, l) in cystic fibrosis patients with chronic *Achromobacter xylosoxidans* infection

Ме (Q1–Q3) ОФВ ₁ по годам	Чувствительны к карбапенемам	Резистентны к карбапенемам
2016	2,07 (1,73–2,82)	1,69 (1,48–1,87)
2017	1,99 (1,57–2,77)	1,55 (0,96–1,79)
2018	1,85 (1,47–2,74)	1,32 (0,92–1,73)
2019	1,68 (1,07–2,59)	1,04 (0,85–1,59)
2020	1,48 (1,00–2,42)	0,85 (0,73–1,30)
2021	1,43 (0,97–2,31)	0,73 (0,65–1,25)
p	$p_{2016/2017} = 0,025$	$p_{2016/2017} = 0,014$
	$p_{2017/2018} = 0,025$	$p_{2017/2018} = 0,014$
	$p_{2018/2019} = 0,025$	$p_{2018/2019} = 0,014$
	$p_{2019/2020} = 0,023$	$p_{2019/2020} = 0,025$
	$p_{2020/2021} = 0,022$	$p_{2020/2021} = 0,024$

Примечание: Ме – медиана; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду.

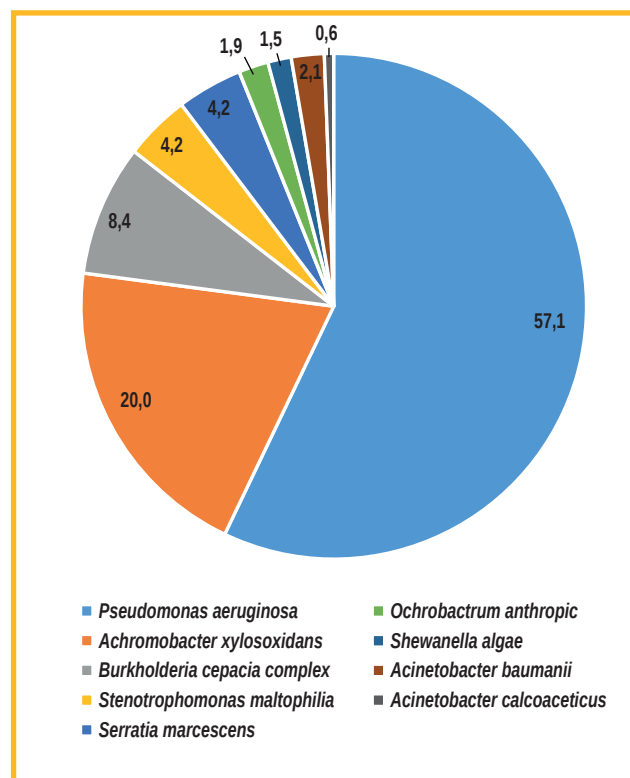


Рис. 3. Структура изолятов неферментирующих грамотрицательных бактерий, выделенных из мокроты взрослых пациентов с муковисцидозом ($n = 476$); %

Figure 3. Structure of isolates of non-fermenting gram-negative bacteria from sputum cultures of adult patients with cystic fibrosis ($n = 476$); %

За время наблюдения от дыхательной недостаточности умерли 7 (12,9 %) пациентов (в 2019 г. – 1, в 2020 г. – 6), COVID-19 был исключен клинически и лабораторно. У 100 % умерших пациентов (7 (23,3 %)) выявлен «тяжелый» генотип, «мягкий» генотип среди умерших в этой группе не встречался ($p = 0,044$). Также у 100 % погибших пациентов выявлен штамм *A. xylosoxidans*, резистентный к карбапенемам; чувствительный к *A. xylosoxidans* штамм среди умерших в указанной группе исследования не встречался. Ежегодно у пациентов, инфицированных штаммом *A. xylosoxidans*, резистентным к карбапенемам, быстрее снижался уровень ОФВ₁ ($p < 0,05$) в течение всего периода наблюдения по сравнению с таковым у лиц, инфицированных штаммом *A. xylosoxidans*, чувствительным к карбапенемам (рис. 4).

При оценке влияния резистентности на динамику снижения функционального статуса вычислялись значения Ме и интерквартильного размаха Q1–Q3 по годам для ОФВ₁ у пациентов, инфицированных штаммом *A. xylosoxidans*, резистентным и чувствительным к карбапенемам (табл. 2).

Обсуждение

МВ является редким моногенным жизнеугрожающим заболеванием, при котором у больных сокращается продолжительность жизни и снижается ее

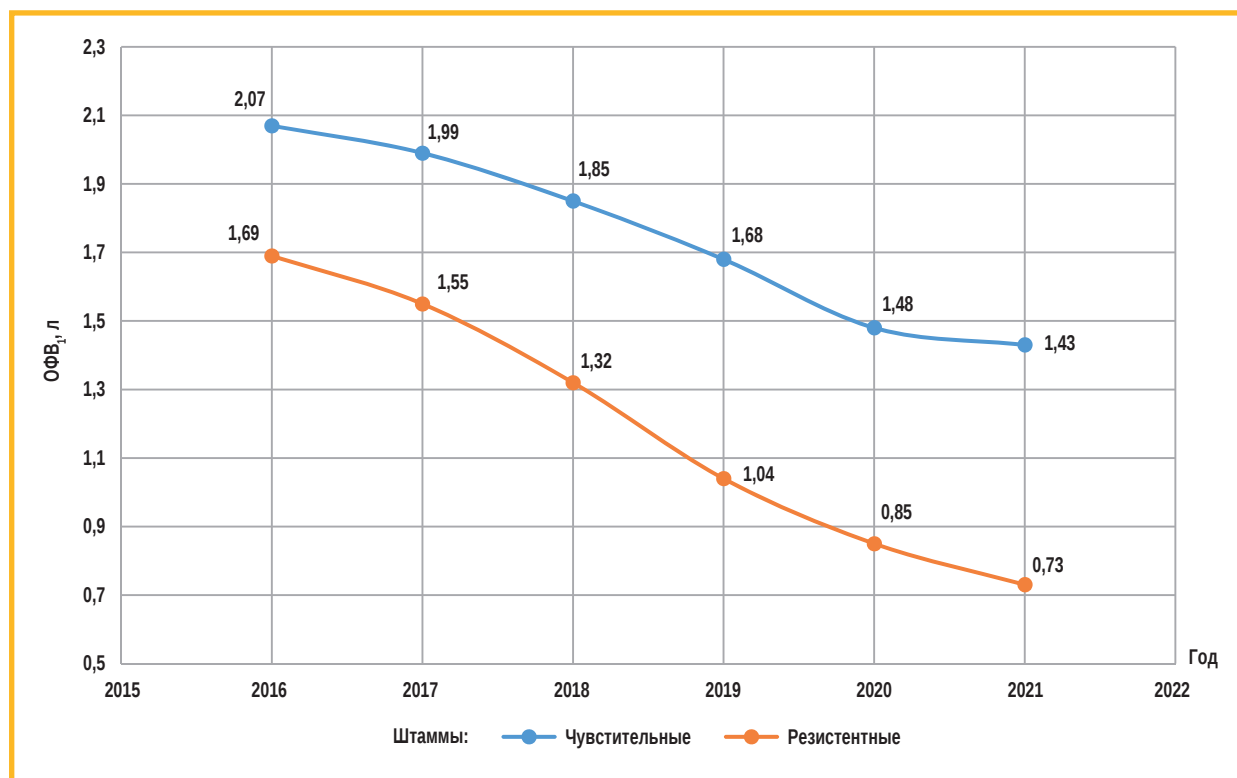


Рис. 4. Влияние чувствительности к карбапенемам на функциональный статус взрослых пациентов с муковисцидозом
Figure 4. Effect of sensitivity to carbapenems on the functional status of adult patients with cystic fibrosis

качество, в настоящее время — в основном за счет поражения органов дыхания [2]. При комплексной терапии МВ, назначаемой согласно клиническим рекомендациям, существенно увеличилась продолжительность жизни больных и улучшилось ее качество, и, как следствие, увеличилось число взрослых больных (по данным Регистра пациентов с МВ в Российской Федерации (2020), число взрослых больных МВ составило 26,5 % от общего числа больных). Если ранее тяжесть состояния больного определялась по степени поражения функции поджелудочной железы, то в настоящее время — в основном по микробно-воспалительным поражениям легких. Под влиянием современной антимикробной терапии меняется не только статус пациента, но и характер микробного сообщества хронического воспаления в легких, при этом требуются оперативное мониторирование, анализ динамики инфекционного процесса в легких и смена терапии.

Следует подчеркнуть, что в последнее десятилетие *A. xylosoxidans* у пациентов с МВ приобретает клиническую значимость во всем мире. По данным Регистра (2020), частота встречаемости этого патогена у взрослых достигла 14,6 % [11]. Среди российских пациентов распространенность *A. xylosoxidans* составляет 9,8–20 % (2021).

Проанализированы данные взрослых больных МВ ($n = 54$) старше 18 лет. У 30 (55,6 %) выявлен «тяжелый» генотип, у 24 (44,4 %) — «мягкий». Возраст установления диагноза у пациентов с «мягким» генотипом ($20,36 \pm 2,18$ года) был выше ($p = 0,042$) по сравнению с таковым в группе с «тяжелым» ге-

типом ($6,27 \pm 1,53$ года). Отмечено большое разнообразие «мягких» мутаций у больных МВ в Санкт-Петербурге и Ленинградской области по сравнению с таковым в других регионах (именно эти пациенты и наблюдались в центрах МВ).

Продолжительность жизни пациентов с «мягким» генотипом оказалась выше таковой в группе пациентов с «тяжелым» генотипом, несмотря на значительно более позднее установление диагноза и начало терапии (в среднем на 14 лет). Смертельных исходов не зарегистрировано. В 2018–2021 гг. у пациентов с «мягким» генотипом отмечен более высокий нутритивный статус, за весь период наблюдения у пациентов этой группы достоверного снижения уровня ОФВ₁ в динамике не наблюдалось. Полученные результаты о более сохранном течении МВ у лиц с «мягким» генотипом согласуются с данными, описанными в литературе [4]. Установленный диагноз МВ дает возможность организовать плановое динамическое наблюдение за пациентами с более «мягким» течением болезни для своевременной профилактики и терапии, прежде всего, поражений органов дыхания.

У больных с «тяжелым» генотипом отмечена другая динамика заболевания. Причиной смерти 7 (23 %) пациентов являлась тяжелая дыхательная недостаточность. У 5 (71,4 %) из 7 погибших отмечено хроническое инфицирование *A. xylosoxidans* и *P. aeruginosa*, у 3 (42,8 %) — сочетание 2 хронических патогенов. У всех умерших пациентов с хронической инфекцией *Achromobacter* отмечен панрезистентный штамм микроба. Установленный в исследовании двукратный рост инфицирования *A. xylosoxidans* сопровождался

снижением чувствительности возбудителя к карбапенемам.

По результатам исследования можно предположить, что у взрослых пациентов с МВ с «тяжелым» генотипом следует тщательно соблюдать меры профилактики инфицирования НФГОБ и ранней эрадикации в случае заражения, т. к. при дальнейшем хроническом инфицировании и развитии резистентности *A. xylosoxidans* отмечается неблагоприятный прогноз динамики снижения функционального и нутритивного статуса, при этом меньший риск инфицирования НФГОБ, согласно полученным данным, установлен у пациентов с «мягкими» мутациями.

Заключение

Исследования молекулярных механизмов развития МВ при различных генетических вариантах гена *МВТР* дают возможность уже в настоящее время достичь значимых результатов в клинической практике по увеличению продолжительности жизни пациентов с «мягкими» мутациями МВ и улучшению качества жизни больных МВ.

Полученные данные об особенностях генотипов взрослых больных МВ и выявленная зависимость их клинико-функциональных показателей от спектра патогенной флоры в различных по генотипам группах позволят усовершенствовать медицинские и санитарно-эпидемиологические мероприятия по снижению инфицированности пациентов с МВ и повышения продолжительности их жизни. Кроме того, при мониторинге клинически значимой антибактериальной устойчивости НФГОБ появится возможность оптимизации схем противомикробной терапии.

Литература

- Castellani C., Assael B.M. Cystic fibrosis: a clinical view. *Cell. Mol. Life Sci.* 2017; 74 (1): 129–140. DOI: 10.1007/s00018-016-2393-9.
- Каширская Н.Ю., Капранова Н.И., Кондратьева Е.И. Муковисцидоз. 2-е изд. М.: МЕДПРАКТИКА-М; 2021.
- Marson F.A.L., Bertuzzo C.S., Ribeiro J.D. Classification of CFTR mutation classes. *Lancet Respir. Med.* 2016; 4 (8): e37–38. DOI: 10.1016/S2213-2600(16)30188-6.
- Bareil C., Bergounoux A. CFTR gene variants, epidemiology and molecular pathology. *Arch. Pediatr.* 2020; 27 (Suppl. 1): eS8–12. DOI: 10.1016/S0929-693X(20)30044-0.
- Castellani C., Cuppens H., Macek M. Jr. et al. Consensus on the use and interpretation of cystic fibrosis mutation analysis in clinical practice. *J. Cyst. Fibros.* 2008; 7 (3): 179–196. DOI: 10.1016/j.jcf.2008.03.009.
- Sosnay P.R., Siklosi K.R., Van Goor F. et al. Defining the disease liability of variants in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene. *Nat. Genet.* 2013; 45 (10): 1160–1167. DOI: 10.1038/ng.2745.
- Kerem E., Kerem B. Genotype-phenotype correlations in cystic fibrosis. *Pediatr. Pulmonol.* 1996; 22 (6): 387–395. DOI: 10.1002/(SICI)1099-0496(199612)22:6<387::AID-PPUL7>3.0.CO;2-G.
- Ratchford T.L., Teckman J.H., Patel D.R. Gastrointestinal pathophysiology and nutrition in cystic fibrosis. *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2018; 12 (9): 853–862. DOI: 10.1080/17474124.2018.1502663.
- Шадрина В.В., Воронкова А.Ю., Старинова М.А. и др. Влияние возраста и генотипа на функцию легких у детей с муковисцидозом. *Пульмонология.* 2021; 31 (2): 159–166. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-2-159-166.

- Stoltz D.A., Meyerholz D.K., Welsh M.J. Origins of cystic fibrosis lung disease. *N. Engl. J. Med.* 2015; 372 (4): 351–362. DOI: 10.1056/NEJMra1300109.
- Кондратьева Е.И., Красовский С.А., Старинова М.А., ред. Регистр пациентов с муковисцидозом в Российской Федерации. 2020 год. М.: МЕДПРАКТИКА-М; 2022. Доступно на: http://ostrovaru.com/site_Registre_2020.pdf?ysclid=lgwlsbaxhf18385126
- Zielenski J. Genotype and phenotype in cystic fibrosis. *Respiration.* 2000; 67 (2): 117–133. DOI: 10.1159/000029497.
- Техника сбора и транспортирования биоматериалов в микробиологические лаборатории: методические указания. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора; 2006. Доступно на: <https://ohranatruda.ru/upload/iblock/b8a/4293758559.pdf>
- Кондратьева Е.И., Каширская Н.Ю., Капранов Н.И., ред. Проект Национальный консенсус «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия». М.: Боргес; 2016. Доступно на: <https://mukoviscidoz.org/doc/konsensus/2019/konsensus-2019-bez-rentgenogramm.pdf?ysclid=lgwvmojvp579731578>

Поступила: 27.12.22

Принята к печати: 20.04.23

References

- Castellani C., Assael B.M. Cystic fibrosis: a clinical view. *Cell. Mol. Life Sci.* 2017; 74 (1): 129–140. DOI: 10.1007/s00018-016-2393-9.
- Kashirskaya N.Ju., Kapranova N.I., Kondratyeva E.I. [Cystic fibrosis]. 2nd Edn. Moscow: MEDPRAKTIKA-M; 2021.
- Marson F.A.L., Bertuzzo C.S., Ribeiro J.D. Classification of CFTR mutation classes. *Lancet Respir. Med.* 2016; 4 (8): e37–38. DOI: 10.1016/S2213-2600(16)30188-6.
- Bareil C., Bergounoux A. CFTR gene variants, epidemiology and molecular pathology. *Arch. Pediatr.* 2020; 27 (Suppl. 1): eS8–12. DOI: 10.1016/S0929-693X(20)30044-0.
- Castellani C., Cuppens H., Macek M. Jr. et al. Consensus on the use and interpretation of cystic fibrosis mutation analysis in clinical practice. *J. Cyst. Fibros.* 2008; 7 (3): 179–196. DOI: 10.1016/j.jcf.2008.03.009.
- Sosnay P.R., Siklosi K.R., Van Goor F. et al. Defining the disease liability of variants in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene. *Nat. Genet.* 2013; 45 (10): 1160–1167. DOI: 10.1038/ng.2745.
- Kerem E., Kerem B. Genotype-phenotype correlations in cystic fibrosis. *Pediatr. Pulmonol.* 1996; 22 (6): 387–395. DOI: 10.1002/(SICI)1099-0496(199612)22:6<387::AID-PPUL7>3.0.CO;2-G.
- Ratchford T.L., Teckman J.H., Patel D.R. Gastrointestinal pathophysiology and nutrition in cystic fibrosis. *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2018; 12 (9): 853–862. DOI: 10.1080/17474124.2018.1502663.
- Shadrina V.V., Voronkova A.Yu., Starinova M.A. et al. [The age and genotype influence on lung function in children with cystic fibrosis]. *Pul'monologiya.* 2021; 31 (2): 159–166. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-2-159-166 (in Russian).
- Stoltz D.A., Meyerholz D.K., Welsh M.J. Origins of cystic fibrosis lung disease. *N. Engl. J. Med.* 2015; 372 (4): 351–362. DOI: 10.1056/NEJMra1300109.
- Kondratyeva E.I., Krasovskiy S.A., Starinova M.A. et al. [Register of patients with cystic fibrosis in the Russian Federation. 2020]. Moscow: MEDPRAKTIKA-M; 2022. Available at: http://ostrovaru.com/site_Registre_2020.pdf?ysclid=lgwlsbaxhf18385126 (in Russian).
- Zielenski J. Genotype and phenotype in cystic fibrosis. *Respiration.* 2000; 67 (2): 117–133. DOI: 10.1159/000029497.
- [Technique for collecting and transporting biomaterials to microbiological laboratories: guidelines]. Moscow: Federal'nyy centr gigieny i epidemiologii Rospotrebнадзора; 2006/ Available at: <https://ohranatruda.ru/upload/iblock/b8a/4293758559.pdf> (in Russian).
- Kondratyeva E.I., Kashirskaya N.Ju., Kapranov N.I. [National consensus project “Cystic fibrosis: definition, diagnostic criteria, therapy”]. Moscow: Borges; 2016. Available at: <https://mukoviscidoz.org/doc/konsensus/2019/konsensus-2019-bez-rentgenogramm.pdf?ysclid=lgwvmojvp579731578> (in Russian).

Received: December 27, 2022

Accepted for publication: April 20, 2023

Информация об авторах / Authors Information

Титова Ольга Николаевна — д. м. н., профессор, директор Научно-исследовательского института пульмонологии Научно-клинического исследовательского центра Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 338-78-40; e-mail: titova-on@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4678-3904>)

Olga N. Titova, Doctor of Medicine, Professor, Director, Research Institute of Pulmonology, Scientific and Clinical Research Center, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Academician I.P.Pavlov First St. Petersburg State Medical University" of the Ministry of Healthcare of Russian Federation; tel.: (812) 338-78-40; e-mail: titova-on@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4678-3904>)

Махмутова Виктория Ринатовна — врач-пульмонолог пульмонологического отделения № 2 Центра интенсивной пульмонологии и торакальной хирургии Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская многопрофильная больница № 2»; тел.: (812) 338-93-03; e-mail: dr.makhmutova@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1105-1204>)

Viktoriya R. Makhmutova, Pulmonologist, Pulmonology Department № 2, Intensive Pulmonology and Thoracic Surgery Center, St. Petersburg City Multidisciplinary Hospital No.2; tel.: (812) 338-93-03; e-mail: dr.makhmutova@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1105-1204>)

Гембицкая Татьяна Евгеньевна — д. м. н., профессор, руководитель отдела терапевтической пульмонологии Научно-исследовательского института пульмонологии Научно-клинического исследовательского центра Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (909) 586-51-19; e-mail: mukoviscidoz_otd@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2293-3739>)

Tat'yana E. Gembitskaya, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Therapeutic Pulmonology Department, Research Pulmonology Institute, Scientific and Clinical Research Center, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Academician I.P.Pavlov First St. Petersburg State Medical University" of the Ministry of Healthcare of Russian Federation; tel.: (909) 586-51-19; e-mail: mukoviscidoz_otd@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2293-3739>)

Черменский Алексей Георгиевич — к. м. н., старший научный сотрудник отдела терапевтической пульмонологии Научно-исследовательского института пульмонологии Научно-клинического исследовательского центра Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 338-60-78; e-mail: tchernenski@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1487-4182>)

Aleksey G. Chermenskiy, Candidate of Medicine, Senior Researcher, Department of Therapeutic Pulmonology, Research Institute of Pulmonology, Scientific and Clinical Research Center, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Academician I.P.Pavlov First St. Petersburg State Medical University" of the Ministry of Healthcare of Russian Federation; tel.: (812) 338-60-78; e-mail: tchernenski@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1487-4182>)

Степаненко Татьяна Александровна — к. м. н., заведующая пульмонологическим отделением № 2 Центра интенсивной пульмонологии и торакальной хирургии Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская многопрофильная больница № 2»; тел.: (812) 338-94-86; e-mail: stepanenko-ta@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6509-172X>)

Tatyana A. Stepanenko, Candidate of Medicine, Head of the Pulmonology Department No.2, Intensive Pulmonology and Thoracic Surgery Center, St. Petersburg City Multidisciplinary Hospital No.2; tel.: (812) 338-94-86; e-mail: stepanenko-ta@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6509-172X>)

Шкляревич Нина Андреевна — к. м. н., старший научный сотрудник Научно-исследовательского института пульмонологии Научно-клинического исследовательского центра Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 338-60-78; e-mail: ninask47@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1360-6178>)

Nina A. Shklyarevich, Candidate of Medicine, Senior Researcher, Research Institute of Pulmonology, Scientific Clinical Research Center, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Academician I.P.Pavlov First St. Petersburg State Medical University" of the Ministry of Healthcare of Russian Federation; tel.: (812) 338-60-78; e-mail: ninask47@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1360-6178>)

Участие авторов

Титова О.Н. — концепция и дизайн исследования

Махмутова В.Р. — сбор и обработка материала, статистическая обработка, написание текста

Гембицкая Т.Е. — написание и редактирование текста

Черменский А.Г. — редактирование текста

Степаненко Т.А. — сбор материала

Шкляревич Н.А. — редактирование текста

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

Authors Contribution

Titova O.N. — study concept and design

Makhmutova V.R. — material collection and processing, formal analysis, writing

Gembitskaya T.E. — supervision and validation, writing

Chermenskiy A.G. — supervision and validation

Stepanenko T.A. — material collection

Shklyarevich N.A. — supervision and validation

All authors made a significant contribution to the search, analysis, and writing the article, read and approved the final version before publication.

Эффективность бенрализумаба при тяжелой эозинофильной бронхиальной астме: промежуточный анализ результатов проспективного исследования BEST в условиях реальной клинической практики в России

Д.С.Фомина¹⁻³ ✉, Г.Л.Игнатова⁴, Т.Г.Кабанова⁵, А.А.Камелева⁶, Л.С.Козырева⁷, Н.И.Косякова⁸, Л.М.Куделя^{9, 10}, Н.А.Кузубова¹¹, И.В.Лещенко¹²⁻¹⁴, О.А.Мухина², Л.В.Шульженко^{15, 16}

- ¹ 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
- ² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения города Москвы»: 123182, Россия, Москва, ул. Пехотная, 3
- ³ Некоммерческое акционерное общество «Медицинский университет Астана» Министерства здравоохранения Республики Казахстан: 010000, Республика Казахстан, Астана, ул. Бейбитшилик, 49а
- ⁴ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, 64
- ⁵ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф.Владимирского»: 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, 61 / 2, корп. 1
- ⁶ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени Д.Д.Плетнева Департамента здравоохранения города Москвы»: 105077, Россия, Москва, ул. 11-я Парковая, 32
- ⁷ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 450008, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Ленина, 3
- ⁸ Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Федеральный исследовательский центр «Пушкинский научный центр биологических исследований Российской академии наук»» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации: 142290, Россия, Московская область, Пушкино, Проспект Науки, 3
- ⁹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, 52
- ¹⁰ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Новосибирской области «Государственная Новосибирская областная клиническая больница»: 630087, Россия, Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, 130
- ¹¹ 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
- ¹² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, 3
- ¹³ Уральский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 620039, Россия, Екатеринбург, 22-го Партсъезда, 50
- ¹⁴ Общество с ограниченной ответственностью «Медицинское объединение «Новая больница»»: 620109, Россия, Екатеринбург, ул. Заводская, 29
- ¹⁵ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, 4
- ¹⁶ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В.Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края: 350086, Россия, Краснодар, ул. Первого Мая, 167

Резюме

Актуальной задачей современной практической пульмонологии является систематизация опыта применения генно-инженерных биологических препаратов в терапии пациентов с тяжелой бронхиальной астмой (ТБА) в реальной клинической практике с оценкой результатов эффективности и показателей качества жизни (КЖ) больных. **Целью** исследования *Real World Evidence of Benralizumab in Eosinophilic Severe Asthma in Russia (BEST)* являлось определение эффективности контроля над заболеванием и КЖ, связанного с состоянием дыхательной системы, у пациентов с ТБА эозинофильного фенотипа на фоне применения бенрализумаба в условиях реальной клинической практики в России. **Результаты.** У пациентов с ТБА проанализированы промежуточные результаты исследования BEST, полученные через 16 нед. после начала терапии бенрализумабом. У всех больных, включенных в исследование ($n = 59$), достигнуто значимое улучшение оценки по результатам теста по контролю над БА (*Asthma Control Questionnaire* – ACQ-5), повышение КЖ, связанного с состоянием дыхательной системы, которое определялось с помощью опросника госпиталя Святого Георгия по оценке качества жизни больных респираторными заболеваниями (*St. Georges Respiratory Questionnaire* – SGRQ), и субъективных оценок самочувствия пациентов (шкала самооценки пациентом изменения своего состояния (*Patients' Global Impression of Change* – PGIC) и шкала самооценки пациентом тяжести заболевания (*Patients' Global Impression of Severity* – PGIS)). При терапии бенрализумабом отмечено сокращение

приема пероральных глюкокортикостероидов в течение всего периода наблюдения. **Заключение.** При использовании бенрализумаба в реальной клинической практике существенно улучшаются контроль над ТБА эозинофильного фенотипа и КЖ пациентов при благоприятном профиле безопасности терапии.

Ключевые слова: генно-инженерные биологические препараты, тяжелая эозинофильная бронхиальная астма, неинтервенционное исследование, бенрализумаб.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Статья опубликована при поддержке компании ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз». Финансирование исследования осуществлялось компанией ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз» без предоставления препарата. Представители компании не принимали участия в подготовке статьи, не несут ответственности за содержание статьи и любые возможные договоренности, относящиеся к данной статье, либо финансовые соглашения с любыми третьими лицами. Мнение представителей компании может отличаться от мнения авторов статьи и редакции.

Этическая экспертиза. Всеми пациентами подписано добровольное информированное согласие на участие в исследовании; протокол исследования одобрен этическим комитетом каждого из базовых клинических центров. Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации.

© Фомина Д.С. и соавт., 2023

Для цитирования: Фомина Д.С., Игнатова Г.Л., Кабанова Т.Г., Камелева А.А., Козырева Л.С., Косякова Н.И., Куделя Л.М., Кузубова Н.А., Лешенко И.В., Мухина О.А., Шульженко Л.В. Эффективность бенрализумаба при тяжелой эозинофильной бронхиальной астме: промежуточный анализ результатов проспективного исследования BEST в условиях реальной клинической практики в России. *Пульмонология*. 2023; 33 (3): 374–385. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-3-374-385

Efficacy of benralizumab in severe eosinophilic asthma: an interim analysis of a real clinical practice prospective study BEST in Russia

Daria S. Fomina^{1–3} ✉, Galina L. Ignatova⁴, Tatiana G. Kabanova⁵, Anastasia A. Kameleva⁶, Liliya S. Kozyreva⁷, Ninel I. Kosyakova⁸, Lyubov M. Kudelya^{9,10}, Nataliya A. Kuzubova¹¹, Igor V. Leshchenko^{12–14}, Olga A. Mukhina², Larisa V. Shulzhenko^{15,16}

¹ Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University): ul. Trubetskaya 8, build. 2, Moscow, 119991, Russia

² State Budgetary Healthcare Institution of Moscow City “Moscow City Clinical Hospital 52”, Moscow Department of Health: ul. Pekhotnaya 3, Moscow, 123182, Russia

³ Non-profit Joint Stock Company “Astana Medical University”, Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan: ul. Beibitshilik 49a, Astana, 010000, Republic of Kazakhstan

⁴ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “South Ural State Medical University”, Ministry of Healthcare of Russian Federation: ul. Vorovskogo 64, Chelyabinsk, 454092, Russia

⁵ State Budgetary Health Institution of the Moscow Region “Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F.Vladimirsky”: ul. Shchepkina 61/2, Moscow, 129110, Russia

⁶ State Budgetary Healthcare Institution of the City of Moscow “City Clinical Hospital named after D.D.Pletnev of Moscow Department of Health”: ul. Odinnadtsataya Parkovaya 32, Moscow, 105077, Russia

⁷ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Bashkir State Medical University”, Ministry of Healthcare of Russian Federation: ul. Lenina 3, Ufa, Republic of Bashkortostan, 450000, Russia

⁸ Federal State Budgetary Institution of Science, Federal Research Center “Pushchino Scientific Center for Biological Research of the Russian Academy of Sciences”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation: Prospekt Nauki 3, Moscow Region, Pushchino, 142290, Russia

⁹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Novosibirsk State Medical University”, Ministry of Healthcare of Russian Federation: Krasny Prospekt 52, Novosibirsk, 630091, Russia

¹⁰ State Budgetary Healthcare Institution of the Novosibirsk region “State Novosibirsk Regional Clinical Hospital”: ul. Nemirovicha-Danchenko 130, Novosibirsk, 630087, Russia

¹¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Academician I.P.Pavlov First St. Petersburg State Medical University” of the Ministry of Healthcare of Russian Federation: ul. L'va Tolstogo 6 – 8, Saint-Petersburg, 197022, Russia

¹² Federal State Budget Educational Institution of Higher Education “Ural State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Repina 3, Ekaterinburg, 620028, Russia

¹³ Ural Research Institute of Phthisiopulmonology – a Branch of National Medical Research Center for Phthisiology, Pulmonology and Infectious Diseases, Healthcare Ministry of Russia: ul. 22-go Part's'ezda 50, Ekaterinburg, 620039, Russia

¹⁴ Limited Liability Company “Novaya bol'nitsa” Clinical Association: ul. Zavodskaya 29, Ekaterinburg, 620109, Russia

¹⁵ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Kuban State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Mitrofana Sedina 4, Krasnodar, 350063, Russia

¹⁶ Federal Budgetary Healthcare Institution “Research Institute – Regional Hospital No.1. Named after S.V.Ochapovskiy”: ul. Pervogo Maya 167, Krasnodar, 360086, Russia

Abstract

Systematizing clinical experience in the use of biological treatments in patients with severe bronchial asthma in real world settings with assessment of clinical outcomes and quality of life level is of great interest and value in practical pulmonology. **The aim** of the BEST study (*Real World Evidence of Benralizumab in Eosinophilic Severe Asthma in Russia*) was to evaluate effectiveness of benralizumab by control and quality of life associated with respiratory status in patients with eosinophilic phenotype of severe asthma in real clinical practice in Russia. **Results.** The results obtained through 16 weeks of benralizumab therapy in patients with severe eosinophilic asthma (SEA) were analyzed. All 59 enrolled patients showed significant improvement in the asthma control questionnaire (ACQ-5) score, the quality of life associated with respiratory status according to the St. George Respiratory Questionnaire (SGRQ), and subjective assessments of the well-being of patients and the disease severity (PGIC and PGIS). Treatment with benralizumab contributed to a reduction in the oral glucocorticosteroids intake throughout the study period. **Conclusion.** In real clinical practice, treatment with benralizumab results in significant improvement in disease control and the quality of life in patients with severe eosinophilic asthma and is characterized by a favorable safety profile.

Key words: biological agents, severe eosinophilic asthma (SEA), non-interventional study, Benralizumab.

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

Funding. The article was published with the support of AstraZeneca Pharmaceuticals LLC. AstraZeneca provided funding for the scientific research, but not the drug products. The representatives of the sponsor did not participate in the writing of this article and are not responsible for the content of the article and any possible financial or other agreements with any third parties related to this article. The opinion of the sponsor's representatives may differ from the opinion of the authors of the article and the editorial board.

Ethical expertise. All patients signed a written voluntary informed consent to participate in the study; the study protocol was approved by the ethics committee of each of the study sites. The study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki of the World Medical Association.

© Fomina D.S. et al., 2023

For citation: Fomina D.S., Ignatova G.L., Kabanova T.G., Kameleva A.A., Kozyreva L.S., Kosyakova N.I., Kudelya L.M., Kuzubova N.A., Leshchenko I.V., Mukhina O.A., Shulzhenko L.V. Efficacy of benralizumab in severe eosinophilic asthma: an interim analysis of a real clinical practice prospective trial BEST in Russia. *Pul'monologiya*. 2023; 33 (3): 374–385 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-3-374-385

Бронхиальная астма (БА) — это хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, которым, по различным данным, страдает от 1 до 18 % населения разных стран, причем примерно у 5–10 % пациентов наблюдается тяжелая БА (ТБА), что является серьезным бременем для системы здравоохранения и общества [1]. В России, по данным эпидемиологических исследований, распространенность БА составляет 6,9 % [2].

Отмечается мировая тенденция к росту аллергических заболеваний, в т. ч. растет заболеваемость БА. Высокая потребность в адекватном лечении пациентов с неконтролируемой формой заболевания определяется ростом распространенности БА, сопровождающейся увеличением доли тяжелых больных. Признаки доминирующего эозинофильного воспаления обнаруживаются примерно у 50 % пациентов с БА, и именно эозинофильный фенотип часто связан с более тяжелым течением заболевания, увеличением частоты обострений и снижением функции легких [3]. Активность эозинофилов реализуется при участии интерлейкина (IL)-5, который высвобождается Т-лимфоцитами-хелперами 2-го типа (Th2-клетками) и врожденными лимфоидными клетками 2-го типа (IL-C2). IL-5 также участвует в пролиферации и дифференцировке эозинофилов [4].

Согласно определению Глобальной инициативы по лечению и профилактике БА (*Global INitiative for Asthma* — GINA), ТБА — это БА, остающаяся неконтролируемой, несмотря на терапию высокими дозами ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС) / длительно действующих β-агонистов адrenoceptorов (ДДБА), или при которой требуется применение высоких доз иГКС / ДДБА для поддержания контроля над БА [1].

Тяжелая неконтролируемая БА — это форма заболевания, при которой у пациентов, несмотря на прием базисной терапии в высоких дозах, возникают частые обострения, при которых требуются медицинская помощь и назначение системных ГКС (сГКС) а также

присутствуют значительные ограничения в отношении функции легких и качества жизни (КЖ), связанного со здоровьем [5].

Вопрос о возможности наступления клинической ремиссии у больных ТБА до сих пор обсуждается; так, по данным сравнительно недавней работы *A.Menzies-Gow et al.* (2020), при использовании модифицированного метода опроса *Delphi* для достижения консенсуса экспертов по ключевым компонентам определения клинической ремиссии как цели терапии БА [6, 7] клиническая ремиссия определена как состояние, при котором в течение ≥ 12 мес. отмечаются следующие факторы:

- отсутствие значительных симптомов по валидированному опроснику;
- достигнута оптимизация / стабилизация функции легких;
- согласие пациента / врача в отношении наличия ремиссии;
- отказ от системных ГКС.

По данным объединенного *post-hoc*-анализа клинических исследований бенрализумаба III фазы (*A.Menzies-Gow et al.* (2022) [6]) были определены следующие критерии достижения ремиссии (рис. 1):

- контроль над БА по результатам теста по контролю над БА (*Asthma Control Questionnaire* — ACQ-6) ($\leq 1,5$ или $\leq 0,75$ балла);
- отсутствие обострений БА;
- отсутствие потребности в применении пероральных ГКС (пГКС) для контроля над БА;
- улучшение / стабилизация функции легких с приростом показателя, измеряемого до введения бронходилататора, — пребронходилатационного объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (пре-ОФВ₁) более чем на 100 мл от исходного.

По данным фундаментальных исследований в области молекулярной биологии созданы предпосылки



Рис. 1. Критерии клинической ремиссии при тяжелой форме бронхиальной астмы (адаптировано из *Menzies-Gow A. et al., 2022*) [6]
Примечание: пре-ОФВ₁ — пребронходилатационный объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ACQ-6 (*Asthma Control Questionnaire*) — тест по контролю над бронхиальной астмой; БА — бронхиальная астма; сГКС — системные (пероральные) глюкокортикостероиды.

Figure 1. Criteria for clinical remission in severe asthma (adapted from *Menzies-Gow A. et al., 2022*) [6]

для разработки таргетных генно-инженерных биологических препаратов, которые на протяжении последних десятилетий уверенно заняли нишу в лечебных алгоритмах ряда хронических заболеваний, включая ТБА [8–10]. В частности, разработаны 3 моноклональных антитела, воздействующих на IL-5 / IL-5R:

- меполизумаб;
- реслизумаб;
- бенрализумаб.

Меполизумаб и реслизумаб блокируют циркулирующий IL-5, предотвращая его связывание с рецептором IL-5R на эффекторных клетках, главным образом эозинофилах, что приводит к снижению образования клеток и выраженности эозинофилии как в периферической крови, так и в дыхательных путях у пациентов с БА [11, 12]. Бенрализумаб — это гуманизированное афукозилированное моноклональное антитело против α -субъединицы рецептора IL-5, которое вызывает быстрое снижение содержания эозинофилов в крови, тканях дыхательных путей и костном мозге за счет механизма антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности. При назначении бенрализумаба не только полностью блокируется привлечение и активация эозинофилов, но и истощается их пул в кровотоке, костном мозге и тканях-мишенях, особенно в дыхательных путях и легких у пациентов с БА [13]. По результатам основных исследований III фазы SIROCCO [14] и CALIMA [15] показано, что при применении бенрализумаба у пациентов с неконтролируемой ТБА, уровнем эозинофилов крови ≥ 300 кл / мкл и исходно ≥ 2 обострениями БА за последние 12 мес. статистически значимо снижалась частота обострений БА на 51 % по сравнению с таковыми показателями у пациентов группы плацебо, а также улучшалась функция легких в среднем значении линейной регрессии показателя

пре-ОФВ₁ на 0,106 л (95%-ный доверительный интервал (ДИ) — 0,016–0,196 л), а также значительно улучшился контроль над заболеванием. Таким образом, отмечена хорошая переносимость терапии [12, 14].

Целью клинического исследования (КИ) явилась оценка эффективности контроля над заболеванием и КЖ, связанного с состоянием дыхательной системы, у пациентов с неконтролируемой ТБА эозинофильного фенотипа на фоне применения бенрализумаба в условиях реальной клинической практики в России.

Материалы и методы

Многоцентровое неинтервенционное наблюдательное проспективное исследование проведено в Российской Федерации на базе 15 центров. Данное КИ является частью международной программы XALOC (международное наименование исследования — *Real World Evidence of Benralizumab in Eosinophilic Severe Asthma in Russia* — BEST).

В исследование исходно были включены мужчины и женщины ($n = 60$) в возрасте ≥ 18 лет с эозинофильной ТБА; 1 пациент выбыл из исследования досрочно по причине новой коронавирусной инфекции SARS-COV-2. Таким образом, результаты представленного промежуточного анализа получены в популяции пациентов ($n = 59$: 16 (27,12 %) мужчин и 43 (72,88 %) женщины) за период наблюдения 16 нед.

Все пациенты подписывали формы информированного согласия на участие в исследовании; протокол исследования одобрен этическим комитетом каждого из клинических центров.

Основные критерии включения в исследование:

- диагноз неконтролируемая ТБА эозинофильного фенотипа;

- БА, при которой требуются высокие дозы ИГКС / ДДБА в качестве базисной терапии;
- как минимум 2 обострения БА за последние 12 мес. или 1 обострение в случае, если пациент принимал пГКС ≥ 6 мес. подряд непосредственно перед включением в исследование (эквивалентно дозе преднизолона 7,5–40 мг в день);
- уровень эозинофилов крови ≥ 300 или ≥ 150 кл. / мкл в случае, если пациент принимал пГКС ≥ 6 мес. непосредственно перед включением в исследование (эквивалентно дозе преднизолона 7,5–40 мг в сутки).

Критерии исключения:

- опыт терапии бенрализумабом до начала исследования;
- наличие других, помимо БА, документированных заболеваний легких, например, хронической обструктивной болезни легких, а также использование препарата не в соответствии с инструкцией по медицинскому применению, например при беременности или лактации;
- сопутствующее лечение любыми другими биологическими препаратами по любому показанию или предшествующее лечение биологическими препаратами. Допустимые отмывочные периоды для других биопрепаратов при БА (≥ 4 мес.) или в течение 5 периодов полувыведения от последней полученной дозы предыдущего биологического препарата. Учитывался наибольший по продолжительности временной отрезок (5 периодов или 4 мес.);
- параллельное участие в интервенционном КИ, за исключением следующих случаев:
 - параллельная регистрация в национальном регистре ТБА;
 - завершение любого другого КИ, в т. ч. с применением биологических препаратов в течение ≥ 4 мес. или 5 периодов полувыведения от последней дозы предыдущего биологического препарата. Учитывался наибольший по продолжительности временной отрезок (5 периодов или 4 мес.).
- острое или хроническое заболевание, при котором, по мнению исследователя, ограничивается способность пациента заполнять анкеты или участвовать в этом исследовании или которое может оказать влияние на интерпретацию результатов.

Решение о назначении бенрализумаба врач принимал независимо от включения больного в исследова-

ние. Препарат не предоставлялся компанией-спонсором исследования, в связи с этим использовался препарат коммерчески доступных серий. Пациенты, подходящие под критерии включения, в соответствии с инструкцией по применению, утвержденной Министерством здравоохранения Российской Федерации, получали 3 подкожных инъекции бенрализумаба в дозе 30 мг, начиная с визита инициации (0-я неделя) каждые 4 нед., а затем — каждые 8 нед.

На каждом визите врачом собиралась информация в рамках обычных клинических процедур, необходимых при лечении эозинофильной ТБА (опрос, анамнез курения, данные истории болезни, физикальное обследование, лабораторные и инструментальные методы, оценка интенсивности симптомов назального полипоза и обоняния по визуальной аналоговой шкале). В рамках КИ все показатели документировались во время визитов для анализа состояния здоровья и сбора данных в течение периода наблюдения.

Представленный промежуточный анализ проводился по завершении всеми пациентами 16 нед. терапии бенрализумабом. Дополнительные визиты на 1-й и последующих неделях осуществлялись удаленно (по телефону) с целью получения результатов для заполнения опросников — вопросника госпиталя Святого Георгия по оценке КЖ больных респираторными заболеваниями (*St. Georges Respiratory Questionnaire* — SGRQ), ACQ-6, шкалы самооценки пациентом изменения своего состояния (*Patients' Global Impression of Change* — PGIC) и шкалы самооценки тяжести заболевания (*Patients' Global Impression of Severity* — PGIS).

К 16-й неделе терапии бенрализумабом дополнительно проведен анализ достижения критериев клинической ремиссии, предложенных *A. Menzies-Gow et al.* (2022) [6].

Для гарантии соблюдения протокола сбора данных, заполнения анкет в соответствии с планом и минимизации субъективности проведено обучение персонала исследовательских центров.

Материалы собирались проспективно, без рандомизации. Оценка осуществлялась с использованием стандартных статистических пакетов. Собранная клиническая информация также использовалась для анализа безопасности применения препарата. Все нежелательные явления (НЯ) документировались.

Результаты статистического анализа представлены с использованием описательных статистических показателей (среднее и стандартное отклонение, $m \pm SD$) с 95%-ным доверительным интервалом (ДИ). Сравне-



Рис. 2. Схема введения бенрализумаба и осуществления визитов в исследовании

Figure 2. Schedule of benralizumab administration and study visits

ние показателей до и после лечения проведено на основе t-распределений Стьюдента при 5%-ном уровне статистической значимости ($p \leq 0,05$). Для расчета изменения от исходного уровня среднего значения наименьших квадратов и соответствующего 95%-ного ДИ оценок показателей ACQ-5, PGIC и SGRQ применен подход смешанной модели дисперсионного анализа с повторными измерениями.

Результаты

До промежуточного анализа результатов, включая визит 6 (16-я неделя от начала терапии), в исследовании приняли участие пациенты ($n = 59$: 16 (27,12 %) мужчин, 43 (72,88 %) женщины; средний возраст — 53,27 ± 12,54 года (95%-ный ДИ — 50,0–56,54 года)). На момент включения в исследование 91,53 % пациентов не курили (табл. 1).

Оценка показателей КЖ, связанного с состоянием дыхательной системы, по данным SGRQ составила 0–100 баллов, при этом более высокие баллы указывают на более высокое КЖ. Изменение в процессе терапии оценки по шкале SGRQ на 4 балла является показателем слабовыраженного эффекта, 8 баллов — умеренного, 12 баллов — выраженного эффекта [16].

В опроснике ACQ-5 каждому из пунктов присваивается значение от 0 (хороший контроль) до 6 (плохой контроль). Общий балл по ACQ-5 вычисляется как среднее арифметическое для 5 ответов. Результаты

< 0,75 балла оцениваются как хороший контроль; 0,75–1,5 — частичный контроль; > 1,5 — неконтролируемая БА [11].

Оценка показателей тестов ACQ-5 и SGRQ к 8-й неделе лечения по сравнению с исходными значениями

У пациентов, включенных в исследование, средняя оценка по ACQ-5 при 1-м визите составляла 3,3 балла (95%-ный ДИ — 3,06–3,54), что говорит об исходно неконтролируемом течении БА, по SGRQ — 63,96 балла (95%-ный ДИ — 59,31–68,62). Изменение данных показателей через 8 нед. терапии (визит 5) представлено в табл. 2, 3 и рис. 3, 4.

Таким образом, за 8 нед. терапии произошло клинически значимое снижение оценки по ACQ-5 на –1,7 балла (95%-ный ДИ — 2,051 – (–1,346)), SGRQ — на –22,76 балла (95%-ный ДИ — 29,88 – (–15,63)), что свидетельствует об улучшении контроля над заболеванием и КЖ пациентов.

Сравнительные результаты показателей тестов ACQ-5 и SGRQ к 16-й неделе лечения

Через 16 нед. от начала терапии бенрализумабом терапевтический эффект сохранялся, оценка по ACQ-5 снизилась до 1,42 балла (на 1,88 балла ниже исходного значения) (95%-ный ДИ — 1,16–1,68) (табл. 4).

Таблица 1
Демографические характеристики исследуемой популяции ($n = 59$)

Table 1
Demographic characteristics of the study population ($n = 59$)

Параметр	Качественный показатель	Число пациентов в выборке, n (%)	95%-ный ДИ
Пол:			
• мужской		16 (27,12)	17,44–39,6
• женский		43 (72,88)	60,4–82,56
Статус курения	Не курит	46 (77,97)	65,87–86,65
	Курит	5 (8,47)	3,67–18,35
	Бывший курильщик	8 (13,56)	7,03–24,54

Примечание: ДИ — доверительный интервал.

Таблица 2
Показатели оценки теста ACQ-5 и их относительное изменение к 8-й неделе лечения бенрализумабом по сравнению с исходными значениями ($n = 59$)

Table 2
ACQ-5 scores and their relative change by Week 8 of treatment with benralizumab compared to baseline ($n = 59$)

Порядковый номер визита	Среднее значение оценки по опроснику ACQ-5 (95%-ный ДИ)	Δ среднего (95%-ный ДИ)
1 (исходно)	3,3 (3,06–3,54)	NA
5 (8-я неделя)	1,6 (1,34–1,86)	–1,7 (–2,051 – (–1,346))

Примечание: ACQ-5 (Asthma Control Questionnaire) — тест по контролю над бронхиальной астмой; ДИ — доверительный интервал; Δ — изменение по отношению к предыдущему показателю; NA — неприменимо.

Таблица 3
Показатели оценки теста SGRQ и их относительное изменение к 8-й неделе лечения бенрализумабом по сравнению с исходными значениями ($n = 59$)

Table 3
SGRQ scores and their relative change by Week 8 of treatment with benralizumab compared to baseline ($n = 59$)

Порядковый номер визита	Среднее значение оценки по опроснику SGRQ (95%-ный ДИ)	Δ среднего (95%-ный ДИ)
1 (исходно)	63,96 (59,31–68,62)	NA
5 (8-я неделя)	41,2 (35,71–46,7)	–22,76 (–29,88 – (–15,63))

Примечание: SGRQ (St. George's Respiratory Questionnaire) — вопросник госпиталя Святого Георгия по оценке качества жизни больных респираторными заболеваниями; ДИ — доверительный интервал; Δ — изменение по отношению к предыдущему показателю; NA — неприменимо.

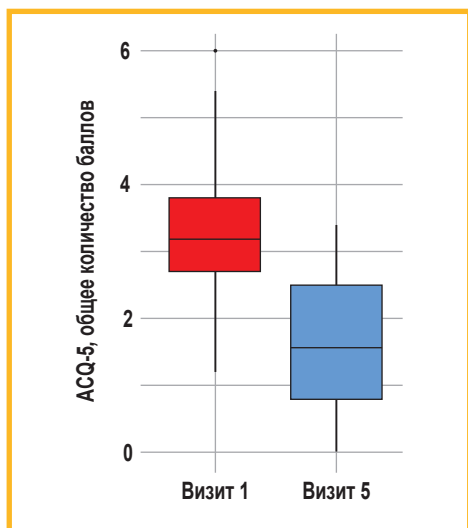


Рис. 3. Относительное изменение оценки по ACQ-5 к 8-й неделе лечения бенрализумабом по сравнению с исходными значениями
Примечание: ACQ-5 (*Asthma Control Questionnaire*) – тест по контролю над бронхиальной астмой; показатели представлены в виде среднего, границ 95%-го доверительного интервала и разброса значений ($n = 59$).
Figure 3. Relative value of ACQ-5 score at Week 8 of benralizumab treatment compared to the baseline
Note: The results are presented as mean, 95% confidence interval boundaries, and spread of values ($n = 59$).

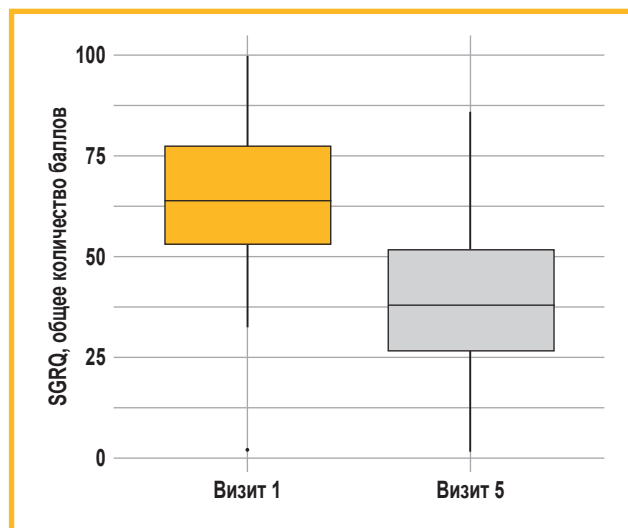


Рис. 4. Относительное изменение оценки по SGRQ к 8-й неделе лечения бенрализумабом по сравнению с исходными значениями
Примечание: SGRQ (*St. George's Respiratory Questionnaire*) – вопросник госпиталя Святого Георгия по оценке качества жизни больных респираторными заболеваниями; показатели представлены в виде среднего, границ 95%-го доверительного интервала и разброса значений ($n = 59$).
Figure 4. Relative change in SGRQ score at Week 8 of benralizumab treatment compared to baseline
Note: The results are presented as mean, 95% confidence interval boundaries, and spread of values ($n = 59$).

Таблица 4
Показатели оценки теста ACQ-5 через 1, 2, 4, 8 и 16 нед. лечения бенрализумабом по сравнению с исходными значениями ($n = 59$)

Table 4
ACQ-5 scores at Weeks 1, 2, 4, 8, and 16 of treatment with benralizumab compared to baseline ($n = 59$)

Порядковый номер визита	Среднее значение оценки по опроснику ACQ-5 (95%-ный ДИ)	Δ среднего (95%-ный ДИ)
1 (исходно)	3,3 (3,06–3,54)	NA
2 (1-я неделя)	2,32 (2,02–2,61)	–0,98 (–1,358 – (–0,609))
3 (2-я неделя)	2,08 (1,82–2,35)	–1,21 (–1,571 – (–0,856))
4 (4-я неделя)	1,95 (1,7–2,2)	–1,35 (–1,697 – (–1,008))
5 (8-я неделя)	1,6 (1,34–1,86)	–1,70 (–2,051 – (–1,346))
6 (16-я неделя)	1,42 (1,16–1,68)	–1,88 (–2,226 – (–1,53))

Примечание: ACQ-5 (*Asthma Control Questionnaire*) – тест по контролю над бронхиальной астмой; ДИ – доверительный интервал; Δ – изменение по отношению к предыдущему показателю; NA – неприменимо.

Существенное улучшение состояния пациентов отмечалось также по шкалам самооценки пациентом изменения своего состояния (PGIC) и самооценки тяжести заболевания (PGIS). На визите 2 (1-я неделя) средняя оценка по шкале PGIC (7-балльная шкала, по которой 1 балл – значительное улучшение, 7 баллов – значительное ухудшение) составляла 3,24 балла (95%-ный ДИ – 3,05–3,42), что соответствовало минимальному или отсутствующему улучшению, в то время как уже с 4-го визита (4-я неделя) показатель снижался до < 3 баллов, составив к 16-й неделе 2,25 балла (95%-ный ДИ – 2,1–2,4).

Аналогичным образом изменялась оценка по шкале PGIS (6-балльная шкала, согласно которой 0 баллов – отсутствие симптомов, 5 баллов – очень серьезные симптомы): исходно средняя оценка составляла 3,58 балла (95%-ный ДИ – 3,4–3,75), что соответствовало легким или умеренным симптомам, в то время как к 16-й неделе показатель снизился на 1,27 балла (95%-ный ДИ – 1–1,54) и достиг 2,31 балла (95%-ный ДИ – 2,1–2,51). Таким образом, через 16 нед. терапии оценки по указанным шкалам в большинстве случаев составляли 2–3 балла, что соответствует минимальному или значительному улучшению и легкой выраженности симптомов [17].

Оценка достижения критериев клинической ремиссии к 16-й неделе

Оценка клинической ремиссии проводилась по показателям, предложенным A. Menzies-Gow et al. (2022) [6]:

- отсутствие обострения БА за период наблюдения;
- оценка по шкале ACQ-5 $\leq 1,5$ или $\leq 0,75$;
- отказ от использования пГКС;
- прирост показателя пре-ОФВ₁ по сравнению с исходным более чем на 100 мл.

Частота обострений и достижение показателей ремиссии оценивались по данным визитов 5 и 6 (к 8-й и 16-й неделе с начала терапии соответственно).

К 8-й неделе обострения БА отсутствовали у всех пациентов, однако к 16-й неделе зарегистрированы у 2 (3,4 %) больных. При этом к 8 и 16-й неделе терапии оценка по ACQ-5 $\leq 1,5$ балла зарегистрирована у 29 (49,15 %) и 32 (54,24 %) пациентов соответственно, оценка ACQ-5 $\leq 0,75$ балла – у 12 (20,34 %)

и 22 (37,29 %) пациентов соответственно, что свидетельствует о планомерном улучшении контроля над БА в процессе применения препарата вплоть до 16-й недели.

Факт приема пГКС в анамнезе исходно зафиксирован у 17 пациентов; 4 пациента самостоятельно завершили прием препарата до подписания согласия на участие в исследовании, сразу после подписания — 1 пациент. Продолжили прием пГКС после подписания согласия 8 пациентов, один из которых прекратил прием до визита 4 (4-я неделя). На 8-й и 16-й неделях терапии бенрализумабом 7 (11,86 %) пациентов продолжали прием пГКС, однако их суточную дозу удалось снизить.

Измерение форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) проводилось от исходного уровня (визит 1) до визита 6 (16-я неделя). За этот период наблюдалось увеличение среднего значения показателя ФЖЕЛ на 0,23 л (95%-ный ДИ — 0,273–0,426) (табл. 5).

В то же время изменение пре-ОФВ₁ по сравнению с исходным значением на ≥ 100 мл зарегистрировано у 25 (42,37 %) больных (95%-ный ДИ — 30,61–55,07 %) (табл. 6).

Таблица 5
Показатели форсированной жизненной емкости легких через 1, 2, 8 и 16 нед. лечения бенрализумабом по сравнению с исходными значениями (n = 59)

Table 5
Forced vital capacity at Weeks 1, 2, 8 and 16 of treatment with benralizumab compared to baseline (n = 59)

Осмотр врачом (порядковый номер визита)	Среднее значение ФЖЕЛ (95%-ный ДИ)	Δ среднего (95%-ный ДИ)
1 (исходно)	2,69 (2,44–2,94)	NA
4 (4-я неделя)	2,81 (2,37–3,25)	0,05 (–0,375–0,62)
5 (8-я неделя)	2,87 (2,62–3,12)	0,18 (–0,166–0,528)
6 (16-я неделя)	2,76 (2,51–3,01)	0,23 (–0,273–0,426)

Примечание: ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ДИ – доверительный интервал; Δ – изменение по отношению к предыдущему показателю; NA – неприменимо.

В соответствии с полученными результатами оценки эффективности терапии в отношении достижения критериев клинической ремиссии к 8-й неделе все пациенты достигли как минимум 1 критерия. При этом всех 4 обозначенных критериев ремиссии достигли 6 (10,17 %) больных, оценка по ACQ-5 у которых составила $\leq 0,75$ балла, и 15 (25,42 %) пациентов, оценка по ACQ-5 у которых составила $\leq 1,5$ балла, как минимум 3 критериев достигли 30 (50,85 %) и 37 (62,71 %) пациентов, 2 критериев — 54 (91,53 %) и 55 (93,22 %) пациентов соответственно. К 16-й неделе всех 4 критериев ремиссии достигли 9 (15,25 %) больных (при оценке по ACQ-5 $\leq 0,75$), как минимум 3 критериев — 33 (55,93 %), 2 — 54 (91,53 %), 1 — 57 (96,61 %) пациентов.

При учете показателей ACQ-5 $\leq 1,5$ балла достижение всех 4 критериев ремиссии зарегистрировано в 16 (27,12 %) случаях, хотя бы 3 критериев — в 35 (59,32 %), 2 — в 55 (93,22 %), 1 — в 57 (96,61 %) случаях.

Профиль безопасности терапии бенрализумабом может быть оценен как благоприятный. В ходе исследования зарегистрированы 7 НЯ у 4 (6,78 %) пациентов (табл. 7), в т. ч. 2 серьезных. Временная

Таблица 6
Показатели пребронходилатационного объема форсированного выдоха за 1-ю секунду через 1, 2, 4 и 16 нед. лечения бенрализумабом по сравнению с исходными значениями (n = 59)

Table 6
Pre-bronchodilation forced expiratory volume in 1 second at Weeks 1, 2, 4 and 16 treatment with benralizumab compared to baseline (n = 59)

Осмотр врачом (порядковый номер визита)	Среднее значение пре-ОФВ ₁ (95%-ный ДИ)	Δ среднего (95%-ный ДИ)
1 (исходно)	1,81 (1,61–2,0)	NA
4 (4-я неделя)	2,03 (1,65–2,41)	0,08 (–0,204–0,641)
5 (8-я неделя)	2,1 (1,89–2,31)	0,31 (0,006–0,574)
6 (16-я неделя)	2,02 (1,82–2,22)	0,31 (–0,068–0,488)

Примечание: пре-ОФВ₁ – пребронходилатационный объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ДИ – доверительный интервал; Δ – изменение по отношению к предыдущему показателю; NA – неприменимо.

Таблица 7
Характеристика нежелательных явлений в ходе исследования

Table 7
Characteristics of adverse events during the study

НЯ	Заболевание / синдром	Число пациентов с НЯ	Количество НЯ	% от общего числа НЯ
Инфекции и инвазии	Всего	2	3	42,86
	Пневмония	1	1	14,29
	Коронавирусная инфекция COVID-19	1	1	14,29
	Вирусная инфекция дыхательных путей	1	1	14,29
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Всего	1	2	28,57
	Бронхоспазм	1	1	14,29
	Асфиксия	1	1	14,29

Начало. Окончание табл. 7 см. на стр. 382

Окончание табл. 7. Начало см. на стр. 381

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Всего	1	1	14,29
	Миалгия	1	1	14,29
Общие нарушения и реакции в месте введения	Всего	1	1	14,29
	Астения	1	1	14,29

Примечание: НЯ – нежелательное явление.

отмена терапии в связи с возникновением НЯ потребовалась только в 1 случае. Все НЯ были единичными и полностью разрешились. Ни одно из них не привело к значимым осложнениям и не вызвало исключения из КИ, кроме заболевания COVID-19, в результате которого 1 пациент выбыл из наблюдения.

Обсуждение

Проведен промежуточный анализ (16 нед. терапии) результатов исследования эффективности и безопасности бенрализумаба при лечении эозинофильной ТБА в условиях реальной клинической практики. Подтверждено, что при приеме бенрализумаба клинически и статистически значимо снижается частота обострений БА: обострений не наблюдалось более чем у 80 % пациентов, к 16-й неделе исследования у большинства пациентов наблюдалось достижение как минимум 2 критериев клинической ремиссии, сопровождавшейся снижением средней дозы или полной отменой пГКС.

Заметное улучшение состояния больных также наблюдалось при оценке динамики результатов ACQ-5 и SGRQ. Более того, при применении бенрализумаба значительно улучшилась функция легких. Однако наблюдались единичные случаи отсутствия ответа на лечение бенрализумабом, что, по-видимому, было обусловлено исходными клиническими характеристиками.

Статистически значимый ответ на терапию по показателям ACQ-5 достигнут уже ко 2-му визиту (1-я неделя). Исходно неконтролируемый характер БА отмечен у 58 пациентов, частично контролируемый – у 1. На 8-й неделе лечения (визит 5) у 12 пациентов отмечался хороший контроль над заболеванием ($\leq 0,75$ балла по ACQ-5), у 17 – частичный ($> 0,75$, но $< 1,5$ балла), у 30 – неконтролируемое течение ($\geq 1,5$ балла). К 16-й неделе терапии (визит 6) ни одного из 4 критериев ремиссии не достигли только 2 (3,39 %) пациента, в то время как достижение всех критериев отмечено в 9 (15,25 %) (ACQ-5 $\leq 0,75$) и 16 (27,12 %) случаях (ACQ-5 $\leq 1,5$).

Средняя оценка результатов теста SGRQ к 8-й неделе лечения бенрализумабом снизилась более чем на 20 баллов по сравнению с исходным значением, что коррелировало с увеличением пре-ОФВ₁ и ФЖЕЛ до 2,02 и 2,76 л соответственно и сопровождалось улучшением субъективных оценок своего состояния пациентами по шкалам PGIC и PGIS к 16-й неделе лечения.

Отсутствие какого-либо клинического ухудшения у пациентов, полностью отказавшихся от пГКС, позволяет предполагать, что в подобных случаях возможно

дополнительно уменьшить применение и ингаляционных ГКС без потери контроля над БА. У всех пациентов, принимавших участие в исследовании, исходно отмечены потребность в ежедневном приеме пГКС или ≥ 3 обострений в течение 1 года до начала лечения, поэтому существует уверенность, что наблюдавшееся клиническое улучшение отражает эффективность бенрализумаба и не является результатом оптимизации фоновой терапии. Однако требуется объективное подтверждение в последующих исследованиях.

Число отмеченных НЯ было небольшим и большинство из них (астения, миалгия в области введения, вирусные инфекции), вероятно, не связаны с фармакодинамическими эффектами лекарственного средства.

Достижение показателей клинической ремиссии к 16-й неделе согласуется с опубликованными ранее данными КИ бенрализумаба.

J.E.Kavanagh et al. (2021) показано клинически и статистически значимое улучшение показателей ACQ-6 и функции внешнего дыхания (ФЖЕЛ и пре-ОФВ₁), у некоторых пациентов также наблюдался значимый и быстрый ответ на терапию бенрализумабом, выраженность эффекта которого со временем повышалась [18], что согласуется с данными о наступлении значимого эффекта на 16-й неделе терапии, полученными в ходе промежуточного анализа результатов.

A.Padilla-Galo et al. (2020) отмечено снижение количества посещений отделения неотложной помощи уже через 3 мес. после начала терапии бенрализумабом по сравнению с исходным уровнем. Также выявлено уменьшение числа циклов приема пГКС, доли пациентов, принимающих ГКС, и снижение средней суточной дозы пГКС или иГКС. Наконец, средние значения показателей функции легких улучшились как через 3 мес. по сравнению с исходным уровнем, так и через 6 мес. при дальнейшем наблюдении. Зарегистрированные в исследовании НЯ были легкими и не приводили к прекращению лечения [19].

По данным ретроспективного исследования *D.J.Jackson et al.* (2022) ($n = 208$, в т. ч. 90 (43,3 %) пациентов с предшествующим опытом применения альтернативных биологических препаратов для лечения эозинофильной БА), продемонстрировано, что через 48 нед. терапии бенрализумабом частота обострений снижалась на 81 %, причем у 48 % пациентов, у которых ранее наблюдались обострения, за этот период не возникло ни одного обострения. В целом у 67 % пациентов, нуждавшихся в базовой поддерживающей терапии пГКС, суточная доза снизилась более чем на 50 %, а значимый ответ на терапию наблюдался уже через 4 нед. Улучшение наблюдалось независимо от предыдущего опыта применения биологического

препарата, atopического статуса или других исходных характеристик [20].

Подобные полученным в представленном промежуточном анализе данные по эффективности и безопасности бенрализумаба также продемонстрированы по результатам отечественных наблюдений [11, 21, 22].

Таким образом, по результатам промежуточного анализа результатов терапии бенрализумабом в течение 16 нед. в условиях реальной клинической практики в России показана эффективность препарата в отношении показателей функции внешнего дыхания, пре-ОФВ₁, оценки по SGRQ, начиная с 8-й до 16-й недели лечения. Ответ на терапию по ACQ-5 был достаточно высоким, начиная уже со 2-й недели применения, что соответствует литературным данным и опыту практического клинического применения [22].

Заключение

При использовании бенрализумаба в терапии пациентов с эозинофильным фенотипом ТБА быстро достигается контроль над БА и улучшение КЖ, связанного с дыханием, оцененное по SGRQ, отмечается также повышение показателей ФЖЕЛ и пре-ОФВ₁. Также к 16-й неделе терапии бенрализумабом установлено сокращение числа обострений и снижение потребности в использовании пГКС. Эффект от терапии проявлялся уже через 4 нед. после начала применения препарата. К 16-й неделе терапии достижение ремиссии по всем 4 критериям отмечено у 9 (15,25 %) пациентов, оценка по ACQ-5 у которых составила $\leq 0,75$ балла, и 16 (27,12 %) больных, оценка по ACQ-5 у которых составила $\leq 1,5$ балла. Ни одного критерия ремиссии не достигнуто только у 2 (3,39 %) пациентов.

Отмечен также благоприятный профиль безопасности бенрализумаба: в ходе исследования зарегистрированы 7 НЯ, полностью разрешившихся за время наблюдения. Полной отмены терапии не потребовалось ни при одном из зарегистрированных НЯ.

Литература

- Global Initiative for Asthma. 2022 GINA main report. 2022 GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Available at: <https://ginasthma.org/gina-reports/> [Accessed: April 10, 2023].
- Chuchalin A.G., Khaltayev N., Antonov N.S. et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2014; 9: 963–974. DOI: 10.2147/COPD.S67283.
- Price D., Wilson A.M., Chisholm A. et al. Predicting frequent asthma exacerbations using blood eosinophil count and other patient data routinely available in clinical practice. *J. Asthma Allergy.* 2016; 9: 1–12. DOI: 10.2147/JAA.S97973.
- Hillas G., Fouka E., Papaioannou A.I. Antibodies targeting the interleukin-5 signaling pathway used as add-on therapy for patients with severe eosinophilic asthma: a review of the mechanism of action, efficacy, and safety of the subcutaneously administered agents, mepolizumab and benralizumab. *Expert Rev. Respir. Med.* 2020; 14 (4): 353–365. DOI: 10.1080/17476348.2020.1718495.
- Hekking P.P.W., Wener R.R., Amelink M. et al. The prevalence of severe refractory asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015; 135 (4): 896–902. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.08.042.
- Menzies-Gow A., Hoyte F.L., Price D.B. et al. Clinical remission in severe asthma: a pooled post hoc analysis of the patient journey with benralizumab. *Adv. Ther.* 2022; 39 (5): 2065–2084. DOI: 10.1007/s12325-022-02098-1.
- Menzies-Gow A., Bafadhel M., Busse W.W. et al. An expert consensus framework for asthma remission as a treatment goal. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2020; 145 (3): 757–765. DOI: 10.1016/j.jaci.2019.12.006.
- Сергеев Д.Ф. Таргетная терапия бронхиальной астмы: удар точно в цель. *Практическая пульмонология.* 2022; (2): 11–15. DOI: 10.24412/2409-6636-2022-12938.
- Зырянов С.К., Бутранова О.И. Генно-инженерно-биологические препараты в терапии бронхиальной астмы: современные достижения. *Пульмонология.* 2018; 28 (5): 584–601. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-5-584-601.
- Ненашева Н.М., Курбачева О.М., Авдеев С.Н. и др. Практические рекомендации по выбору иммунобиологического препарата для лечения тяжелой бронхиальной астмы Т2-эндотипа. *Пульмонология.* 2020; 30 (2): 227–244. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-2-227-244.
- 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. *Пульмонология.* 2021; 31 (5): 628–634. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-5-628-634.
- Bakakos A., Rovina N., Bakakos P. Treatment challenges in severe eosinophilic asthma: differential response to Anti-IL-5 and Anti-IL-5R therapy. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22 (8): 3969. DOI: 10.3390/ijms22083969.
- Tan L.D., Bratt J.M., Godor D. et al. Benralizumab: a unique IL-5 inhibitor for severe asthma. *J. Asthma Allergy.* 2016; 9: 71–81. DOI: 10.2147/JAA.S78049.
- Bleecker E.R., FitzGerald J.M., Chaney P. et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dose inhaled corticosteroids and long-acting β_2 -agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2016; 388 (10056): 2115–2127. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31324-1.
- FitzGerald J.M., Bleecker E.R., Nair P. et al. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor α monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2016; 388 (10056): 2128–2141. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31322-8.
- Jones P.W., Quirk F.H., Baveystock C.M., Littlejohns P. A self-complete measure of health status for chronic airflow limitation. The St. George's Respiratory Questionnaire. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992; 145 (6): 1321–1327. DOI: 10.1164/ajrccm/145.6.1321.
- Byrom B., Breedon P., Tulkki-Wilke R., Platko J. Meaningful change: Defining the interpretability of changes in endpoints derived from interactive and mHealth technologies in healthcare and clinical research. *J. Rehabil. Assist. Technol. Eng.* 2020; 7: 2055668319892778. DOI: 10.1177/2055668319892778.
- Kavanagh J.E., Hearn A.P., Dhariwal J. et al. Real-world effectiveness of Benralizumab in severe eosinophilic asthma. *Chest.* 2021; 159 (2): 496–506. DOI: 10.1016/j.chest.2020.08.2083.
- Padilla-Galo A., Levy-Abitbol R., Oliveira C. et al. Real-life experience with benralizumab during 6 months. *BMC Pulm. Med.* 2020; 20 (1): 184. DOI: 10.1186/s12890-020-01220-9.
- Jackson D.J., Burhan H., Menzies-Gow A. et al. Benralizumab effectiveness in severe asthma is independent of previous biologic use. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2022; 10 (6): 1534–1544.e4. DOI: 10.1016/j.jaip.2022.02.014.
- Середа В.П., Свиридо Д.А., Комаров М.В. и др. Опыт применения бенрализумаба в лечении пациентов с тяжелой бронхиальной астмой в клинической практике пульмонологов г. Санкт-Петербурга. *Пульмонология.* 2022; 32 (5): 670–677. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-5-670-677.
- Авдеев С.Н., Емельянов А.В., Курбачева О.М. и др. Новая форма доставки препарата бенрализумаб (автоматический в виде шприц-ручки) в клинической практике врача при терапии эозинофильной тяжелой бронхиальной астмы: заключение Совета экспертов. *Пульмонология.* 2021; 31 (6): 776–781. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-6-776-781.

Поступила: 25.04.23

Принята к печати: 21.05.23

References

- Global Initiative for Asthma. 2022 GINA main report. 2022 GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Available at: <https://ginasthma.org/gina-reports/> [Accessed: April 10, 2023].
- Chuchalin A.G., Khaltaev N., Antonov N.S. et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2014; 9: 963–974. DOI: 10.2147/COPD.S67283.
- Price D., Wilson A.M., Chisholm A. et al. Predicting frequent asthma exacerbations using blood eosinophil count and other patient data routinely available in clinical practice. *J. Asthma Allergy.* 2016; 9: 1–12. DOI: 10.2147/JAA.S97973.
- Hillas G., Fouka E., Papaioannou A.I. Antibodies targeting the interleukin-5 signaling pathway used as add-on therapy for patients with severe eosinophilic asthma: a review of the mechanism of action, efficacy, and safety of the subcutaneously administered agents, mepolizumab and benralizumab. *Expert Rev. Respir. Med.* 2020; 14 (4): 353–365. DOI: 10.1080/17476348.2020.1718495.
- Hekking P.P.W., Wener R.R., Amelink M. et al. The prevalence of severe refractory asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015; 135 (4): 896–902. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.08.042.
- Menzies-Gow A., Hoyte F.L., Price D.B. et al. Clinical remission in severe asthma: a pooled post hoc analysis of the patient journey with benralizumab. *Adv. Ther.* 2022; 39 (5): 2065–2084. DOI: 10.1007/s12325-022-02098-1.
- Menzies-Gow A., Bafadhel M., Busse W.W. et al. An expert consensus framework for asthma remission as a treatment goal. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2020; 145 (3): 757–765. DOI: 10.1016/j.jaci.2019.12.006.
- Sergeenko D.F. [Targeted therapy for asthma: precision strike]. *Prakticheskaya pul'monologiya.* 2022; (2): 11–15. DOI: 10.24412/2409-6636-2022-12938 (in Russian).
- Zyryanov S.K., Butranova O.I. [Genetically engineered drugs for treatment of bronchial asthma: recent achievements]. *Pul'monologiya.* 2018; 28 (5): 584–601. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-5-584-601 (in Russian).
- Nenasheva N.M., Kurbacheva O.M., Avdeev S.N. et al. [Practical recommendations for choosing an immunobiological preparation for the treatment of severe bronchial asthma of T2-endotype]. *Pul'monologiya.* 2020; 30 (2): 227–244. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-2-227-244 (in Russian).
- Titova O.N., Kuzubova N.A., Sklyarova D.B., Petrova M.A. [The effectiveness of benralizumab in the treatment of the eosinophilic phenotype of severe asthma in real clinical practice]. *Pul'monologiya.* 2021; 31 (5): 628–634. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-5-628-634 (in Russian).
- Bakakos A., Rovina N., Bakakos P. Treatment challenges in severe eosinophilic asthma: differential response to Anti-IL-5 and Anti-IL-5R therapy. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22 (8): 3969. DOI: 10.3390/ijms22083969.
- Tan L.D., Bratt J.M., Godor D. et al. Benralizumab: a unique IL-5 inhibitor for severe asthma. *J. Asthma Allergy.* 2016; 9: 71–81. DOI: 10.2147/JAA.S78049.
- Bleecker E.R., FitzGerald J.M., Chanez P. et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting β_2 -agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2016; 388 (10056): 2115–2127. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31324-1.
- FitzGerald J.M., Bleecker E.R., Nair P. et al. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor α monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2016; 388 (10056): 2128–2141. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31322-8.
- Jones P.W., Quirk F.H., Baveystock C.M., Littlejohns P. A self-complete measure of health status for chronic airflow limitation. The St. George's Respiratory Questionnaire. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992; 145 (6): 1321–1327. DOI: 10.1164/ajrccm/145.6.1321.
- Byrom B., Breedon P., Tulkki-Wilke R., Platko J. Meaningful change: Defining the interpretability of changes in endpoints derived from interactive and mHealth technologies in healthcare and clinical research. *J. Rehabil. Assist. Technol. Eng.* 2020; 7: 2055668319892778. DOI: 10.1177/2055668319892778.
- Kavanagh J.E., Hearn A.P., Dhariwal J. et al. Real-world effectiveness of Benralizumab in severe eosinophilic asthma. *Chest.* 2021; 159 (2): 496–506. DOI: 10.1016/j.chest.2020.08.2083.
- Padilla-Galo A., Levy-Abitbol R., Oliveira C. et al. Real-life experience with benralizumab during 6 months. *BMC Pulm. Med.* 2020; 20 (1): 184. DOI: 10.1186/s12890-020-01220-9.
- Jackson D.J., Burhan H., Menzies-Gow A. et al. Benralizumab effectiveness in severe asthma is independent of previous biologic use. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2022; 10 (6): 1534–1544.e4. DOI: 10.1016/j.jaip.2022.02.014.
- Sereda V.P., Svirido D.A., Komarov M.V. et al. [Experience of using benralizumab in the treatment of patients with severe asthma in the clinical practice of pulmonologists in Saint-Petersburg]. *Pul'monologiya.* 2022; 32 (5): 670–677. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-5-670-677 (in Russian).
- Avdeev S.N., Emelyanov A.V., Kurbacheva O.M. et al. [A new delivery device for benralizumab (autoinjector, pen-injector device) in the clinical practice of treating severe eosinophilic asthma: Conclusion of the Expert Council]. *Pul'monologiya.* 2021; 31 (6): 776–781. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-6-776-781 (in Russian).

Received: April 25, 2023

Accepted for publication: May 21, 2023

Информация об авторах / Authors Information

Фомина Дарья Сергеевна — к. м. н., доцент, врач аллерголог-иммунолог, доцент кафедры клинической иммунологии и аллергологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); руководитель Московского городского научно-практического центра аллергологии и иммунологии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения города Москвы»; профессор Некоммерческого акционерного общества «Медицинский университет Астана» Министерства здравоохранения Республики Казахстан; тел.: (499) 196-19-54; e-mail: daria_fomina@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5083-6637>)

Daria S. Fomina, Candidate of Medicine, Associate Professor, Allergist-immunologist, Associate Professor, Department of Clinical Allergology and Immunology, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); Head of Moscow City Scientific and Practical Center of Allergology and Immunology, State Budgetary Healthcare Institution of Moscow City "Moscow City Clinical Hospital 52", Moscow Department of Health; Professor, Non-profit Joint Stock Company "Astana Medical University", Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan; tel.: (499) 196-19-54; e-mail: daria_fomina@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5083-6637>)

Игнатова Галина Львовна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой терапии Института дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; главный внештатный специалист-пульмонолог Уральского федерального округа; тел.: (951) 238-20-71; e-mail: igln@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0877-6554>)

Galina L. Ignatova, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Therapy, Institute of Postgraduate Physician Training, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "South Ural State Medical University", Ministry of Healthcare of Russian Federation; Chief Freelance Pulmonologist of the Ural Federal District; tel.: (951) 238-20-71; e-mail: igln@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0877-6554>)

Кабанова Татьяна Григорьевна — к. м. н., заведующая многопрофильным дневным стационаром Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф.Владимирского»; тел.: (903) 273-18-88; e-mail: kabanova75@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8667-9506>)

Tatiana G. Kabanova, Candidate of Medicine, Head of Multidisciplinary Day Hospital, State Budgetary Health Institution of the Moscow Region "Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F.Vladimirsky"; tel.: (903)

273-18-88; e-mail: kabanova75@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8667-9506>)

Камелева Анастасия Андреевна — к. м. н., аллерголог-иммунолог Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени Д.Д.Плетнева Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (916) 854-53-93; e-mail: yurenkova84@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5895-2982>)

Anastasia A. Kameleva, Candidate of Medicine, Allergologist-Immunologist, State Budgetary Healthcare Institution of the City of Moscow “City Clinical Hospital named after D.D.Pletnev of Moscow Department of Health”; tel.: (916) 854-53-93; e-mail: yurenkova84@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5895-2982>)

Козырева Лилия Сергеевна — к. м. н., доцент кафедры терапии и общей врачебной практики с курсом гериатрии Института дополнительного профессионального образования, заведующая отделением пульмонологии клиники Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; главный внештатный специалист-пульмонолог Министерства здравоохранения Республики Башкортостан; тел.: (917) 414-22-96; e-mail: liliko.65@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5087-393X>)

Liliya S. Kozyreva, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Therapy and General Medical Practice with a Geriatrics Course, Institute of Additional Professional Education, Head of the Department of Pulmonology at the Clinic, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Bashkir State Medical University”, Ministry of Healthcare of Russian Federation; Chief Freelance Pulmonologist, Ministry of Health of the Republic of Bashkortostan; tel.: (917) 414-22-96; e-mail: liliko.65@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5087-393X>)

Косякова Нинель Ивановна — д. м. н., заместитель главного врача по науке, заведующая отделением иммунологии и аллергологии больницы Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр «Пушкинский научный центр биологических исследований Российской академии наук»» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (916) 469-69-19; e-mail: Nelia_kosiakova@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6541-9887>)

Ninel I. Kosyakova, Doctor of Medicine, Deputy Chief Physician for Science, Head of the Department of Immunology and Allergy of the Hospital, Federal State Budgetary Institution of Science, Federal Research Center “Pushchino Scientific Center for Biological Research of the Russian Academy of Sciences”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (916) 469-69-19; e-mail: Nelia_kosiakova@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6541-9887>)

Куделя Любовь Михайловна — д. м. н., профессор кафедры внутренних болезней имени академика Л.Д.Сидоровой Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая пульмонологическим отделением Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Новосибирской области «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», главный пульмонолог Новосибирской области; тел.: (383) 315-97-07; e-mail: oxy80@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6602-5460>)

Lyubov M. Kudelya, Doctor of Medicine, Professor, Department of Internal Diseases named after Academician L.D.Sidorova, Novosibirsk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia, Head of Pulmonology Department, State Budgetary Healthcare Institution of the Novosibirsk region “State Novosibirsk Regional Clinical Hospital”; Chief Pulmonologist of the Novosibirsk region; tel.: (383) 315-97-07; e-mail: oxy80@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6602-5460>)

Кузубова Наталия Анатольевна — д. м. н., заместитель директора по научной работе Научно-исследовательского института пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государ-

ственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 338-66-06; e-mail: kuzubova@mail.ru (SPIN: 4461-0180; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1166-9717>)

Nataliya A. Kuzubova, Doctor of Medicine, Deputy Director for Research, Research Institute of Pulmonology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Academician I.P.Pavlov First St. Petersburg State Medical University” of the Ministry of Healthcare of Russian Federation; tel.: (812) 338-66-06; e-mail: kuzubova@mail.ru (SPIN: 4461-0180; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1166-9717>)

Лешенко Игорь Викторович — д. м. н., профессор кафедры фтизиатрии и пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; главный научный сотрудник научно-клинического отдела Уральского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии — филиала Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации, научный руководитель клиники Общества с ограниченной ответственностью «Медицинское объединение “Новая больница”» главный внештатный специалист-пульмонолог Министерства здравоохранения Свердловской области; тел.: (343) 246-44-75; e-mail: leshchenkoiv@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1620-7159>)

Igor V. Leshchenko, Doctor of Medicine, Professor, Department of Phthisiology and Pulmonology, Federal State Budget Educational Institution of Higher Education “Ural State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; Chief Researcher, Ural Research Institute of Phthisiopulmonology — A Branch of National Medical Research Center for Phthisiology, Pulmonology and Infectious Diseases, Healthcare Ministry of Russia; Scientific Director, Limited Liability Company “Novaya bol’nitsa” Clinical Association; Chief Freelance Pulmonologist, Healthcare Ministry of the Sverdlovsk Region; tel.: (343) 246-44-75; e-mail: leshchenkoiv@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1620-7159>)

Мухина Ольга Алексеевна — врач аллерголог-иммунолог консультативно-диагностического отделения Московского городского научно-практического центра аллергологии и иммунологии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (499) 196-45-65; e-mail: mukhina.a.o@gmail.com (SPIN: 7721-1941; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3794-4991>)

Olga A. Mukhina, Allergist-Immunologist, Consultative and Diagnostic Department, Moscow City Scientific and Practical Center of Allergy and Immunology, State Budgetary Healthcare Institution of Moscow City “Moscow City Clinical Hospital 52”, Moscow Department of Health; tel.: (499) 196-45-65; e-mail: mukhina.a.o@gmail.com (SPIN: 7721-1941; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3794-4991>)

Пульженко Лариса Владимировна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой пульмонологии факультета повышения квалификации и последипломной подготовки специалистов Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая пульмонологическим отделением Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В.Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края; тел.: (861) 252-73-38; e-mail: lung_kkb1@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2110-0970>)

Larisa V. Shulzhenko, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Pulmonology, Faculty of Postgraduate Physician Training, Federal Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education “Kuban State Medical University”, Healthcare Ministry of Russian Federation, Head of the Department of Pulmonology, Federal Budgetary Healthcare Institution “Research Institute — Regional Hospital No.1 Named after S.V.Ochaptovskiy”; tel.: (861) 252-73-38; e-mail: lung_kkb1@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2110-0970>)

Участие авторов

Фомина Д.С. — концепция и дизайн исследования, редактирование текста
Игнатова Г.Л., Лешенко И.В. — сбор и обработка материала, редактирование текста

Кабанова Т.Г., Камелева А.А., Козырева Л.С., Косякова Н.И., Куделя Л.М., Кузубова Н.А., Пульженко Л.В. — сбор и обработка материала
Мухина О.А. — сбор, обработка, статистическая обработка материала
Все авторы внесли равный вклад в планирование исследования, анализ и интерпретацию его результатов и подготовку статьи к публикации.

Authors Contribution

Fomina D.S. — research concept and design, text editing
Ignatova G.L., Leshchenko I.V. — collection and processing of the material, text editing

Kabanova T.G., Kameleva A.A., Kozyreva L.S., Kosyakova N.I., Kudelya L.M., Kuzubova N.A., Shulzhenko L.V. — collection and processing of the material
Mukhina O.A. — collection and processing, statistical processing of the material
All authors made an equal contribution to the planning of the study, analysis and interpretation of its results, as well as to the preparation of this article for publication.

Психосоматические функциональные расстройства в пульмонологической практике

С.И.Овчаренко¹ ✉, Д.В.Трошина¹, П.С.Соколова¹, Б.А.Волець^{1,2}

¹ 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

² Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр психического здоровья»: 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, 34

Резюме

Актуальность изучения психосоматических расстройств (ПСР) в соматической клинике (в т. ч. пульмонологической практике) продиктована значительной распространенностью рассматриваемой патологии, а также трудностями проведения дифференциального диагноза и выбора наиболее эффективной тактики ведения пациентов. **Целью** настоящего обзора явился анализ доступных публикаций по проблеме функциональных ПСР в пульмонологической практике – гипервентиляционный синдром (ГВС), включая ГВС, ассоциированный с перенесенной коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome-related CoronaVirus 2*), дисфункция голосовых связок и психогенный кашель. Обсуждаются клинические, клинико-динамические особенности различных вариантов функциональных расстройств и сопутствующей психопатологической симптоматики (панические атаки, генерализованная тревога и пр.), а также психогенные факторы их манифестации. Кратко резюмированы современные представления о подходах к эффективной терапии расстройств этой группы и профилактики их хронизации. **Заключение.** Продemonстрирована клиническая гетерогенность функциональных ПСР в пульмонологической практике, представлены важные аспекты диагностики и терапии данных нарушений.

Ключевые слова: психосоматические расстройства, функциональные расстройства, гипервентиляционный синдром, тревога, паническое расстройство, психогенный кашель, дисфункция голосовых связок.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Публикация подготовлена без участия спонсоров.

© Овчаренко С.И. и соавт., 2023

Для цитирования: Овчаренко С.И., Трошина Д.В., Соколова П.С., Волець Б.А. Психосоматические функциональные расстройства в пульмонологической практике. *Пульмонология*. 2023; 33 (3): 386–392. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-3-386-392

Psychosomatic functional disorders in pulmonary practice

Svetlana I. Ovcharenko¹ ✉, Daria V. Troshina¹, Praskovya S. Sokolova¹, Beatrice A. Volel^{1,2}

¹ Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University): ul. Trubetskaya 8, build. 2, Moscow, 119991, Russia

² Federal State Budgetary Scientific Institution “Mental Health Center”: Kashirskoe sh. 34, Moscow, 115552, Russia

Abstract

The relevance of studying psychosomatic disorders in somatic clinical practice (including pulmonary practice) stems from the significant prevalence of these disorders, as well as the difficulties in making a differential diagnosis and choosing the most effective tactics for patient management. **The aim** of this review was to analyze the available publications on the problem of psychosomatic functional disorders in pulmonary practice, such as hyperventilation syndrome (HVS), including HVS associated with *Severe Acute Respiratory Syndrome-related CoronaVirus 2* (SARS-CoV-2) infection, vocal cord dysfunction, and psychogenic cough. The article discusses clinical features of different variants of functional disorders and accompanying psychopathological symptoms (panic attacks, generalized anxiety, etc.), as well as psychogenic factors of their manifestation and changes in the clinical features over time. The corresponding section briefly summarizes current ideas about approaches to effective treatment of this group of disorders and prevention of their chronification. **Conclusion.** The clinical heterogeneity of psychosomatic functional disorders in pulmonological practice has been demonstrated, as have important aspects of the diagnosis and treatment of these disorders.

Key words: psychosomatic disorders, functional disorders, hyperventilation syndrome, anxiety, panic disorder, psychogenic cough, vocal cord dysfunction.

Conflict of interests. The authors declare that there are no conflicts of interest.

Funding. The publication was not sponsored.

© Ovcharenko S.I. et al., 2023

For citation: Ovcharenko S.I., Troshina D.V., Sokolova P.S., Volel B.A. Psychosomatic functional disorders in pulmonary practice. *Pul'monologiya*. 2023; 33 (3): 386–392 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-3-386-392

Функциональные психосоматические расстройства (ПСР) в общей медицине реализуются соматической симптоматикой в отсутствие патологического субстрата (органной патологии, объясняющей возникновение симптомов), в части случаев — в сочетании с психо-

патологическими проявлениями (депрессия, тревога, конверсионная симптоматика и пр.) [1].

Функциональные расстройства сохраняют свою актуальность в связи со значительной распространенностью, в особенности в практике врачей первичного

звена. Кроме того, отмечается существенное бремя ПСР в общей медицине и здравоохранении в целом по причине трудностей в дифференциальной диагностике и терапии и ассоциации данных нарушений с выраженной тревогой о здоровье, склонности пациентов к многократным обращениям за медицинской помощью даже после исключения значимой соматической патологии [2, 3].

В пульмонологической практике ПСР реализуются в пределах системы органов дыхания и сопряжены с функциональными нарушениями дыхания, фонации и т. д. В рамках настоящего обзора рассматриваются такие патологические состояния, как гипервентиляционный синдром (ГВС), в т. ч. с точки зрения коронавирусной инфекции (КВИ) и нарушений, возникающих в постковидном периоде, дисфункция голосовых связок (ДГС) и психогенный (поведенческий) кашель*. Все перечисленные синдромы в соответствии с критериями Международной классификации болезней 10-го пересмотра на сегодняшний день квалифицируются в рамках диагноза «Соматоформная дисфункция вегетативной нервной системы» (шифр F45.3).

Целью обзора явились сбор и анализ доступных публикаций по проблеме функциональных ПСР в пульмонологической практике, включая наиболее распространенные расстройства — ГВС, включая ГВС, ассоциированный с перенесенной инфекцией SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome-related CoronaVirus 2*), ДГС и психогенный кашель.

Гипервентиляционный синдром

По разным данным, распространенность ГВС в общей популяции составляет 5–10 %, в общемедицинской практике — до 11 % [4]. Среди пациентов с этой патологией демонстрируется равное соотношение между женским и мужским полом. Однако нередки случаи, когда ГВС формируется у пациентов с верифицированной бронхиальной астмой (БА) (в т. ч. вне проявлений основного пульмонологического заболевания). Так, БА отмечается у 28–36 % больных с ГВС [5].

К патофизиологическим механизмам возникновения ГВС относится возникающая на фоне тревоги стимуляция медуллярного дыхательного центра, что приводит к увеличению частоты и глубины дыхания. В результате увеличения скорости выведения углекислого газа (CO_2) через выдох развивается гипокапния — недостаток альвеолярного и артериального CO_2 [6].

В свою очередь, с позиций психосоматической медицины к формированию ГВС предрасполагают явления невропатии с акцентуацией на функционировании респираторной системы [1]. Такие больные отличаются врожденной фиксацией на акте дыхания. Различные нарушения дыхания (чувство нехватки воздуха, шумные вдохи, приступы углубленного и учащенного дыхания), которые обостряются в различных эмоционально значимых ситуациях, сопровождают

больных в течение жизни. Таким больным свойственна повышенная чувствительность к многочисленным внешнесредовым факторам, имеющим отношение к процессу дыхания, в т. ч. плохая переносимость «душных» помещений, резких запахов (табачного дыма, парфюмерии и т. д.).

Зачастую явления ГВС возникают в детском и юношеском возрасте [7]. Так, уже в детском возрасте обнаруживаются склонность к пребыванию на свежем воздухе, регулярному проветриванию помещений. С возрастом для поддержания «качества и свежести воздуха» может присоединяться стремление к постоянному использованию увлажнителей и / или очистителей воздуха с контролем параметров температуры, влажности и пр.

В клинической картине ГВС основным симптомом является одышка, которая описывается пациентами как ощущение неполноты вдоха, чувства нехватки воздуха, неспособность полностью расправить легкие и сделать глубокий вдох, дискомфорт при дыхании и пр. [6, 8].

Таким образом, нарушения дыхания в рамках ГВС многообразны и включают изменения ритмичности и глубины дыхательных движений [9, 10]. Так, может наблюдаться укорочение вдоха и выдоха с кратковременными паузами (остановками дыхания). В некоторых случаях дыхательные движения приобретают глубокий и напряженный характер, после чего наблюдается кратковременная задержка дыхания. К описанным явлениям могут также присоединиться кашель, спровоцированный или усиливающийся психоэмоциональным стрессом, протяжные «тяжелые» вздохи, зевота и др. У лиц гистрионного (истерического) типа гипервентиляционная симптоматика приобретает вид т. н. «актерского дыхания» — нарушение ритма дыхания с тахипноэ отражает душевное волнение и переживаемые в данный момент эмоции.

Обнаружена связь ГВС с психической патологией тревожного круга (прежде всего паническим расстройством) [11]. При их сочетании ГВС принимает форму т. н. респираторных панических атак (ПА), представленных в основном приступообразным затруднением дыхания, потерей его автоматизма и чувством удушья. Наблюдаются также другие симптомы соматической тревоги (сердцебиение, потливость, дрожь и т. д.), однако они находятся «в тени» симптомов респираторной системы. Также могут отмечаться болевые ощущения — болезненность в области грудной клетки, усиливающаяся при дыхании, кашле [12, 13]. Установлена отчетливая связь идеаторного содержания тревоги, формирующейся при таких ПА, с диспноэ, в первую очередь со страхом смерти от удушья, мыслью об утрате способности дышать спонтанно. Даже при относительно большой выраженности соматоформных симптомов со стороны органов других систем (чувство перебоев в работе сердца, головокружение) больные в первую очередь фиксированы на функции легких [14].

* Наиболее распространенным и хорошо изученным из этой группы синдромов является ГВС. Тем не менее у многих больных может отмечаться сочетание представленных синдромов.

Для ПА, сопряженных с ГВС, характерен отчетливо атрибутивный характер, т. е. очевидная их связь с внешними факторами. В числе провоцирующих факторов при приступах гипервентиляции выделяются психогения (эмоциональное волнение, известия о неприятностях по службе и пр.), соматогения (респираторные заболевания), а также многочисленные условно-патогенные ситуации [15]. Среди последних можно выделить пребывание в душном, пыльном помещении, воздействие резких запахов (в т. ч. духов), табачного дыма и многих других.

Несколько реже явления ГВС выявляются в структуре генерализованного тревожного расстройства. В этом случае в клинической картине нарушения дыхания (чаще чувство неполноты вдоха, покашливания, навязчивая зевота) сочетаются с постоянно персистирующей тревожной симптоматикой (чувство внутреннего напряжения, беспокойство и т. д.).

Гипервентиляционный синдром после перенесенной инфекции SARS-CoV-2

Функциональное состояние легких после перенесенной КВИ различной степени тяжести характеризуется снижением диффузионной способности и общей емкости легких [16, 17]. При этом предполагается наличие связи нарушения функции легких в постковидном периоде с профибротическим эффектом вируса SARS-CoV-2 (в особенности при тяжелом течении инфекции), а также гипероксией на фоне проводимой кислородотерапии [18, 19].

В то же время функциональные психосоматические нарушения дыхания (ГВС) выявляются также у больных, перенесших новую КВИ в нетяжелой форме, у которых признаков повреждения легочной ткани с сохранением нормальных показателей при выполнении функциональных дыхательных проб не обнаружено [20, 21].

В качестве одного из факторов развития ПСР (включая ГВС) в постковидном периоде рассматривается воздействие стрессового фактора. В качестве психоэмоционального триггера в данном случае может рассматриваться страх самого инфекционного заболевания и сопряженных с ним последствий (госпитализация, осложнения и инвалидизация, возможный летальный исход). Кроме того, пребывание в профильном инфекционном стационаре или отделении реанимации и интенсивной терапии может стать причиной развития посттравматического стрессового расстройства, распространенность которого после перенесенной инфекции SARS-CoV-2, по некоторым данным, достигает > 40 % [22–25].

В клинической картине респираторных нарушений в постковидном периоде наряду с явлениями ГВС выявляются тревожная, депрессивная симптоматика, нарушения сна и симптомы посттравматического стрессового расстройства [24].

Таким образом, необходимо помнить, что ГВС является частым проявлением постковидного синдрома и может приводить к хроническим нарушениям дыхания, сопровождающимся значимым снижением

качества жизни. При этом среди факторов риска развития ГВС отмечаются женский пол, легкое течение SARS-CoV-2, предшествующая БА, возраст моложе 65 лет и отсутствие сердечных заболеваний [21].

Дисфункция голосовых связок

Синонимами термина ДГС в литературных источниках также являются такие понятия, как «дисфункция вокальных хорд», «вокальная дисфункция связок», «психогенная дисфония».

ДГС реализуется парадоксальными движениями голосовых связок с их смыканием, приводящим к обструкции верхних дыхательных путей и формированию приступа удушья. Возникновение ДГС обусловлено повышением ларингеальной чувствительности и усилением моторной активности мышц гортани [26].

Распространенность ДГС оценивается неоднозначно в связи с отсутствием четких диагностических критериев. Тем не менее известно, что частота ДГС у пациентов с жалобами на одышку среди обратившихся за СМП составляет 2,5–22 % [27]. Также существуют данные о преобладании среди пациентов со впервые выявленной ДГС лиц женского пола, в особенности подросткового возраста [28].

К факторам, провоцирующим развитие ДГС, относятся психогенные (наличие психотравмирующей ситуации, личностные особенности), а также другие внешние триггеры, способствующие манифестации, — резкие запахи, физическая нагрузка, кашель и др.

Клинически ДГС реализуется острыми приступами нарушения дыхания (одышки), протекающими с ощущением напряжения, сдавления или сжатия в области горла, чувства наличия там перегородки или некоего инородного тела. Больные жалуются на неспособность совершить вдох во время приступа. Характерен страх смертельного исхода в связи с удушьем [29].

Помимо этого, могут отмечаться жалобы на кашель, при физикальном обследовании могут быть выявлены дистанционные хрипы, связанные с обструкцией дыхательных путей. Приступы, как правило, характеризуются внезапным началом, небольшой продолжительностью (обычно 1–2 мин) и самопроизвольным разрешением. В качестве триггеров приступов ДГС, так же, как при ГВС, выступают различные психоэмоциональные стрессы. Необходимо отметить, что к важным диагностическим критериям ДГС относится воспроизводимость приступов под воздействием триггерных факторов [30].

В силу особенностей клинической картины необходима дифференциальная диагностика ДГС с приступами БА. Более того, вследствие схожести клинических проявлений ДГС и БА пациенты с функциональной патологией могут длительно получать терапию, направленную на коррекцию БА, в т. ч. глюкокортикостероиды, не приносящую эффекта [31].

Считается, что прогноз ДГС в целом является достаточно благоприятным — в ряде случаев возможна даже полная редукция симптомов без врачебной помощи.

Психогенный (поведенческий) кашель

Для обозначения кашля, возникающего в отсутствие какого-либо органичного нарушения, наряду с термином «психогенный (функциональный) кашель», в литературе также используются такие понятия, как «поведенческий кашель», «психогенный кашлевой тик», «рефлекторный кашель», «синдром непроизвольного кашля», «соматический кашлевой синдром» и т. п. [32].

Распространенность психогенного кашля неизвестна, тем не менее считается, что это расстройство более характерно для детей, нежели для взрослых [33].

В большинстве случаев психогенный кашель возникает на фоне психотравмирующей ситуации (острой или хронической), например, неприятности на работе или в школе, неблагоприятная ситуация в семье, любовные неудачи или стресс от учебы [34].

У детей и подростков, как и у взрослых, триггером к манифестации рассматриваемого варианта кашля, наряду с психогенным фактором, по всей видимости, являются простудные заболевания. Так, в ряде работ указывается на то, что возникновению психогенного кашля предшествовали инфекционные заболевания верхних дыхательных путей, а также сочетание психоэмоционального триггера (смена школы для ребенка, важный экзамен и т. п.) с перенесенным инфекционным заболеванием [34]. Одной из гипотез влияния предшествующей простуды на развитие психогенного кашля является формирование во время первичного инфекционного заболевания поведенческого паттерна — кашля.

Клинически психогенный кашель характеризуется повторяющимися приступами мучительного сухого хриплого кашля, не приносящего облегчения. В ряде случаев описано развитие громкого, иногда «лающего» или «трубного» кашля с «металлическим» оттенком. Обычно кашель формируется в связи с целым рядом многообразных неприятных ощущений в области горла: пациенты жалуются на чувство дискомфорта, жжение, щекотание или першение во рту и глотке, покалывание, стеснение в горле, ощущение того, что к слизистой горла прилипли инородные частицы — крошки, волоски и т. д. [33, 35].

Нередко функциональный кашель сопровождается другими ПСР: ГВС, ларингоспазмом, проявляющимся спастической дисфонией, афонией, а также кардиалгиями, функциональными нарушениями ритма сердца и тревожной симптоматикой (ПА, фоновая тревога, избегающее поведение, нарушения сна и пр.).

Психогенный кашель может формироваться в любое время суток во время бодрствования, однако кашель во сне, а также пробуждения от неприятных ощущений в области горла нехарактерны. Функциональный кашель также не возникает в то время, когда ребенок или взрослый занят каким-либо не вызывающим дискомфорт делом — во время игр, разговора, приема пищи, просмотра фильма или чтения и т. п.

При проведении дифференциального диагноза возникают затруднения, связанные с гетерогенностью клинической картины психогенного кашля, при

этом требуется привлечение различных специалистов (невролога, психотерапевта, психолога). В то же время при формировании заключения о психогенной природе кашля требуется исключить другие возможные причины возникновения расстройства [36].

Подходы к терапии психосоматических функциональных расстройств в пульмонологической практике

Диагностика и лечение больных с невротическими состояниями, реализующимися в органах бронхолегочной системы, имеет большое значение, а ошибки в этой области сопряжены со значительными отрицательными последствиями [1].

Так, несвоевременное установление диагноза соматоформного расстройства в пульмонологической практике связано с целым рядом негативных явлений. В первую очередь, речь идет о необоснованном назначении соматотропной, в т. ч. гормональной терапии, сопряженной с многочисленными побочными эффектами. Кроме того, в силу невозможности установления правильного диагноза снижается доверие к лечебному процессу, что способствует хронизации ПСР.

Для терапии ПСР органов дыхания должен использоваться комплексный подход, включающий психофармакотерапевтическое воздействие и психотерапию [37–39].

Терапия гипервентиляционного синдрома. К основным медикаментозным средствам, применяемым для лечения ГВС и ассоциированной с ним тревожной симптоматики, относятся анксиолитические препараты (бензодиазепиновые и небензодиазепиновые транквилизаторы), а также антидепрессанты (преимущественно из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина — СИОЗС) [38].

Основным психотерапевтическим методом коррекции функциональных нарушений дыхания (в т. ч. в рамках последствий КВИ) является когнитивно-поведенческая терапия.

Терапия дисфункции голосовых связок. Важную роль в комплексном лечении ДГС, направленном на долгосрочную эффективность, наряду с медикаментозной терапией и психотерапией, играют такие методы, как логопедическая помощь и речевая терапия. Речевая терапия ДГС включает обучение пациента различным методам дыхания и расслабления мышц гортани с техникой высвобождения голосовых связок из парадоксального движения [39]. Другим важным аспектом такой терапии становится десенсибилизация к раздражителям — внешним триггерам ДГС.

В свою очередь, психофармакотерапевтическое и психотерапевтическое вмешательство у пациентов с ДСГ также направлено на коррекцию сопутствующих тревожных, депрессивных и других психических расстройств, соучаствующих в персистировании патологической симптоматики.

Терапия психогенного кашля. Стратегии терапии психогенного (поведенческого) кашля также включают коррекцию психоэмоционального статуса за счет работы с тревожно-депрессивными проявлениями

состояния, психотерапевтической помощи с учетом перенесенного психотравмирующего события и поведенческий подход, концентрирующийся на основном симптоме расстройства — кашле.

Среди медикаментозных препаратов, используемых в комплексной терапии психогенного кашля (в сочетании с психотерапией), продемонстрирована эффективность антидепрессантов из группы СИОЗС (эсциталопрам, сертралин, пароксетин) и некоторых противотревожных препаратов (алпразолам) [40].

При поведенческой терапии пациенты обучаются фиксации провоцирующих кашель триггеров, подавлению кашлевого рефлекса, сдерживанию кашля. Для достижения положительного результата такой терапии необходимо подробное разъяснение пациенту отсутствия актуальной опасности для здоровья (например, инфекционного процесса, сопровождающегося выделением мокроты) и, таким образом, возможности подавления кашля.

Заключение

В настоящем обзоре рассмотрены основные функциональные ПСР, распространенные в пульмонологической практике, их клинические и клинито-динамические особенности, а также психогенные факторы манифестации этих состояний. Представлены особенности проявлений функциональных нарушений дыхания (ГВС) в рамках постковидного периода.

Подробно осветить эпидемиологические аспекты рассматриваемой проблемы не позволяет небольшое число доступных публикаций, однако актуальность и клиническая значимость функциональных нарушений дыхания представлены в достаточной мере. Для достижения стойкого терапевтического эффекта и снижения рисков хронизации ПСР целесообразно руководствоваться междисциплинарным подходом с привлечением врача-психиатра и психотерапевта, использовать психофармакотерапию и психотерапевтические методики.

Литература

- Смулевич А.Б., ред. Лекции по психосоматике. М.: Медицинское информационное агентство; 2014. Доступно на: <http://psychiatry.ru/siteconst/userfiles/file/doc/518/%D0%9B%D0%B5%D0%BA%D1%86%D0%B8%D0%B8%D0%BF%D0%BE%20%D1%81%D0%BE%D0%BC%D0%B0%D1%82%D0%B8%D0%BA%D0%B5,%20%D0%A1%D0%BC%D1%83%D0%BB%D0%B5%D0%B2%D0%B8%D1%87%20%D0%90.%D0%91.pdf>
- Довженко Т.В., Бобров А.Е., Краснов В.Н. и др. Психиатрическая помощь в первичном звене здравоохранения: обеспеченность и потребность. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2016; 26 (1): 50–58. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/psihiatricheskaya-pomosch-v-pervichnom-zvене-zdravoohraneniya-obespechennost-i-potrebnost>
- Ромасенко Л.В., Махов В.М., Чичкова Н.В. Функциональные (психосоматические) расстройства в общей медицинской практике. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019; 11 (3): 69–73. DOI: 10.14412/2074-2711-2019-3-69-73.
- Дараган Н.В., Чикина С.Ю. Гипервентиляционный синдром в практике врача-пульмонолога: патогенез, клиника, диагностика. *Пульмонология*. 2011; (5): 87–96. DOI: 10.18093/0869-0189-2011-0-5-87-96.
- Connett G.J., Thomas M. Dysfunctional breathing in children and adults with asthma. *Front. Pediatr.* 2018; 6: 406. DOI: 10.3389/fped.2018.00406.
- Wilson C. Hyperventilation syndrome: diagnosis and reassurance. *J. Paramedic Practice*. 2018; 10 (9): 370–375. DOI: 10.12968/jpar.2018.10.9.370.
- Hurvitz M., Weinberger M. Functional respiratory disorders in children. *Pediatr. Clin. North Am.* 2021; 68 (1): 223–237. DOI: 10.1016/j.pcl.2020.09.013.
- Овчаренко С.И., Сыркин А.Л., Дробижев М.Ю. и др. Гипервентиляционный синдром. Сопоставление клинической картины и функции внешнего дыхания при бронхиальной астме, гипертонической болезни, паническом расстройстве. *Пульмонология*. 2004; (4): 16–21. Доступно на: <https://journal.pulmonology.ru/pulm/article/view/2451/1899>
- Raphael R., Dippenaar E. An out-of-hospital perspective on hyperventilation syndrome. *J. Paramedic Pract.* 2019; 11 (8): 1–7. DOI: 10.12968/jpar.2019.11.8.CPD1.
- Bennett A. Hyperventilation syndrome. *InnovAiT*. 2021; 14 (4): 246–249. DOI: 10.1177/1755738020986820.
- Boulding R., Stacey R., Niven R., Fowler S.J. Dysfunctional breathing: a review of the literature and proposal for classification. *Eur. Respir. Rev.* 2016; 25 (141): 287–294. DOI: 10.1183/16000617.0088-2015.
- Tolin D.F., Lee E., Levy H.C. et al. Psychophysiological assessment of stress reactivity and recovery in anxiety disorders. *J. Anxiety Disord.* 2021; 82: 102426. DOI: 10.1016/j.janxdis.2021.102426.
- Cosci F., Mansueto G. Biological and clinical markers in panic disorder. *Psychiatry Investig.* 2019; 16 (1): 27–36. DOI: 10.30773/pi.2018.07.26.
- Cha E.J., Hong S., Park D.H. et al. A network analysis of panic symptoms in relation to depression and anxiety sensitivity in patients with panic disorder. *J. Affect Disord.* 2022; 308: 134–140. DOI: 10.1016/j.jad.2022.04.062.
- Okuro R.T., Freire R.C., Zin W.A. et al. Panic disorder respiratory subtype: psychopathology and challenge tests — an update. *Braz. J. Psychiatry*. 2020; 42 (4): 420–430. DOI: 10.1590/1516-4446-2019-0717.
- Munblit D., Nicholson T., Akrami A. et al. PC-COS project steering committee. A core outcome set for post-COVID-19 condition in adults for use in clinical practice and research: an international Delphi consensus study. *Lancet Respir. Med.* 2022; 10 (7): 715–724. DOI: 10.1016/S2213-2600(22)00169-2.
- Mo X., Jian W., Su Z. et al. Abnormal pulmonary function in COVID-19 patients at time of hospital discharge. *Eur. Respir. J.* 2020; 55 (6): 2001217. DOI: 10.1183/13993003.01217-2020.
- Xu J., Xu X., Jiang L. et al. SARS-CoV-2 induces transcriptional signatures in human lung epithelial cells that promote lung fibrosis. *Respir. Res.* 2020; 21 (1): 182. DOI: 10.1186/s12931-020-01445-6.
- Лешенко И.В., Глушкова Т.В. О функциональных нарушениях и развитии фиброза легких у больных, перенесших новую коронавирусную инфекцию. *Пульмонология*. 2021; 31 (5): 653–662. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-5-653-662.
- Madi W., Fehri S.M., Sellami R. et al. Incidence of dyspnea and hyperventilation syndrome after COVID-19. *Eur. Respir. J.* 2022; 60 (Suppl. 66): 1889. DOI: 10.1183/13993003.congress-2022.1889.
- Taverne J., Salvator H., Leboulch C. et al. High incidence of hyperventilation syndrome after COVID-19. *J. Thorac. Dis.* 2021; 13 (6): 3918–3922. DOI: 10.21037/jtd-20-2753.
- Dutheil F., Mondillon L., Navel V. PTSD as the second tsunami of the SARS-Cov-2 pandemic. *Psychol. Med.* 2021; 51 (10): 1773–1774. DOI: 10.1017/S0033291720001336.
- Szczęśniak D., Gładka A., Misiak B. et al. The SARS-CoV-2 and mental health: From biological mechanisms to social consequences. *Prog. Neuropsychopharmacol Biol. Psychiatry*. 2021; 104: 110046. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2020.110046.
- Allado E., Poussel M., Hamroun A. et al. Is there a Relationship between hyperventilation syndrome and history of acute SARS-CoV-2 infection? A cross-sectional study. *Healthcare (Basel)*. 2022; 10 (11): 2154. DOI: 10.3390/healthcare10112154.
- Mazza M.G., De Lorenzo R., Conte C. et al. Anxiety and depression in COVID-19 survivors: Role of inflammatory and clinical predictors. *Brain Behav. Immun.* 2020; 89: 594–600. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.07.037.

26. Глотов С.И., Бхар М.Ф., Уряев О.М. и др. Сложности дифференциальной диагностики дисфункции вокальных хорд и бронхиальной астмы. *Пульмонология*. 2022; 32 (4): 599–607. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-4-599-607.
27. Бродская О.Н. Дисфункция голосовых связок: концепции патогенеза и дифференциальный диагноз с бронхиальной астмой. *Астма и аллергия*. 2015; (2): 32–35. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/disfunktsiya-golosovyh-svyazok-kontseptsii-patogeneza-i-differentsialnyy-diagnoz-s-bronhialnoy-astmy>
28. Hseu A., Sandler M., Ericson D. et al. Paradoxical vocal fold motion in children presenting with exercise induced dyspnea. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 2016; 90: 165–169. DOI: 10.1016/j.ijporl.2016.09.007.
29. Benninger C., Parsons J.P., Mastrorade J.G. Vocal cord dysfunction and asthma. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2011; 17 (1): 45–49. DOI: 10.1097/MCP.0b013e32834130ee.
30. Kenn K., Balkissoon R. Vocal cord dysfunction: what do we know? *Eur. Respir. J.* 2011; 37 (1): 194–200. DOI: 10.1183/09031936.00192809.
31. Low K., Lau K.K., Holmes P. et al. Abnormal vocal cord function in difficult-to-treat asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 184 (1): 50–56. DOI: 10.1164/rccm.2010101604OC.
32. Weinberger M., Lockshin B. When is cough functional, and how should it be treated? *Breathe (Sheff.)*. 2017; 13 (1): 22–30. DOI: 10.1183/20734735.015216.
33. Орлова Н.В. Хронический кашель: дифференциальная диагностика и лечение. *Медицинский совет*. 2020; (17): 124–131. DOI: 10.21518/2079-701X-2020-17-124-131.
34. Lai K., Peng W., Zhan W. et al. Clinical characteristics in adult patients with somatic cough syndrome. *Ther. Adv. Respir. Dis.* 2022; 16: 17534666221092993. DOI: 10.1177/17534666221092993.
35. Orengul A.C., Ertaş E., Ustabas Kahraman F. et al. Psychiatric comorbidity in children with psychogenic and functional breathing disorders. *Pediatr. Pulmonol.* 2020; 55 (2): 462–467. DOI: 10.1002/ppul.24565.
36. Удальцова Е.В., Мельникова И.М., Мизерницкий Ю.Л., Григорьева Е.А. Клинические аспекты затяжного и хронического кашля психогенного генеза у детей. *Уральский медицинский журнал*. 2017; (5 (149)): 40–44. Доступно на: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=29381367>
37. Соколова Л.П., Федин А.И., Черняев С.А., Борисова Ю.В. Вегетативные расстройства при COVID-19: применение психотропной терапии с целью предупреждения постковидных психосоматических осложнений. *Лечебное дело*. 2021 (3): 107–112. DOI: 10.24412/2071-5315-2021-12365.
38. Незнанов Н.Г., Самушия М.А., Мазо Г.Э. и др. Алгоритмы диагностики и терапии психических расстройств, регистрируемых в период пандемии COVID-19: учебное пособие. М.; 2021. Доступно на: <https://docacademy.ru/wp-content/uploads/2021/11/algoritmy-diagnostiki-psichicheskikh-rasstrojstv-pri-covid-19.pdf>
39. Bhattacharyya R., Gozi A., Sen A. Management of psychiatric disorders in patients with respiratory diseases. *Indian J. Psychiatry*. 2022; 64 (Suppl. 2): S366–378. DOI: 10.4103/indianjpsychiatry.indianjpsychiatry_25_22.
40. Almis B.H. An interesting model for functional neurological disorders: integrative approach to psychogenic dysphonia. *Psikiyatride Guncel Yaklasimlar*. 2022; 14 (3): 353–357. DOI: 10.18863/pgy.1018579.
41. cyberleninka.ru/article/n/psihiatricheskaya-pomosch-v-pervichnom-zvne-zdravoohraneniya-obespechennost-i-potrebnost (in Russian).
42. Romasenko L.V., Makhov V.M., Chichkova N.V. [Functional (psychosomatic) disorders in general medical practice]. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika*. 2019; 11 (3): 69–73. DOI: 10.14412/2074-2711-2019-3-69-73 (in Russian).
43. Daragan N.V., Chikina S.Yu. [Hyperventilation syndrome in practical work of a pneumologist: pathogenesis, clinical features, diagnosis]. *Pul'monologiya*. 2011; (5): 87–96. DOI: 10.18093/0869-0189-2011-0-5-87-96 (in Russian).
44. Connett G.J., Thomas M. Dysfunctional breathing in children and adults with asthma. *Front. Pediatr.* 2018; 6: 406. DOI: 10.3389/fped.2018.00406.
45. Wilson C. Hyperventilation syndrome: diagnosis and reassurance. *J. Paramedic Practice*. 2018; 10 (9): 370–375. DOI: 10.12968/jpar.2018.10.9.370.
46. Hurvitz M., Weinberger M. Functional respiratory disorders in children. *Pediatr. Clin. North Am.* 2021; 68 (1): 223–237. DOI: 10.1016/j.pcl.2020.09.013.
47. Ovcharenko S.I., Syrkina A.L., Drobizhev M.Yu. et al. [Hyperventilation syndrome. Comparison of clinical features and lung function in bronchial asthma, essential arterial hypertension, and panic disorders]. *Pul'monologiya*. 2004; (4): 16–21. Available at: <https://journal.pulmonology.ru/pulm/article/view/2451/1899> (in Russian).
48. Raphael R., Dippenaar E. An out-of-hospital perspective on hyperventilation syndrome. *J. Paramedic Pract.* 2019; 11 (8): 1–7. DOI: 10.12968/jpar.2019.11.8.CPD1.
49. Bennett A. Hyperventilation syndrome. *InnovAiT*. 2021; 14 (4): 246–249. DOI: 10.1177/1755738020986820.
50. Boulding R., Stacey R., Niven R., Fowler S.J. Dysfunctional breathing: a review of the literature and proposal for classification. *Eur. Respir. Rev.* 2016; 25 (141): 287–294. DOI: 10.1183/16000617.0088-2015.
51. Tolin D.F., Lee E., Levy H.C. et al. Psychophysiological assessment of stress reactivity and recovery in anxiety disorders. *J. Anxiety Disord.* 2021; 82: 102426. DOI: 10.1016/j.janxdis.2021.102426.
52. Cosci F., Mansueto G. Biological and clinical markers in panic disorder. *Psychiatry Investig.* 2019; 16 (1): 27–36. DOI: 10.30773/pi.2018.07.26.
53. Cha E.J., Hong S., Park D.H. et al. A network analysis of panic symptoms in relation to depression and anxiety sensitivity in patients with panic disorder. *J. Affect Disord.* 2022; 308: 134–140. DOI: 10.1016/j.jad.2022.04.062.
54. Okuro R.T., Freire R.C., Zin W.A. et al. Panic disorder respiratory subtype: psychopathology and challenge tests - an update. *Braz. J. Psychiatry*. 2020; 42 (4): 420–430. DOI: 10.1590/1516-4446-2019-0717.
55. Munblit D., Nicholson T., Akrami A. et al. PC-COS project steering committee. A core outcome set for post-COVID-19 condition in adults for use in clinical practice and research: an international Delphi consensus study. *Lancet Respir. Med.* 2022; 10 (7): 715–724. DOI: 10.1016/S2213-2600(22)00169-2.
56. Mo X., Jian W., Su Z. et al. Abnormal pulmonary function in COVID-19 patients at time of hospital discharge. *Eur. Resp. J.* 2020; 55 (6): 2001217. DOI: 10.1183/13993003.01217-2020.
57. Xu J., Xu X., Jiang L. et al. SARS-CoV-2 induces transcriptional signatures in human lung epithelial cells that promote lung fibrosis. *Respir. Res.* 2020; 21 (1): 182. DOI: 10.1186/s12931-020-01445-6.
58. Leshchenko I.V., Glushkova T.V. [Development of fibrosis and impairment of lung function in patients with a new coronavirus disease]. *Pul'monologiya*. 2021; 31 (5): 653–662. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-5-653-662 (in Russian).
59. Madi W., Fehri S.M., Sellami R. et al. Incidence of dyspnea and hyperventilation syndrome after COVID-19. *Eur. Respir. J.* 2022; 60 (Suppl. 66): 1889. DOI: 10.1183/13993003.congress-2022.1889.
60. Taverne J., Salvator H., Leboulch C. et al. High incidence of hyperventilation syndrome after COVID-19. *J. Thorac. Dis.* 2021; 13 (6): 3918–3922. DOI: 10.21037/jtd-20-2753.
61. Dutheil F., Mondillon L., Navel V. PTSD as the second tsunami of the SARS-Cov-2 pandemic. *Psychol. Med.* 2021; 51 (10): 1773–1774. DOI: 10.1017/S0033291720001336.
62. Szczeniński D., Gładka A., Misiak B. et al. The SARS-CoV-2 and mental health: From biological mechanisms to social consequences. *Prog. Neuropsychopharmacol Biol. Psychiatry*. 2021; 104: 110046. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2020.110046.

Поступила: 27.01.23
Принята к печати: 20.04.23

References

1. Smulevich A.B., ed. [Lectures on psychosomatics]. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2014. Available at: <http://psychiatry.ru/siteconst/userfiles/file/doc/518/%D0%9B%D0%B5%D0%BA%D1%86%D0%B8%D0%B8%D0%BF%D0%BE%D0%81%D0%BE%D0%BC%D0%B0%D1%82%D0%B8%D0%BA%D0%B5,%20%D0%A1%D0%BC%D1%83%D0%BB%D0%B5%D0%B2%D0%B8%D1%87%D0%90%D0%91.pdf> (in Russian).
2. Dovzhenko T.V., Bobrov A.E., Krasnov V.N. et al. [Psychiatric care in primary health care: availability and need]. *Sotsial'naya i klinicheskaya psikihiatriya*. 2016; 26 (1): 50–58. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/psihiatricheskaya-pomosch-v-pervichnom-zvne-zdravoohraneniya-obespechennost-i-potrebnost>

24. Allado E., Poussel M., Hamroun A. et al. Is there a Relationship between hyperventilation syndrome and history of acute SARS-CoV-2 infection? A cross-sectional study. *Healthcare (Basel)*. 2022; 10 (11): 2154. DOI: 10.3390/healthcare10112154.
25. Mazza M.G., De Lorenzo R., Conte C. et al. Anxiety and depression in COVID-19 survivors: Role of inflammatory and clinical predictors. *Brain Behav. Immun.* 2020; 89: 594–600. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.07.037.
26. Glotov S.I., Bhar F.M., Ponomareva I.B. et al. [Difficulties in differential diagnosis of vocal cord dysfunction and asthma]. *Pul'monologiya*. 2022; 32 (4): 599–607. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-4-599-607 (in Russian).
27. Brodskaya O.N. [Vocal cord dysfunction: concepts of pathogenesis and differential diagnosis with bronchial asthma]. *Astma i allergiya*. 2015; (2): 32–35. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/diagnostika-golosovyh-svyazok-kontseptsii-patogeneza-i-differentsialnyy-diagnoz-s-bronhialnoy-astmy> (in Russian).
28. Hseu A., Sandler M., Ericson D. et al. Paradoxical vocal fold motion in children presenting with exercise induced dyspnea. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 2016; 90: 165–169. DOI: 10.1016/j.ijporl.2016.09.007.
29. Benninger C., Parsons J.P., Mastronarde J.G. Vocal cord dysfunction and asthma. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2011; 17 (1): 45–49. DOI: 10.1097/MCP.0b013e32834130ee.
30. Kenn K., Balkissoon R. Vocal cord dysfunction: what do we know? *Eur. Respir. J.* 2011; 37 (1): 194–200. DOI: 10.1183/09031936.00192809.
31. Low K., Lau K.K., Holmes P. et al. Abnormal vocal cord function in difficult-to-treat asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 184 (1): 50–56. DOI: 10.1164/rccm.2010101604OC.
32. Weinberger M., Lockshin B. When is cough functional, and how should it be treated? *Breathe (Sheff.)*. 2017; 13 (1): 22–30. DOI: 10.1183/20734735.015216.
33. Orlova, N.V. [Chronic cough: differential diagnosis and treatment]. *Meditsinskiy sovet*. 2020; (17): 124–131. DOI: 10.21518/2079-701X-2020-17-124-131 (in Russian).
34. Lai K., Peng W., Zhan W. et al. Clinical characteristics in adult patients with somatic cough syndrome. *Ther. Adv. Respir. Dis.* 2022; 16: 17534666221092993. DOI: 10.1177/17534666221092993.
35. Oregul A.C., Ertaş E., Ustabas Kahraman F. et al. Psychiatric comorbidity in children with psychogenic and functional breathing disorders. *Pediatr. Pulmonol.* 2020; 55 (2): 462–467. DOI: 10.1002/ppul.24565.
36. Udaltsova E.V., Melnikova I.M., Mizernitskiy Yu.L., Grigorieva E.A. [Clinical aspects of protracted and chronic tussis of the psychogenic genesis in children]. *Ural'skiy meditsinskiy zhurnal*. 2017; 5 (149): 40–44. Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=29381367> (in Russian).
37. Sokolova L.P., Fedin A.I., Chernyaev S.A., Borisova Yu. V. [Autonomic disorders in COVID-19: the use of psychotropic therapy to prevent post-COVID psychosomatic complications]. *Lechebnoe delo*. 2021 (3): 107–112. DOI: 10.24412/2071-5315-2021-12365 (in Russian).
38. Neznanov N.G., Samushiya M.A., Mazo G.E. et al. [Algorithms for the diagnosis and treatment of mental disorders recorded during the COVID-19 pandemic: a study guide]. Moscow; 2021. Available at: <https://docacademy.ru/wp-content/uploads/2021/11/algoritmy-diagnostiki-psichicheskikh-rasstrojstv-pri-covid-19.pdf> (in Russian).
39. Bhattacharyya R., Gozi A., Sen A. Management of psychiatric disorders in patients with respiratory diseases. *Indian J. Psychiatry*. 2022; 64 (Suppl. 2): S366–378. DOI: 10.4103/indianjpsychiatry.indianjpsychiatry_25_22.
40. Almis B.H. An interesting model for functional neurological disorders: integrative approach to psychogenic dysphonia. *Psikiyatride Guncel Yaklasimlar*. 2022; 14 (3): 353–357. DOI: 10.18863/pgy.1018579.

Received: January 27, 2023

Accepted for publication: April 20, 2023

Информация об авторах / Authors Information

Овчаренко Светлана Ивановна — д. м. н., профессор, 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 (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8264-6635>)

Svetlana I. Ovcharenko, Doctor of Medicine, Professor, Professor, Department of Faculty Therapy No.1, N.V.Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: (499) 248-56-67; e-mail: svetfkt@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8264-6635>)

Трошина Дарья Викторовна — к. м. н., специалист по научно-методической работе 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) 245-22-05; e-mail: troshina_d_v@staff.sechenov.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5046-6699>)

Daria V. Troshina, Candidate of Medicine, Specialist for Scientific Activity, N.V.Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: (499) 245-22-05; e-mail: troshina_d_v@staff.sechenov.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5046-6699>)

Соколова Пасковья Сергеевна — студентка IV курса Клинического института детского здоровья имени Н.Ф.Филатова Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (499) 248-42-00; e-mail: sokolova_p_s@mail.sechenov.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7428-1464>)

Praskovya S. Sokolova, 4th year student, N.F.Filatov Children's Health Clinical Institute, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: (499) 248-42-00; e-mail: sokolova_p_s@mail.sechenov.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7428-1464>)

Волель Беатриса Альбертовна — д. м. н., профессор, директор 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); старший научный сотрудник Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр психического здоровья»; тел.: (499) 245-27-79; e-mail: volel_b_a@staff.sechenov.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1667-5355>)

Beatrice A. Volel, Doctor of Medicine, Professor, Head of N.V.Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); Senior Researcher, Federal State Budgetary Scientific Institution "Mental Health Center"; tel.: (499) 245-27-79; e-mail: volel_b_a@staff.sechenov.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1667-5355>)

Участие авторов

Овчаренко С.И. — концепция обзора, написание и редактирование текста
Трошина Д.В. — сбор и анализ материала, написание текста
Соколова П.С. — сбор и анализ материала
Волель Б.А. — концепция обзора, написание и редактирование текста
 Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации, несут ответственность за целостность всех частей статьи.

Authors Contribution

Ovcharenko S.I. — developed the concept of this review, wrote, and edited the text
Troshina D.V. — collected and analyzed the material, wrote the text
Sokolova P.S. — collected and analyzed the material
Volel B.A. — developed the concept of this review, wrote, and edited the text
 All authors made a significant contribution to the search, and analysis, and preparation of the text, read and approved the final version before publication, and accepted responsibility for integrity of all parts of the article.

Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом: этиопатогенез, классификация и клинические фенотипы

Э.Х.Анаев ✉, А.С.Белевский, Н.П.Княжеская

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

Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (ЭГПА) — редкое системное заболевание, которое относится как к гиперэозинофильным состояниям, так и к васкулитам, ассоциированным с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА), и характеризуемое гранулематозным воспалением. Патогенез ЭГПА остается неясным. Вероятно, это заболевание является Th2-опосредованным, а эозинофилия крови и тканей — его главный диагностический критерий. Отличительные признаки и основные эффекты повреждения органов в случае ЭГПА — это некротизирующий васкулит мелких и средних сосудов, ассоциированный с бронхиальной астмой, и эозинофильная пролиферация. Повреждение эндотелия и воспаление сосудов при ЭГПА вызвано АНЦА путем активации циркулирующих нейтрофилов. В соответствии с обнаружением АНЦА описаны 2 клинических фенотипа заболевания: АНЦА-негативный с проявлениями гиперэозинофилии (например, легочные инфильтраты и кардиомиопатия) и АНЦА-позитивный с клинической картиной васкулита (например, гломерулонефрит, пурпура и множественный мононеврит), подтвержденные по результатам гистологических и геномных исследований. Однако в клинической практике эти два сосуществующих механизма разделить невозможно. **Целью** работы явилось информирование специалистов о современных представлениях об эозинофильных и АНЦА-опосредованных аспектах патогенеза, классификации и клинических фенотипов ЭГПА и перспективах будущих исследований. **Заключение.** Основу развития ЭГПА составляет эозинофильная дисфункция, при которой у пациентов с генетически детерминированной предрасположенностью к распознаванию антигена АНЦА и выявленных аллелях HLA-DQ (*Human Leukocyte Antigen DQ*) вырабатываются аутоантитела к миелопероксидазе, а позднее развивается aberrантный аутоиммунный процесс. Таким образом, для выявления патогенетических механизмов и молекулярной характеристики клинических фенотипов ЭГПА необходимы дальнейшие комплексные постгеномные исследования. При выявлении молекулярных эндотипов и идентификации новых биомаркеров активности и терапевтических мишеней могут улучшиться диагностика ЭГПА и результаты лечения.

Ключевые слова: эозинофильный гранулематоз с полиангиитом, эозинофилы, гиперэозинофильные синдромы, АНЦА-ассоциированный васкулит, миелопероксидаза, протеиназа-3, клинические фенотипы.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Спонсорская поддержка отсутствовала.

© Анаев Э.Х. и соавт., 2023

Для цитирования: Анаев Э.Х., Белевский А.С., Княжеская Н.П. Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом: этиопатогенез, классификация и клинические фенотипы. *Пульмонология*. 2023; 33 (3): 393–400. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-4101

Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: etiopathogenesis, classification and clinical phenotypes

Eldar Kh. Anaev ✉, Andrey S. Belevskiy, Nadezhda P. Kniajeskaia

Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Ostrovityanova 1, Moscow, 117997, Russia

Abstract

Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA) is a rare systemic disease that can be classified as both a hypereosinophilic condition and an antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis and is characterized by granulomatous inflammation. The pathogenesis of EGPA is not completely understood. It is likely that this disease is Th2-mediated, and blood and tissue eosinophilia serves as the main diagnostic criterion. The hallmarks and main effectors of organ damage in EGPA include asthma-associated necrotizing vasculitis of small-to-medium vessels and eosinophilic proliferation. Endothelial injury and vascular inflammation in EGPA is caused by ANCA via activation of circulating neutrophils. Two clinical phenotypes of the disease have been described based on the detection of ANCA: ANCA-negative with manifestations of hypereosinophilia (for example, pulmonary infiltrates and cardiomyopathy) and ANCA-positive with clinical signs of vasculitis (for example, glomerulonephritis, purpura, and mononeuritis multiplex). Both phenotypes were confirmed by histological and genomic research. However, these two coexisting mechanisms cannot be separated in clinical practice. **The aim** of the article is to present current knowledge of eosinophilic and ANCA-mediated aspects of the pathogenesis, classification and clinical phenotypes of EGPA, and consider prospects for future research. **Conclusion.** The development of EGPA is based on eosinophilic dysfunction. This dysfunction means that patients with a genetically determined predisposition to recognize the ANCA antigen and with HLA-DQ (human leukocyte antigen DQ) alleles produce anti-myeloperoxidase autoantibodies and later develop an aberrant autoimmune process. Further comprehensive post-genomic studies are needed to identify the pathogenetic mechanisms and characterize molecular features of EGPA clinical phenotypes. The elaboration of molecular endotypes will lead to the identification of new activity biomarkers and therapeutic targets that can improve the diagnosis of EGPA and the treatment outcomes.

Key words: eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, eosinophils, hypereosinophilic syndromes, ANCA-associated vasculitis, myeloperoxidase, proteinase-3, clinical phenotypes.

Conflict of interests. No conflict of interest declared by the authors.

Funding. The study was not sponsored.

© Anaev E.Kh. et al., 2023

Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (ЭГПА) представляет собой полисистемное заболевание иммунной системы, характеризующееся некротическим воспалением сосудов мелкого и среднего калибра и наличием циркулирующих аутоантител к цитоплазме нейтрофилов (АНЦА) [1, 2]. Наряду с гранулематозом с полиангиитом (ГПА) и микроскопическим полиангиитом (МПА) он относится к АНЦА-ассоциированным васкулитам (ААВ), но отличается наличием у пациентов тяжелой бронхиальной астмы (БА), эозинофилии периферической крови и риносинусита [1, 3].

Впервые ЭГПА описан в 1951 г. Джейкобом Чаргом и Лорой Стросс (Нью-Йорк, США). Термин «аллергический гранулематоз и ангиит» появился на основании результатов аутопсии пациентов ($n = 13$). У всех пациентов наблюдались тяжелая БА, лихорадка, эозинофилия крови и признаки гранулематозного некротизирующего васкулита [4]. Диагностические критерии заболевания поначалу включали 3 признака: эозинофильная инфильтрация, некротический васкулит мелких и средних сосудов, образование внесосудистой гранулемы. Поскольку у пациентов наблюдался широкий разброс симптомов и не всегда обнаруживались все перечисленные критерии, в 1984 г. предложено определение синдрома Чарга–Стросс, основанное на наличии БА, эозинофилии крови ($> 1\,500$ клеток / мкл) и васкулита с поражением как минимум 2 внегочечных органов [5]. Недостатком этого подхода стала запоздалая диагностика заболевания — из-за ожидания поражения ≥ 2 органов могли быть пропущены ранние признаки болезни с более благоприятным прогнозом.

Американской коллегией ревматологов (*American College of Rheumatology — ACR*) в 1990 г. предложены новые классификационные критерии. Для диагностики заболевания необходимо было наличие у пациента хотя бы 4 из следующих 6 признаков: БА, мигрирующие легочные инфильтраты, поражение околоносовых пазух, моно- или полинейропатия, эозинофилия периферической крови ($> 10\%$), эозинофильные инфильтраты в биоптатах тканей [6]. Специфичность данных диагностических критериев составила 99,7 %, чувствительность — 85 %.

На Международной конференции в Чепел-Хилле (США, штат Северная Каролина) в 1994 г. выработан консенсус, в котором синдром Чарга–Стросс определен как «эозинофильное гранулематозное воспаление, поражающее дыхательные пути, и некротизирующий васкулит сосудов мелкого и среднего калибра, связанный с БА и эозинофилией периферической крови» [6]. Это определение исключало необходимость проведения биопсии и, следовательно, возможность выявлять ранние случаи болезни при БА и эозинофилии крови.

В 2012 г. номенклатура системных васкулитов была пересмотрена, название «синдром Чарга–Стросс» было заменено на термин «ЭГПА» и заболевание стало относиться к ААВ.

Этиология

Точная этиология заболевания неизвестна. В последнее время предпринимаются попытки классифицировать клинические фенотипы ЭГПА по наличию или отсутствию васкулита, что несколько противоречит номенклатуре. Как правило, АНЦА-позитивные пациенты (около 40 %) имеют фенотип васкулита, у них чаще наблюдаются миалгия, мигрирующая полиартралгия, потеря массы тела, множественный мононеврит (МН) и поражение почек в виде серповидного или некротизирующего гломерулонефрита. И наоборот, серонегативные пациенты, как правило, имеют эозинофильный фенотип, у них чаще встречается кардиомиопатия [3].

Однако наличие АНЦА — не абсолютный показатель тяжести васкулита. По данным исследования *V.Cottin et al.* показано, что около 47 % пациентов с ЭГПА имели серонегативный васкулит, 29 % — положительные АНЦА к миелопероксидазе (МПО) без васкулита, и, вероятно, у 41 % всех пациентов наблюдался не васкулит, а эозинофильная инфильтрация тканей [7]. Поэтому авторами предложено выделение подгруппы ЭГПА с признаками васкулита.

Фенотипы васкулита

Характерные отличия:

- подтвержденный биопсией некротизирующий васкулит любого органа;
- подтвержденный биопсией некротизирующий или серповидный гломерулонефрит;
- пальпируемая пурпура;
- альвеолярное кровоизлияние;
- коронарный артериит, вызывающий инфаркт миокарда.

Суррогаты:

- гематурия с цилиндрами ($> 10\%$), дисморфные эритроциты и / или белок в моче;
- лейкоцитокластический капиллярит;
- МН;
- наличие АНЦА.

Остальные пациенты имеют эозинофильный фенотип БА. Важно распознать эту группу на ранней стадии, особенно при наличии миокардита без других признаков васкулита. Чрезмерная зависимость от наличия васкулита для диагностики ЭГПА может привести к пропуску пациентов с эозинофильной БА, для которых эффективна своевременно начатая таргетная терапия.

Роль Th2-клеток

Существуют различные теории, что именно запускает аномальный иммунный ответ Th2-типа при ЭГПА — аллергия, инфекции микробных пептидов, лекарственные препараты. Предположения об аллергии

не подтвердились, несмотря на высокие уровни IgE: по данным исследований показано, что гиперчувствительность к аллергенам имеется лишь в 30 % случаев. Позже была предложена теория суперантигенов, которые активируют олигоклональный рост определенных субпопуляций Т-клеток при ЭГПА [8]. Имеются данные о колонизации дыхательных путей аспергиллами или актиномицетами. Также сообщалось о влиянии на развитие ЭГПА некоторых лекарственных препаратов, включая гидралазин, левамизол, миноциклин, макролиды, сульфаниламиды, пропилтиоурацил и дифенилгидантоин [9–12].

В ходе анализа базы данных Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (*Food and Drug Administration – FDA*) в 1996–2003 гг. появилось предположение о возможной связи между возникновением ЭГПА и применением ингибиторов лейкотриенов (монтелукаст, зафирлукаст): у пациентов с ЭГПА ($n = 181$) подозревались фармакологические триггеры, 90 % этих пациентов получали антагонисты лейкотриеновых рецепторов (АЛР). Хотя согласно некоторым утверждениям, это могла быть манифестация болезни на фоне отмены глюкокортикостероидов (ГКС) при тяжелой БА после начала приема АЛР [13], следует все-таки рассмотреть вопрос об отмене АЛР в связи с их потенциальной ролью в патогенезе ЭГПА у пациентов с эозинофильной БА и мультисистемным поражением.

Патогенетическая роль Т-клеток в aberrантном иммунном ответе при ЭГПА была дополнительно доказана наличием их специфических клональных субпопуляций, а также частыми родственными ал-

лелями HLA (*Human Leukocyte Antigen*): HLA-DRB1 04 и HLA-DRB1 07 [14]. Кроме того, наблюдается повышенное содержание в сыворотке интерлейкина (IL)-10, который опосредует ингибирование Th1-ответа, тем самым усиливая дифференцировку Th2-клеток. Этот феномен особенно характерен для серонегативного фенотипа ЭГПА [15].

Эпидемиология

ЭГПА – самый редкий ААВ: его предполагаемая распространенность во всем мире – 10,7–14,1 случаев на 1 млн взрослого населения. В целом в Европе ежегодная заболеваемость им составляет 5–42 случая на 1 млн взрослых. По имеющимся данным, в Германии фиксируется 7–14 случаев, а в Австралии – 22,3 случая на 1 млн взрослых. При установлении диагноза средний возраст пациентов составляет 40–50 лет, но имеются данные об ЭГПА в разных возрастных группах (4–74 года). Гендерные различия заболеваемости не описаны [16, 17].

В отличие от васкулитов мелких сосудов (пурпура Шенлейна–Геноха, болезнь Кавасаки), ААВ у детей встречаются редко. Положительные АНЦА при ЭГПА имеют около 25 % детей. Независимо от возраста, у пациентов с этим заболеванием значительно повышен уровень эозинофилов и IgE. Однако клинически у детей с ЭГПА наблюдается более высокая частота кардиомиопатий и легочных инфильтратов, чем у взрослых, и редко развивается множественный МН. Более высокая распространенность сердечно-сосудистых заболеваний при ЭГПА увеличивает смертность как в детском возрасте, так и у взрослых [5].

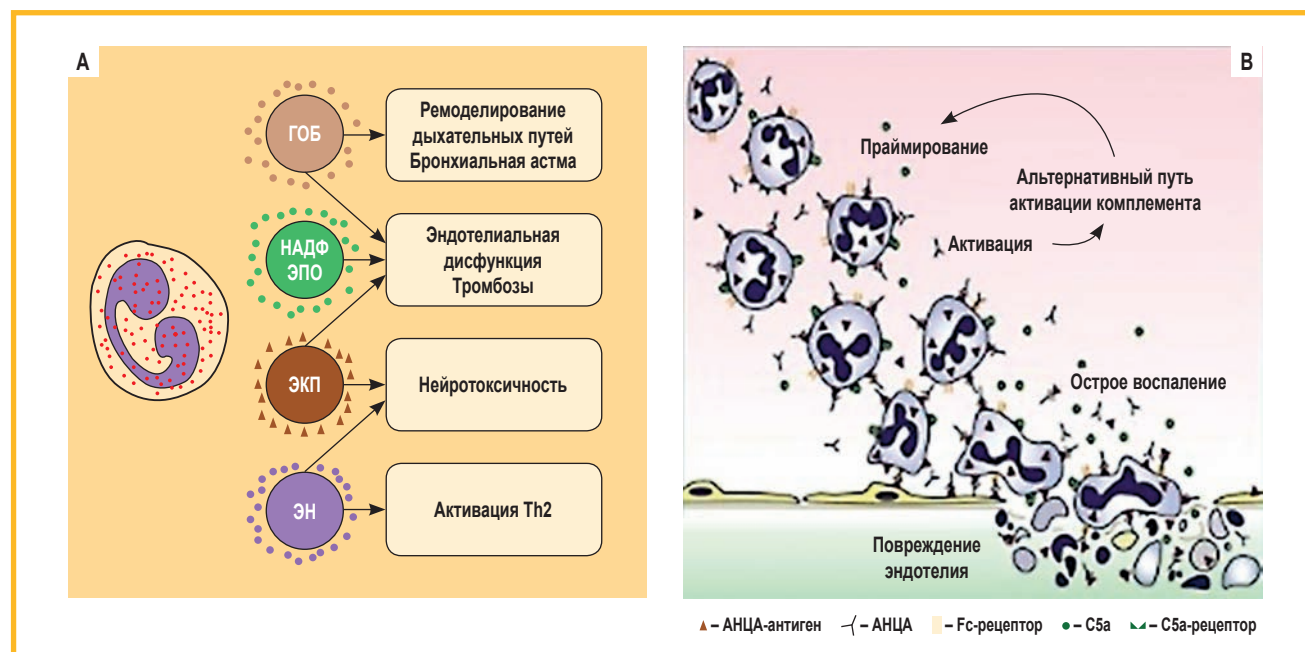


Рис. 1. Механизмы иммунопатогенеза эозинофильного гранулематоза с полиангиитом: А – опосредованные эозинофилами; В – опосредованные аутоантителами к цитоплазме нейтрофилов

Примечание: ГОБ – главный основной белок; НАДФ – никотинамидадениндинуклеотидфосфат; ЭПО – эозинофильная пероксидаза; ЭКБ – эозинофильный катионный белок; ЭН – эозинофильный нейротоксин; АНЦА – антинейтрофильные цитоплазматические антитела.

Figure 1. Mechanisms of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis immunopathogenesis: A, mediated by eosinophils; B, mediated by antineutrophil cytoplasmic antibody

Патофизиология

Иммунопатогенез ЭГПА характеризуется либо повреждением, опосредованным эозинофилами, либо деструкцией эндотелия, вызванной АНЦА (рис. 1) [18].

Патогенез ЭГПА, опосредованный эозинофилами, показан на рис. 1А. Белки эозинофильных гранул — высококатионные соединения, обладающие сильной цитотоксичностью. Главный основной белок (ГОВ) связан с ремоделированием дыхательных путей и БА, фиброгенезом и прокоагулянтной активностью. НАДФН-оксидаза и эозинофильная пероксидаза (ЭПО) продуцируют активные формы кислорода, которые способствуют эндотелиальной дисфункции и тромбозу. Эозинофильный катионный белок (ЭКБ) обладает кардиотоксичностью и прокоагулянтной активностью, вызывает дегенерацию нервных волокон. Эозинофильный нейротоксин (ЭН) обладает выраженным нейротоксическим действием *in vivo*.

Предполагаемая последовательность повреждения эндотелия, опосредованного нейтрофилами, представлена на рис. 1В. Циркулирующие нейтрофилы активируются АНЦА, воспалительными цитокинами и фактором комплемента C5a. Прайминг индуцирует воздействие антигенов АНЦА на поверхность нейтрофилов. Циркулирующие АНЦА связываются с антигенами через фрагмент F(ab)2, происходит активация нейтрофилов посредством взаимодействия с рецептором Fc. Активированные нейтрофилы высвобождают цитотоксические ферменты и факторы, которые активируют альтернативный путь комплемента, продуцируя C5a, который далее усиливает праймирование нейтрофилов. АНЦА-активированные нейтрофилы маргинируют и проникают в стенку сосуда, где подвергаются окислительному взрыву, дегрануляции, нетозу и некрозу, вызывая повреждение эндотелия.

Эозинофилы

Начальный Th2-опосредованный иммунный ответ провоцирует скопление эозинофилов по краю воспаления. Привлечение и активация эозинофилов являются следствием повышенного синтеза, усиленной экстравазации и длительного выживания в тканях-мишенях. IL-3 и IL-5, продуцируемые Th2-лимфоцитами, являются ключевыми регуляторами созревания и миграции эозинофилов, а также их выживания в крови. Содержание IL-5 в сыворотке тесно коррелирует с активностью болезни и снижается после начала иммуносупрессивной терапии [19].

При активации Th2-цитокинов эпителиальные и эндотелиальные клетки секретируют специфичные для эозинофилов хемокины, такие как эотаксин-3 (CCL26), CCL17 и CCL22, которые действуют на CCR4-рецепторы, облегчая привлечение эозинофилов и эффекторных Th2-клеток к органам-мишеням и тем самым усиливая иммунный ответ [20]. В ряде исследований выявлен повышенный уровень эотаксина-3 в сыворотке и поэтому предложе-

но использовать его в качестве маркера активности ЭГПА [21].

Гистологические данные при ЭГПА характеризуются наличием эозинофильных инфильтратов в стенках мелких и средних кровеносных сосудов и внесосудистых тканевых пространствах. При ЭГПА с остро возникшими легочными проявлениями жидкость бронхоальвеолярного лаважа богата эозинофилами, как при острой или хронической идиопатической эозинофильной пневмонии. Также наблюдаются внесосудистые эозинофильные гранулемы, особенно в желудочно-кишечном тракте [22].

Эозинофилы выделяют катионные белки (ЭКП, ЭПО, ГОВ и ЭН), непосредственно участвующие в повреждении тканей, и цитокины, такие как IL-1, IL-3, IL-5, трансформирующий фактор роста бета и фактор роста эндотелия сосудов. IL-5, в свою очередь, играет главную роль в созревании, дифференцировке и выживании эозинофилов [23]. Но это не единственный медиатор эозинофильной инфильтрации тканей, о чем свидетельствует наличие в тканях ГОВ, вызывающего резкое снижение уровня IL-5, несмотря на лечение меполизумабом. IL-4 и IL-13 также являются потенциальными цитокинами иммунного ответа Th2-профиля и могут играть важную роль в инфильтрации тканей и дегрануляции эозинофилов [24]. Эозинофилы периферической крови при ЭГПА экспрессируют поверхностные маркеры активации, такие как CD69 и CD25, наряду с одновременным повышением IL-5 и ЭКП в сыворотке [25].

АНЦА

Примерно у 40 % пациентов с ЭГПА наблюдается повышенный уровень перинуклеарных антител (p-ANCA). Уровень цитоплазматических антител со специфичностью к нейтрофильной протеиназе-3 (c-ANCA) также может быть повышен, хотя и гораздо реже. В зависимости от этого ЭГПА подразделяется на 2 подтипа — АНЦА-позитивный и АНЦА-негативный. Клинический фенотип при этом характеризуется повреждением, опосредованным эозинофилами или АНЦА, или комбинации обоих механизмов (рис. 2) [18]. Наличие АНЦА коррелирует с повышенной частотой быстропрогрессирующего малоиммунного гломерулонефрита, множественного МН и подтвержденного биопсией васкулита. Поражение легких является результатом преимущественно эозинофильного поражения и васкулита различных органов. У больных этой группы также чаще встречаются альвеолярные кровоизлияния.

Гипотеза двух субпопуляций в клиническом фенотипировании ЭГПА была подтверждена независимыми исследованиями. Так, при инфузии МПО АНЦА диким мышам с «выключенным» геном *Rag2* наблюдалось развитие тяжелого некротического и серповидного гломерулонефрита [26]. Выявлена повышенная частота гена *HLA-DRB4* у АНЦА-позитивных пациентов с ЭГПА. Получены доказательства роли Th17-лимфоцитов в возникновении и поддержании васкулита, особенно дисбаланса между Th17 и Treg-



Рис. 2. Преобладание поражения различных органов и систем при серонегативном и серопозитивном эозинофильном гранулематозе с полиангиитом

Примечание: АНЦА — антинейтрофильные цитоплазматические антитела; ЭГПА — эозинофильный гранулематоз с полиангиитом.

Figure 2. The predominance of damage to various organs and systems in seronegative and seropositive eosinophilic granulomatosis with polyangiitis

клетками [27]. Однако повреждение эндотелия при ААВ опосредовано нейтрофилами с образованием активных форм кислорода и протеолитических ферментов из гранул цитоплазмы [28].

История болезни и физикальные данные

Клинические проявления ЭГПА — следствие эозинофильной инфильтрации тканей или васкулита мелких и средних сосудов. Течение болезни характеризуется тремя фазами, которые не обязательно имеют четкое проявление и в ряде случаев даже могут пересекаться.

В первой, продромальной фазе обычно наблюдаются недомогание, лихорадка, мигрирующие артралгии и потеря массы тела, а также тяжелая БА, которая не контролируется базисной терапией. Распространенная миалгия и полиартралгия зарегистрированы у 37–57 % пациентов с ЭГПА, особенно в начале заболевания. Со стороны верхних дыхательных путей часто встречаются проявления хронического риносинусита (47–93 %) и полипоза носа (62–77 %). Однако наблюдаемые при ГПА гранулемы носа, эрозии, корки и носовые кровотечения отсутствуют при ЭГПА.

Вторая фаза характеризуется эозинофильными инфильтратами в органах-мишенях наряду с эозинофилией периферической крови. Обычно выявляются небольшие инфильтраты в периферических отделах легких, эозинофильный гастроэнтерит и серозный выпот.

Васкулит характеризует III фазу, и его развитие может занять от 3 до 9 лет с момента начала БА. Отличительная черта этой фазы — неврологические симптомы.

Респираторные проявления

Несмотря на разнообразие клинических проявлений заболевания, БА в продромальной фазе ЭГПА встречается в 96–100 % случаев и обычно манифестирует в возрасте 35–50 лет. У пациентов с ЭГПА, как правило, развивается БА с эозинофильным фенотипом, в большинстве случаев она сопровождается риносинуситом и полипозом носа. Хронический ринит является наиболее частым внелегочным проявлением, встречающимся примерно у 75 % больных ЭГПА.

БА в таких случаях имеет прогрессирующее течение и часто стероидозависимая. До 75 % пациентов нуждаются в терапии системными ГКС для достижения контроля над БА до постановки диагноза ЭГПА. Были предположения о том, что некоторые препараты для лечения БА, такие как АЛР, провоцируют начало ЭГПА. В настоящее время считается, что эти препараты позволяют снизить дозу ГКС у стероидозависимых пациентов, но при этом могут появляться симптомы васкулита. Даже при достижении медикаментозного контроля над другими системными проявлениями ЭГПА БА, как правило, остается неконтролируемой, что негативно сказывается на качестве жизни пациентов.

Помимо аллергических проявлений со стороны верхних дыхательных путей и эозинофильной БА, бронхолегочные симптомы могут быть связаны с эозинофильной инфильтрацией легочной ткани и васкулитом. В первых 2 клинических фазах болезни обычно наблюдаются транзиторные легочные инфильтраты и эозинофилия, тогда как в III фазе чаще встречаются некротизирующий васкулит и гранулема. Альвеолярное кровоизлияние преимущественно наблюдается у серопозитивных пациентов с ЭГПА, хотя и намного реже, чем у больных ГПА.

Сердечно-сосудистые заболевания

Поражение сердца чаще встречается при АНЦА-негативном фенотипе ЭГПА и выявляется в среднем у 62 % пациентов, хотя кардиальные симптомы наблюдаются в 26 % случаев. Оно вызвано как медиаторами, высвобождаемыми из активированных эозинофилов, так и васкулитом коронарных артерий и поражением миокарда. Миокардит, в свою очередь, приводит к поствоспалительному кардиосклерозу и рестриктивной кардиомиопатии с развитием застойной сердечной недостаточности. Спектр клинических проявлений варьируется от ишемической болезни сердца, первичных аритмий, кардиомиопатии, острого констриктивного перикардита и миокардита до эозинофильного перикардального выпота. Использование эхокардиографии и магнитно-резонансной томографии позволяет своевременно выявить патологию сердца, в т. ч. необратимый хронический

фиброз и кардиомиопатию, даже вне активной фазы заболевания. При отсутствии лечения сердечные проявления при ЭГПА связаны с плохим прогнозом и высокой смертностью [29].

Поражение желудочно-кишечного тракта

Наиболее часто при ЭГПА встречаются эозинофильный гастроэнтерит и мезентериальный васкулит. Они приводят к неспецифическим симптомам (боль в животе, тошнота, рвота и диарея), вплоть до тяжелых осложнений, таких как кровотечение или кишечная непроходимость, вызванная подслизистыми узловатыми образованиями. Васкулит мезентериальных сосудов приводит к ишемии кишечника, образованию язв в слизистой оболочке и даже ее перфорации, что требует проведения диагностической лапаротомии. Поражение серозных оболочек может вызывать эозинофильный асцит и перитонит. Редкие проявления включают некротический некалькулезный холедистит, панкреатит и эозинофильное заболевание печени [30].

Патология почек

Поражение почек встречается у 25 % пациентов с ЭГПА, но возникает реже, чем при ГПА [31]. Наиболее частым его проявлением является некротизирующий серповидный гломерулонефрит, хотя могут наблюдаться очаговое склерозирующее заболевание, IgA-нефропатия или эозинофильный интерстициальный нефрит. Симптомом поражения почек также служит артериальная гипертензия, которая наблюдается у 10–30 % пациентов с ЭГПА [22]. В целом морфологическая картина не патогномонична и зачастую не позволяет отличить ЭГПА от других васкулитов, если он не сочетается с эозинофильной БА, эозинофилией или другими системными проявлениями.

Поражение нервной системы

Патология нервной системы относится к наиболее частым проявлениям и наблюдается примерно у 40 % больных ЭГПА. Васкулит центральной нервной системы (ЦНС), вызывающий церебральные инфаркты или кровоизлияния, составляет 10–39 % неврологических нарушений при ЭГПА [32]. В результате множественного МН или смешанной сенсомоторной периферической нейропатии могут возникать парезы (повисание) стопы или запястья. Наиболее часто в поражение вовлекаются общий малоберцовый и внутренний подколенный нервы, а также лучевые и локтевые нервы [28]. Периферическая нейропатия наблюдается в 75–80 % случаев. Параличи черепно-мозговых нервов встречаются редко, но описаны поражение зрительного, глазодвигательного, отводящего и преддверно-улиткового черепных нервов: в частности, ишемический неврит зрительного нерва — наиболее распространенное поражение краиниальной нейропатии. Предполагается также, что

вегетативные нейропатии являются основной причиной сердечной аритмии у пациентов с ЭГПА [33].

Неврологические симптомы не влияют на выживаемость пациентов, но значительно ухудшают физическую активность и качество жизни. Большинство из них, за исключением васкулита ЦНС, хорошо купируются стандартной терапией. При хронической резидуальной периферической нейропатии у пациентов с ЭГПА эффективно применение внутривенного иммуноглобулина [34].

Другие органы

Дерматологические проявления наблюдаются у большей части больных ЭГПА. Нетромбоцитопеническая пальпируемая пурпура — наиболее частое кожное проявление. Также на коже обнаруживаются внесудистые гранулемы и изменения, характерные для лейкоцитокластического васкулита. Наблюдаются узелки на коже головы, уртикарная сыпь, инфаркты кожи и ретикулярные ливедо.

Среди менее распространенных поражений других органов встречаются окклюзия центральной артерии сетчатки и вен, тромбоэмболия, поражение слюнных желез или васкулит молочной железы [35].

Заключение

ЭГПА представляет собой мультисистемное заболевание с двоякими патофизиологическими механизмами, основанными на эозинофильном или АНЦА-ассоциированном повреждении мелких и средних сосудов. Трудноконтролируемая, несмотря на традиционную терапию, эозинофильная БА в течение нескольких месяцев, риносинусит, кардиомиопатия, патология почек или ЖКТ позволяют заподозрить наличие у пациента ЭГПА. В клинической практике обычно не происходит четкого разделения этого заболевания на фенотипы (АНЦА-негативный и АНЦА-позитивный), т. к. в обеих подгруппах имеются общие клинические, патологические и генетические особенности. Например, признаки, типичные для васкулита, такие как гломерулонефрит или полинейропатия, могут наблюдаться и при АНЦА-негативном, и при АНЦА-позитивном фенотипе ЭГПА. Или у одних пациентов преобладают тяжелые астматические проявления, а у других в анамнезе имеется аллергия, независимо от АНЦА-статуса.

Можно предположить, что в основе развития ЭГПА лежит эозинофильная дисфункция, при которой у пациентов с генетически детерминированной предрасположенностью к распознаванию антигена АНЦА и имеющих HLA-DQ-аллели, вырабатываются аутоантитела к МПО, а позднее развивается aberrантный аутоиммунный процесс. Кроме того, не следует переоценивать клиническое значение наличия АНЦА. Необходимы дальнейшие комплексные постгеномные исследования (эпигеномика, транскриптомика, протеомика и метаболомика) для выявления патогенетических механизмов и молекулярной характеристики клинических фенотипов ЭГПА. Выявление молеку-

лярных эндотипов позволит идентифицировать новые биомаркеры активности болезни и терапевтические мишени, которые могут улучшить диагностику и результаты лечения пациентов с ЭГПА.

Литература / References

- Furuta S., Iwamoto T., Nakajima H. Update on eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Allergol. Int.* 2019; 68 (4): 430–436. DOI: 10.1016/j.alit.2019.06.004.
- Vaglio A., Buzio C., Zwerina J. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): state of the art. *Allergy.* 2013; 68 (3): 261–273. DOI: 10.1111/all.12088.
- Nguyen Y., Guillemin L. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss). *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2018; 39 (4): 471–481. DOI: 10.1055/s-0038-1669454.
- Churg J., Strauss L. Allergic granulomatosis, allergic angiitis, and periarteritis nodosa. *Am. J. Pathol.* 1951; 27 (2): 277–301. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1937314/>
- Lanham J.G., Elkon K.B., Pusey C.D., Hughes G.R. Systemic vasculitis with asthma and eosinophilia: a clinical approach to the Churg-Strauss syndrome. *Medicine (Baltimore).* 1984; 63 (2): 65–81. DOI: 10.1097/00005792-198403000-00001.
- Jennette J.C., Falk R.J., Andrasik K. et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum.* 1994; 37 (2): 187–192. DOI: 10.1002/art.1780370206.
- Cottin V., Bel E., Bottero P. et al. Revisiting the systemic vasculitis in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): a study of 157 patients by the Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies Orphelines Pulmonaires and the European Respiratory Society Taskforce on eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss). *Autoimmun. Rev.* 2017; 16 (1): 1–9. DOI: 10.1016/j.autrev.2016.09.018.
- Rolla G., Guida G., Heffler E. Churg-Strauss syndrome: still a clinical challenge. *Expert Rev. Clin. Immunol.* 2007; 3 (6): 833–837. DOI: 10.1586/1744666X.3.6.833.
- Pendergraft W.F.3rd, Niles J.L. Trojan horses: drug culprits associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibody (ANCA) vasculitis. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2014; 26 (1): 42–49. DOI: 10.1097/BOR.000000000000014.
- Wechsler M.E., Wong D.A., Miller M.K., Lawrence-Miyasaki L. Churg-Strauss syndrome in patients treated with omalizumab. *Chest.* 2009; 136 (2): 507–518. DOI: 10.1378/chest.08-2990.
- Hubner C., Dietz A., Stremmel W. et al. Macrolide-induced Churg-Strauss syndrome in a patient with atopy. *Lancet.* 1997; 350 (9077): 563. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)63139-x.
- Wallace Z.S., Stone J.H. Personalized medicine in ANCA-associated vasculitis ANCA specificity as the guide? *Front Immunol.* 2019; 10: 2855. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02855.
- Bibby S., Healy B., Steele R. et al. Association between leukotriene receptor antagonist therapy and Churg-Strauss syndrome: an analysis of the FDA AERS database. *Thorax.* 2010; 65 (2): 132–138. DOI: 10.1136/thx.2009.120972.
- Vaglio A., Martorana D., Maggiore U. et al. HLA-DRB₄ as a genetic risk factor for Churg-Strauss syndrome. *Arthritis Rheum.* 2007; 56 (9): 3159–3166. DOI: 10.1002/art.22834.
- Schönermarck U., Csernok E., Trabandt A. et al. Circulating cytokines and soluble CD₂₃, CD₂₆ and CD₃₀ in ANCA-associated vasculitides. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2000; 18 (4): 457–463. Available at: <https://www.clinexprheumatol.org/abstract.asp?a=1642>
- Harrold L.R., Andrade S.E., Go A.S. et al. Incidence of Churg-Strauss syndrome in asthma drug users: a population-based perspective. *J. Rheumatol.* 2005; 32 (6): 1076–1080. Available at: <https://www.jrheum.org/content/32/6/1076>
- Hellmich B., Holle J., Moosig F. [Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: update on classification and management]. *Z. Rheumatol.* 2022; 81 (4): 286–299. DOI: 10.1007/s00393-021-01153-6 (in German).
- Acharya K.R., Ackerman S.J. Eosinophil granule proteins: form and function. *J. Biol. Chem.* 2014; 289 (25): 17406–17415. DOI: 10.1074/jbc.R113.546218.
- Thiel J., Troilo A., Salzer U. et al. Rituximab as induction therapy in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis refractory to conventional immunosuppressive treatment: a 36-month follow-up analysis. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2017; 5 (6): 1556–1563. DOI: 10.1016/j.jaip.2017.07.027.
- Dallos T., Heiland G.R., Strehl J. et al. CCL₁₇/thymus and activation-related chemokine in Churg-Strauss syndrome. *Arthritis Rheum.* 2010; 62 (11): 3496–3503. DOI: 10.1002/art.27678.
- Zwerina J., Bach C., Martorana D. et al. Eotaxin-3 in Churg-Strauss syndrome: a clinical and immunogenetic study. *Rheumatology (Oxford).* 2011; 50 (10): 1823–1827. DOI: 10.1093/rheumatology/keq445.
- Guillemin L., Cohen P., Gayraud M. et al. Churg-Strauss syndrome. Clinical study and long-term follow-up of 96 patients. *Medicine (Baltimore).* 1999; 78 (1): 26–37. DOI: 10.1097/00005792-199901000-00003.
- Анаев Э.Х., Чучалин А.Г. Легочные эозинофилии: диагностика, подходы к терапии. *Пульмонология.* 2012; (4): 106–115. DOI: 10.18093/0869-0189-2012-0-4-106-115. / Анаев Е.Х., Чучалин А.Г. [Pulmonary eosinophilias, diagnosis and therapy approach]. *Пульмонология.* 2012; (4): 106–115. DOI: 10.18093/0869-0189-2012-0-4-106-115 (in Russian).
- Kiene M., Csernok E., Müller A. et al. Elevated interleukin-4 and interleukin-13 production by T cell lines from patients with Churg-Strauss syndrome. *Arthritis Rheum.* 2001; 44 (2): 469–473. DOI: 10.1002/1529-0131(200102)44:2<469::AID-ANR66>3.0.CO;2-0.
- Tsukadaira A., Okubo Y., Kitano K. et al. Eosinophil active cytokines and surface analysis of eosinophils in Churg-Strauss syndrome. *Allergy Asthma Proc.* 1999; 20 (1): 39–44. DOI: 10.2500/108854199778681486.
- Hsieh S.C., Yu H.S., Cheng S.H. et al. Anti-myeloperoxidase antibodies enhance phagocytosis, IL-8 production, and glucose uptake of polymorphonuclear neutrophils rather than anti-proteinase 3 antibodies leading to activation-induced cell death of the neutrophils. *Clin. Rheumatol.* 2007; 26 (2): 216–224. DOI: 10.1007/s10067-006-0285-3.
- Nogueira E., Hamour S., Sawant D. et al. Serum IL-17 and IL-23 levels and autoantigen-specific Th₁₇ cells are elevated in patients with ANCA-associated vasculitis. *Nephrol Dial Transplant.* 2010; 25 (7): 2209–2217. DOI: 10.1093/ndt/gfp783.
- Ewert B.H., Jennette J.C., Falk R.J. Anti-myeloperoxidase antibodies stimulate neutrophils to damage human endothelial cells. *Kidney Int.* 1992; 41 (2): 375–383. DOI: 10.1038/ki.1992.52.
- Knockaert D.C. Cardiac involvement in systemic inflammatory diseases. *Eur. Heart J.* 2007; 28 (15): 1797–1804. DOI: 10.1093/eurheartj/ehm193.
- Boggi U., Mosca M., Giulianotti P.C. et al. Surviving catastrophic gastrointestinal involvement due to Churg-Strauss syndrome: report of a case. *Hepatogastroenterology.* 1997; 44 (16): 1169–1171.
- Pagnoux C., Guillemin L. Churg-Strauss syndrome: evidence for disease subtypes? *Curr. Opin. Rheumatol.* 2010; 22 (1): 21–28. DOI: 10.1097/BOR.0b013e328333390b.
- Zhang W., Zhou G., Shi Q. et al. Clinical analysis of nervous system involvement in ANCA-associated systemic vasculitides. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2009; 27 (1, Suppl. 52): S65–69. Available at: <https://www.clinexprheumatol.org/abstract.asp?a=162>
- Oiwa H., Mokuda S., Matsubara T. et al. Neurological complications in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA): the roles of history and physical examinations in the diagnosis of EGPA. *Intern. Med.* 2017; 56 (22): 3003–3008. DOI: 10.2169/internalmedicine.8457-16.
- Koike H., Akiyama K., Saito T. et al. Intravenous immunoglobulin for chronic residual peripheral neuropathy in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss syndrome): a multicenter, double-blind trial. *J. Neurol.* 2015; 262 (3): 752–759. DOI: 10.1007/s00415-014-7618-y.
- Nishiyama H., Tajiri T., Yamabe T. et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis presenting with central retinal artery occlusion during treatment with anti-interleukin-5 receptor monoclonal antibody. *Intern. Med.* 2021; 60 (22): 3631–3634. DOI: 10.2169/internalmedicine.7027-21.

Поступила: 06.06.22

Принята к печати: 04.10.22

Received: June 06, 2022

Accepted for publication: October 04, 2022

Информация об авторах / Authors Information

Анаев Эльдар Хусеевич — д. м. н., профессор кафедры пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 780-08-43; e-mail: el_anaev@hotmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3672-9242>)

Eldar Kh. Anaev, Doctor of Medicine, Professor, Department of Pulmonology, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «N.I.Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (499) 780-08-43; e-mail: el_anaev@hotmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3672-9242>)

Белевский Андрей Станиславович — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 965-09-27; e-mail: pulmobas@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6050-724X>)

Andrey S. Belevskiy, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Pulmonology, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «N.I.Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (495) 965-09-27; e-mail: pulmobas@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6050-724X>)

Княжеская Надежда Павловна — к. м. н., доцент кафедры пульмонологии факультета дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 780-08-43; e-mail: kniajeskaia@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1562-6386>)

Nadezhda P. Knyazheskaya, Candidate of Medicine, Associate Professor, Head of the Department of Pulmonology, Faculty of Additional Professional Education, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «N.I.Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (499) 780-08-43; e-mail: kniajeskaia@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1562-6386>)

Участие авторов

Анаев Э.Х. — подготовка статьи и ее доработка

Белевский А.С. — утверждение окончательного варианта текста

Княжеская Н.П. — редактирование текста

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

Authors Contribution

Anaev E.Kh. — preparation of the article and its revision

Belevskiy A.S. — approval of the final version of the text

Knjaeskaia N.P. — text editing

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.

Клиническое значение белка булавовидных клеток CC16 в респираторной медицине

М.М.Шаповалова¹ ✉, С.Н.Авдеев², А.В.Будневский¹, Л.В.Трибунцева¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н.Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 394036, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, 10

² 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

Резюме

Одним из важнейших направлений в современной медицине является поиск молекулярных биомаркеров, открывающих новые возможности в фундаментальных исследованиях патологических процессов и позволяющих с высокой точностью диагностировать болезни человека и реализовывать персонализированный подход к назначению эффективной терапии. Одним из перспективных молекулярных биомаркеров в респираторной медицине в настоящее время является белок булавовидных клеток (*club cell protein 16* – CC16, или секреторный глобулин SCGB1A1). Известно, что булавовидные клетки задействованы в обеспечении легочного гомеостаза и регуляции течения острых и хронических воспалительных процессов в бронхопульмональной системе. Функция иммуномодулирования и регуляции воспаления булавовидных клеток обеспечивается посредством секретируемого ими CC16, обладающего выраженными противовоспалительными, антиаллергическими и противоопухолевыми свойствами. **Цель работы** – собрать и проанализировать данные отечественных и зарубежных исследований последних лет, посвященных изучению роли булавовидных клеток и CC16 в физиологических и патологических процессах в дыхательных путях. **Заключение.** Основываясь на изложенных в обзоре данных отечественных и зарубежных исследований, можно заключить, что булавовидные клетки и их секреторный глобулин SCGB1A1 играют немаловажную роль в физиологических и патологических процессах в дыхательных путях. Это дает возможность не только использовать протеин булавовидных клеток в качестве молекулярного биомаркера для диагностики и мониторинга течения некоторых заболеваний бронхолегочной системы, индивидуальной оценки эффективности терапии у каждого пациента, но и рассматривать его как основу для разработки новых терапевтических направлений в респираторной медицине.

Ключевые слова: биомаркер, булавовидные клетки, белок булавовидных клеток.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Финансирование отсутствовало.

© Шаповалова М.М. и соавт., 2023

Для цитирования: Шаповалова М.М., Авдеев С.Н., Будневский А.В., Трибунцева Л.В. Клиническое значение белка булавовидных клеток CC16 в респираторной медицине. *Пульмонология*. 2023; 33 (3): 401–407. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-2786

Clinical significance of club cell protein CC16 in respiratory medicine

Marina M. Shapovalova¹ ✉, Sergey N. Avdeev², Andrey V. Budnevsky¹, Ludmila V. Tribuntceva¹

¹ State Budgetary Institution of Higher Professional Education “Voronezh State Medical University named after N.N.Burdenko”, Ministry of Public Health of the Russian Federation: Studencheskaya 10, Voronezh, 394622, Russia

² Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University): ul. Trubetskaya 8, build. 2, Moscow, 119991, Russia

Abstract

One of the most important areas of modern medicine is the search for molecular biomarkers that open up new possibilities in fundamental research of pathological processes, allowing to diagnose human diseases with high accuracy and to implement a personalized approach to prescribe effective therapy. Currently, one of the promising molecular biomarkers in respiratory medicine is club cell protein (CC16, or secretory globulin SCGB1A1). Club-shaped cells are known to be involved in pulmonary homeostasis and regulate the progression of acute and chronic inflammatory processes in the bronchopulmonary system. Immunomodulation and regulation of inflammation by club-shaped cells is mediated by secretion of CC16 protein, which has pronounced anti-inflammatory, anti-allergic, and anti-tumor properties. **The aim** of the review is to collect and analyze data from recent domestic and foreign studies on the role of club-shaped cells and their CC16 protein in physiological and pathological processes in the airways. **Conclusion.** Based on the data of domestic and foreign studies presented in the review, it can be concluded that club-shaped cells and their secretory globulin SCGB1A1 play an important role in the physiological and pathological processes in the respiratory tract. Thus, club cell protein may serve as a molecular biomarker for diagnosing and monitoring the progression of certain bronchopulmonary diseases, for individual assessment of the treatment efficacy, and as a basis for the development of new therapies in respiratory medicine.

Key words: biomarker, club cells, club cell protein.

Conflict of interests. No conflict of interest was declared by the authors.

Funding. The publication was not sponsored.

© Shapovalova M.M. et al., 2023

For citation: Shapovalova M.M., Avdeev S.N., Budnevsky A.V., Tribuntceva L.V. Clinical significance of club cell protein CC16 in respiratory medicine. *Pul'monologiya*. 2023; 33 (3): 401–407 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2022-2786

Важнейшей целью ученых в современную эпоху доказательной медицины остается поиск как можно более ранних и специфичных признаков заболеваний человека. С 2001 г. по предложению Национального института здоровья США для обозначения таких признаков широко применяется понятие «биомаркер». Биомаркер (БМ) — это объективно измеряемый параметр, качественная или количественная характеристика которого свидетельствует о наличии или отсутствии определенного биологического состояния или процесса, заболевания, а также о характере ответа на фармакологическое воздействие [1]. Особое внимание ученых привлекают молекулярные БМ, изучением которых занимается медицинская биохимия при помощи омикс-технологий. Выявление БМ, специфичных для различных патологий, крайне важно в ранней диагностике, особенно заболеваний, инкурабельных на поздних стадиях. Не меньшее значение имеет использование БМ в фундаментальных исследованиях патогенеза болезней человека и для оценки эффективности и безопасности новых фармакологических препаратов [2]. БМ помогают понять причину, фенотип, наличие прогрессирования или регресса заболевания, прогноз в отношении исхода и степень эффективности терапии [3]. Внедрение в повседневную медицинскую практику молекулярных БМ — это путь к персонализированной медицине, цель которой — индивидуальный подход к лечению пациента, основанный на его БМ-профиле. Это позволит достичь максимального результата от эффективных для данного человека препаратов и избежать вредного воздействия потенциально неэффективной терапии [4].

Биомаркеры в респираторной медицине

Молекулярные БМ нашли широкое применение в респираторной медицине: для скрининга некоторых нозологий, стратификации рисков, диагностики и дифференциальной диагностики, мониторинга уровня контроля над течением заболевания и эффективности терапии, а также для идентификации фенотипов при определенных патологиях. Специфика заболеваний дыхательной системы позволяет использовать для поиска молекулярных БМ разнообразные биологические материалы (индуцированная мокрота, кровь, моча, бронхиальные смывы, полученные при бронхоальвеолярном лаваже, материалы трансбронхиальной и браш-биопсии, выдыхаемый воздух).

К настоящему времени в конденсате выдыхаемого воздуха (КВВ) идентифицировано > 100 разнообразных молекул, и некоторые из них уже используются в качестве БМ [1]. Например, для диагностики оксидативного стресса измеряют концентрацию в КВВ перекиси водорода, монокислота, глутатиона. В исследованиях показано, что БМ плазмы, связанные с воспалением, — IL-8 (*interleukin 8*) и ICAM-1 (*intercellular adhesion molecule 1*, молекула клеточной адгезии, отражающая рекрутирование нейтрофилов в легкие) — являются независимыми предикторами неблагоприятного исхода у пациентов с синдромом

острого повреждения легких [5]. При аспергиллезе легких положительный тест на галактоманнан, имеющий чувствительность 79 и 82 %, позволяет поставить диагноз и начать этиотропную терапию за несколько дней до получения результата микологического исследования. Для пневмоцистной пневмонии также определен высокоспецифичный молекулярный БМ β -D-глюкан, обладающий чувствительностью 100 % [1].

Проблема быстрой и точной диагностики особенно значима при воспалительных заболеваниях легких. При лечении пациентов с острой и хронической патологией бронхолегочной системы воспалительного характера постоянно приходится решать вопрос о необходимости этиотропной терапии антибиотиками еще до получения результатов микробиологических исследований, опираясь на клинические признаки и косвенные данные лабораторных и инструментальных методов исследований. Так, при пневмониях в качестве молекулярных БМ в настоящее время используются прокальцитонин и С-реактивный белок, в качестве кандидатных — обсуждаются копейтин, ингибитор активатора плазминогена-1, сурфактантные белки, растворимый триггерный рецептор миелоидных клеток 1-го типа и другие вещества [6, 7]. Универсальный маркер воспалительных заболеваний легких, который обладал бы высокими специфичностью и чувствительностью, обнаруживался бы в легкодоступном для забора биоматериале и давал бы возможность точной ранней диагностики, до сих пор не обнаружен [3]. Но одним из перспективных молекулярных БМ в респираторной медицине в настоящее время является секреторный глобулин SCGB1A1 (*secretoglobulin family 1A member 1*) булавовидных клеток, или белок CC16.

Булавовидные клетки

Булавовидные клетки — это выпуклые клетки с плотными цитоплазматическими гранулами, являющиеся основными секреторными клетками эпителия малых дыхательных путей человека [8]. Эти клетки выделяют белок CC16, также обозначаемый как SCGB1A1, CC10-kDa или утероглобин, относящийся к семейству секреторных глобулинов с противовоспалительными свойствами [9, 10]. Булавовидные клетки не имеют ресничек и не продуцируют слизь, в связи с этим они также известны как нереснитчатые клетки бронхиол. По данным гистологических и гистохимических исследований, в физиологических условиях булавовидные клетки составляют около 9 % всех эпителиальных клеток бронхиол, а при развитии той или иной патологии их количество возрастает до 15–44 % [10]. Булавовидные клетки участвуют в обезвреживании поллютантов и токсических веществ, попадающих в легкие с вдыхаемым воздухом, таких как фуран, ароматические углеводороды, нафталин и его производные, озон, компоненты табачного дыма, кумарины и многие другие. Именно эти клетки в настоящее время рассматриваются учеными как основные кандидаты на роль резидентных стволовых клеток воздухо-

носных путей [11]. Считается, что булавовидные клетки играют ключевую роль в обеспечении легочного гомеостаза и регуляции течения острых и хронических воспалительных процессов в бронхопульмональной системе [12, 13].

Белок булавовидных клеток, его структура и функции

Функция иммуномодулирования и регуляции воспаления булавовидных клеток обеспечивается посредством секретируемого ими белка CC16. Он относится к семейству секреторных глобулинов и обладает выраженными противовоспалительными, а также антиаллергическими и противоопухолевыми свойствами. В большом количестве CC16 обнаруживается в слизистой дыхательного тракта, в гораздо меньшем — в щитовидной и предстательной железах, эпифизе, эндометрии беременной матки. В легких белок булавовидных клеток преобладает над остальными протеинами внеклеточной жидкости [14]. С помощью рентгеноструктурного анализа установлено, что CC16 имеет четвертичную структуру в виде гомодимерного белка с 2 субъединицами по 70 аминокислот, соединенными 2 дисульфидными мостиками. Синтезируется он в виде предшественника, состоящего из 91 аминокислоты, с последующим отщеплением сигнального пептида. В центре глобулы находится большая гидрофобная полость, где происходит взаимодействие белка с некоторыми гидрофобными молекулами, например прогестероном или ретиноидами.

Иммунорегуляторная функция белка булавовидных клеток обеспечивается путем нескольких точек воздействия. CC16 ингибирует циклооксигеназу-2, таким образом, снижая продукцию провоспалительных простагландинов. Также посредством включения рецепторного механизма Slit2-Robo1 он участвует в ограничении миграции эозинофилов, нейтрофилов и моноцитов в очаг воспаления [15]. Белок булавовидных клеток подавляет синтез эйкозаноидов и хемотаксис нейтрофилов через ингибирующее воздействие на секретируемую фосфолипазу A2, а также напрямую связывает простагландины и ионы кальция, что также снижает интенсивность воспалительного процесса.

В исследованиях, посвященных изучению роли секреторного белка булавовидных клеток, показано его активное ингибирующее влияние на процессы туморогенеза: концентрация CC16 в тканях и опухолевый рост обратно пропорциональны. При повышении экспрессии гена этого белка повышается противоопухолевый потенциал ткани, подавляются инвазивные свойства опухолевых клеток [16].

Клиническое значение белка булавовидных клеток

С учетом широкой вовлеченности булавовидных клеток и продуцируемого ими секреторного глобулина во многие физиологические и патологические процессы в бронхолегочной системе, сделано предположение о том, что CC16 может быть хорошим маркером для

оценки состояния органов дыхания в норме и при различных заболеваниях [10].

Исследователями из Франкфуртского университета имени Иоганна Вольфганга Гете сообщается о результатах измерения концентрации белка булавовидных клеток в сыворотке крови у пациентов с множественной травмой. Уровень CC16 быстро возрастал сразу после травмы и являлся надежным предиктором развития у таких пациентов вторичной легочной недостаточности [17].

Японскими учеными была исследована взаимосвязь между уровнем белка булавовидных клеток и функциональным состоянием легких у некурящих пациентов с пневмокониозом ($n = 31$) и обнаружена положительная корреляция между уменьшением концентрации CC16 и снижением жизненной емкости легких. На основании полученных результатов сделан вывод, что сниженный уровень белка булавовидных клеток у больных пневмокониозом может служить маркером прогрессирования фиброза легких [18].

Многоцентровое обсервационное исследование, проведенное в Научно-исследовательском институте общей реаниматологии имени В.А.Неговского, ставило целью оценку диагностической ценности протеина булавовидных клеток в качестве молекулярного БМ при остром респираторном дистресс-синдроме взрослых (ОРДС) и нозокомиальной пневмонии. Достоверных различий концентрации CC16 в плазме крови у больных с ОРДС и здоровых людей не выявлено, при этом сделан вывод о неинформативности данного показателя в качестве индикатора развития ОРДС у взрослых пациентов. У больных с нозокомиальной пневмонией зарегистрированы достоверно более низкие уровни протеина булавовидных клеток в плазме крови по сравнению с пациентами, не страдающими пневмонией. Сообщается также о высокой информативности уровня CC16 в плазме крови в отношении диагностики внутрибольничной пневмонии, вызванной *Pseudomonas aeruginosa* [6].

Феномен бронхиолизации — образования эктопических очагов эпителия малых дыхательных путей в альвеолах при идиопатическом легочном фиброзе (ИЛФ), по мнению исследователей, играет важнейшую роль в быстром прогрессировании фиброза у пациентов с ИЛФ. Группой ученых из США исследовано значение в этом процессе булавовидных клеток и секретируемого ими белка CC16 [19]. Накопленные в предшествующих исследованиях данные о том, что при ИЛФ SCGB1A1 значительно повышается как в сыворотке, так и в бронхиальных смывах, позволили выдвинуть предположение, что булавовидные клетки вовлечены в патогенез этого заболевания [20]. При оценке транскриптома одиночных клеток, полученных от здоровых доноров и пациентов с ИЛФ, были идентифицированы две субпопуляции булавовидных клеток: субпопуляция SCGB3A2 и субпопуляция с высокой экспрессией MUC5B — известным генетическим фактором риска, ассоциированным с ИЛФ [21]. У пациентов с ИЛФ выявлено преобладание субпопуляции SCGB1A1. Кроме того, обнаружено, что булавовидные клетки этой субпопуляции выделяют

ряд хемоаттрактивных цитокинов, включая хемоаттрактанты нейтрофилов CXCL1, 6, 8 и возможный хемоаттрактант Т-лимфоцитов и моноцитов CX3CL1. Полученные данные позволяют предположить, что булавовидные клетки субпопуляции SCGB1A1 способны взаимодействовать с иммунными клетками. Также сделан вывод, что транскриптомный анализ дает возможность обнаружить клеточную и молекулярную гетерогенность булавовидных клеток, что может дать новые знания об их роли в патогенезе ИЛФ [19, 22].

В отличие от ИЛФ, при обструктивной патологии легких обнаруживается снижение содержания CC16 как в плазме крови, так и в бронхиальном секрете, что было показано в нескольких исследованиях у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) и бронхиальной астмой (БА).

В исследовании ученых Университета Аризоны, посвященном взаимосвязи содержания протеина булавовидных клеток и развития ХОБЛ и основанном на предыдущих эпидемиологических данных о снижении уровня CC16 в сыворотке и бронхиальных смывах у курильщиков и пациентов с ХОБЛ, были изучены тканевые уровни этого белка у пациентов с подтвержденным диагнозом ХОБЛ. В результате обнаружено прогрессивное снижение экспрессии протеина булавовидных клеток в эпителии больных, соответствующее тяжести течения заболевания, вплоть до практически полного его отсутствия [23].

Учеными США совместно с итальянскими коллегами проведено исследование по количественному определению CC16 в 3 группах: пациентов с ХОБЛ, курящих пациентов без ХОБЛ и некурящих пациентов, не страдающих ХОБЛ. В рамках этой работы также изучалась роль протеина CC16 в развитии у мышей ХОБЛ, индуцированной табачным дымом. Результаты исследования показали, что у курящих пациентов с ХОБЛ уровень секреторного глобулина булавовидных клеток снижен тем сильнее, чем тяжелее протекает заболевание. При экспозиции мышей дикого типа и мышей, нокаутированных по белку CC16, табачным дымом у последних формировались более выраженные эмфизематозные изменения и ремоделирование бронхиального дерева, легочное воспаление и апоптоз альвеолярных клеток. Эти изменения были ассоциированы с ростом нуклеарного транскрипционного фактора κ B (*nuclear factor kappa-light-chain enhancer of activated B-cells* – NF- κ B) и были обратимы при аденовирус-опосредованной гиперэкспрессии CC16. На основе полученных данных сделано заключение, что протеин булавовидных клеток при воздействии компонентов табачного дыма проявляет протективные свойства, уменьшая активацию NF- κ B. Недостаточная секреция CC16 в бронхах, индуцированная длительной экспозицией табачного дыма, способствует усилению повреждающего действия компонентов дыма и воспаления и, вероятно, является одним из звеньев патогенеза ХОБЛ [24, 25].

Результаты этого исследования соотносятся с данными, изложенными в рекомендациях Глобальной инициативы по ХОБЛ (*Global Initiative for Chronic Ob-*

structive Lung Disease – GOLD). Согласно им, ведущее место в патогенезе ХОБЛ занимает оксидативный стресс как ответ на проникновение в дыхательные пути табачного дыма и других воздушных загрязнителей, что подтверждается наличием в КВВ пациентов с ХОБЛ БМ оксидативного стресса – перекиси водорода и 8-изопростана [26]. А в условиях оксидативного стресса возрастает активность NF- κ B [27], в т. ч. при ХОБЛ [28]. Этому есть и другие подтверждения.

Так, учеными Медицинского университета Шанси (Тайвань) проведено исследование эффективности терапии рекомбинантным CC16 (*recombinant* CC16 – rCC16) на мышинных моделях ХОБЛ, индуцированной табачным дымом. За основу было взято предположение, что белок булавовидных клеток способен модулировать активность NF- κ B. Результаты работы убедительно продемонстрировали, что rCC16 действительно оказывает терапевтическое воздействие на патологические процессы при ХОБЛ через ингибирование провоспалительного пути, связанного с NF- κ B [29].

Не менее интересны данные исследований, посвященных роли CC16 при БА. В нескольких исследованиях было продемонстрировано, что у пациентов с БА определяется значимое снижение уровня SCGB1A1 в сыворотке крови, бронхиальных смывах и моче по сравнению со здоровыми лицами [30, 31]. Описан генетический полиморфизм A38G (*rs3741240*) гена секреторного глобулина SCGB1A1, который является потенциальным фактором риска как развития БА, так и тяжелого ее течения [32, 33].

Целью работы исследователей из Университета Аризоны было определение, может ли низкий уровень протеина CC16 служить БМ патологии дыхательных путей. Для этого были взяты участники другого, очень крупного когортного исследования *Tucson Children's Respiratory Study*, включенные в него сразу после рождения (1980). К моменту начала исследования учеными Университета Аризоны возраст пациентов составлял 32 года. По результатам работы показано, что у пациентов, у которых уровень CC16 в сыворотке крови составлял $< 1/3$ от нормы, установлено тяжелое нарушение дыхательной функции и значительное повышение чувствительности дыхательных путей к метахолину по сравнению с таковыми данными, полученными в возрасте 11 лет. Это позволило сделать выводы, что низкий уровень белка CC16 не только является надежным БМ патологии дыхательных путей, но и характерен для быстро прогрессирующего течения при обструктивных патологиях легких [34].

Заключение

Основываясь на данных отечественных и зарубежных исследований, можно заключить, что булавовидные клетки и их секреторный глобулин SCGB1A1 играют немаловажную роль в физиологических и патологических процессах в дыхательных путях. Это дает возможность не только использовать протеин булавовидных клеток в качестве молекулярного биомаркера для диагностики и мониторинга течения некоторых за-

болеваний бронхолегочной системы, индивидуальной оценки эффективности терапии у каждого пациента, но и рассматривать его как основу для разработки новых терапевтических направлений в респираторной медицине.

Литература

- Чучалин А. Г., Биологические маркеры при респираторных заболеваниях. *Терапевтический архив*. 2014; 86 (3): 4–13. Доступно на: <https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/31429>.
- Дон Е.С., Тарасов А.В., Эпштейн О.И., Тарасов С.А. Биомаркеры в медицине: поиск, выбор, изучение и валидация. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2017; 62 (1): 52–59. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/biomarkery-v-medsine-poisk-vybor-izuchenie-i-validatsiya?ysclid=l834ij5i3d329990941>
- Будневский А.В., Овсянников Е.С., Чернов А.В., Дробышева Е.С. Диагностическое значение биомаркеров системного воспаления при хронической обструктивной болезни легких. *Клиническая медицина*. 2014; 92 (9): 16–21. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/diagnosticheskoe-znachenie-biomarkero-v-sistem-nogo-vospaleniya-pri-hronicheskoy-obstruktivnoy-bolezni-legkih>
- Dobler C.C. Biomarkers in respiratory diseases. *Breathe (Sheff.)*. 2019; 15 (4): 265–266. DOI: 10.1183/20734735.0329-2019.
- Kewal K. Jain. Biomarkers of pulmonary diseases. In: *The Handbook of Biomarkers*. Humana Press; 2017: 673–688. DOI: 10.1007/978-1-4939-7431-3.
- Мороз В.В., Голубев А.М., Кузовлев А.Н. и др. Белок булавовидных клеток (club cell protein) — новый диагностический кандидатный молекулярный биомаркер при нозокомиальной пневмонии. *Общая реаниматология*. 2014; 10 (6): 6–14. DOI: 10.15360/1813-9779-2014-6-6-14.
- Бобылев А.А., Рачина С.А., Авдеев С.Н., Младов В.В. Перспективы применения биомаркеров для диагностики внебольничной пневмонии на фоне хронической сердечной недостаточности. *Клиническая фармакология и терапия*. 2018; 27 (3): 16–25. Доступно на: <https://clinpharm-journal.ru/articles/2018-3/perspektivy-primeneniya-biomarkero-v-dlya-diagnostiki-vnebolnich-noy-pnevmonii-na-fone-hronicheskoy-serdechnoy-nedostatocnosti>
- Zuo W.L., Shenoy S.A., Li S. et al. Ontogeny and biology of human small airway epithelial club cells. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2018; 198 (11): 1375–1388. DOI: 10.1164/rccm.201710-2107OC.
- Tokita E., Tanabe T., Asano K. et al. Club cell 10-kDa protein attenuates airway mucus hypersecretion and inflammation. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (4): 1002–1010. DOI: 10.1183/09031936.00080913.
- Rokicki W., Rokicki M., Wojtacha J., Dzeljijli A. The role and importance of club cells (Clara cells) in the pathogenesis of some respiratory diseases. *Kardiochir Torakochirurgia Pol*. 2016; 13 (1): 26–30. DOI: 10.5114/kitp.2016.58961.
- Reynolds S.D., Malkinson A.M. Clara cell: progenitor for the bronchiolar epithelium. *Int. J. Biochem. Cell Biol*. 2010; 42 (1): 1–4. DOI: 10.1016/j.biocel.2009.09.002.
- Weiss D.J. Concise review: current status of stem cells and regenerative medicine in lung biology and diseases. *Stem Cells*. 2014; 32 (1): 16–25. DOI: 10.1002/stem.1506.
- Roth F.D., Quintar A.A., Lleimgruber C. et al. Restoration of the normal Clara cell phenotype after chronic allergic inflammation. *Int. J. Exp. Pathol*. 2013; 94 (6): 399–411. DOI: 10.1111/iep.12041.
- Малая Н.К., Каладзе Н.Н., Малый К.Д. Противовоспалительный фактор слизистых — секретоглобин SCGB1A1. *Пульмонология*. 2015; 25 (4): 492–496. DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-4-492-496.
- Ye B.Q., Geng Z.H., Ma L. et al. Slit2 regulates attractive eosinophil and repulsive neutrophil chemotaxis through differential srGAP1 expression during lung inflammation. *J. Immunology*. 2010; 185 (10): 6294–6305. DOI: 10.4049/jimmunol.1001648.
- Kundu G.C., Zhang Z., Mantile Selvaggi G. et al. Uteroglobin binding proteins: regulation of cellular motility and invasion in normal and cancer cells. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2000; 923: 234–248. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2000.tb05533.x
- Wutzler S., Backhaus L., Henrich D. et al. Clara cell protein 16: a biomarker for detecting secondary respiratory complications in patients with multiple injuries. *J. Trauma Acute Care Surg*. 2012; 73 (4): 838–842. DOI: 10.1097/TA.0b013e31825ac394.
- Kotani K., Kawabata I., Mu H. et al. Urinary protein 1/Clara cell 16 concentrations and lung functions in male subjects with pneumoconiosis. *Ann. Clin. Biochem*. 2007; 44 (Pt 6): 560–562. DOI: 10.1258/000456307782268110.
- Zuo W.L., Rostami M.R., LeBlanc M. et al. Dysregulation of club cell biology in idiopathic pulmonary fibrosis. *PLoS One*. 2020; 15 (9): e0237529. DOI: 10.1371/journal.pone.0237529.
- Buendia-Roldan I., Ruiz V., Sierra P. et al. Increased expression of CC16 in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *PLoS One*. 2016; 11 (12): e0168552. DOI: 10.1371/journal.pone.0168552.
- Seibold M.A., Wise A.L., Speer M.C. et al. A common MUC5B promoter polymorphism and pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med*. 2011; 364 (16): 1503–1512. DOI: 10.1056/NEJMoa1013660.
- Habermann A.C., Gutierrez A.J., Bui L.T. et al. Single-cell RNA-sequencing reveals profibrotic roles of distinct epithelial and mesenchymal lineages in pulmonary fibrosis. *Sci. Adv*. 2020; 6 (28): eaba1972. DOI: 10.1126/sciadv.aba1972.
- Lauchó-Contreras M.E., Polverino F., Gupta K. et al. Protective role for club cell secretory protein-16 (CC16) in the development of COPD. *Eur. Respir. J.* 2015; 45 (6): 1544–1556. DOI: 10.1183/09031936.00134214.
- Lauchó-Contreras M.E., Polverino F., Tesfaigzi Y. et al. Club cell protein 16 (CC16) augmentation: a potential disease-modifying approach for chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Expert Opin. Ther. Targets*. 2016; 20 (7): 869–883. DOI: 10.1517/14728222.2016.1139084.
- Zhu L., Di P.Y., Wu R. et al. Repression of CC16 by cigarette smoke (CS) exposure. *PLoS One*. 2015; 10 (1): e0116159. DOI: 10.1371/journal.pone.0116159.
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2020 Report. Available at: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2019/12/GOLD-2020-FINAL-ver1.2-03Dec19_WMV.pdf
- Lingappan K. NF- κ B in oxidative stress. *Curr. Opin. Toxicol*. 2018; 7: 81–86. DOI: 10.1016/j.cotox.2017.11.002.
- Barnes P.J. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2016; 138 (1): 16–27. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.05.011.
- Pang M., Liu H.Y., Li T. et al. Recombinant club cell protein 16 (CC16) ameliorates cigarette smoke-induced lung inflammation in a murine disease model of COPD. *Mol. Med. Rep*. 2018; 18 (2): 2198–2206. DOI: 10.3892/mmr.2018.9216.
- Guerra S., Vasquez M.M., Spangenberg A. et al. Club cell secretory protein in serum and bronchoalveolar lavage of patients with asthma. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2016; 138 (3): 932–934.e1. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.03.047.
- Zhu L., An L., Ran D. et al. The club cell marker SCGB1A1 Downstream of FOXA2 is reduced in asthma. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol*. 2019; 60 (6): 695–704. DOI: 10.1165/rcmb.2018-0199OC.
- Taniguchi N., Konno S., Hattori T. et al. The CC16 A38G polymorphism is associated with asymptomatic airway hyper-responsiveness and development of late-onset asthma. *Ann. Allergy Asthma Immunol*. 2013; 111 (5): 376–381.e1. DOI: 10.1016/j.anai.2013.08.005.
- Малая Н.К., Каладзе Н.Н., Малый К.Д. Генетический полиморфизм секретоглобина SCGB1A1 и его роль в развитии бронхиальной астмы у детей. *Вестник физиотерапии и курортологии*. 2015; 21 (4): 37–41. Доступно на: <http://ma.cfuv.ru/docs/236843/%D0%A2%D0%BE%D0%BC%2021%20%E2%84%964%202015.pdf>
- Zhai J., Insel M., Addison K.J. et al. Club cell secretory protein deficiency leads to altered lung function. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2019; 199 (3): 302–312. DOI: 10.1164/rccm.201807-1345OC.

Поступила 04.10.21
Принята к печати 04.10.22

References

- Chuchalin A. G. [Biological markers of respiratory diseases]. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2014; 86 (3): 4–13. Available at: <https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/31429> (in Russian).
- Don E.S., Tarasov A.V., Epshteyn O.I., Tarasov S.A. [The biomarkers in medicine: Search, choice, study and validation]. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2017; 62 (1): 52–59. Available at: <https://>

- cyberleninka.ru/article/n/biomarkery-v-medsine-poisk-vybor-izucheniye-i-validatsiya?ysclid=1834ij5i3d329990941 (in Russian).
3. Budnevskiy A.V., Ovsyannikov E.S., Chernov A.V., Drobysheva E.S. [Diagnostic value of biomarkers of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease]. *Klinicheskaya meditsina*. 2014; 92 (9): 16–21. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/diagnosticheskoe-znachenie-biomarkerov-sistemnogo-vospaleniya-pri-hronicheskoy-obstruktivnoy-bolezni-legkih> (in Russian).
 4. Dobler C.C. Biomarkers in respiratory diseases. *Breathe (Sheff.)*. 2019; 15 (4): 265–266. DOI: 10.1183/20734735.0329-2019.
 5. Kewal K. Jain. Biomarkers of pulmonary diseases. In: *The Handbook of Biomarkers*. Humana Press; 2017: 673–688. DOI: 10.1007/978-1-4939-7431-3.
 6. Moroz V.V., Golubev A.M., Kuzovlev A.N. et al. [Clara cell protein (club cell protein) is a new diagnostic candidate molecular biomarker in nosocomial pneumonia]. *Obshchaya reanimatologiya*. 2014; 10 (6): 6–14. DOI: 10.15360/1813-9779-2014-6-6-14 (in Russian).
 7. Bobylev A.A., Rachina S.A., Avdeev S.N., Mladov V.V. [Prospects for the use of biomarkers for the diagnosis of community-acquired pneumonia against the background of chronic heart failure]. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2018; 27 (3): 16–25. Available at: <https://clinpharm-journal.ru/articles/2018-3/perspektivy-primeneniya-biomarkerov-dlya-diagnostiki-vnebolnichnoj-pnevmonii-na-fone-hronicheskoy-serdechnoy-nedostatochnosti> (in Russian).
 8. Zuo W.L., Shenoy S.A., Li S. et al. Ontogeny and biology of human small airway epithelial club cells. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2018; 198 (11): 1375–1388. DOI: 10.1164/rccm.201710-2107OC.
 9. Tokita E., Tanabe T., Asano K. et al. Club cell 10-kDa protein attenuates airway mucus hypersecretion and inflammation. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (4): 1002–1010. DOI: 10.1183/09031936.00080913.
 10. Rokicki W., Rokicki M., Wojtacha J., Dzeljilji A. The role and importance of club cells (Clara cells) in the pathogenesis of some respiratory diseases. *Kardiochir Torakochirurgia Pol*. 2016; 13 (1): 26–30. DOI: 10.5114/kitp.2016.58961.
 11. Reynolds S.D., Malkinson A.M. Clara cell: progenitor for the bronchiolar epithelium. *Int. J. Biochem. Cell Biol*. 2010; 42 (1): 1–4. DOI: 10.1016/j.biocel.2009.09.002.
 12. Weiss D.J. Concise review: current status of stem cells and regenerative medicine in lung biology and diseases. *Stem Cells*. 2014; 32 (1): 16–25. DOI: 10.1002/stem.1506.
 13. Roth F.D., Quintar A.A., Lleimgruber C. et al. Restoration of the normal Clara cell phenotype after chronic allergic inflammation. *Int. J. Exp. Pathol*. 2013; 94 (6): 399–411. DOI: 10.1111/iep.12041.
 14. Malaya N.K., Kaladze N.N., Malyy K.D. [Mucosal antiinflammatory factor secretoglobulin SCGB1A1]. *Pul'monologiya*. 2015; 25 (4): 492–496. DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-4-492-496 (in Russian).
 15. Ye B.Q., Geng Z.H., Ma L. et al. Slit2 regulates attractive eosinophil and repulsive neutrophil chemotaxis through differential sGAP1 expression during lung inflammation. *J. Immunology*. 2010; 185 (10): 6294–6305. DOI: 10.4049/jimmunol.1001648.
 16. Kundu G.C., Zhang Z., Mantile Selvaggi G. et al. Uteroglobin binding proteins: regulation of cellular motility and invasion in normal and cancer cells. *Ann. N. Y. Acad. Sci*. 2000; 923: 234–248. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2000.tb05533.x
 17. Wutzler S., Backhaus L., Henrich D. et al. Clara cell protein 16: a biomarker for detecting secondary respiratory complications in patients with multiple injuries. *J. Trauma Acute Care Surg*. 2012; 73 (4): 838–842. DOI: 10.1097/TA.0b013e31825ac394.
 18. Kotani K., Kawabata I., Mu H. et al. Urinary protein 1/Clara cell 16 concentrations and lung functions in male subjects with pneumoconiosis. *Ann. Clin. Biochem*. 2007; 44 (Pt 6): 560–562. DOI: 10.1258/000456307782268110.
 19. Zuo W.L., Rostami M.R., LeBlanc M. et al. Dysregulation of club cell biology in idiopathic pulmonary fibrosis. *PLoS One*. 2020; 15 (9): e0237529. DOI: 10.1371/journal.pone.0237529.
 20. Buendia-Roldan I., Ruiz V., Sierra P. et al. Increased expression of CC16 in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *PLoS One*. 2016; 11 (12): e0168552. DOI: 10.1371/journal.pone.0168552.
 21. Seibold M.A., Wise A.L., Speer M.C. et al. A common MUC5B promoter polymorphism and pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med*. 2011; 364 (16): 1503–1512. DOI: 10.1056/NEJMoa1013660.
 22. Habermann A.C., Gutierrez A.J., Bui L.T. et al. Single-cell RNA-sequencing reveals profibrotic roles of distinct epithelial and mesenchymal lineages in pulmonary fibrosis. *Sci. Adv*. 2020; 6 (28): eaba1972. DOI: 10.1126/sciadv.aba1972.
 23. Laicho-Contreras M.E., Polverino F., Gupta K. et al. Protective role for club cell secretory protein-16 (CC16) in the development of COPD. *Eur. Respir. J.* 2015; 45 (6): 1544–1556. DOI: 10.1183/09031936.00134214.
 24. Laicho-Contreras M.E., Polverino F., Tesfaigzi Y. et al. Club cell protein 16 (CC16) augmentation: a potential disease-modifying approach for chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Expert Opin. Ther. Targets*. 2016; 20 (7): 869–883. DOI: 10.1517/14728222.2016.1139084.
 25. Zhu L., Di P.Y., Wu R. et al. Repression of CC16 by cigarette smoke (CS) exposure. *PLoS One*. 2015; 10 (1): e0116159. DOI: 10.1371/journal.pone.0116159.
 26. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2020 Report. Available at: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2019/12/GOLD-2020-FINAL-ver1.2-03Dec19_WMV.pdf
 27. Lingappan K. NF- κ B in oxidative stress. *Curr. Opin. Toxicol*. 2018; 7: 81–86. DOI: 10.1016/j.cotox.2017.11.002.
 28. Barnes P.J. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2016; 138 (1): 16–27. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.05.011.
 29. Pang M., Liu H.Y., Li T. et al. Recombinant club cell protein 16 (CC16) ameliorates cigarette smoke-induced lung inflammation in a murine disease model of COPD. *Mol. Med. Rep*. 2018; 18 (2): 2198–2206. DOI: 10.3892/mmr.2018.9216.
 30. Guerra S., Vasquez M.M., Spangenberg A. et al. Club cell secretory protein in serum and bronchoalveolar lavage of patients with asthma. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2016; 138 (3): 932–934.e1. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.03.047.
 31. Zhu L., An L., Ran D. et al. The club cell marker SCGB1A1 Downstream of FOXA2 is reduced in asthma. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol*. 2019; 60 (6): 695–704. DOI: 10.1165/rcmb.2018-0199OC.
 32. Taniguchi N., Konno S., Hattori T. et al. The CC16 A38G polymorphism is associated with asymptomatic airway hyper-responsiveness and development of late-onset asthma. *Ann. Allergy Asthma Immunol*. 2013; 111 (5): 376–381.e1. DOI: 10.1016/j.anai.2013.08.005.
 33. Malaya N.K., Kaladze N.N., Malyy K.D. [Genetic polymorphism of SCGB1A1 secretoglobulin and its role in the development of bronchial asthma in children]. *Vestnik fizioterapii i kurortologii*. 2015; 21 (4): 37–41. Available at: <http://ma.cfuv.ru/docs/236843/%D0%A2%D0%BE%D0%BC%2021%20%E2%84%964%202015.pdf> (in Russian).
 34. Zhai J., Insel M., Addison K.J. et al. Club cell secretory protein deficiency leads to altered lung function. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2019; 199 (3): 302–312. DOI: 10.1164/rccm.201807-1345OC.

Received: October 4, 2021

Accepted for publication: October 4, 2022

Информация об авторах / Authors Information

Шаповалова Марина Михайловна — к. м. н., доцент кафедры факультетской терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н.Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (473) 263-81-30; e-mail: rishka79@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9252-7093>)

Marina M. Shapovalova, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Faculty Therapy, State Budgetary Institution of Higher Professional Education "Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko", Ministry of Public Health of the Russian Federation; tel.: (473) 263-81-30; e-mail: rishka79@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9252-7093>)

Авдеев Сергей Николаевич — д. м. н., профессор, академик Российской академии наук, заведующий кафедрой пульмонологии 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.: (495) 708-35-76; e-mail: serg_avdeev@list.ru (SPIN-код: 1645-5524; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

Sergey N. Avdeev, Doctor of Medicine, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Pulmonology, N.V.Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: (495) 708-35-76; e-mail: serg_avdeev@list.ru (SPIN-code: 1645-5524; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

Будневский Андрей Валериевич — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н.Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федера-

ции; тел.: (473) 263-81-30; e-mail: budnev@list.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000000211712746>)

Andrey V. Budnevsky, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Faculty Therapy, State Budgetary Institution of Higher Professional Education “Voronezh State Medical University named after N.N.Burdenko”, Ministry of Public Health of the Russian Federation; tel.: (473) 263-81-30; e-mail: budnev@list.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000000211712746>)

Трибунцева Людмила Васильевна — к. м. н., доцент, заведующая кафедрой терапевтических дисциплин Института дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н.Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (473) 255-58-76; e-mail: tribunzewa@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3617-8578>)

Ludmila V. Tribuntceva, Candidate of Medicine, Associate Professor, Head of the Department of Therapeutic Disciplines, Additional Professional Education Institute, State Budgetary Institution of Higher Professional Education “Voronezh State Medical University named after N.N.Burdenko”, Ministry of Public Health of the Russian Federation; tel.: (473) 255-58-76; e-mail: tribunzewa@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3617-8578>)

Участие авторов

Шаповалова М.М. — сбор и обработка материала, написание текста

Авдеев С.Н. — концепция и дизайн исследования

Будневский А.В. — редактирование текста

Трибунцева Л.В. — сбор и обработка материала.

Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации, несут ответственность за целостность всех частей статьи.

Authors Contribution

Shapovalova M.M. — collection and processing of the material, writing the text

Avdeev S.N. — study concept and design

Budnevsky A.V. — text editing

Tribuntseva L.V. — collection and processing of the material

All authors made a significant contribution to the search and analytical work and preparation of the text, read and approved the final version before publication, and accepted responsibility for the integrity of all parts of the article.

Ушиб легкого: клинические рассуждения

А.Г.Чучалин¹, А.А.Зайцев^{2,3} ✉, Н.А.Куликова³, В.И.Лиходий^{2,3}, Д.В.Давыдов²

¹ 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

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н.Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации: 105094, Россия, Москва, Госпитальная пл., 3

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ)» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации: 125080, Россия, Москва, Волоколамское ш., 11

Резюме

Травмы груди, характеризующиеся высокой летальностью (35–45 %), по данным статистики, занимают 3-ю позицию по распространенности. Представлен клинический случай диагностики и лечения двустороннего ушиба легких (УЛ) с посттравматическим пневмонитом после сочетанного минно-взрывного ранения. **Целью** работы явилась представление клиницистам нозологии УЛ с позиций трактовки диагноза, диагностики и дифференциальной диагностики с пневмонией, профилактики осложнений и рациональной тактики лечения. Отмечено, что термины «пневмонит» и «пневмония» не являются тождественными. С точки зрения современной терминологии пневмонитом следует считать патологический процесс в альвеолах, в подавляющем большинстве без присоединения инфекции, а инфекционные формы воспаления легких относятся к пневмониям. В приведенном клиническом наблюдении (и подобных ситуациях в целом) целесообразно учитывать патогенез развития изменений в легочной ткани при травме с УЛ, в результате которой развился посттравматический пневмонит, при котором нередко требуются дополнительная специфическая терапия и реабилитация, направленные на скорейшее восстановление функции легких. При назначении лекарственной терапии следует соблюдать правильную тактику применения противовоспалительных и антибактериальных препаратов, а также лечения, направленного на профилактику осложнений с учетом риска формирования фиброзных изменений легких. **Заключение.** Учитывая актуальность данной темы, в настоящее время целесообразно внедрять в практику ведения больных мониторинг уровня С-реактивного белка, прокальцитонина, показателей коагулограммы, при необходимости определять газовый состав артериальной крови. С целью уточнения характера изменений целесообразно использовать возможность именно компьютерной томографии. Таким образом, проблема дальнейшего наблюдения и реабилитации больных с травмами груди и УЛ является актуальной.

Ключевые слова: ушиб легких, посттравматический пневмонит, минно-взрывное ранение, травма, терапия пневмонита, С-реактивный белок, прокальцитонин, коагулограмма, компьютерная томография, реабилитация.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Спонсорская поддержка отсутствовала.

Этическая экспертиза. Данное исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. У пациента получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

© Чучалин А.Г. и соавт., 2023

Для цитирования: Чучалин А.Г., Зайцев А.А., Куликова Н.А., Лиходий В.И., Давыдов Д.В. Ушиб легкого: клинические рассуждения. *Пульмонология*. 2023; 33 (3): 408–413. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-3-408-413

Pulmonary contusion: clinical reasoning

Alexander G. Chuchalin¹, Andrey A. Zaitsev^{2,3} ✉, Natalya A. Kulikova³, Viacheslav I. Likhodiy^{2,3}, Denis V. Davydov²

¹ Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “N.I.Pirogov Russian National Research Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation : ul. Ostrovityanova 1, Moscow, 117997, Russia

² Federal State Budgetary Institution “Main Military Clinical Hospital named after academician N.N.Burdenko” of the Ministry of defense of the Russian Federation: Gosptal'naya pl. 3, Moscow, 105229, Russia

³ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Russian Biotechnological University”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation: Volokolamskoe sh. 11, Moscow, 125080, Russia

Abstract

According to statistics, chest injuries rank third in prevalence and are characterized by high mortality, which is 35 – 45%. This article presents a patient diagnosed and treated for bilateral pulmonary contusion with post-traumatic pneumonitis after a combined mine-explosive injury. **Purpose.** Of particular interest to the clinician is the understanding of lung injury from the standpoint of interpretation of diagnosis, methods of diagnosis, and differential diagnosis with pneumonia, prevention of complications, and rational treatment tactics. The terms “pneumonitis” and “pneumonia” are not synonymous. In modern terminology, it is customary to use the term pneumonitis for a pathologic process in the alveoli without an infectious process in the vast majority of cases, and infectious forms of pulmonary inflammation are referred to as pneumonia. In this clinical case (and in similar situations), it is advisable to take into account the pathogenesis of changes in lung tissue after pulmonary contusion, leading to post-traumatic pneumonitis, which often requires additional specific therapy and rehabilitation for rapid recovery of lung function. Proper tactics in prescribing anti-inflammatory and antibacterial drugs are critical, as is treatment aimed at preventing complications, including prevention of fibrous changes in the lung. **Conclusion.** Given the relevance of this topic, it is currently advisable to introduce monitoring of CRP and procalcitonin levels, coagulogram, and gas composition of arterial blood, if necessary, in the patient management. It is advisable to use computed

tomography to clarify the nature of the changes. The problem of follow-up and rehabilitation of patients with chest injuries and pulmonary contusion is relevant.

Key words: pulmonary contusion, post-traumatic pneumonitis, mine-explosive wounds, trauma, pneumonitis therapy, CRP, procalcitonin, coagulogram, computed tomography, rehabilitation.

Conflict of interests. The authors report that there is no conflict of interest.

Funding. The study had no sponsorship.

Ethical expertise. This study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki of the World Medical Association. The patient gave written informed consent to participate in the study.

© Chuchalin A.G. et al., 2023

For citation: Chuchalin A.G., Zaitsev A.A., Kulikova N.A., Likhodiy V.I., Davydov D.V. Pulmonary contusion: clinical reasoning. *Pul'monologiya*. 2023; 33 (3): 408–413 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-3-408-413

Травмы груди, характеризующиеся высокой летальностью (35–45 %), по данным статистики, занимают 3-ю позицию по распространенности. В случае сочетанных травм грудной клетки, сопровождающихся шоком, летальность, по данным ряда исследований, составляет 63–68 % [1–4]. Удельный вес повреждений груди в структуре санитарных потерь в современных военных конфликтах достигает 10 % [2]. При этом доля ранений и травм груди в структуре сочетанных повреждений существенно выше и может достигать 30 %. В структуре общего травматизма повреждения груди занимают 3-е место ($\leq 10\%$) после черепно-мозговых и травм конечностей. У 20 % всех погибших отмечаются травмы груди, которые уступают по частоте только нейротравмам. Почти у 60 % пациентов диагностируются одновременные повреждения легких (ушибы и разрывы) и сердца (ушибы) [5]. Более чем у $\frac{1}{3}$ раненых травмируются только легкие. В случае тяжелой тупой травмы грудной клетки всегда следует предполагать наличие ушиба легкого (УЛ), частота которого составляет 17–75 %. Частота повреждений легких в виде разрывов при тупой травме грудной клетки составляет 4,4–12 %. Большинство пострадавших погибают на месте получения травмы ввиду несовместимых с жизнью повреждений. Уровень догоспитальной летальности достигает 81 % [1–4].

При травме груди выделяются следующих 3 основных синдрома:

- болевой;
- кровопотери (связан с повреждениями внутренних органов грудной клетки, сосудов);
- острой дыхательной недостаточности (причиной могут быть боль при переломе ребер и разрыве париетальной плевры, «реберный клапан», разрыв легкого, гемоторакс, пневмоторакс, ателектаз легкого, повреждения диафрагмы, УЛ и внутрилегочные гематомы, нарушение проходимости трахеи и бронхов вследствие скопления в них мокроты и крови, бронхоспазм, разрыв бронхов, ларингоспазм, центральные нарушения дыхания — угнетение дыхательного центра) [5, 6].

При травме грудной стенки возникает своеобразный вид повреждения — УЛ. Морфологическим субстратом УЛ являются разрывы легочной паренхимы с формированием воздушных полостей или внутрилегочных гематом, дистелектазов (сочетание участков ателектаза и эмфиземы), кровоизлияния в легочную паренхиму, имбибиция альвеол кровью, разрушение участков легочной паренхимы [5, 6].

Целью работы явилось представление нозологии УЛ с позиций трактовки диагноза, диагностики и дифференциальной диагностики с пневмонией, профилактики осложнений и рациональной тактики лечения. В качестве примера приводится клиническое наблюдение.

Клиническое наблюдение

Пациент А. 41 года получал двухэтапное стационарное лечение. Из медицинской документации известно, что пациент в сентябре 2022 г. получил сочетанное минно-взрывное ранение головы, грудной клетки, органов брюшной полости. Госпитализирован первично в стационар Белгорода, где находился 2 суток. Согласно выписке из истории болезни, установлен следующий диагноз: сочетанное минно-взрывное ранение головы, грудной клетки, органов брюшной полости. Огнестрельное осколочное слепое проникающее ранение лобной области слева. Ушиб головного мозга тяжелой степени с формированием контузионных очагов, внутримозговой гематомы левой лобной доли по ходу раневого канала. Огнестрельный перелом лобной кости слева. Открытое торакоабдоминальное ранение справа. Перелом IV ребра справа. Слепые проникающие ранения в правую плевральную полость с повреждением правого легкого, диафрагмы. Правосторонний гемо-, пневмоторакс. Двухсторонний УЛ. Осколочное ранение IV сегмента печени. Внутривнутрибрюшное кровоизлияние. Травматический шок. У пациента выполнены нейрохирургическая операция, лапаротомия, ушивание диафрагмы, комплексная терапия. Состояние пациента оценивалось как тяжелое.

При лабораторном обследовании отмечались признаки воспалительной реакции:

- лейкоцитоз — $\leq 17,2 \times 10^9 / \text{л}$;
- активированное частичное тромбопластиновое время по результатам коагулографии — 24,9 с;
- международное нормализованное отношение — 1,06;
- протромбин — 94 %.

Получал антибактериальную терапию (цефтриаксон, метронидазол), антигеморрагическую (эноксапарин натрия), заместительную терапию солевыми растворами, выполнялась гемотрансфузия.

Следующий этап лечения проводился в условиях Федерального государственного бюджетного учреждения «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н.Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации. При поступлении в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) регистрировались жалобы неврологического характера. Со стороны дыхательной системы пациент жалоб не предъявлял, дышал самостоятельно, однако требовалась оксигенотерапия (сатурация артериальной крови кислородом (SaO_2) — 98 % на фоне инсуф-

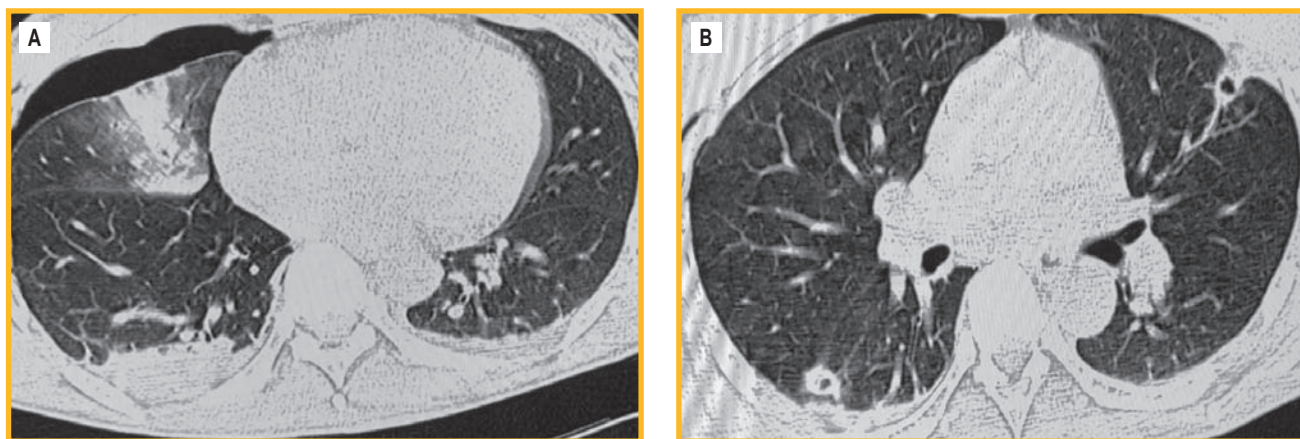


Рисунок. Компьютерная томограмма органов грудной клетки, поперечный срез: А — справа — консолидация легочной ткани, соответствующая участкам внутрилегочного кровоизлияния (S5, -9, -10); перифокально — «матовое стекло», правосторонний пневмоторакс в процессе дренирования, гемоторакс справа, слева (S3) — субплевральный участок уплотнения легочной ткани; В — справа и слева — субплевральные участки уплотнения легочной ткани с кавитацией

Figure. Computed tomography of the chest organs, transverse section: A, on the right — consolidation of the lung tissue corresponding to areas of intrapulmonary hemorrhage (S5, -9, -10); perifocal — “ground glass”, right-sided pneumothorax during drainage, hemothorax on the right, left (S3) — subpleural area of lung tissue compaction; B, right and left — subpleural areas of lung tissue compaction with cavitation

фляции кислорода, поток — 8–10 л / мин). Аускультативно в переднебоковых отделах справа — дыхание ослаблено, хрипы не выслушивались. В правой плевральной области установлен дренаж, подключенный к системе типа Бюлау (в транспортной емкости — отделяемое серозное с геморагическим компонентом). Продолжена антимикробная терапия цефтриаксоном в комбинации с метронидазолом. Через 1 сутки пациент переведен в отделение. С целью динамического наблюдения выполнены лабораторные исследования крови. Отмечена нормализация показателей общего анализа крови (лейкоциты — $8,4 \times 10^9 / \text{л}$).

Через 7 дней динамического наблюдения выполнены лабораторные исследования крови, по данным которых выявлено нарастание воспалительных показателей:

- лейкоцитоз — $15,3 \times 10^9 / \text{л}$;
- палочкоядерные нейтрофилы — 11,6 % (норма — 2,1–7,5);
- увеличение нейтрофильно-лимфоцитарного индекса $\leq 6,5$ (норма — 1,7–3,5);
- ↑ уровня С-реактивного белка (СРБ) $\leq 34 \text{ мг / л}$;
- прокальцитонин (ПКТ) — 0,36 нг / мл;
- признаки коагулопатии:
 - ↑ уровня фибриногена — 7,5 (норма — 2–4);
 - ↑ уровня протромбина — 69 % (норма — 70–130);
 - ↑ международного нормализованного отношения $\leq 1,27$ (норма — 1,85–1,15);
 - ↑ активированного частичного тромбопластинового времени — 27;
 - ↑ уровня D-димера $\leq 4,91$ (норма — 0–0,5).

Температура тела составляла пределы нормальных значений, респираторных жалоб пациент не предъявлял. При осмотре: частота дыхания — 21 в минуту, SaO_2 — 95 %. Пальпаторно отмечалась болезненность грудной клетки справа. Аускультативно над легкими с двух сторон — дыхание ослабленное, в переднебоковых отделах правого легкого выслушивались рассеянные сухие хрипы и фокус мелкопузырчатых влажных хрипов.

По данным компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки (ОГК) выявлены следующие изменения:

- справа — консолидация легочной ткани, соответствующая участкам внутрилегочного кровоизлияния (S5, -9, -10);
- перифокально — «матовое стекло» (см. рисунок, А);

- слева (S3) — субплевральный участок уплотнения легочной ткани $14 \times 15 \text{ мм}$ с кавитацией (см. рисунок, В).

В мягких тканях грудной клетки определялись включения воздуха. Правосторонний пневмоторакс в процессе дренирования, гемоторакс справа. Перелом переднего отдела IV ребра справа.

Учитывая анамнез (боевое сочетанное ранение, своевременно начатая антибактериальная и хирургическая терапия, динамические изменения в анализах крови на различных этапах оказания помощи пациенту — воспалительные изменения, нормализация показателей, вновь нарастание воспалительных показателей общего анализа крови, повышение острофазового белка (СРБ), но нормального показателя ПКТ, изменения показателей коагулографии, характерные для воспалительного процесса в организме, отсутствия при динамическом наблюдении гипертермии, респираторных жалоб, наличие специфических изменений на КТ ОГК, характерных для пневмонита, но не пневмонии), установлен диагноз сочетанное минно-взрывное ранение головы, грудной клетки, органов брюшной полости. Двусторонний УЛ (посттравматический пневмонит). Дыхательная недостаточность 0–1-й степени. В связи с отрицательной клинико-лабораторной динамикой произведена модификация антимикробной терапии — левофлоксацин внутривенно 1 г в сутки, усилена антикоагулянтная терапия — эноксипарин натрия 1,6 мл в сутки. Также проводились ингаляции через небулайзер с фенотеролом и ипратропия бромидом, бекламетазон 800 мкг в сутки в течение 5 дней.

При динамическом наблюдении за пациентом отмечалась положительная динамика в клинико-лабораторных показателях — снижение уровня лейкоцитов, СРБ, нейтрофилов до нормальных значений, нормализация показателей коагулографии. Также отмечались положительные объективные изменения: частота дыхания — 17 в минуту, SaO_2 — 98 %, аускультативно — дыхание везикулярное над всей поверхностью легких, справа ослабленное, хрипы не выслушивались.

Обсуждение

В рамках клинических рассуждений целесообразно акцентировать внимание на установлении диагноза —

УЛ, посттравматический пневмонит, но не нозокомиальная или «посттравматическая» пневмония. Термины «пневмонит» и «пневмония» не являются тождественными. В современной терминологии к пневмонитам принято относить патологический процесс в альвеолах, в подавляющем большинстве — без присоединения инфекционного процесса, а инфекционные формы воспаления легких относятся к пневмониям. Однако в данном клиническом случае (и подобных ситуациях) целесообразно учитывать патогенез развития подобного рода изменений, т. е. при травме с УЛ и развитии посттравматического пневмонита, при которых нередко требуются дополнительная специфическая терапия и реабилитация.

При динамическом наблюдении за пациентом отмечалось ухудшение состояния вследствие присоединения внутрибольничной инфекции к имеющимся патологическим изменениям в паренхиме легочной ткани после УЛ. Об этом свидетельствовали нарастающие воспалительные изменения лабораторных показателей крови (лейкоцитоз, нейтрофилез, повышение уровня СРБ), а также результаты КТ ОГК — консолидация участков паренхимы в месте кровоизлияний (что указывает на уплотнение легочной ткани) и перифокальное «матовое стекло» в средней доле правого легкого (снижение прозрачности (воздушности) легочной ткани расценено как состояние, обусловленное прогрессированием текущего патологического процесса в местах внутрилегочного кровоизлияния, с явлениями утолщения стенок альвеол, их спадением, снижением воздушности). Конечно, в таких ситуациях целесообразно больше внимания уделять клиническим данным (на примере представленного случая). Так, отсутствие гипертермии, респираторных жалоб не укладывается в классическое течение «пневмонии». Напротив, с учетом изложенного можно говорить именно об УЛ (посттравматическом пневмоните) с пониманием патогенеза развития этого патологического состояния: травма — повреждение реберного каркаса — УЛ с травмированием сосудов, внутрилегочным кровоизлиянием, разрывом межальвеолярных перегородок, потерей эластичности альвеол, нарушением трофики, нередко с нарушением газообменной и вентиляционной функций легких.

Углубляясь в тему травматического повреждения и УЛ, можно предполагать и другие патологические процессы, развитие которых будет оказывать влияние на диагностическую и лечебную тактику ведения таких пациентов. Возможно, будут отмечаться разрывы бронхов разного калибра, смещение органов грудной полости в контрлатеральную часть грудной клетки от места удара, рефлекторный бронхоспазм, приводящий к повышению внутригрудного давления с разрывом альвеол и плевры.

Таким образом, при обобщении представленных данных показано, что ведение больного с УЛ ставит перед клиницистом разнонаправленные задачи, связанные с установлением правильного диагноза, медикаментозной коррекцией, включая правильную тактику противовоспалительной и антибактериальной

терапии, созданием методов лечения и реабилитации, направленных на быстрое восстановление функции легких, различных методик для профилактики осложнений, включая профилактику формирования фиброзных изменений.

Целесообразно внедрять в практику ведения больных мониторинг уровня СРБ и ПКТ в случае тяжелого течения (ОРИТ), данных коагулографии, при необходимости определять газовый состав артериальной крови. С целью уточнения характера изменений целесообразно использовать возможности именно КТ, а при наличии показаний — использовать контрастирование сосудов легких. При необходимости следует планировать эндоскопическое исследование для определения источника кровотечения и лечебной санации.

Лечебная стратегия ведения пациентов с УЛ включает адекватное обезболивание (нестероидные противовоспалительные препараты), купирование острой дыхательной недостаточности (оксигенотерапия, методы респираторной поддержки), антикоагулянты (при отсутствии признаков продолжающегося кровотечения).

Лечение инфекционных осложнений заключается в назначении адекватной антибактериальной терапии при наличии показаний (лейкоцитоз $> 12 \times 10^9 / \text{л}$, палочкоядерных нейтрофилов $> 10 \%$, уровень СРБ $> 50 \text{ мг / л}$ и / или уровень ПКТ $> 0,5 \text{ нг / мл}$), бронхолитических препаратов и ингаляционных глюкокортикостероидов (ГКС) в режиме небулайзерной терапии (противовоспалительный и противоотечный эффект), адекватной санации дыхательных путей (муколитические препараты).

Важно получить данные собственных исследований об эффективности различных режимов антимикробной терапии. В настоящее время целесообразно стартовое применение цефтриаксона ($\geq 2\text{--}4 \text{ г}$ в сутки), цефтотаксима, включая комбинацию этих препаратов с сульбактамом, амоксициллин / клавуланат, цефоперазон / сульбактам, цефепим, цефепим / сульбактам. При неэффективности терапии модификация лечения должна основываться на результатах микробиологической диагностики и получении результатов чувствительности микроорганизмов. Также назначение антибактериальных препаратов может быть рассмотрено с целью антибактериальной профилактики при установке плеврального дренажа. Для снижения частоты инфекционных осложнений применяются цефалоспорины I–II поколения в течение $\leq 24 \text{ ч}$. При введении антибактериальных препаратов $\geq 24 \text{ ч}$ риск развития инфекции в области хирургического вмешательства не уменьшается, но способствует селекции резистентных штаммов [1].

Возможность применения ингаляционных ГКС, бронхолитической терапии, средств с антиоксидантной активностью (N-ацетилцистеин, эрдостеин) до настоящего времени обсуждается и требует дополнительных исследований. Однако по результатам собственных клинических наблюдений эффект от подобного рода терапии может быть весьма значимым в ряде клинических ситуаций. Также требуется

дальнейшее обсуждение вопроса о формировании фиброзных изменений у больных с УЛ и разработке медикаментозной коррекции в случае их развития. Стоит заметить, что доказательная база в отношении фармакотерапевтического лечения УЛ весьма ограничена. Алгоритм при комплексной терапии при УЛ следующий:

- адекватное обезболивание (нестероидные противовоспалительные препараты);
- купирование острой дыхательной недостаточности;
- оксигенотерапия и другие методы респираторной поддержки (высокопоточная оксигенотерапия, неинвазивная и инвазивная вентиляция легких);
- антикоагулянтная терапия (эноксапарин и др.);
- острый респираторный дистресс-синдром — низкие дозы ГКС (1–2 мг / кг);
- санация дыхательных путей (муколитические препараты, будесонид, ингаляционные короткодействующие бронхолитические препараты в режиме небулайзерной терапии);
- антибактериальные препараты в случае бактериальной инфекции (мониторинг СРБ, ПКТ).

Заключение

В настоящее время проблема дальнейшего наблюдения и реабилитации больных с травмами груди, УЛ является весьма актуальной, т. к. по результатам современных исследований показано, что в ранний период выздоровления после проникающих ранений груди с повреждением легких диагностируется снижение жизненной емкости легких при сохранении общей емкости легких и индекса Тиффно в пределах нормальных значений, увеличение объема неентируемого пространства в легких, а также нарушения диффузионной способности легких [7, 8]. Данные наблюдения свидетельствуют о необходимости создания и внедрения в практику программ медицинской реабилитации пациентов с последствиями УЛ.

Литература

1. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Закрытая травма грудной клетки: Рубрикатор клинических рекомендаций. Доступно на: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/728_1
2. Ранения и травмы груди. В кн. Гуманенко Е.К., Самохвалов И.М., ред. Военно-полевая хирургия локальных войн и вооруженных конфликтов: руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011: 360–396. Доступно на: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970419014.html>
3. Ермолов А.С., Галанкина И.Е., Соколов В.А. и др. Структура госпитальной летальности при сочетанной травме и пути ее снижения. *Хирургия*. 2006; (9): 16–20.
4. Марченков Ю.В., Мороз В.В. Неинвазивная вентиляция легких у больных с тяжелой осложненной торакальной травмой. *Пульмонология*. 2011; (2): 54–59. DOI: 10.18093/0869-0189-2011-0-2-54-59.

5. Самохвалов И.М., Гаврилин С.В., Мешаков Д.П. и др. Роль ушиба легких в патогенезе дыхательных расстройств при тяжелой сочетанной травме груди. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2011; (5): 11–16.
6. Крюков Е.В., Чуприна А.П., Зайцев А.А. Травма груди. В кн.: Чучалин А.Г., ред. Респираторная медицина: руководство. М.: Литтерра; 2017. Т. 3: 174–181. Доступно на: <https://enc-medica.ru/wp-content/uploads/%D0%A0%D0%B5%D1%81%D0%BF%D0%B8%D1%80%D0%B0%D1%82%D0%BE%D1%80%D0%BD%D0%B0%D1%8F-%D0%BC%D0%B5%D0%B4%D0%B8%D1%86%D0%B8%D0%BD%D0%B0-%D0%A2.3.pdf>
7. Савушкина О.И., Зайцев А.А., Малашенко М.М. и др. Функциональные нарушения системы дыхания у пациентов с проникающими ранениями легких: дизайн проспективного исследования. *Consilium Medicum*. 2022; 24 (3): 199–204. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/funktsionalnye-narusheniya-sistemy-dyhaniya-u-patsientov-s-pronikayuschimi-raneniymi-legkih-dizayn-prospektivnogo-issledovaniya>
8. Савушкина О.И., Фокин А.В., Комолова Л.Ю., Зайцев А.А. Роль функциональных методов исследования в диагностике пареза диафрагмы. *Клиническая медицина*. 2022; 100 (6): 310–313. DOI: 10.30629/0023-2149-2022-100-6-310-313.

Поступила: 14.11.22
Принята к печати: 20.04.23

References

1. Ministry of Health of the Russian Federation. [Closed chest injury: Rubricator of clinical guidelines]. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/728_1 (in Russian).
2. [Wounds and injuries of the chest]. In: Gumanenko E.K., Samohvalov I.M., eds. [Military field surgery of local wars and armed conflicts: a guide for physicians]. Moscow: GEOTAR-Media; 2011: 360–396. Available at: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970419014.html> (in Russian).
3. Ermolov A.S., Galankina I.E., Sokolov V.A. et al. [The structure of hospital mortality in concomitant trauma and ways to reduce it]. *Khirurgiya*. 2006; (9): 16–20 (in Russian).
4. Marchenkov Yu.V., Moroz V.V. [Noninvasive lung ventilation in patients with severe and complicated thoracic trauma]. *Pul'monologiya*. 2011; (2): 54–59. DOI: 10.18093/0869-0189-2011-0-2-54-59 (in Russian).
5. Samokhvalov I.M., Gavrilin S.V., Meshakov D.P. et al. [The role of pulmonary contusion in the pathogenesis of respiratory disorders in severe concomitant chest injury]. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii*. 2011; (5): 11–16 (in Russian).
6. Kryukov E.V., Chuprina A.P., Zaytsev A.A. [Chest injury]. In: Chuchalin A.G., eds. [Respiratory medicine]. Moscow: Litterra; 2017. Vol. 3: 174–181. Available at: <https://enc-medica.ru/wp-content/uploads/%D0%A0%D0%B5%D1%81%D0%BF%D0%B8%D1%80%D0%B0%D1%82%D0%BE%D1%80%D0%BD%D0%B0%D1%8F-%D0%BC%D0%B5%D0%B4%D0%B8%D1%86%D0%B8%D0%BD%D0%B0-%D0%A2.3.pdf> (in Russian).
7. Savushkina O.I., Zaytsev A.A., Malashenko M.M. et al. [Functional disorders of the respiratory system in patients with penetrating lung wound: study prospective design]. *Consilium Medicum*. 2022; 24 (3): 199–204. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/funktsionalnye-narusheniya-sistemy-dyhaniya-u-patsientov-s-pronikayuschimi-raneniymi-legkih-dizayn-prospektivnogo-issledovaniya> (in Russian).
8. Savushkina O.I., Fokin A.V., Komolova L.Yu., Zaytsev A.A. [The role of functional tests in the diagnosis of paresis of the diaphragm]. *Klinicheskaya meditsina*. 2022; 100 (6): 310–313. DOI: 10.30629/0023-2149-2022-100-6-310-313 (in Russian).

Received: November 14, 2022
Accepted for publication: April 20, 2023

Информация об авторах / Authors Information

Чучалин Александр Григорьевич — д. м. н., профессор, академик Российской академии наук, заведующий кафедрой госпитальной терапии педиатрического факультета Федерального государственного автоном-

ного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федера-

ции, председатель правления Российского респираторного общества; тел.: (499) 780-08-50; e-mail: pulmomoskva@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5070-5450>)

Alexander G. Chuchalin, Doctor of Medicine, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Head of Department of Hospital Internal Medicine, Pediatric Faculty, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “N.I. Pirogov Russian National Research Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; Chairman of the Executive Board of Russian Respiratory Society; tel.: (499) 780-08-50; e-mail: pulmomoskva@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5070-5450>)

Зайцев Андрей Алексеевич — главный пульмонолог Федерального государственного бюджетного учреждения «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н.Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации; главный пульмонолог Министерства обороны Российской Федерации, заведующий кафедрой пульмонологии (с курсом аллергологии) Медицинского института непрерывного образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ)» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (499)-263-10-47; e-mail: a-zaicev@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0934-7313>)

Andrey A. Zaitsev, Chief Pulmonologist, Federal State Budgetary Institution “Main Military Clinical Hospital named after academician N.N.Burdenko” of the Ministry of defense of the Russian Federation; Chief Pulmonologist of the Ministry of Defense of the Russian Federation; Head of the Department of Pulmonology (with a course of allergology), Medical Institute of Continuing Education, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Russian Biotechnological University”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (499)-263-10-47; e-mail: a-zaicev@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0934-7313>)

Куликова Наталья Александровна — врач-пульмонолог, ординатор кафедры пульмонологии (с курсом аллергологии) Медицинского института непрерывного образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский био-

технологический университет (РОСБИОТЕХ)» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (495)-208-34-43; e-mail: serenata10@mail.ru

Natalya A. Kulikova, Pulmonologist, Intern, Department of Pulmonology (with a course in allergology), Medical Institute of Continuing Education, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Russian Biotechnological University”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (495) 208-34-43; e-mail: serenata10@mail.ru

Лиходий Вячеслав Иванович — заведующий пульмонологическим отделением Федерального государственного бюджетного учреждения «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н.Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации; доцент кафедры пульмонологии (с курсом аллергологии) Медицинского института непрерывного образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ)» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (499) 263-55-55; e-mail: lichodiy@mail.ru

Vyacheslav I. Likhodiy, Head of the Pulmonology Department, Federal State Budgetary Institution “Main Military Clinical Hospital named after academician N.N.Burdenko” of the Ministry of defense of the Russian Federation; Associate Professor, Department of Pulmonology (with a course in Allergology), Medical Institute of Continuing Education, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Russian Biotechnological University”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (499) 263-55-55; e-mail: lichodiy@mail.ru

Давыдов Денис Владимирович — д. м. н., начальник Федерального государственного бюджетного учреждения «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н.Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации; тел.: (495) 632-12-51; e-mail: dvdavydov@yandex.ru (SPIN-код: 1595-2481)

Denis V. Vladimirovich, Doctor of Medicine, Head of the Federal State Budgetary Institution “Main Military Clinical Hospital named after academician N.N.Burdenko” of the Ministry of defense of the Russian Federation; tel.: (495) 632-12-51; e-mail: dvdavydov@yandex.ru (SPIN-code: 1595-2481)

Участие авторов

Зайцев А.А., Давыдов Д.В. — концепция и дизайн исследования

Куликова Н.А., Лиходий В.И. — сбор и обработка материала

Зайцев А.А., Куликова Н.А. — написание текста

Чучалин А.Г. — редактирование текста

Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации, несут ответственность за целостность всех частей статьи.

Authors Contribution

Zaitsev A.A., Davydov D.V. — concept and design of the study

Kulikova N.A., Likhodiy V.I. — collection and processing of material

Zaitsev A.A., Kulikova N.A. — text writing

Chuchalin A.G. — text editing

All authors have made a significant contribution to the search, analysis, and preparation of the article, read and approved the final version before publication, and accepted responsibility for the integrity of all parts of the article.

Стеноз трахеи и релаксация диафрагмы постковидной этиологии

Д.В.Базаров, А.Ю.Григорчук, Г.А.Казарян ✉, К.О.Абдумурадов, Д.Г.Кабаков

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В.Петровского» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации: 119991, Россия, Москва, Абрикосовский пер., 2

Резюме

При пандемии новой коронавирусной инфекции (НКИ) перед медицинским сообществом ставятся задачи, для решения которых требуются безотлагательные меры. Наблюдается рост числа тяжелых случаев COVID-19 (*COroNaVIrus Disease 2019*), вызванных коронавирусом SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome-related CoronaVirus 2*), при которых требуется искусственная вентиляция легких; при этом неминуемо не только увеличивается число осложнений, но и отмечается сочетание нескольких осложнений у одного пациента. Представлено клиническое наблюдение сочетания стеноза трахеи и релаксации диафрагмы постковидной этиологии у пациентки, перенесшей COVID-19 тяжелого течения. **Целью** работы явилось улучшение результатов лечения у пациентов с мультиорганными осложнениями постковидной этиологии. **Заключение.** При сочетании осложнений у пациентов после НКИ тяжелого течения ухудшается прогноз реабилитации, при лечении таких пациентов следует применять активную хирургическую тактику.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, COVID-19, осложнения, рубцовый стеноз трахеи, релаксация диафрагмы.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Спонсорская и финансовая поддержка работы отсутствовала.

Этическая экспертиза. Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. Всеми участниками исследования подписано информированное добровольное согласие.

© Базаров Д.В. и соавт., 2023

Для цитирования: Базаров Д.В., Григорчук А.Ю., Казарян Г.А., Абдумурадов К.О., Кабаков Д.Г. Стеноз трахеи и релаксация диафрагмы постковидной этиологии. *Пульмонология*. 2023; 33 (3): 414–419. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-3515

Tracheal stenosis and diaphragm relaxation of post-COVID origin

Dmitry V. Bazarov, Alexander Yu. Grigorchuk, Grigoriy A. Kazaryan ✉, Kuldash O. Abdumuradov, Dmitry G. Kabakov

Federal State Budgetary Scientific Institution “Russian Scientific Center for Surgery named after Academician B.V.Petrovsky”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation: Abrikosovskiy per. 2, Moscow, 19991, Russia

Abstract

Pandemic of the new coronavirus infection has presented the medical community with challenges that call for immediate action. An increase in the number of severe cases of COVID-19 requiring mechanical ventilation inevitably leads not only to an increase in the complication rates, but also to combined complications. A clinical case of a combined tracheal stenosis and diaphragm after severe COVID-19 is presented here. **The aim** of this publication was to improve treatment outcomes of patients with multiorgan complications of post-COVID origin. **Conclusion.** Combined complications of a severe coronavirus infection worsen the rehabilitation prognosis, and require surgical treatment.

Key words: new coronavirus infection, COVID-19, complications, cicatricial tracheal stenosis, diaphragm relaxation.

Conflict of interest. The authors report that there is no conflict of interest.

Funding. There was no sponsorship or financial support for the article.

Ethical expertise. The study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. All study participants signed an informed voluntary consent.

© Bazarov D.V. et al., 2023

For citation: Bazarov D.V., Grigorchuk A.Yu., Kazaryan G.A., Abdumuradov K.O., Kabakov D.G. Tracheal stenosis and diaphragm relaxation of post-COVID origin. *Pul'monologiya*. 2023; 33 (3): 414–419 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2023-3515

В марте 2020 г. Всемирной организацией здравоохранения объявлена пандемия новой коронавирусной инфекции (НКИ). COVID-19 (*COroNaVIrus Disease 2019*), вызванный коронавирусом SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome-related CoronaVirus 2*), является мультисистемным заболеванием, при котором наблюдаются кардиологические и неврологические симптомы и осложнения. Несмотря на многочислен-

ные публикации, касающиеся клинических проявлений и методов лечения, в клинической практике все чаще встречаются ранее не описанные симптомы и осложнения данного заболевания. Известно, что вирус SARS-CoV-2 способен вызывать неврологические симптомы, такие как нарушения обоняния и вкусовые расстройства у 5,6 % больных, что связано с поражением ветвей тройничного и обонятельного нервов [1].

Обнаружены зарубежные публикации о развитии релаксации диафрагмы у больных с COVID-19 тяжелого течения, что напрямую связано с поражением диафрагмального нерва [2, 3].

Другим серьезным последствием перенесенной НКИ может явиться поражение дыхательных путей, обусловленное необходимостью респираторной поддержки. По данным разных источников, от 79 до 88 % пациентов с тяжелыми формами вирусных пневмоний нуждаются в проведении искусственной вентиляции легких (ИВЛ) в течение в среднем до 18 дней [4]. При длительном давлении на слизистую трахеи, оказываемом манжеткой эндотрахеальной трубки или трахеостомической канюли, могут развиваться постинтубационные и посттрахеостомические стенозы [5].

Таким образом, у пациентов, перенесших НКИ тяжелого течения, можно ожидать развитие тяжелых осложнений, оказывающих существенное влияние на прогноз и не позволяющих проведение реабилитации в ранние сроки.

В доступной литературе случаев сочетания стеноза трахеи и релаксации диафрагмы у больных, перенесших COVID-19 тяжелой формы, не обнаружено, поэтому в качестве иллюстрации демонстрируется успешный опыт лечения крайне тяжелой больной с редким и опасным сочетанием релаксации диафрагмы и рубцовым стенозом трахеи постковидной этиологии.

Целью данной работы явилось улучшение результатов лечения пациентов с мультиорганными осложнениями постковидной этиологии.

Клиническое наблюдение

Пациентка Ш. 64 лет в октябре 2020 г. перенесла двустороннюю вирусную пневмонию (III стадия по данным компьютерной томографии (КТ)), обусловленную НКИ и острой дыхательной недостаточностью (ДН) 3-й степени, при этом потребовалось проведение ИВЛ в течение 35 дней. На 10-е сутки после начала ИВЛ выполнена трахеостомия.

После стабилизации состояния и деканюляции больная выписана из стационара в январе 2021 г. Спустя 14 дней после выписки появились жалобы на затрудненное стридорозное дыхание, одышку при минимальной физической нагрузке, дискомфорт в грудной клетке.

Проводилось консервативное лечение, включая ингаляции муколитических препаратов, без положительного эффекта. В феврале 2021 г. выполнена КТ органов грудной клетки (ОГК), при которой были выявлены стеноз верхнегрудного отдела трахеи и релаксация правого купола диафрагмы с компрессионными ателектазами нижней и средней долей.

Пациентка самостоятельно обратилась в Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В.Петровского» Министерство науки и высшего образования Российской Федерации (ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В.Петровского» Минобрнауки России). На момент госпитализации состояние пациентки расценено как крайне тяжелое. Дыхание в покое стридорозное, шумное. Периферическая сатурация кислородом (SpO_2) на воздухе — 87–89 %. Цианоз губ и пальцев рук. При КТ шеи и ОГК на расстоянии 5–6 см от голосовых складок определяется стеноз трахеи, диаметр просвета в этой области — 3 мм, протяженность рубцовых изменений — 20 мм. В обоих легких отмечаются множественные участки фиброза и ретикулярные изменения, преимущественно в верхних долях обоих легких и средней доле правого легкого. Свежих инфильтративных изменений, участков по типу «матового стекла» не выявлено. Правый купол диафрагмы располагается на уровне IV межреберья, компримируя нижнюю и среднюю доли (рис. 1, 2).

По данным газового анализа артериальной крови парциальное давление кислорода (PaO_2) — 87 мм рт. ст., парциальное давление углекислого газа (PaCO_2) — 55 мм рт. ст., сатурация артериальной крови кислородом (SaO_2) — 84 %.

Таким образом, в результате проведенного обследования в клинической картине на первый план выступала тяжелая ДН, обусловленная сочетанием остаточных очаговых изменений обоих легких, пареза правого купола диафрагмы и рубцового стеноза трахеи 3-й степени.

Проведен консилиум с участием ведущих специалистов ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В.Петровского» Минобрнауки России, по результатам которого принято решение о про-

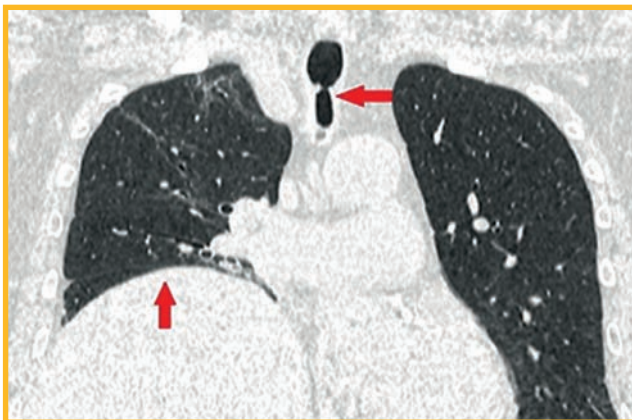


Рис. 1. Компьютерная томограмма органов грудной клетки пациентки Ш. 64 лет. Стрелками обозначены релаксация правого купола диафрагмы и стеноз верхнегрудного отдела трахеи

Figure 1. Computed tomogram of the chest organs of the patient Sh., 64 years old. Arrows indicate relaxation of the right dome of the diaphragm and stenosis of the upper thoracic trachea

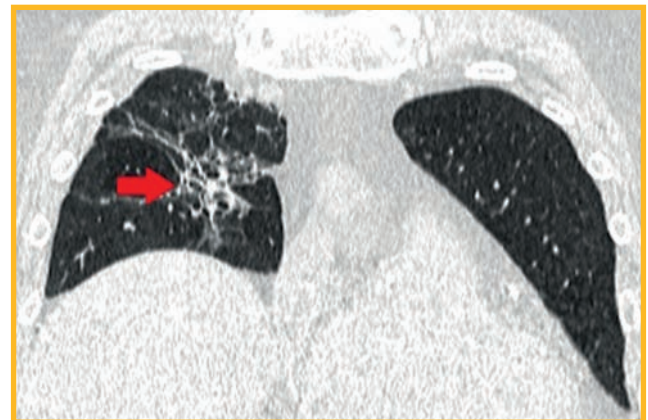


Рис. 2. Компьютерная томограмма органов грудной клетки пациентки Ш. 64 лет. Стрелкой указаны ретикулярные изменения в верхней доле правого легкого

Figure 2. Computed tomogram of the chest organs of the patient Sh., 64 years old. The arrow indicates reticular changes in the upper lobe of the right lung

ведении этапного хирургического лечения всех выявленных поражений. В первую очередь показано устранение стеноза трахеи. Что касается поражения диафрагмы, то, согласно принятому в ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В.Петровского» Минобрнауки России протоколу, отмечены ранние сроки выявления пареза диафрагмы (4 мес.), в то время как хирургическое лечение релаксации диафрагмы показано через ≥ 12 мес. после выявления этого заболевания. Поэтому планировалось проведение коррекции правого купола диафрагмы в плановом порядке.

Первым этапом выполнено эндоскопическое бужирование верхнегрудного отдела трахеи. Во время этого вмешательства пришлось впервые столкнуться с тем, что высокочастотная вентиляция, необходимая при проведении всех эндоскопических вмешательств на дыхательных путях, не обеспечивала адекватного газообмена и сопровождалась тяжелыми нарушениями SaO_2 и газового состава артериальной крови. При этом требовались частые переходы на объемную вентиляцию, проведение эпизодов насыщения крови пациентки кислородом и восстановления показателей газообмена. В свою очередь, такие анестезиологические особенности не позволяли хирургам осуществить процедуру бужирования, которая относится к разряду экстренных, быстро. В итоге при использовании тактики попеременной высокочастотной и объемной ИВЛ и строгого контроля над газовым составом артериальной крови бужирование стеноза было успешно завершено и достигнут удовлетворительный просвет трахеи.

По заключению интраоперационного консилиума отмечено, что дисфункция правого купола диафрагмы и остаточные очаговые изменения в легких не позволяют безопасно и эффективно применять у данной пациентки высокочастотную вентиляцию легких, которая традиционно используется при хирургическом и эндоскопическом лечении стенозов дыхательных путей. Поэтому принято нестандартное решение — изменить стратегию лечения и очередность этапов.



Рис. 3. QR-код с видеозаписью операций, выполненных у пациентки Ш. 64 лет

Figure 3. QR code with video recording of surgeries of patient Sh., 64 years old

Учитывая негативный вклад пареза диафрагмы в развитие ДН и невозможность продолжать хирургическую коррекцию стеноза трахеи, решено первым этапом выполнить пластику правого купола диафрагмы, несмотря на малые сроки наблюдения этого поражения у данной больной. У пациентки в положении лежа на левом боку и при однолечной интубации произведена торакоскопическая пластика правого купола диафрагмы. Послеоперационный период протекал гладко, пациентка выписана на 7-е сутки после операции.

Через 3 нед., что было ожидаемо, пациентка вновь отметила затрудненное дыхание. По данным КТ ОГК установлено, что на расстоянии 41 мм выше уровня карины, на уровне тел Th1–Th2 позвонков, просвет трахеи циркулярно сужен максимально до $6 \times 6,5$ мм на протяжении 20 мм. При этом правый купол диафрагмы расположен на уровне VIII ребра, что соответствует норме.

Установлены показания к операции на трахее. Выполнена циркулярная резекция верхнегрудного отдела трахеи с анастомозом конец-в-конец. После цервикотомии выявлен выраженный спаечный процесс в области шейного и грудного отделов трахеи. Трахея мобилизована на всем протяжении, вплоть до бифуркации. С помощью бронхоскопии уточнены границы стеноза: верхняя граница — на расстоянии 4 см от голосовых складок, нижняя граница

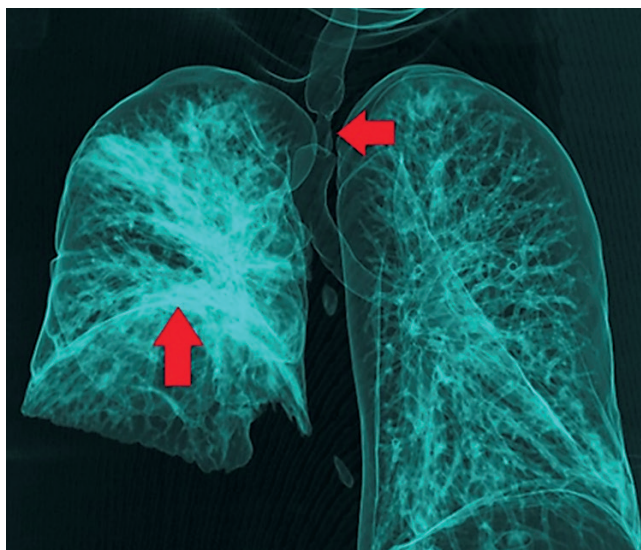


Рис. 4. 3D-реконструкция компьютерной томограммы органов грудной клетки пациентки Ш. 64 лет. Стрелками обозначены релаксация правого купола диафрагмы и стеноз верхнегрудного отдела трахеи

Figure 4. 3D reconstruction of computed tomogram of the chest organs of patient Sh., 64 years old. Arrows indicate relaxation of the right dome of the diaphragm and stenosis of the upper thoracic trachea

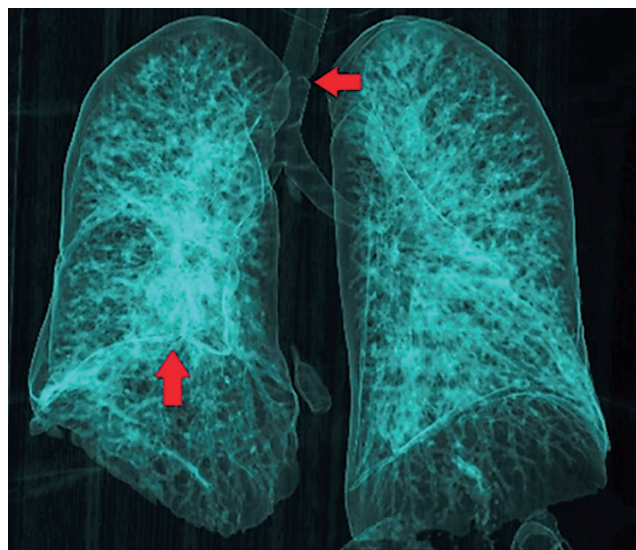


Рис. 5. 3D-реконструкция компьютерной томограммы органов грудной клетки пациентки Ш. через 12 мес. после операции. Стрелками указаны положение правого купола диафрагмы и область трахеотрахеального анастомоза

Figure 5. 3D reconstruction of computed tomogram of the chest organs of patient Sh. 12 months after the surgery. The arrows indicate the position of the right dome of the diaphragm and the area of the tracheotracheal anastomosis

стеноза — на расстоянии 2 см ниже яремной вырезки. С помощью бронхоскопии уточнены границы стеноза: верхняя граница — на расстоянии 4 см от голосовых складок, нижняя граница — 2 см ниже яремной вырезки. Сформирован трахеотрахеальный анастомоз (рис. 3).

Послеоперационный период протекал без осложнений. На 11-е сутки выполнена контрольная бронхоскопия, по данным которой выявлено заживление анастомоза трахеи первичным натяжением. К моменту выписки одышка не беспокоит, дыхание свободное. SaO_2 на воздухе — 98 %. Газовый состав артериальной крови: PaO_2 — 95 мм рт. ст., PaCO_2 — 33 мм рт. ст., SaO_2 — 96 %.

Через 12 мес. после операции пациентка оценивает качество жизни как хорошее, одышка не беспокоит. Дыхание в покое и при нагрузке свободное. При контрольной КТ органов шеи и ОГК определяются нормальное расположение правого купола диафрагмы на уровне VII межреберья и удовлетворительный просвет трахеи (рис. 4, 5).

По данным спирометрии:

- жизненная емкость легких — 95 %;
 - форсированная жизненная емкость легких — 97 %;
 - объем форсированного выдоха за 1-ю секунду — 89 %.
- Газовый состав артериальной крови:
- PaO_2 — 96 мм рт. ст.;
 - PaCO_2 — 34 мм рт. ст.;
 - SaO_2 — 95 %.

Обсуждение

В условиях пандемии НКИ у пациентов отмечаются многочисленные случаи грозных осложнений со стороны органов дыхания, которые задерживают проведение легочной реабилитации и быстрое выздоровление. И если в большинстве случаев эти осложнения обратимы и не требуют хирургической коррекции, то при сочетании нескольких жизнеугрожающих осложнений, сопровождающихся выраженной ДН у одного пациента, перед лечащими врачами может возникнуть дилемма: какую тактику лечения избрать в каждом конкретном случае? В доступной литературе уже описаны случаи изолированных стенозов трахеи, поражений диафрагмы, пневмотораксов у больных, перенесших тяжелый COVID-19, а также тактика и результаты лечения таких пациентов.

При высокой потребности в ИВЛ у больных с тяжелой формой вирусной пневмонии на фоне инфицирования SARS-CoV-2 увеличивается вероятность развития постинтубационных и посттрахеостомических рубцовых стенозов трахеи. В исследовании NOURAEI SAR приводятся данные, что до 90 % больных с рубцовым стенозом трахеи не получают адекватного лечения из-за отсутствия своевременной диагностики [6]. Именно по этой причине важно осуществлять тщательное и активное динамическое наблюдение за больными, перенесшими длительную ИВЛ во время пневмонии, обусловленной COVID-19. На сегодняшний день стандартом лечения рубцовых стенозов трахеи является выполнение реконструктивной операции на трахее в объеме циркулярной резекции с анастомозом конец-в-конец, что и было выполнено в описанном клиническом наблюдении. Технология и методика данной операции хорошо от-

работана, а ее эффективность доказана результатами многочисленных исследований.

Наиболее эффективным методом лечения релаксации диафрагмы является проведение хирургического вмешательства в объеме пластики диафрагмы. На сегодняшний день большинство хирургов отдают предпочтение открытой пластике через торакотомиию [7–9]. Однако в последнее время отмечается активное использование торакоскопических технологий для проведения подобного вмешательства [9–14]. По данным ряда одноцентровых ретроспективных исследований доказано улучшение показателей спирометрии и качества жизни в виде снижения степени одышки и переносимости физической нагрузки у пациентов, перенесших пластику диафрагмы по поводу ее релаксации.

Дискутабельным остается срок проведения операции. После выявления релаксации предлагается также обсервация сроком от 6 до 12 мес. [12–14]. В практике после выявления у больного клинически значимой релаксации рекомендуется также придерживаться тактики выполнения пластики диафрагмы в сроки ≥ 12 мес. Однако у пациентов с острой ДН на фоне релаксации диафрагмы операция может быть проведена и в более ранние сроки [13].

В приведенном клиническом наблюдении отмечена необходимость выполнения пластики в более ранние сроки после выявления дисфункции диафрагмы, поскольку тяжелая ДН не позволяла безопасно и эффективно устранить стеноз трахеи в условиях традиционных методов анестезиологической поддержки [15].

Заключение

Впервые в практике авторам пришлось столкнуться с таким тяжелым состоянием у одного пациента, как сочетание стеноза трахеи и релаксации диафрагмы, при котором развилась выраженная ДН. При этом установлены жизненные показания для хирургического лечения. На первом этапе при выполнении эндоскопического бужирования трахеи и торакоскопической пластики диафрагмы состояние пациентки стабилизировалось, разрешилась ДН, что дало возможность подготовить пациентку к выполнению реконструктивной операции на трахее.

В пользу выбранной тактики свидетельствуют достигнутые хорошие непосредственные и отдаленные результаты, даже несмотря на отступление от общепринятых протоколов и рекомендаций лечения пациентов с релаксацией диафрагмы.

Литература

1. Bilinska K., Butowt R. Anosmia in COVID-19: a bumpy road to establishing a cellular mechanism. *ACS Chem. Neurosci.* 2020; 11 (15): 2152–2155. DOI: 10.1021/acschemneuro.0c00406.
2. Mao L., Jin H., Wang M. et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020; 77 (6): 683–690. DOI: 10.1001/jamaneurol.2020.1127.
3. Guadarrama-Ortiz P., Choreño-Parra J.A., Sánchez-Martínez C.M. et al. Neurological aspects of SARS-CoV-2 infection: mechanisms and manifestations. *Front. Neurol.* 2020; 11: 1039. DOI: 10.3389/fneur.2020.01039.

4. Tapias L. F., Lanuti M., Wright C.D. et al. COVID-19-related Post-intubation tracheal stenosis: early experience with surgical treatment. *Ann. Surg.* 2022; 275 (1): e271–273. DOI: 10.1097/SLA.0000000000004884.
5. Cooper J.D., Grillo H.C. The evolution of tracheal injury due to ventilatory assistance through cuffed tubes. *Ann. Surg.* 1969; 169 (3): 334–348. DOI: 10.1097/00000658-196903000-00007.
6. Nouraei S.A.R., Battson R.M., Koury E.F. et al. Adult post-intubation laryngotracheal stenosis: an underestimated complication of intensive care? *J. Intensive Care Soc.* 2009; 10 (3): 229. Available at: <https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/175114370901000319>
7. Wright C.D., Williams J.G., Ogilvie C.M. Donnelly R.J. Results of diaphragmatic plication for unilateral diaphragmatic paralysis. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1985; 90 (2): 195–198. DOI: 10.1016/S0022-5223(19)38619-2.
8. Graham D.R., Kaplan D., Evans C.C. et al. Diaphragmatic plication for unilateral diaphragmatic paralysis: a 10-year experience. *Ann. Thorac Surg.* 1990; 49 (2): 248–252. DOI: 10.1016/0003-4975(90)90146-W.
9. Gritsiuta A.I. Gordon M., Bakhos C.T. et al. Minimally invasive diaphragm plication for acquired unilateral diaphragm paralysis: a systematic review. *Innovations (Phila.)*. 2022; 17 (3): 180–190. DOI: 10.1177/15569845221097761.
10. Freeman R.K., Van Woerkom J., Vyverberg A., Ascoti A.J. Long-term follow-up of the functional and physiologic results of diaphragm plication in adults with unilateral diaphragm paralysis. *Ann. Thorac. Surg.* 2009; 88 (4): 1112–1117. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2009.05.027.
11. Celik S., Celik M., Aydemir B. et al. Long-term results of diaphragmatic plication in adults with unilateral diaphragm paralysis. *J. Cardiothorac. Surg.* 2010; 5: 111. DOI: 10.1186/1749-8090-5-111.
12. Groth S.S., Rueth N.M., Kast T. et al. Laparoscopic diaphragmatic plication for diaphragmatic paralysis and eventration: an objective evaluation of short-term and midterm results. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2010; 139 (6): 1452–1456. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2009.10.020.
13. Uchida T., Tanaka Y., Shimizu N. et al. Diaphragmatic plication for iatrogenic respiratory insufficiency after cardiothoracic surgery. *J. Thorac. Dis.* 2019; 11 (9): 3704–3711. DOI: 10.21037/jtd.2019.09.34.
14. Топольницкий Е.Б., Михед Р.А., Шефер Н.А., Марченко Е.С. Двухпортовая видеоассистированная торакоскопическая пликация релаксированной диафрагмы. *Эндоскопическая хирургия*. 2022; 28 (6): 12–21. DOI: 10.17116/endoskop20222806112.
15. Кабаков Д.Г., Зайцев А.Ю., Выжигина М.А. и др. Обеспечение искусственной однолегочной вентиляции при посттрахеостомическом стенозе трахеи для торакоскопической пластики правого купола диафрагмы. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2021; 18 (5): 76–81. DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-5-76-81.
16. Mao L., Jin H., Wang M. et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020; 77 (6): 683–690. DOI: 10.1001/jamaneurol.2020.1127.
17. Guadarrama-Ortiz P., Choreño-Parra J.A., Sánchez-Martínez C.M. et al. Neurological aspects of SARS-CoV-2 infection: mechanisms and manifestations. *Front. Neurol.* 2020; 11: 1039. DOI: 10.3389/fneur.2020.01039.
18. Tapias L. F., Lanuti M., Wright C.D. et al. COVID-19-related Post-intubation tracheal stenosis: early experience with surgical treatment. *Ann. Surg.* 2022; 275 (1): e271–273. DOI: 10.1097/SLA.0000000000004884.
19. Cooper J.D., Grillo H.C. The evolution of tracheal injury due to ventilatory assistance through cuffed tubes. *Ann. Surg.* 1969; 169 (3): 334–348. DOI: 10.1097/00000658-196903000-00007.
20. Nouraei S.A.R., Battson R.M., Koury E.F. et al. Adult post-intubation laryngotracheal stenosis: an underestimated complication of intensive care? *J. Intensive Care Soc.* 2009; 10 (3): 229. Available at: <https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/175114370901000319>
21. Wright C.D., Williams J.G., Ogilvie C.M. Donnelly R.J. Results of diaphragmatic plication for unilateral diaphragmatic paralysis. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1985; 90 (2): 195–198. DOI: 10.1016/S0022-5223(19)38619-2.
22. Graham D.R., Kaplan D., Evans C.C. et al. Diaphragmatic plication for unilateral diaphragmatic paralysis: a 10-year experience. *Ann. Thorac Surg.* 1990; 49 (2): 248–252. DOI: 10.1016/0003-4975(90)90146-W.
23. Gritsiuta A.I. Gordon M., Bakhos C.T. et al. Minimally invasive diaphragm plication for acquired unilateral diaphragm paralysis: a systematic review. *Innovations (Phila.)*. 2022; 17 (3): 180–190. DOI: 10.1177/15569845221097761.
24. Freeman R.K., Van Woerkom J., Vyverberg A., Ascoti A.J. Long-term follow-up of the functional and physiologic results of diaphragm plication in adults with unilateral diaphragm paralysis. *Ann. Thorac. Surg.* 2009; 88 (4): 1112–1117. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2009.05.027.
25. Celik S., Celik M., Aydemir B. et al. Long-term results of diaphragmatic plication in adults with unilateral diaphragm paralysis. *J. Cardiothorac. Surg.* 2010; 5: 111. DOI: 10.1186/1749-8090-5-111.
26. Groth S.S., Rueth N.M., Kast T. et al. Laparoscopic diaphragmatic plication for diaphragmatic paralysis and eventration: an objective evaluation of short-term and midterm results. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2010; 139 (6): 1452–1456. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2009.10.020.
27. Uchida T., Tanaka Y., Shimizu N. et al. Diaphragmatic plication for iatrogenic respiratory insufficiency after cardiothoracic surgery. *J. Thorac. Dis.* 2019; 11 (9): 3704–3711. DOI: 10.21037/jtd.2019.09.34.
28. Topolnitskiy E.B., Mikhed R.A., Shefer N.A., Marchenko E.S. [Two-port video-assisted thoracoscopic plication of the relaxed diaphragm]. *Endoskopicheskaya khirurgiya*. 2022; 28 (6): 12–21. DOI: 10.17116/endoskop20222806112 (in Russian).
29. Kabakov D.G., Zaytsev A.Yu., Vyzhigina M.A. et al. [Providing one-lung ventilation in posttracheostomic tracheal stenosis for thoracoscopic plastic of the right diaphragm dome]. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii*. 2021; 18 (5): 76–81. DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-5-76-81 (in Russian).

Поступила: 21.02.22
Принята к печати: 04.10.22

References

1. Bilinska K., Butowt R. Anosmia in COVID-19: a bumpy road to establishing a cellular mechanism. *ACS Chem. Neurosci.* 2020; 11 (15): 2152–2155. DOI: 10.1021/acscchemneuro.0c00406.

Received: February 21, 2022

Accepted for publication: October 04, 2022

Информация об авторах / Authors Information

Базаров Дмитрий Владимирович — д. м. н., заведующий отделением торакальной хирургии и онкологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В.Петровского» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (916) 607-60-18; e-mail: petrovsky.thoracic.surgery@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2888-419X>)

Dmitry V. Bazarov, Doctor of Medicine, Head of the Department of Thoracic Surgery and Oncology, Federal State Budgetary Scientific Institution “Russian Scientific Center for Surgery named after Academician B.V.Petrovsky”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (916) 607-60-18; e-mail: petrovsky.thoracic.surgery@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2888-419X>)

Григорчук Александр Юрьевич — к. м. н., старший научный сотрудник отделения торакальной хирургии и онкологии Федерального государственного

бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В.Петровского» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (985) 348-67-87; e-mail: mednod@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7742-2568>)

Alexander Yu. Grigorchuk, Candidate of Medicine, Senior Researcher, Department of Thoracic Surgery and Oncology, Federal State Budgetary Scientific Institution “Russian Scientific Center for Surgery named after Academician B.V.Petrovsky”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (985) 348-67-87; e-mail: mednod@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7742-2568>)

Казарян Григорий Александрович — младший научный сотрудник отделения торакальной хирургии и онкологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В.Петровского» Министерства науки и высшего

го образования Российской Федерации; тел.: (995) 916-56-05; e-mail: grigoriykazar@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0545-9078>)
Grigoriy A. Kazarian, Junior Researcher, Department of Thoracic Surgery and Oncology, Federal State Budgetary Scientific Institution "Russian Scientific Center for Surgery named after Academician B.V.Petrovsky", Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (995) 916-56-05; e-mail: grigoriykazar@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0545-9078>)

Абдумурадов Кулдаш Орзикулович — к. м. н., научный сотрудник отделения торакальной хирургии и онкологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В.Петровского» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (995) 916-56-05; e-mail: petrovsky.thoracic.surgery@yandex.ru

Kuldash O. Abdumuradov, Candidate of Medicine, Researcher, Department of Thoracic Surgery and Oncology, Federal State Budgetary Scientific Institution

"Russian Scientific Center for Surgery named after Academician B.V.Petrovsky", Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (995) 916-56-05; e-mail: petrovsky.thoracic.surgery@yandex.ru

Кабаков Дмитрий Геннадьевич — врач-анестезиолог-реаниматолог отделения общей анестезиологии и реанимации № 1 Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В.Петровского» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (925) 380-17-30; e-mail: kabakov_d_g@staff.sechenov.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0587-0841>)

Dmitry G. Kabakov, Anesthesiologist-Resuscitator, Department of General Anesthesiology and Resuscitation No.1, Federal State Budgetary Scientific Institution "Russian Scientific Center for Surgery named after Academician B.V.Petrovsky", Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (925) 380-17-30; e-mail: kabakov_d_g@staff.sechenov.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0587-0841>)

Участие авторов

Базаров Д.В. — концепция и дизайн статьи, редактирование текста, утверждение окончательного варианта

Григорчук А.Ю. — редактирование текста

Казарян Г.А. — написание текста

Абдумурадов К.О. — редактирование текста

Кабаков Д.Г. — редактирование текста

Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации, несут ответственность за целостность всех частей статьи.

Authors Contribution

Bazarov D.V. — the concept and design of the article, text editing, approval of the final version

Grigorchuk A.Yu. — text editing

Kazarian G.A. — writing the text

Abdumuradov K.O. — text editing

Kabakov D.G. — text editing

All authors have made a significant contribution to the search, analysis, and preparation of the article, read and approved the final version before publication, and accepted responsibility for the integrity of all parts of the article.

Постгиперкапнический синдром

Х.К.Нгуен ✉, И.А.Баранова, А.Г.Чучалин

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

Гиперкапническая дыхательная недостаточность (ДН) является частой причиной госпитализаций и смерти пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). **Целью** работы явились анализ патофизиологических механизмов и клинической картины гиперкапнической ДН и обсуждение тактики ведения пациентки с ХОБЛ и постгиперкапническим алкалозом (ПГА), развившимся в ходе лечения, на примере клинического наблюдения. **Заключение.** На сегодняшний день поиск новых методов лечения ПГА по-прежнему актуален, однако опубликованных исследований, посвященных этой теме, немного. Острые проблемы смешанных метаболических нарушений могут быть решены с помощью комплексного подхода к терапии, включающего применение медицинских газов.

Ключевые слова: гиперкапния, гиперкапническая дыхательная недостаточность, неинвазивная вентиляция, обострение хронической обструктивной болезни легких, постгиперкапнический алкалоз, медицинские газы, лечение.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Спонсорская поддержка отсутствовала.

Этическая экспертиза. Проведено неинтервенционное ретроспективное исследование, письменное согласие не требовалось.

© Нгуен Х.К. и соавт., 2023

Для цитирования: Нгуен Х.К., Баранова И.А., Чучалин А.Г. Постгиперкапнический синдром. *Пульмонология*. 2023; 33 (3): 420–426. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-3-420-426

Posthypercapnic syndrome

Hoang C.Nguyen ✉, Irina A. Baranova, Alexander G. Chuchalin

Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “N.I.Pirogov Russian National Research Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Ostrovityanova 1, Moscow, 117997, Russia

Abstract

Hypercapnic respiratory failure is a common cause of hospitalization and death in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). **The aim** of this work was to analyze the pathophysiological mechanisms and clinical picture of hypercapnic respiratory failure and to discuss the tactics of managing a patient with COPD and posthypercapnic alkalosis that developed during treatment using a clinical case as an example. **Conclusion.** To date, the search for new treatments for posthypercapnic alkalosis is still relevant, but there are few published studies on this topic. Acute problems in mixed metabolic disorders can be solved with an integrated therapeutic approach that includes the use of medical gases.

Key words: hypercapnia, hypercapnic respiratory failure, non-invasive ventilation, COPD exacerbation, posthypercapnic alkalosis, medical gases, treatment

Conflict of interests. The authors report that there is no conflict of interest.

Funding. The study had no sponsorship.

Ethical expertise. A non-interventional retrospective study was conducted, and the written consent was not required.

© Nguyen H.C. et al., 2023

For citation: Nguyen H.C., Baranova I.A., Chuchalin A.G. Posthypercapnic syndrome. *Pul'monologiya*. 2023; 33 (3): 420–426 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-3-420-426

Гиперкапническая форма дыхательной недостаточности (ДН) является жизнеугрожающим состоянием у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). В данной статье представлен современный анализ патофизиологических механизмов гиперкапнической ДН и ее клинических проявлений, а также смешанных метаболических расстройств, которые могут формироваться в ходе лечения.

В статье представлено описание клинического наблюдения за пациенткой с обострением ХОБЛ, осложненной гиперкапнической ДН, по данным которого проведен анализ патофизиологических механизмов и клинической картины гиперкапнической ДН и постгиперкапнического алкалоза (ПГА).

Целью работы явилось обсуждение тактики ведения пациентки с обострением ХОБЛ и ПГА, развившемся в ходе лечения.

Клиническое наблюдение

Пациентка 75 лет, библиотекарь, бригадой «скорой» помощи доставлена в отделение реанимации в связи с нарастающими признаками ДН и нестабильной гемодинамикой. На фоне респираторной инфекции отмечено ухудшение состояния в течение 4 дней: нарастание интенсивности одышки и кашля, увеличение количества слизисто-гнойной мокроты.

По данным анамнеза установлено, что пациентка длительно страдает ХОБЛ, гипертонической болезнью (3-я степень, III стадия, очень высокий риск сердечно-сосудистых

осложнений), хронической сердечной недостаточностью стадии 2А; сахарным диабетом 2-го типа. В 2013 г. перенесла инфаркт миокарда, проведено стентирование правой и передней межжелудочковой артерии. До госпитализации ежедневно принимала лерканидипин 10 мг, бисопролол 5 мг, ацетилсалициловую кислоту 100 мг, аторвастатин 40 мг, метформин 1 000 мг, фуросемид 40 мг.

Отмечен длительный стаж курения (> 60 лет), индекс курения — 180 пачко-лет.

При поступлении в реанимационное отделение:

- температура тела — 36,1 °С;
- индекс массы тела — 20,2 кг / м²;
- артериальное давление — 110 / 60 мм рт. ст.;
- частота сердечных сокращений — 92 в минуту;
- частота дыхательных движений (ЧДД) — 22 в минуту;
- насыщение артериальной крови кислородом (SaO₂) при дыхании комнатным воздухом — 88 %.

Лабораторные показатели в 1-й день госпитализации:

- лейкоциты — 6,9 (4,0–11,0) × 10⁹ / л;
- гемоглобин — 119 (120–140) г / л;
- глюкоза — 9,1 (3,50–6,10) ммоль / л;
- креатинин — 91,6 (0,0–97,0) мкмоль / л;
- натрий — 138 (130–155) ммоль / л;
- калий — 5,28 (3,50–5,30) ммоль / л;
- мочевины — 7,3 (2,5–6,5) ммоль / л;
- аспаратаминотрансфераза (АСТ) — 33,1 (0,0–40,0) ед. / л;
- аланинаминотрансфераза (АЛТ) — 27,2 (0,0–40,0) ед. / л;
- С-реактивный белок — 21,04 (0,0–5,0) мг / л.

При исследовании кислотно-щелочного состояния (КЩС) и газов артериальной крови выявлена гипоксемия (парциальное давление кислорода в артериальной крови (PaO₂) — 39 мм рт. ст., SaO₂ — 76 %) и хроническая гиперкапния (парциальное давление углекислого газа в артериальной крови (PaCO₂) — 68 мм рт. ст. при рН 7,41; концентрация бикарбоната (HCO₃⁻) — 47,3 ммоль / л; лактат — 1,1 ммоль / л.

По данным компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки (ОГК) достоверных данных о наличии очаговых и инфильтративных изменений ОГК не получено. Выявлены признаки эмфиземы и диффузного пневмосклероза (см. рисунок).

Показатели электрокардиографии (ЭКГ):

- ритм синусовый;
- вертикальное положение электрической оси сердца;
- неполная блокада левой ножки пучка Гиса;
- неспецифические изменения процессов реполяризации миокарда левого желудочка (ЛЖ).

Данные эхокардиографии (ЭхоКГ):

- склеротические изменения аортального и митрального клапанов;
- незначительное расширение полости левого предсердия;
- гипертрофия миокарда ЛЖ;
- удовлетворительная систолическая функция ЛЖ (фракция выброса — 57 %);
- диастолическая функция нарушена по 1-му типу;
- систолическое давление в легочной артерии — 41 мм рт. ст.

Нарушений локальной сократимости миокарда ЛЖ не выявлено.

Показатели функции внешнего дыхания:

- обструкция тяжелой степени;
- объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) — 35 %_{долж.};
- соотношение ОФВ₁ и форсированной жизненной емкости легких — 55 %.
- бронходилатационный тест — отрицательный.

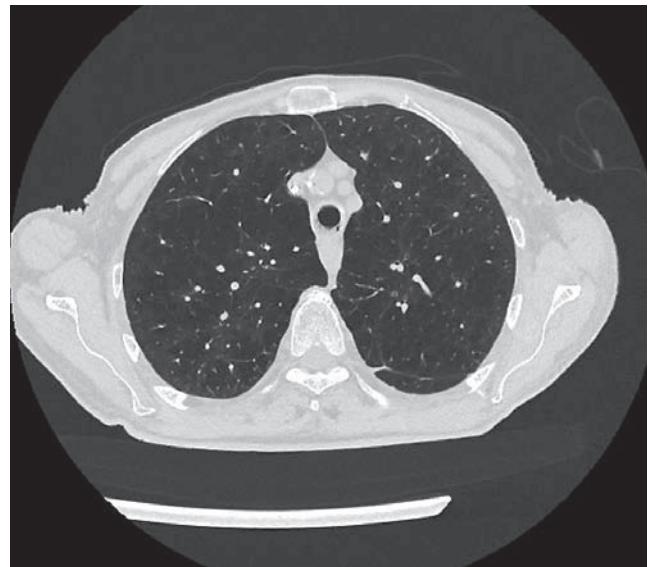
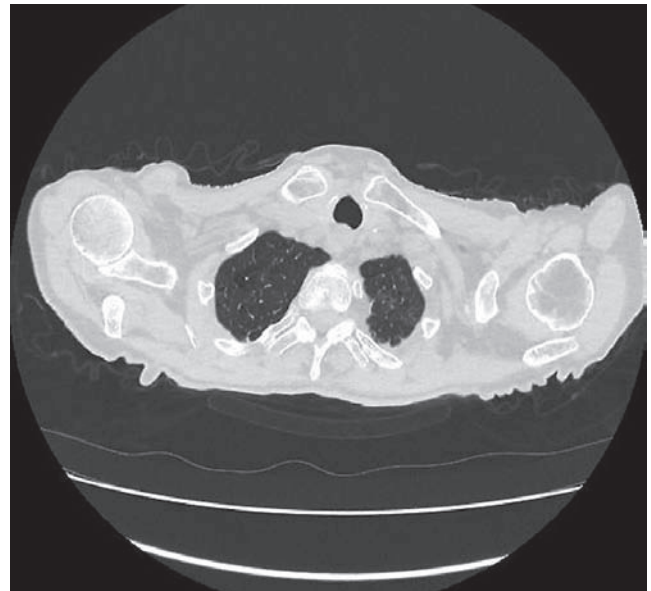


Рисунок. Компьютерная томограмма органов грудной клетки пациентки. Центрилобулярная эмфизема

Figure. Computed tomography of the patient's chest. Centrilobular emphysema

Таким образом, основной проблемой пациентки на момент поступления явился синдром дыхательных расстройств гипоксически-гиперкапнического характера на фоне тяжелого обострения ХОБЛ.

В отделении интенсивной терапии пациентка получала медицинский кислород 3 л / мин через носовую канюлю, ингаляционную терапию ипратропия бромидом через небулайзер 0,5 мг 3 раза в день и беклометазоном 800 мкг 2 раза в день; дексаметазон 8 мг внутривенно 1 раз в день; ацетилцистеин 600 мг *per os* 1 раз в день; левофлоксацин 500 мг внутривенно 2 раза в день.

При повторном проведении анализа газового состава артериальной крови получены следующие результаты:

- pH — 7,35;
- PaCO_2 — 72 мм рт. ст.;
- PaO_2 — 50 мм рт. ст.;
- HCO_3^- — 43,6 ммоль / л;
- SaO_2 — 85 %;
- лактат — 1,2 ммоль / л.

Таким образом, отмечено увеличение PaO_2 , но остались выраженные проявления респираторного ацидоза.

Лечение бронходилататорами через небулайзер, глюкокортикостероидами и антибактериальными препаратами было продолжено. Начата неинвазивная вентиляция легких (НВЛ) через носоротовую маску в режиме *BiLevel S/T*, положительное давление в дыхательных путях на выдохе (*expiratory positive airway pressure* — EPAP) — 5 мм вод. ст.; инспираторное давление (*inspiratory positive airway pressure* — IPAP) — 18 мм вод. ст., ЧДД — 18 в минуту с кислородом 4 л / мин по контуру. На фоне терапии отмечена положительная клиническая динамика.

Однако через 3 дня состояние больной резко ухудшилось. Пациентка стала возбужденной, жаловалась на боли за грудиной, иррадиирующие в правое подреберье, судороги икроножных мышц. По результатам ЭКГ зарегистрированы высокие зубцы *T* в грудных отведениях (возможно, ишемического или метаболического характера). В ходе обследования повторный инфаркт миокарда исключен (тропонин I (количественно) < 0,50 (0,01–0,50) нг / мл).

При исследовании параметров КЩС и газового состава артериальной крови выявлено следующее:

- pH — 7,47;
- PaCO_2 — 47 мм рт. ст.;
- PaO_2 — 66 мм рт. ст.;
- HCO_3^- — 32,7 ммоль / л;
- SaO_2 — 94 %;
- лактат — 3,6 ммоль / л.

Таким образом, PaCO_2 в артериальной крови снизилось почти в 2 раза по сравнению с предыдущими показателями, но развился ПГА, чем можно объяснить появившиеся боли за грудиной и судороги мышц.

С НВЛ пациентка переведена на длительную кислородотерапию 3 л / мин. Назначено лечение медицинскими газами: оксидом азота в концентрации 50 ppm в течение 120 мин каждый день (в связи с повышением давления в легочной артерии, выявленным при ЭхоКГ) и термогелиоксом (30 % O_2 / 70 % *He* (70 °C) для улучшения оксигенации крови, купирования респираторных инфекций и более мягкой элиминации углекислого газа).

В результате лечения отмечено значительное улучшение физикального статуса, в т. ч. дыхательной функции.

Лабораторные показатели:

- лейкоциты — 6,0 (4,0–11,0) $\times 10^9$ / л;
- гемоглобин — 110 (120–140) г / л;
- глюкоза — 4,27 (3,50–6,10) ммоль / л;
- креатинин — 86,0 (0,0–97,0) мкмоль / л;

- мочевины — 5,9 (2,5–6,5) ммоль / л;
- АСТ — 16,8 (0,0–40,0) ед. / л;
- АЛТ — 12,1 (0,0–41,0) ед. / л;
- С-реактивный белок — 0,9 (0,0–5,0) мг / л.

Динамика показателей КЩС и газового состава артериальной крови:

- pH — 7,4;
- PaCO_2 — 55 мм рт. ст.;
- PaO_2 — 66 мм рт. ст.;
- HCO_3^- — 31 ммоль / л;
- SaO_2 — 95 %;
- лактат — 2 ммоль / л (компенсированный респираторный ацидоз при хронической гиперкапнической ДН).

Обсуждение

Гиперкапническая дыхательная недостаточность

Гиперкапния — это повышение $\text{PaCO}_2 > 45$ мм рт. ст. [1]. Гиперкапническая (вентиляционная) ДН обусловлена первичным уменьшением эффективной легочной вентиляции, при этом нарушается элиминация углекислого газа, что нередко приводит к серьезным нарушениям кислотно-щелочного баланса [2]. Гиперкапния может быть острой и хронической.

Острая гиперкапния (острый респираторный ацидоз) возникает при резком нарушении вентиляции (например, при заболевании центральной нервной системы или медикаментозном угнетении дыхания), а также может развиваться у пациентов с хронической гиперкапнией при наличии острого процесса, резко ухудшающего альвеолярную вентиляцию (объем воздуха, проходящий через альвеолярное пространство за 1 мин (V_A)), например, при пневмонии / тяжелом обострении у пациента с ХОБЛ. В этом случае используется термин «острый респираторный ацидоз на фоне хронического» [3]. Для острой гиперкапнии характерно повышение уровня PaCO_2 и снижение pH < 7,35.

Хроническая гиперкапния (хронический респираторный ацидоз) развивается в течение нескольких дней или недель (например, при ХОБЛ, хронических нейромышечных заболеваниях). В результате почечной компенсации повышается уровень HCO_3^- — жизненно важного компонента буферной системы pH человеческого организма [3]. Поэтому при хронической гиперкапнии увеличение PaCO_2 сопровождается нормальным или почти нормальным pH.

PaCO_2 в артериальной крови прямо пропорционально скорости образования углекислого газа (V_{CO_2}) в результате окислительного метаболизма и обратно пропорционально скорости выведения CO_2 легкими (V_A) [4].

В свою очередь, показатель V_A зависит от общей вентиляции легких (V_E — объем воздуха, проходящий через легкие за единицу времени (обычно 1 мин (объем минутной вентиляции — V_T)) и отношения объема «мертвого» пространства (V_D) к дыхательному объему (V_T) (V_D / V_T) [4].

Таким образом, формула, с помощью которой определяется PaCO_2 в артериальной крови, выглядит следующим образом:

$$PaCO_2 = k \times VCO_2 / V_E (1 - V_D / V_T),$$

где k — коэффициент, $V_A = V_E (1 - V_D / V_T)$, т. е. альвеолярная вентиляция является разницей между общей вентиляцией легких (V_E) и вентиляцией «мертвого» пространства (V_D) [4].

Исходя из полученной формулы, нетрудно сделать вывод о том, что основными механизмами, обуславливающими повышение $PaCO_2$, являются:

- повышение продукции CO_2 (VCO_2);
- снижение V_E (гиповентиляция);
- увеличение V_D [2, 3].

Физиологическое (общее) «мертвое» пространство является суммой анатомического и альвеолярного «мертвых» пространств. Увеличение альвеолярного V_D (регионов легких с хорошей вентиляцией альвеол, но плохой перфузией, т. е. высоким вентиляционно-перфузионным отношением (V_a / Q)), считается основным патофизиологическим механизмом развития гиперкапнии у пациентов с ХОБЛ [1]. У некоторых больных (например, классических «розовых пыхтельщиков» с нормокапнией) нарушения компенсируются за счет увеличения V_T и перераспределения перфузии для выравнивания V_a / Q . У других пациентов этого не происходит, развивается хроническая гиперкапния (например, при классическом фенотипе «синий отечник») [3].

К факторам, способствующим увеличению альвеолярного V_D , относятся разрушение капилляров при эмфиземе; бронхообструкция, приводящая к гиперинфляции; снижение эластичности легких при больших их объемах [1, 3]. При обострении ХОБЛ соотношение V_D / V_T может значительно увеличиться. Для поддержания нормального уровня $PaCO_2$ в артериальной крови необходимо значительное повышение V_T и V_A . Если аппарат дыхания не может повысить вентиляцию до требуемого уровня, развивается гиперкапния [2].

У некоторых (но не у всех) больных ХОБЛ гиперкапния может развиваться при проведении кислородотерапии (т. н. кислород-индуцированная гиперкапния). Важно отметить, что потенциальная возможность ее возникновения не может быть поводом отказаться от назначения медицинского кислорода [3, 5]. Причинами кислород-индуцированной гиперкапнии у пациентов с ХОБЛ являются:

- увеличение объема альвеолярного «мертвого» пространства. При кислородотерапии уменьшается гипоксическая вазоконстрикция, но в результате происходит перераспределение кровотока из относительно хорошо вентилируемых отделов в недостаточно вентилируемые, тем самым усугубляется вентиляционно-перфузионный дисбаланс;
- центральные хеморецепторы становятся менее чувствительными к повышению $PaCO_2$, вследствие чего уменьшается V_A ;
- смещение кривой диссоциации CO_2 -гемоглобина вправо при повышенном насыщении кислородом (эффект Холдейна). Связывающая способность оксигенированного гемоглобина с CO_2 гораздо ниже, чем у дезоксигенированного гемоглобина, таким образом, по мере увеличения доли оксигениро-

ванного гемоглобина увеличивается количество растворенного в крови CO_2 , таким образом, возрастает $PaCO_2$ в артериальной крови. Обычно эффект Холдейна преодолевается за счет увеличения V_T , однако у пациентов с ХОБЛ тяжелой степени этого часто не происходит [3].

Клинические проявления. При гиперкапнии увеличиваются мозговой кровоток и внутричерепное давление. Другие эффекты включают повышенное высвобождение кислорода в тканях и респираторный ацидоз. Тяжелый гиперкапнический ацидоз в конечном итоге приводит к сердечно-сосудистой нестабильности, аритмии, коме, остановке сердца или дыхания и смерти [6]. Основными симптомами поражения центральной нервной системы являются головная боль, беспокойство, «хлопающий» тремор конечностей, миоклонические судороги, спутанная речь и отек соска зрительного нерва. Первоначальное увеличение дыхательной активности сменяется нарушением сознания (известное как «наркоз углекислым газом») и депрессией дыхательного центра [3, 5]. У ранее здоровых лиц изменения сферы сознания не происходит до тех пор, пока $PaCO_2$ не превысит 75–80 мм рт. ст., тогда как у пациентов с хронической гиперкапнией симптомы могут не проявляться до тех пор, пока $PaCO_2$ резко не поднимется до 90–100 мм рт. ст. [3].

Лечение. При назначении кислородотерапии у пациентов с гипоксемически-гиперкапнической ДН основной задачей является адекватное лечение гипоксемии, однако при этом следует предотвратить нарастание гиперкапнии. Всем больным с обострением ХОБЛ и острой ДН рекомендуется кислородотерапия с целью достижения PaO_2 в артериальной крови 55–65 мм рт. ст. и SpO_2 — 88–92 % [7]. Лечение кислородом начинается с низкого потока (например, 1–2 л / мин или фракция кислорода во вдыхаемой смеси — 24–28 %), постепенно его увеличивают на 1 л / мин (через назальную канюлю) или 4–7 % (через маску Вентури) при тщательном мониторинге PaO_2 и $PaCO_2$ до достижения целевых показателей PaO_2 и SpO_2 . Пациентам с тяжелой гипоксемией или в случае нарастающей гиперкапнии проводится НВЛ, а в особо тяжелых случаях — искусственная вентиляция легких (ИВЛ) [8].

НВЛ следует считать терапией первой линии у пациентов с обострениями ХОБЛ, особенно при умеренной и тяжелой декомпенсации ($pH < 7,35$ и гиперкапния). Для улучшения прогноза НВЛ необходимо начинать рано, до наступления тяжелого ацидоза [9].

Большинством экспертов рекомендуется постепенное снижение $PaCO_2$ у пациентов с хронической гиперкапнией. При быстром снижении $PaCO_2$ может развиваться ПГА.

Постгиперкапнический алкалоз

Впервые постгиперкапнический синдром (ПГС) описан у пациентов с хронической гиперкапнией во время эпидемии полиомиелита в Копенгагене (Дания) в 1950-х годах [10]. В Российской Федерации проблемы, связанные с элиминацией углекислого

газа при ДН, впервые были описаны профессором В.Л.Кассилем, который обратил внимание на то, что процесс быстрого снижения PaCO_2 может привести к нарушениям ритма сердца вплоть до полной остановки сердечной деятельности. В.Л.Кассиль рекомендовал реаниматологам проводить лечебные мероприятия по элиминации углекислого газа медленно, в то время как гипоксию следовало разрешать быстро [11].

ПГС является состоянием стойкого метаболического нарушения, которое проявляется различными клиническими симптомами у пациентов с гиперкапнической ДН после возвращения PaCO_2 к исходному уровню. Патогенез ПГС обсуждается и объясняется как проявление постгиперкапнической гипохлоремии и метаболического ПГА. Метаболический ПГА рассматривается как осложнение ИВЛ и НВЛ [12] при лечении обострения ХОБЛ у пациентов с хронической гиперкапнической ДН [13]. При развитии ПГА может отмечаться снижение эффективности вентиляционной поддержки, замедление отлучения пациента от ИВЛ и длительное пребывание в отделении интенсивной терапии [13, 14].

Патогенез. При хроническом респираторном ацидозе повышается экскреция водорода и реабсорбция HCO_3^- почками. При увеличении HCO_3^- уровень pH нормализуется.

Если длительно повышенный уровень PaCO_2 быстро снижается (обычно это наблюдается при ИВЛ), то концентрация HCO_3^- в плазме может остаться повышенной в течение длительного времени, особенно при низком объеме циркулирующей крови (например, вследствие терапии диуретическими препаратами), снижении скорости клубочковой фильтрации и / или дефиците хлоридов. При быстром снижении PaCO_2 в клетках головного мозга может резко повыситься уровень pH [15].

Клиническая картина. Легкий или умеренный метаболический ПГА у большинства пациентов протекает бессимптомно. Уровень HCO_3^- в сыворотке крови ≤ 40 ммоль / л обычно не вызывает серьезных проблем [16].

Симптомы и признаки ПГА неспецифичны и зависят от его тяжести. К ним относятся проявления гипокалиемии и гипофосфатемии. Снижается сердечный выброс. При метаболическом алкалозе из-за торможения дыхательного центра в продолговатом мозге развивается гиповентиляция, возможно прогрессирование гипоксемии, особенно у пациентов с низким дыхательным резервом [13, 17, 18]. При алкаемии кривая диссоциации кислорода и гемоглобина смещается влево, что приводит к снижению высвобождения кислорода в тканях, в связи с этим усиливается анаэробное дыхание, увеличивается концентрация лактата, что способствует минимизации изменений pH [19].

Тяжелый метаболический алкалоз может вызвать возбуждение, дезориентацию, судороги и кому [17], особенно если метаболический алкалоз развивается у пациентов с хроническими заболеваниями печени. Однако при ПГА это происходит редко [15].

Диагностика. ПГА обычно трудно пропустить у пациентов реанимационных отделений, поскольку

исследования газового и КЩС артериальной крови и проводятся достаточной регулярно. У пациентов обычных отделений метаболический алкалоз можно заподозрить при изучении клинической картины. ПГА диагностируется путем измерения электролитов сыворотки крови и анализа газового состава артериальной крови. Определяется также сниженная (< 20 мэкв / л) концентрация ионов хлора в моче [16].

Лечение. Обычно пациентам с ПГА назначается изотонический солевой раствор (0,9%-ный NaCl) перорально и / или внутривенно. При использовании данной стратегии увеличивается диурез NaHCO_3 и восстанавливается кислотно-основный баланс [16–18].

По возможности следует прекратить прием или хотя бы снизить дозу диуретических препаратов. У некоторых пациентов, например с сердечной недостаточностью или циррозом печени, отмена диуретических препаратов невозможна. В этих случаях может быть полезным добавление K^+ -сберегающего диуретического препарата, такого как спиронолактон, эплеренон, амилорид или триамтерен, поскольку при этом смягчается гипокалиемия и гипомagnesия [16, 17].

Ингибитор карбоновой ангидразы ацетазоламид уже несколько десятилетий используется в качестве стимулятора дыхания у пациентов с ХОБЛ и метаболическим алкалозом. Классический механизм действия ацетазоламида как стимулятора дыхания основан на ингибировании почечного фермента карбоновой ангидразы, при назначении которого, в свою очередь, снижается HCO_3^- сыворотки и pH артериальной крови, что приводит к увеличению V_T через стимуляцию периферических и центральных хеморецепторов. Однако ацетазоламид является калийуретическим препаратом, что требует постоянного мониторинга концентрации калия крови и проведения ее коррекции при необходимости. Ацетазоламид назначается перорально или внутривенно в дозе 250–500 мг 2–3 раза в день [12, 14, 20].

К другим причинам метаболического алкалоза, которые могут осложнять хронический респираторный ацидоз, относятся аспирация желудочного содержимого, терапия глюкокортикостероидами, агрессивный диурез и т. д. [17].

Заключение

Опубликованных статей, посвященных ПГА, немного, однако данное осложнение при лечении больных с гиперкапнией наблюдается нередко, при этом поиск новых безопасных методов лечения ПГА по-прежнему актуален. В представленном клиническом наблюдении при ведении тяжелой пациентки с гиперкапнической ДН, помимо НВЛ и кислородотерапии, были применены медицинские газы (ежедневные ингаляции оксидом азота в концентрации 50 ppm в течение 120 мин и термогелиоксом (30 % O_2 : 70 % He , 70 °C). При этом наблюдались разрешение острых проблем смешанных метаболических нарушений и значительное улучшение состояния больной.

Литература

1. Авдеев С.Н. Нарушения газообмена при хронической обструктивной болезни легких. *Русский медицинский журнал*. 2013; 21 (7): 353–356. Доступно на: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelnykh_putey/Narusheniya_gazoobmena_pri_hronicheskoy_obstruktivnoy_bolezni_legkih%20/
2. Авдеев С.Н. Интенсивная терапия в пульмонологии. М: Атмосфера; 2014.
3. Feller-Kopman D.J., Schwartzstein R.M. Mechanisms, causes, and effects of hypercapnia. *UpToDate*. 2022. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/mechanisms-causes-and-effects-of-hypercapnia/print> [Accessed: October 10, 2022].
4. Grippi M.A., Tino G. Pulmonary function testing. In: Grippi M.A., Elias J.A., Fishman J.A. et al., eds. *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders*. 5th Edn. New York: McGraw-Hill Education; 2015. Available at: <https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1344§ionid=81187235>
5. Авдеев С.Н. Патфизиология обострений хронической обструктивной болезни легких. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2019; 16 (2): 75–82. DOI: 10.1292/2078-5658-2019-16-2-75-82.
6. Csoma B., Vulpi M.R., Dragonieri S. et al. Hypercapnia in COPD: causes, consequences, and therapy. *J. Clin. Med.* 2022; 11 (11): 3180. DOI: 10.3390/jcm11113180.
7. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р. и др. Хроническая обструктивная болезнь легких: Клинические рекомендации. 2021. Доступно на: https://spulmo.ru/upload/kr/HOBL_2021.pdf?ysclid=lggc7bv4zq255617548
8. Feller-Kopman D.J., Schwartzstein R.M. The evaluation, diagnosis, and treatment of the adult patient with acute hypercapnic respiratory failure. *UpToDate*. 2022. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/the-evaluation-diagnosis-and-treatment-of-the-adult-patient-with-acute-hypercapnic-respiratory-failure> [Accessed: October 10, 2022].
9. Mas A., Masip J. Noninvasive ventilation in acute respiratory failure. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2014; 9 (1): 837–852. DOI: 10.2147/COPD.S42664.
10. Brandis K. Acid-base physiology. 2006. Available at: <https://www.anaesthesiamcq.com/AcidBaseBook/ABindex.php> [Accessed: October 12, 2022].
11. Кассиль В.Л., Лескин Г.С., Выжигина М.А. Респираторная поддержка: искусственная и вспомогательная вентиляция легких в анестезиологии и интенсивной терапии: руководство для врачей. М.: Медицина; 1997.
12. Fontana V., Santinelli S., Internullo M. et al. Effect of acetazolamide on post-NIV metabolic alkalosis in acute exacerbated COPD patients. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2016; 20 (1): 37–43. Available at: <https://www.europeanreview.org/wp/wp-content/uploads/37-43.pdf>
13. Baga A., Khilnani G.C. Post-hypercapnic alkalosis is associated with ventilator dependence and increased ICU stay. *COPD*. 2009; 6 (6): 437–440. DOI: 10.3109/15412550903341448.
14. Martínez C.S., Macías C.M., Toledo J.S. et al. Alcalosis posthipercápnica en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica exacerbada. *Med. Crítica*. 2011; 25 (4): 218–225. Available at: <https://www.medigraphic.com/pdfs/medcri/ti-2011/ti114f.pdf>
15. Emmett M., Szerlip H. Causes of metabolic alkalosis. *UpToDate*. 2022. Available at: <https://pro.uptodatefree.ir/show/2331> [Accessed: October 10, 2022].
16. Tinawi M. Pathophysiology, evaluation, and management of metabolic alkalosis. *Cureus*. 2021; 13 (1): e12841. DOI: 10.7759/cureus.12841.
17. Do C., Vasquez P.C., Soleimani M. Metabolic alkalosis pathogenesis, diagnosis, and treatment: core curriculum 2022. *Am. J. Kidney Dis.* 2022; 80 (4): 536–551. DOI: 10.1053/j.ajkd.2021.12.016.
18. Engelking L.R. Chapter 89 – metabolic alkalosis. In: Engelking L.R., ed. *Textbook of veterinary physiological chemistry*. 3rd Edn. Boston: Academic Press; 2014: 576–583. Available at: <https://www.elsevier.com/books/textbook-of-veterinary-physiological-chemistry/engelking/978-0-12-391909-0>
19. Hall A.M., Bending M.R. Severe hyperlactaemia in the setting of alkalaemia. *NDT Plus*. 2009; 2 (5): 408–411. DOI: 10.1093/ndtplus/sfp065.
20. Faisy C., Meziani F., Planquette B. et al. Effect of acetazolamide vs placebo on duration of invasive mechanical ventilation among patients

with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2016; 315 (5): 480–488. DOI: 10.1001/jama.2016.0019.

Поступила: 08.12.22

Принята к печати: 20.04.23

References

1. Avdeev S.N. [Gas exchange disorders in chronic obstructive pulmonary disease]. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2013; 21 (7): 353–356. Available at: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelnykh_putey/Narusheniya_gazoobmena_pri_hronicheskoy_obstruktivnoy_bolezni_legkih%20/ (in Russian).
2. Avdeev S.N. [Intensive care in pulmonology]. Moscow: Atmosfera; 2014 (in Russian).
3. Feller-Kopman D.J., Schwartzstein R.M. Mechanisms, causes, and effects of hypercapnia. *UpToDate*. 2022. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/mechanisms-causes-and-effects-of-hypercapnia/print> [Accessed: October 10, 2022].
4. Grippi M.A., Tino G. Pulmonary function testing. In: Grippi M.A., Elias J.A., Fishman J.A. et al., eds. *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders*. 5th Edn. New York: McGraw-Hill Education; 2015. Available at: <https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1344§ionid=81187235>
5. Avdeev S.N. [Pathologic physiology of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease]. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii*. 2019; 16 (2): 75–82 DOI: 10.1292/2078-5658-2019-16-2-75-82 (in Russian).
6. Csoma B., Vulpi M.R., Dragonieri S. et al. Hypercapnia in COPD: causes, consequences, and therapy. *J. Clin. Med.* 2022; 11 (11): 3180. DOI: 10.3390/jcm11113180.
7. Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aisanov Z.R. et al. [Chronic obstructive pulmonary disease: Guidelines]. 2021. Available at: https://spulmo.ru/upload/kr/HOBL_2021.pdf?ysclid=lggc7bv4zq255617548 (in Russian).
8. Feller-Kopman D.J., Schwartzstein R.M. The evaluation, diagnosis, and treatment of the adult patient with acute hypercapnic respiratory failure. *UpToDate*. 2022. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/the-evaluation-diagnosis-and-treatment-of-the-adult-patient-with-acute-hypercapnic-respiratory-failure> [Accessed: October 10, 2022].
9. Mas A., Masip J. Noninvasive ventilation in acute respiratory failure. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2014; 9 (1): 837–852. DOI: 10.2147/COPD.S42664.
10. Brandis K. Acid-base physiology. 2006. Available at: <https://www.anaesthesiamcq.com/AcidBaseBook/ABindex.php> [Accessed: October 12, 2022].
11. Kassil' V.L., Leskin G.S., Vyzhigina M.A. [Respiratory support : artificial and assisted ventilation in anesthesiology and intensive care: guide for doctors]. Moscow: Meditsina; 1997 (in Russian).
12. Fontana V., Santinelli S., Internullo M. et al. Effect of acetazolamide on post-NIV metabolic alkalosis in acute exacerbated COPD patients. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2016; 20 (1): 37–43. Available at: <https://www.europeanreview.org/wp/wp-content/uploads/37-43.pdf>
13. Baga A., Khilnani G.C. Post-hypercapnic alkalosis is associated with ventilator dependence and increased ICU stay. *COPD*. 2009; 6 (6): 437–440. DOI: 10.3109/15412550903341448.
14. Martínez C.S., Macías C.M., Toledo J.S. et al. Alcalosis posthipercápnica en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica exacerbada. *Med. Crítica*. 2011; 25 (4): 218–225. Available at: <https://www.medigraphic.com/pdfs/medcri/ti-2011/ti114f.pdf>
15. Emmett M., Szerlip H. Causes of metabolic alkalosis. *UpToDate*. 2022. Available at: <https://pro.uptodatefree.ir/show/2331> [Accessed: October 10, 2022].
16. Tinawi M. Pathophysiology, evaluation, and management of metabolic alkalosis. *Cureus*. 2021; 13 (1): e12841. DOI: 10.7759/cureus.12841.
17. Do C., Vasquez P.C., Soleimani M. Metabolic alkalosis pathogenesis, diagnosis, and treatment: core curriculum 2022. *Am. J. Kidney Dis.* 2022; 80 (4): 536–551. DOI: 10.1053/j.ajkd.2021.12.016.
18. Engelking L.R. Chapter 89 – metabolic alkalosis. In: Engelking L.R., ed. *Textbook of veterinary physiological chemistry*. 3rd Edn. Boston: Academic Press; 2014: 576–583. Available at: <https://www.elsevier.com/books/textbook-of-veterinary-physiological-chemistry/engelking/978-0-12-391909-0>

19. Hall A.M., Bending M.R. Severe hyperlactaemia in the setting of alkalaemia. *NDT Plus*. 2009; 2 (5): 408–411. DOI: 10.1093/ndtplus/sfp065.
20. Faisy C., Meziani F., Planquette B. et al. Effect of acetazolamide vs placebo on duration of invasive mechanical ventilation among patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2016; 315 (5): 480–488. DOI: 10.1001/jama.2016.0019.

Received: December 08, 2022

Accepted for publication: April 20, 2023

Информация об авторах / Authors Information

Нгуен Хоанг Кыонг — аспирант кафедры госпитальной терапии педиатрического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (967) 203-42-77; e-mail: drcuong@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3353-0537>)

Hoang Cuong Nguyen, Postgraduate student, Department of Hospital Therapy, Pediatric Faculty, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “N.I.Pirogov Russian National Research Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (967) 203-42-77; e-mail: drcuong@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3353-0537>)

Баранова Ирина Александровна — д. м. н., профессор, профессор кафедры госпитальной терапии педиатрического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 780-08-16; e-mail: iribaranova@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2469-7346>)

Irina A. Baranova, Doctor of Medicine, Professor, Professor of Hospital Therapy Department, Pediatric Faculty, Federal State Autonomous Educational

Institution of Higher Education “N.I.Pirogov Russian National Research Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (499) 780-08-16; e-mail: iribaranova@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2469-7346>)

Чучалин Александр Григорьевич — д. м. н., профессор, академик Российской академии наук, заведующий кафедрой госпитальной терапии педиатрического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, председатель правления Российского респираторного общества; тел.: (499) 780-08-50; e-mail: pulmomoskva@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5070-5450>)

Alexander G. Chuchalin, Doctor of Medicine, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Head of Department of Hospital Internal Medicine, Pediatric Faculty, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “N.I.Pirogov Russian National Research Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; Chairman of the Executive Board of Russian Respiratory Society; tel.: (499) 780-08-50; e-mail: pulmomoskva@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5070-5450>)

Участие авторов

Кыонг Н.Х. — сбор и обработка материала, написание текста

Баранова И.А. — сбор и обработка материала, написание и редактирование текста

Чучалин А.Г. — идея написания статьи, редактирование текста

Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы при подготовке статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации, несут ответственность за целостность всех частей статьи.

Authors Contribution

Cuong N.H. — collecting and processing material, writing the text

Baranova I.A. — collecting and processing material, writing, and editing the text

Chuchalin A.G. — idea of the article, editing the text

All authors have made a significant contribution to the search, analysis, and preparation of the article, read and approved the final version before publication, and accepted responsibility for the integrity of all parts of the article.

Лимфангиолейомиоматоз: путь к диагнозу редкого кистозного заболевания легких на примере клинического наблюдения

М.А.Макарова^{1,2} ✉, А.В.Черняк^{2,3}

¹ 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

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России: 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, 28

³ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени Д.Д.Плетнева Департамента здравоохранения города Москвы»: 105077, Россия, Москва, ул. 11-я Парковая, 32

Резюме

Спорадический лимфангиолейомиоматоз (ЛАМ) — это орфанное заболевание, поражающее преимущественно женщин детородного возраста. Повышение осведомленности врачей об этой болезни может способствовать своевременной его диагностике и проведению лечебных мероприятий. **Целью** данной работы явилось представление клинического наблюдения молодой женщины, страдающей редким кистозным заболеванием легких. При первичном обращении в клинику у пациентки были выявлены выраженные клинико-рентгенологические и функциональные изменения бронхолегочной системы и заподозрена редкая патология. Вопрос установления окончательного диагноза в самые сжатые сроки был принципиален, т. к. при уточнении диагноза ЛАМ подразумевалась инициация патогенетической терапии ингибитором mTOR. До 2010 г. определенный диагноз ЛАМ устанавливался только посредством хирургической биопсии легочной ткани. Однако в настоящее время на практике наблюдается сдвиг диагностической концепции в сторону менее инвазивных методов, при использовании которых у большинства пациентов исключается необходимость хирургического вмешательства. **Заключение.** Продемонстрирован алгоритм установления определенного диагноза (спорадического ЛАМ) без морфологического исследования легкого.

Ключевые слова: лимфангиолейомиоматоз (ЛАМ), ангиомиолипома, ингибитор mTOR, сиролимус.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Исследование и публикация статьи проводились в отсутствие внешнего финансирования.

Этическая экспертиза. Данное исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. У пациентки получено письменное информированное согласие на публикацию описания клинического случая, результатов ее обследования и лечения.

© Макарова М.А., Черняк А.В., 2023

Для цитирования: Макарова М.А., Черняк А.В. Лимфангиолейомиоматоз: путь к диагнозу редкого кистозного заболевания легких на примере клинического наблюдения. *Пульмонология*. 2023; 33 (3): 427–433. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-3-427-433

Lymphangiomyomatosis: diagnosis of a rare cystic lung disease in a clinical case

Marina A. Makarova^{1,2} ✉, Alexander V. Cherniak^{2,3}

¹ Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “N.I.Pirogov Russian National Research Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Ostrovityanova 1, Moscow, 117997, Russia

² Federal State Budgetary Institution “Pulmonology Scientific Research Institute” under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation: Orekhovy bul’var 28, Moscow, 115682, Russia

³ State Budgetary Healthcare Institution of the City of Moscow “City Clinical Hospital named after D.D.Pletnev of Moscow Department of Health”: ul. Odinnadtsataya Parkovaya 32, Moscow, 105077, Russia

Abstract

Sporadic lymphangiomyomatosis (LAM) is an orphan disease that primarily affects women of childbearing age. Increasing awareness of this disease among physicians can contribute to its timely diagnosis and treatment. **The aim** of this work was to present a case of a young woman with a rare cystic lung disease. At the first visit to the clinic, the patient showed pronounced clinical, radiological and functional changes in the bronchopulmonary system, and a rare pathology was suspected. Establishing the definitive diagnosis in the shortest possible time was essential because pathogenetic therapy with an mTOR inhibitor had to be initiated as soon as the diagnosis of LAM had been clarified. Until 2010, a definitive diagnosis of LAM was made only by surgical lung biopsy. However, there is currently a shift in practice toward less invasive diagnostic methods that eliminate the need for surgical intervention in most patients. **Conclusion.** An algorithm for making a definitive diagnosis (sporadic LAM) without morphologic examination of the lung is demonstrated.

Key words: lymphangiomyomatosis, LAM, angiomyolipomas, mTOR inhibitor, sirolimus.

Conflict of Interest. There is no conflict of interest.

Funding. The authors declare that no external funding was provided for the study or publication.

Ethical expertise. This study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki of the World Medical Association. Voluntary informed consent was obtained from the patient for the publication of her clinical case, the results of her examination and treatment.
© Makarova M.A., Cherniak A.V., 2023

For citation: Makarova M.A., Cherniak A.V. Lymphangioliomyomatosis: diagnosis of a rare cystic lung disease in a clinical case. *Pul'monologiya*. 2023; 33 (3): 427–433 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-3-427-433

Лимфангиолейомиоматоз (ЛАМ) — это редкое мультисистемное заболевание, относящееся к новообразованиям с периваскулярной эпителиоидной дифференцировкой (*Perivascular Epithelioid Cell tumors* — PEComa), которое поражает преимущественно женщин детородного возраста и характеризуется в первую очередь образованием кист в легких, а также разрастанием ЛАМ-клеток в пораженных органах [1–5].

Исторически ЛАМ считался интерстициальным заболеванием легких. Значительный прогресс в понимании патогенеза ЛАМ произошел с начала 2000-х годов. В Международной классификации опухолей костей и мягких тканей (2002) выделено семейство мезенхимальных опухолей, обозначенных общим термином «пекомы». Пекомы — это опухоли мезенхимальной природы, состоящие из периваскулярных эпителиоидных клеток, которые экспрессируют как меланоцитарные (HMB-45, Melan-A, MiTF), так и мышечные маркеры (SMA, десмин, миозин), а также виментин, рецепторы к эстрогену и др. По уровню экспрессии маркеров пекомы отличаются друг от друга [6]. В 2015 г. Всемирной организацией здравоохранения ЛАМ вместе с доброкачественными и злокачественными опухолями PEComa реклассифицированы в новую группу опухолей — PEComatous. Некоторые PEComas имеют злокачественные признаки, тогда как другие можно осторожно обозначить как имеющие «неопределенный злокачественный потенциал». При ЛАМ чрезмерная пролиферация ЛАМ-клеток обусловлена мутациями генов комплекса туберозного склероза (ТС) (*Tuberous Sclerosis Complex* — TSC), в частности, TSC2. Продемонстрированы клональное происхождение ЛАМ-клеток, а также их инвазивный и метастатический потенциал, что является дополнительным подтверждением теории неопластической основы заболевания [7].

Термин «спорадический ЛАМ» используется для пациентов с ЛАМ без ТС, в то время как при ТС выявляется ЛАМ, ассоциированный с ТС. Спорадическая форма ЛАМ преобладает и почти исключительно поражает женщин в пременопаузальном возрасте, хотя есть сообщение о случаях у мужчин [8]. По данным E.C.Harknett et al., распространенность ЛАМ составляет от 3 до 8 случаев на 1 млн женщин [9].

В клинической картине ЛАМ преобладают респираторные нарушения, среди которых наиболее часто встречаются прогрессирующая одышка ($\approx 2/3$ пациентов), рецидивирующие пневмотораксы ($\approx 1/3$ случаев) и хилотораксы ($\approx 25\%$ пациентов) [10].

Также нередко встречаются внелегочные проявления заболевания — ангиомиолипомы (АМЛ) почек, абдоминальная лимфаденопатия и лимфангиолейомиомы [11].

Наиболее частые абдоминальные поражения при ЛАМ — это АМЛ. Они наблюдаются примерно у 30 % пациентов со спорадическим ЛАМ. АМЛ представляют собой доброкачественные образования, содержащие кровеносные сосуды, мышечную ткань и жир. Однако небольшие почечные образования (< 4 см) представляют собой гетерогенную группу поражений от доброкачественных образований и кист до вялотекущих и агрессивных злокачественных новообразований. При дифференциальной диагностике АМЛ нередко требуется исключение других опухолей в почках, включая почечноклеточную карциному и онкоцитому, а также метастатические поражения первичных опухолей из других органов. Кроме того, липосаркомы забрюшинного пространства и миелолипомы надпочечников, особенно если они развиваются рядом с почкой, могут имитировать появление АМЛ. Диагностика АМЛ возможна с помощью визуализирующих инструментальных исследований, таких как ультразвуковое исследование (УЗИ), компьютерная (КТ) или магнитно-резонансная (МРТ) томография. В большинстве случаев диагностика возможна по данным УЗИ. Если диагноз не может быть определен с помощью КТ или МРТ, рекомендуется биопсия образования.

Основными руководствами по диагностике и лечению ЛАМ в настоящее время являются документы, подготовленные группой экспертов по инициативе Европейского респираторного общества (2010) [12], а также рекомендации Американского торакального / Японского респираторного обществ (2016, 2017) [13, 14].

При клинко-рентгенологическом подозрении на ЛАМ для установления диагноза биопсию легкого следует проводить в ситуациях, когда уровни эндотелиального фактора роста сосудов D (*Vascular Endothelial Growth Factor D* — VEGF-D) в норме и / или доказанные внелегочные проявления ЛАМ отсутствуют [12–14].

Эффективной патогенетической терапией при ЛАМ является ингибитор mTOR — сиролимус. При назначении сиролимуса стабилизируется или улучшается функция легких, уменьшается объем АЛП и / или лимфангиолейомиом, уменьшается или полностью регрессируется хилезный выпот, улучшается качество жизни пациентов [15–17]. Вариантом лечения на поздней стадии ЛАМ является трансплантация легких, но это не единственный метод лечения абсолютно для всех пациентов с установленным диагнозом ЛАМ. Показатели выживаемости за 10 лет различаются, но превышают 90 %, что более благоприятно, чем считалось ранее, а средняя выживаемость без трансплантации составляет > 20 лет [18].

Целью данной работы явилось представление алгоритма установления определенного диагноза спо-

радикального ЛАМ у молодой пациентки без морфологического исследования легочной ткани.

Клиническое наблюдение

Пациентка Г. 1981 года рождения обратилась в Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени Д.Д.Плетнева Департамента здравоохранения города Москвы» (ГБУЗ г. Москвы «ГКБ им. Д.Д.Плетнева ДЗМ») в июле 2020 г. с жалобами на одышку при незначительной физической нагрузке (подъем > 1 этажа, ходьба > 100 м), непродуктивный кашель. Впервые стала отмечать снижение толерантности к физической нагрузке (ТФН) с августа 2018 г., затем стали беспокоить непродуктивный кашель, свисты в грудной клетке. При обследовании по данным рентгенографии (РГ) органов грудной клетки (ОГК) выявлена эмфизема, по данным спирометрии диагностировано нарушение вентиляции легких по обструктивному типу (объем форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) — 60 %, форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) — 90 %, $ОФВ_1$ / ФЖЕЛ — 58 %), проба с сальбутамолом отрицательная. Установлен диагноз бронхиальная астма (БА). На фоне рекомендованной ингаляционной терапии в виде комбинации глюкокортикостероида (ГКС) и длительно действующего β_2 -агониста адренорецепторов (ДДБА) свисты в грудной клетке и кашель регрессировали, однако сохранялась выраженная одышка. Одышка со временем прогрессировала и значительно усилилась в апреле 2020 г., в связи с этим впервые выполнена КТ ОГК, по результатам которой обнаружена тотальная кистозная трансформация легких (см. рисунок).

Курение, профессиональные вредности пациентка отрицает. Наследственность по бронхолегочной патологии не отягощена. Аллергологический анамнез: сенсibilизация к пыльце деревьев.

По данным эхокардиографии (апрель 2020 г.) полости сердца не расширены, систолическое давление в легочной артерии — в норме. По данным УЗИ органов брюшной полости (эхография) и почек от апреля 2020 г. выявлены признаки микролитов правой почки, диффузные изменения паренхимы обеих почек.

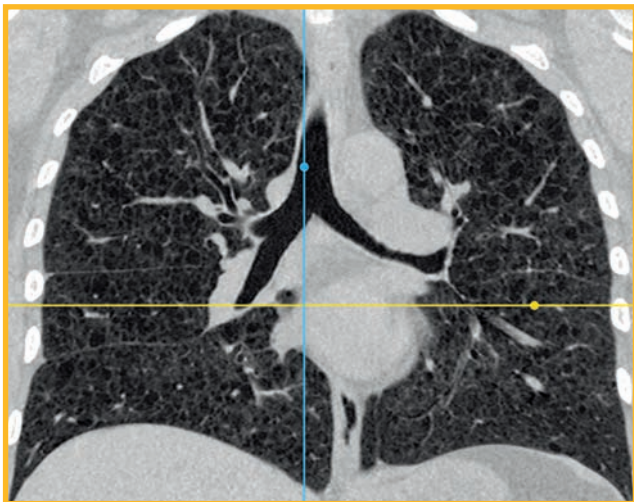


Рисунок. Компьютерная томограмма органов грудной клетки (апрель 2020 г.)

Figure. Computed tomogram of the chest (April, 2020)

При первом визите в ГБУЗ г. Москвы «ГКБ им. Д.Д.Плетнева ДЗМ» отмечено общее удовлетворительное состояние. Индекс массы тела — 30 кг / м²; частота дыхательных движений — 20 в минуту; частота сердечных сокращений — 100 в минуту; артериальное давление — 120 / 80 мм рт. ст. периферическая сатурация кислородом (SpO_2) в покое — 84–85 %, снижение SpO_2 при ходьбе ≤ 70 %. Дыхание везикулярное, ослабленное, хрипов нет. Живот мягкий, безболезненный. Отеков нет.

При первичной консультации в июле 2020 г. рекомендованы кислородотерапия в домашних условиях, увеличение объема базисной терапии по БА, а также дообследование.

В рамках дообследования выполнено исследование функции внешнего дыхания (ФВД) (спирометрия, проба с бронхолитическим препаратом, бодиплетизмография и исследование диффузионной способности легких по монооксиду углерода (DL_{CO})). Заключение: нарушение вентиляционной функции легких по обструктивному типу ($ОФВ_1$ / ФЖЕЛ — 47 %), среднетяжелая степень ($ОФВ_1$ — 58 %_{долж.}) — генерализованное снижение скорости форсированного выдоха; увеличение бронхиального сопротивления. Данных о нарушении легочной вентиляции по рестриктивному типу не получено (общая емкость легких (ОЕЛ) не снижена). Жизненная емкость легких — в пределах нормы. Гиперинфляция легких (увеличение внутригрудного объема, ОЕЛ), наличие «воздушных ловушек» (увеличение остаточного объема легких и его доли в структуре ОЕЛ). Снижение DL_{CO} тяжелой степени (гемоглобин — 13,0 г / дл; скорректированная DL_{CO} ($DL_{CO\text{ корр.}}$) — 30 %_{долж.}) непропорционально альвеолярному объему (V_A) — $DL_{CO\text{ корр.}} / V_A$ — 30 %_{долж.}. При проведении пробы с сальбутамолом (400 мкг) прирост $ОФВ_1$ составил 210 мл (11,4 %_{исх.}) (см. таблицу).

По данным КТ органов брюшной полости, забрюшинного пространства, органов малого таза с внутривенным усилением в верхнем сегменте левой почки выявлено узловое образование размерами 16 × 30 × 30 мм с четкими бугристыми контурами, интенсивно накапливающее контрастное вещество в артериальную фазу с постепенным снижением плотности. Вокруг образования — инфильтрация и отек клетчатки. Чашечно-лоханочная система не расширена. Увеличено количество парааортальных лимфатических узлов (ЛУ) справа и слева ≤ 11 мм. Множественные подвздошные ЛУ слева ≤ 12 мм с кистозной перестройкой. Заключение: КТ-картина опухоли левой почки. Лимфаденопатия забрюшинных ЛУ.

В связи со впервые выявленным объемным образованием в почке пациентка госпитализирована в онкоурологическое отделение ГБУЗ г. Москвы «ГКБ им. Д.Д.Плетнева ДЗМ», 05.08.20 выполнена лапаротомия, резекция левой почки. Гистологическое заключение: опухоль состоит преимущественно из гладкомышечных клеток, некоторые концентрически располагаются вокруг сосудов, с наличием клеток со светлой цитоплазмой. Для проведения дифференциального диагноза между АМЛ и хромофобной карциномой выполнялось иммуногистохимическое (ИГХ) исследование. ИГХ-заключение — АМЛ.

На основании характерной картины изменений в легких по данным КТ и морфологической верификации АМЛ почки установлен определенный диагноз ЛАМ. Проводимая терапия дополнена ингибитором mTOR сиролimusом. Сохранялась ингаляционная терапия: формотерол + будесонид 4,5 / 160 мкг по 2 дозы 2 раза в сутки, тиотропия бромид 2,5 мг по 2 дозы 1 раза в сутки, ипратропия бромид + фенотерол 20 мкг / 50 мкг по 1 дозе по потребности, а также кислородотерапия в домашних условиях ≥ 15 ч с обязательным включением ночного периода сна. В июне 2021 г. па-

Таблица
Результаты комплексного исследования функции внешнего дыхания от 15.07.20
Table
The results of a comprehensive testing of respiratory function on July 15, 2020

Показатели	Значение					
	долж.	исходно	% долж.	после пробы с бронхо-дилататором	% долж.	коэффициент бронхо-дилатации, %
Спирометрия:						
• ФЖЕЛ, л	3,67	3,90	106	4,43	121	+ 13,6
• ОФВ ₁ , л	3,18	1,85	58	2,06	65	+ 11,4
• ОФВ ₁ / ФЖЕЛ, %		47,50		46,60		
• ОФВ ₁ / ЖЕЛ, %		45,00		46,60		
• ПСВ, л / с	7,13	4,50	63	4,58	64	
• МОС ₂₅ , л / с	6,13	1,84	30	2,16	35	
• МОС ₅₀ , л / с	4,37	0,90	21	0,85	19	
• МОС ₇₅ , л / с	1,93	0,38	20	0,35	18	
• СОС ₂₅₋₇₅ , л / с	3,73	0,79	21	0,74	20	
Бодиплетизмография:						
• ЖЕЛ, л	3,75	4,12	110			
• ВГО, л	2,87	4,34	151			
• ОЕЛ, л	5,50	7,37	134			
• ООЛ, л	1,72	3,25	189			
• ООЛ / ОЕЛ, %	32,20	44,10	137			
• PO _{выд.} , л	1,15	1,09	95			
• E _{вд.} , л	2,60	3,03	116			
• Raw _{выд.} , кПа × с / л	≤ 0,3	0,56				
• Raw _{вд.} , кПа × с / л	≤ 0,3	0,30				
• Raw _{общ.} , кПа × с / л	≤ 0,3	0,42				
Диффузионный тест:						
• DL _{CO} , мл / мин / мм рт. ст.	27,88	8,36	30			
• V _A , л	5,35	5,53	103			
• Hb, г / дл		13,00				
• DL _{CO} корр., мл / мин / мм рт. ст.	27,88	8,47	30			
• DL _{CO} корр. / V _A , мл / мин / мм рт. ст. / л	5,07	1,53	30			

Примечание: ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ПСВ – пиковая объемная скорость выдоха; МОС₂₅₋₇₅ – максимальная объемная скорость при выдохе 25, 50 и 75 % ФЖЕЛ; СОС₂₅₋₇₅ – средняя объемная скорость при выдохе 25–75 % ФЖЕЛ; ЖЕЛ – жизненная емкость легких; ВГО – внутригрудной объем газа; ОЕЛ – общая емкость легких; ООЛ – остаточный объем легких; PO_{выд.} – резервный объем выдоха; E_{вд.} – емкость вдоха; Raw_{выд.} – бронхиальное сопротивление дыхательных путей на выдохе; Raw_{вд.} – бронхиальное сопротивление дыхательных путей на вдохе; Raw_{общ.} – общее бронхиальное сопротивление дыхательных путей; DL_{CO} – диффузионная способность легких по монооксиду углерода; V_A – альвеолярный объем; Hb – гемоглобин.

пациентка консультирована трансплантологом Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И.Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Выдано заключение, что в настоящий момент трансплантация легких не показана, для определения тактики ведения и внесения в лист ожидания пациентка нуждается в динамическом наблюдении пульмонолога и трансплантолога. Рекомендован контрольный осмотр трансплантологом

через 6 мес., однако по настоящее время пациентка повторно врача-трансплантолога не посетила.

За более чем 2-летний период наблюдения у пациентки повысилась ТФН, уменьшилась выраженность дыхательной недостаточности: SpO₂ в покое – 94 %, при ходьбе снижение SpO₂ ≤ 77 %. По данным КТ ОГК – без достоверной динамики размеров полостей и их распространенности, при КТ и МРТ органов брюшной полости, забрюшинного пространства с внутривенным усилением выявлены отсутствие увеличения забрюшинных и абдоминальных ЛУ, а также

локальные постоперационные рубцово-атрофические изменения в левой почке.

При сравнении данных ФВД исходно и через 6 мес. наблюдения отмечалось значимое улучшение показателей легочной вентиляции (улучшение бронхиальной проходимости, снижение сопротивления дыхательных путей и степени «воздушных ловушек»). При дальнейшем динамическом контроле отмечено значимое нарастание бронхообструкции через 10 мес., отсутствие изменений в последующие 6 мес. Существенных изменений DL_{CO} за весь период наблюдения не выявлено.

Обсуждение

В дифференциально-диагностическом ряду диффузных кистозных поражений легких следует рассматривать широкий спектр заболеваний, большинство из которых чрезвычайно редки. В течение длительного времени кистозная болезнь легких может протекать бессимптомно и может быть случайно выявлена при выполнении КТ ОГК по другой причине или при обследовании для уточнения генеза респираторных жалоб. Наиболее часто приходится дифференцировать кисты в легких с ЛАМ, гистиоцитозом из клеток Лангерганса, синдромом Берта–Хогга–Дюбе и лимфоидной интерстициальной пневмонией.

По данным представленного клинического наблюдения состояние у молодой женщины с прогрессирующей одышкой в течение 2 лет на фоне обструктивных нарушений вентиляции легких и эмфиземой по РГ ОГК расценивалось как БА. Однако одышка, которая стала первопричиной обращения за медицинской помощью, сохранялась на фоне проводимой ингаляционной базисной терапии ГКС + ДДБА. Анализируя сложившуюся ситуацию, можно предположить, что неэффективность терапии наиболее вероятно может быть ассоциирована с нарушением техники ингаляции, недостаточным объемом базисной терапии или диспноэ, не связанным с БА.

Важно помнить, что молодой возраст, респираторные жалобы и бронхообструктивный тип нарушения вентиляции не всегда могут расцениваться как БА. Так, по данным комплексного исследования ФВД (спирометрия, бодиплетизмография, диффузионный тест) у женщин ($n = 131$; средний возраст — 41 ± 10 лет) с диагнозом ЛАМ в 75 % случаев выявлялся обструктивный тип вентиляционных нарушений. Снижение DL_{CO} регистрировалось у 87 % пациенток, что лишний раз подчеркивает важность выполнения этого исследования при проведении дифференциальной диагностики генеза диспноэ [19].

Хотя наличие кист в легких можно заподозрить при РГ ОГК, КТ высокого разрешения является приоритетным. КТ у пациентки Г. выполнена спустя 2 года после обращения за медицинской помощью.

При первом визите у пациентки Г. по результатам пальцевой пульсоксиметрии выявлена дыхательная недостаточность III степени, а по данным КТ ОГК отмечена выраженная кистозная трансформация легких. Таким образом, стало очевидным, что прогрессирующая одышка обусловлена развитием дыхательной недостаточности на фоне множественных кист

в легких. В первую очередь предполагался диагноз ЛАМ.

Исходно «золотым стандартом» диагностики для установления окончательного диагноза ЛАМ является хирургическая биопсия легкого. Однако в настоящее время при использовании наименее инвазивных методов, объединяющих клинические, радиологические и лабораторные данные, потребность в проведении хирургической биопсии снижается на 60–80 % [20]. Следуя этой парадигме, диагностический поиск был направлен на выявление внелегочных проявлений заболевания. При КТ органов брюшной полости, забрюшинного пространства, органов малого таза с внутривенным усилением были обнаружены объемное образование в почке и внутрибрюшная лимфаденопатия. Объемное образование в почке составляло 3 см, однако в данной клинической ситуации оно не было выявлено при УЗИ. Выявленные по данным КТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства изменения трактовались в первую очередь как внелегочные проявления ЛАМ, однако было необходимо морфологическое и ИГХ-подтверждение. К тому же в случае подтверждения АМЛ пациентке с характерными кистами в легких по данным КТ ОГК биопсия легкого для установления определенного диагноза ЛАМ не требовалась. По мнению большинства экспертов, при использовании этих критериев клинический диагноз ЛАМ устанавливается достаточно достоверно для инициации длительного лечения ингибитором mTOR. Отказ от биопсии у таких пациентов обоснован высокой распространенностью АМЛ у женщин со sporadическим ЛАМ, редкостью АМЛ при других кистозных заболеваниях легких, имитирующих ЛАМ, и рисками биопсии [12–14].

Таким образом, клинический диагноз был подтвержден, что позволило инициировать патогенетическую терапию sporadического ЛАМ сиролимусом.

Заключение

В статье представлен диагностический путь установления диагноза орфанного заболевания легких (ЛАМ) в рамках наименее инвазивной стратегии, которая позволила избежать хирургической биопсии легочной ткани. К сожалению, в данном случае диагноз установлен уже на стадии выраженного кистозного поражения легких. Однако при мультидисциплинарном подходе к ведению пациентки отмечено повышение ТФН, улучшение качества жизни, что в целом позволило отсрочить время включения в лист ожидания трансплантации и пересадки легких.

Литература

1. Thway K., Fisher C. PEComa: morphology and genetics of a complex tumor family. *Ann. Diagn. Pathol.* 2015; 19 (5): 359–368. DOI: 10.1016/j.anndiagpath.2015.06.003.
2. Kalassian K.G., Doyle R., Kao P. et al. Lymphangioleiomyomatosis: new insights. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 155 (4): 1183–1186. DOI: 10.1164/ajrcrm.155.4.9105053.
3. Sullivan E.J. Lymphangioleiomyomatosis: a review. *Chest.* 1998; 114 (6): 1689–1703. DOI: 10.1378/chest.114.6.1689.

4. NHLBI workshop summary. Report of workshop on lymphangi-oleiomyomatosis. National Heart, Lung, and Blood Institute. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 159 (2): 679–683. DOI: 10.1164/ajrccm.159.2.9803107.
5. Johnson S. Rare diseases. 1. Lymphangioliomyomatosis: clinical features, management and basic mechanisms. *Thorax.* 1999; 54 (3): 254–264. DOI: 10.1136/thx.54.3.254.
6. Нечушкина И.В. Пекомы. *Онкопедиатрия.* 2016; 3 (4): 267–276. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/pekomy/viewer>
7. Travis W.D., Brambilla E., Nicholson A.G. et al. The 2015 World Health Organization classification of lung tumors: impact of genetic, clinical and radiologic advances since the 2004 classification. *J. Thorac. Oncol.* 2015; 10 (9): 1243–1260. DOI: 10.1097/JTO.0000000000000630.
8. Wakida K., Watanabe Y., Kumasaka T. et al. Lymphangioliomyomatosis in a Male. *Ann. Thorac. Surg.* 2015; 100 (3): 1105–1107. DOI: 10.1016/j.athoracsurg.2014.11.069.
9. Harknett E.C., Chang W.Y., Byrnes S. et al. Use of variability in national and regional data to estimate the prevalence of lymphangioliomyomatosis. *QJM.* 2011; 104 (11): 971–979. DOI: 10.1093/qjmed/hcr116.
10. Ryu J.H., Moss J., Beck G.J. et al. The NHLBI lymphangioliomyomatosis registry: characteristics of 230 patients at enrollment. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 173 (1): 105–111. DOI: 10.1164/rccm.200409-1298OC.
11. Авдеев С.Н., Анаев Э.Х., Ананьева Л.П. и др. Респираторная медицина: руководство. 2-е изд. М.: Литтерра; 2017. Т. 3.
12. Johnson S.R., Cordier J.F., Lazor R. et al. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis and management of lymphangioliomyomatosis. *Eur. Respir. J.* 2010; 35 (1):14–26. DOI: 10.1183/09031936.00076209.
13. McCormack F.X., Gupta N., Finlay G.R. et al. Official American Thoracic Society/Japanese Respiratory Society clinical practice guidelines: lymphangioliomyomatosis diagnosis and management. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2016; 194 (6): 748–761. DOI: 10.1164/rccm.201607-1384ST.
14. Gupta N., Finlay G.A., Kotloff R.M. et al. Lymphangioliomyomatosis diagnosis and management: high-resolution chest computed tomography, transbronchial lung biopsy, and pleural disease management. An Official American Thoracic Society/Japanese Respiratory Society clinical practice guideline. ATS assembly on clinical problems. *J. Respir. Crit. Care Med.* 2017; 196 (10): 1337–1348. DOI: 10.1164/rccm.201709-1965ST.
15. Ohara T, Oto T, Miyoshi K. et al. Sirolimus ameliorated post lung transplant chylothorax in lymphangioliomyomatosis. *Ann. Thorac. Surg.* 2008; 86 (6): e7–8. DOI: 10.1016/j.athoracsurg.2008.07.062.
16. Hussein M., Aljehani Y.M., Nizami I. et al. Successful management of bilateral refractory chylothorax after double lung transplantation for lymphangioliomyomatosis. *Ann. Thorac. Med.* 2014; 9 (2): 124–126. DOI: 10.4103/1817-1737.128862.
17. Morton J.M., McLean C., Booth S.S. et al. Regression of pulmonary lymphangioliomyomatosis (PLAM)-associated retroperitoneal angiomyolipoma post-lung transplantation with rapamycin treatment. *J. Heart Lung Transplant.* 2008; 27 (4): 462–465. DOI: 10.1016/j.healun.2008.01.005.
18. O'Mahony A.M., Lynn E., Murphy D.J. et al. Lymphangioliomyomatosis: a clinical review. *Breathe (Sheff.).* 2020; 16 (2): 200007. DOI: 10.1183/20734735.0007-2020.
19. Черняк А.В., Макарова М.А., Авдеев С.Н. Функция внешнего дыхания у больных лимфангиолейомиоматозом. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания.* 2021; (79): 21–31. DOI: 10.36604/1998-5029-2021-79-21-31.
20. Chang W.Y., Cane J.L., Blakey J.D. et al. Clinical utility of diagnostic guidelines and putative biomarkers in lymphangioliomyomatosis. *Respir. Res.* 2012; 13 (1): 34. DOI: 10.1186/1465-9921-13-34.
21. Kalassian K.G., Doyle R., Kao P. et al. Lymphangioliomyomatosis: new insights. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 155 (4):1183–1186. DOI: 10.1164/ajrccm.155.4.9105053.
22. Sullivan E.J. Lymphangioliomyomatosis: a review. *Chest.* 1998; 114 (6): 1689–1703. DOI: 10.1378/chest.114.6.1689.
23. NHLBI workshop summary. Report of workshop on lymphangi-oleiomyomatosis. National Heart, Lung, and Blood Institute. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 159 (2): 679–683. DOI: 10.1164/ajrccm.159.2.9803107.
24. Johnson S. Rare diseases. 1. Lymphangioliomyomatosis: clinical features, management and basic mechanisms. *Thorax.* 1999; 54 (3): 254–264. DOI: 10.1136/thx.54.3.254.
25. Nечушкина И.В. [PEComa]. *Онкопедиатрия.* 2016; 3 (4): 267–276. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/pekomy/viewer> (in Russian).
26. Travis W.D., Brambilla E., Nicholson A.G. et al. The 2015 World Health Organization classification of lung tumors: impact of genetic, clinical and radiologic advances since the 2004 classification. *J. Thorac. Oncol.* 2015; 10 (9): 1243–1260. DOI: 10.1097/JTO.0000000000000630.
27. Wakida K., Watanabe Y., Kumasaka T. et al. Lymphangioliomyomatosis in a Male. *Ann. Thorac. Surg.* 2015; 100 (3): 1105–1107. DOI: 10.1016/j.athoracsurg.2014.11.069.
28. Harknett E.C., Chang W.Y., Byrnes S. et al. Use of variability in national and regional data to estimate the prevalence of lymphangioliomyomatosis. *QJM.* 2011; 104 (11): 971–979. DOI: 10.1093/qjmed/hcr116.
29. Ryu J.H., Moss J., Beck G.J. et al. The NHLBI lymphangioliomyomatosis registry: characteristics of 230 patients at enrollment. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 173 (1): 105–111. DOI: 10.1164/rccm.200409-1298OC.
30. Avdeev S.N., Anaev E.H., Anan'eva L.P. et al. [Respiratory medicine: manual]. 2nd Edn. Moscow: Litterra; 2017. Vol. 3 (in Russian).
31. Johnson S.R., Cordier J.F., Lazor R. et al. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis and management of lymphangioliomyomatosis. *Eur. Respir. J.* 2010; 35 (1):14–26. DOI: 10.1183/09031936.00076209.
32. McCormack F.X., Gupta N., Finlay G.R. et al. Official American Thoracic Society/Japanese Respiratory Society clinical practice guidelines: lymphangioliomyomatosis diagnosis and management. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2016; 194 (6): 748–761. DOI: 10.1164/rccm.201607-1384ST.
33. Gupta N., Finlay G.A., Kotloff R.M. et al. Lymphangioliomyomatosis diagnosis and management: high-resolution chest computed tomography, transbronchial lung biopsy, and pleural disease management. An Official American Thoracic Society/Japanese Respiratory Society clinical practice guideline. ATS assembly on clinical problems. *J. Respir. Crit. Care Med.* 2017; 196 (10): 1337–1348. DOI: 10.1164/rccm.201709-1965ST.
34. Ohara T, Oto T, Miyoshi K. et al. Sirolimus ameliorated post lung transplant chylothorax in lymphangioliomyomatosis. *Ann. Thorac. Surg.* 2008; 86 (6): e7–8. DOI: 10.1016/j.athoracsurg.2008.07.062.
35. Hussein M., Aljehani Y.M., Nizami I. et al. Successful management of bilateral refractory chylothorax after double lung transplantation for lymphangioliomyomatosis. *Ann. Thorac. Med.* 2014; 9 (2): 124–126. DOI: 10.4103/1817-1737.128862.
36. Morton J.M., McLean C., Booth S.S. et al. Regression of pulmonary lymphangioliomyomatosis (PLAM)-associated retroperitoneal angiomyolipoma post-lung transplantation with rapamycin treatment. *J. Heart Lung Transplant.* 2008; 27 (4): 462–465. DOI: 10.1016/j.healun.2008.01.005.
37. O'Mahony A.M., Lynn E., Murphy D.J. et al. Lymphangioliomyomatosis: a clinical review. *Breathe (Sheff.).* 2020; 16 (2): 200007. DOI: 10.1183/20734735.0007-2020.
38. Chernyak A.V., Makarova M.A., Avdeev S.N. [Lung function in patients with lymphangioliomyomatosis]. *Byulleten' fiziologii i patologii dyhaniya.* 2021; (79): 21–31. DOI: 10.36604/1998-5029-2021-79-21-31 (in Russian).
39. Chang W.Y., Cane J.L., Blakey J.D. et al. Clinical utility of diagnostic guidelines and putative biomarkers in lymphangioliomyomatosis. *Respir. Res.* 2012; 13 (1): 34. DOI: 10.1186/1465-9921-13-34.

Поступила: 31.01.23
Принята к печати: 20.04.23

References

1. Thway K., Fisher C. PEComa: morphology and genetics of a complex tumor family. *Ann. Diagn. Pathol.* 2015; 19 (5): 359–368. DOI: 10.1016/j.anndiagpath.2015.06.003.

Received: January 31, 2023
Accepted for publication: April 20, 2023

Информация об авторах / Authors Information

Макарова Марина Алексеевна — к. м. н., доцент кафедры пульмонологии факультета дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; научный сотрудник лаборатории интенсивной терапии и дыхательной недостаточности Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (499) 780-08-43; e-mail: mma123@list.ru (SPIN: 7153-0940; Author ID: 766549; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4913-087X>)

Marina A. Makarova, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Pulmonology, Faculty of Additional Professional Education, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “N.I.Pirogov Russian National Research Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; Researcher, Laboratory of Intensive Care and Respiratory Failure, Federal State Budgetary Institution “Pulmonology Scientific Research Institute” under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation; tel.: (499) 780-08-43; e-mail: mma123@list.ru (SPIN: 7153-0940; Author ID: 766549; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4913-087X>)

Черняк Александр Владимирович — к. м. н., заведующий лабораторией функциональных и ультразвуковых методов исследования Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства, врач функциональной диагностики отделения функциональной и ультразвуковой диагностики Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени Д.Д.Плетнева Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (495) 395-63-93; e-mail: achi2000@mail.ru (SPIN-код: 9328-6440; Author ID: 687383; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2001-5504>)

Alexander V. Cherniak, Candidate of Medicine, Head of Laboratory of Functional and Ultra-sound Investigations, Federal State Budgetary Institution “Pulmonology Scientific Research Institute” under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation; Physician of Functional Diagnostics, Department of Functional and Ultrasound Diagnostics, State Budgetary Healthcare Institution of the City of Moscow “City Clinical Hospital named after D.D.Pletnev of Moscow Department of Health”; tel.: (495) 395-63-93; e-mail: achi2000@mail.ru (SPIN-код: 9328-6440; Author ID: 687383; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2001-5504>)

Участие авторов

Макарова М.А. — концепция, дизайн, сбор, анализ и интерпретации полученных данных, написание текста

Черняк А.В. — анализ и интерпретации полученных данных, редактирование текста.

Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации, несут ответственность за целостность всех частей статьи.

Authors Contribution

Makarova M.A. — concept, design, collection, analysis and interpretation of the obtained data, writing the text

Cherniak A.V. — analysis and interpretation of the obtained data, text editing.

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, and are responsible for the integrity of all parts of the article.

Этика жизни, этика добродетели: вызовы XXI века

Ethics of life and virtue ethics: challenges of the 21st century

17 апреля 2023 г. в конференц-зале Российской государственной библиотеки (РГБ) состоялась встреча с доктором медицинских наук, профессором, академиком РАН, заведующим кафедрой госпитальной терапии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Минздрава России, председателем правления Российского респираторного общества, членом Синодальной комиссии Русской православной церкви по биоэтике **Александром Григорьевичем Чучалиным**. В рамках презентации «Этика жизни, этика добродетели: вызовы XXI века» состоялась передача в дар РГБ десяти томника «Библиотека биоэтики», изданного на личные средства А.Г.Чучалина, — серии книг, которая является документальным и литературным приложением к образовательной программе «Биоэтика и права человека».



«Библиотека биоэтики» — это масштабный издательский проект, основной задачей которого явилось объединение важнейших трудов по биоэтике, которым могли бы свободно пользоваться врачи и студенты медицинских вузов.

В 10 томах собраны не только учебные пособия по вопросам биоэтики, но и «золотые страницы» наследия великих философов-мыслителей и врачей — Авиценны, Вересаева, Пирогова, Бердяева, Е.Боткина; хирурга и архиепископа Луки (Войно-Ясенецкого), в месте ссылки которого — поселке Большая Мурта — академик А.Г.Чучалин несколько лет назад построил храм, и многих других. Самим Александром Григорьевичем написан том «Русские врачи — врачам...», в котором обобщен опыт предшественников в области медицинской этики, собраны работы выдающихся российских врачей и ученых, адресованные молодому поколению, представлен собственный почти 60-летний опыт.

Перед участниками встречи также выступили заведующая кафедрой философии образования МГУ им. М.В.Ломоносова **Е.В.Брызгалкина**; ректор ФГБОУ ВО «Ярославский ГМУ» Минздрава России академик РАН **А.Л.Хохлов**; директор Центра права и биоэтики в области геномных исследований и применения генетических технологий Университета имени О.Е.Кутафина **О.С.Гринь**; доцент кафедры гуманитар-



ных наук с курсом педагогики и психологии высшей школы Читинской государственной медицинской академии **Н.Н.Волнина**; ответственный секретарь Комиссии Российской Федерации по делам ЮНЕСКО **Г.Э.Орджоникидзе**; директор издательства «Вече» **Л.Л.Палько** и др. Красной нитью всех выступлений звучали слова благодарности в адрес Александра Григорьевича за его благородный труд.

В заключительном слове **А.Г.Чучалин** подчеркнул, что тема морали для врача, работающего с пациентами, всегда оставалась основополагающей в профессии. И даже в эпоху современных технологий она не устаревает, а напротив, актуализируется в новом контексте.

При передаче дара директору РГБ академик **А.Г.Чучалин** отметил, что «Библиотека биоэтики» является уникальным собранием трудов отечественных и зарубежных ученых, врачей, отразивших не только эволюцию норм и принципов медицинской этики, но и факты истории, изменившие ее ход.

К 100-летию со дня рождения академика Валентины Александровны Насоновой

To the 100th anniversary of Academician Valentina A. Nasonova



6 июля 2023 г. исполняется 100 лет со дня рождения выдающегося советского и российского ученого, терапевта, ревматолога, академика РАН Валентины Александровны Насоновой (06.07.1923–02.02.2011). Являясь одним из основоположников советской и российской ревматологической школы, В.А.Насонова внесла неоценимый вклад в развитие медицинской науки и здравоохранения.

В начале научной деятельности идеи В.А.Насоновой воплотились в разработке концепции системы длительного непрерывного контролируемого лечения в условиях диспансерного наблюдения над больными системной красной волчанкой (СКВ) и другими ревматическими заболеваниями, в т. ч. с применением интенсивных методов терапии в периоды высокой воспалительной активности патологического процесса и поддерживающего лечения в периоды ее снижения. Результатом явилось радикальное улучшение исходов при смертельных, приводящих к тяжелой инвалидности иммуновоспалительных ревматических заболеваниях. Принципы раннего агрессивного лечения этой патологии, сформулированные В.А.Насоновой, нашли свое плодотворное развитие в XXI в., когда в мировую и российскую ревматологию начали внедряться инно-

вационные генно-инженерные биологические препараты. Широчайший научный кругозор и обостренное чувство нового В.А.Насоновой способствовали развитию наиболее важных направлений исследований в ревматологии.

В круг научных интересов В.А.Насоновой входили клинические и фундаментальные проблемы иммунопатологии СКВ, ревматической лихорадки, системных васкулитов, ревматоидного артрита, болезни Лайма, остеоартрита и остеопороза.

Неотъемлемой областью деятельности В.А.Насоновой являлось постоянное и планомерное совершенствование и укрепление ревматологической службы в СССР и России, которая являлась одной из первых государственных систем организации профилактики и специализированной медицинской помощи.

Высокий международный авторитет В.А.Насоновой и возглавляемого ею института привлекал внимание ученых многих стран восточной и западной Европы, Америки и Азии. В.А.Насонову хорошо знали и высоко ценили в международном сообществе ревматологов Европы и мира. В 1979–1981 гг. она была избрана президентом *The European Alliance of Associations for Rheumatology* и внесла существенный вклад в развитие этой авторитетнейшей и старейшей общественной организации европейских ревматологов.

В.А.Насонова являлась почетным членом многих национальных ревматологических обществ, более 25 лет являлась экспертом Всемирной организации здравоохранения по ревматологии.

Академик В.А.Насонова — создатель ревматологической школы в СССР и России. Ее ученики успешно возглавляют и развивают научную и практическую ревматологию не только в России, но за рубежом. Под ее руководством выполнены и защищены 30 кандидатских и 10 докторских диссертаций. Научные труды В.А.Насоновой входят в «золотой фонд» отечественной и мировой научно-медицинской библиотеки.

Являясь выдающимся клиницистом, истинным представителем русской терапевтической школы, В.А.Насонова олицетворяла собой пример бескорыстного служения и безотказной помощи больному. Ей благодарны тысячи пациентов, которым она помогла своими знаниями, опытом и талантом врача, а также сотни врачей, которым она привила любовь и интерес к ревматологии, научила сострадать и помогать больному.

В 2013 г. решением Правительства Москвы Научно-исследовательскому институту ревматологии присвоено имя академика В.А.Насоновой.

Памяти Николая Николаевича Климко

Memories of Nikolay N. Klimko



30 марта 2023 г. на 68-м году жизни скоропостижно скончался доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической микологии, алергологии и иммунологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, прекрасный врач и педагог Николай Николаевич Климко.

Н.Н.Климко окончил ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова» Министерства обороны Российской Федерации в Санкт-Петербурге и, оставшись верен своей *alma mater*, прошел все ступени становления — от адъюнкта до заместителя начальника кафедры гематологии и клинической иммунологии.

В 1997 г. Н.Н.Климко защитил докторскую диссертацию на тему «Роль цитокиновой и эндокринной систем в регуляции метаболических проявлений бактериальных осложнений острых лейкозов».

В 1998 г. Николай Николаевич возглавил кафедру клинической микологии, алергологии и иммунологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, при этом приоритетной сферой научно-практических интересов профессора Климко на многие годы стала клиническая микология.

Профессор Н.Н.Климко являлся членом Европейской конфедерации медицинских микологов, Международного общества инфекционных заболеваний, Европейского комитета по определению

чувствительности к антимикробным препаратам, Европейской гематологической ассоциации, Европейского общества клинической микробиологии и инфекционных заболеваний, Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии. Активно сотрудничал с Международным фондом по борьбе с грибковыми инфекциями, был признанным экспертом в нашей стране и за рубежом.

Будучи широко образованным и эрудированным, профессор Н.Н.Климко являлся выдающимся клиницистом, чрезвычайно работоспособным и энергичным. Всегда корректный, элегантный, требовательный к сотрудникам и помощникам, он был внимателен к больным и коллегам по работе. Его отличали острый ум и принципиальность. Благодаря своему профессионализму, энциклопедическим знаниям, целеустремленности и принципиальности Николай Николаевич пользовался заслуженным авторитетом и уважением коллег.

Блестящий лектор, ученый, педагог, профессор Н.Н.Климко стал наставником для целого поколения учеников, создав научную школу по клинической микологии международного уровня. Как врача, консультирующего и спасающего пациентов с тяжелыми инвазивными микозами, его знали и с надеждой ждали в стационарах не только Санкт-Петербурга, но и по всей стране.

Николай Николаевич являлся автором многочисленных научных статей и работ, в т. ч. по инфекционным болезням и микозам легких, входил в состав рабочей группы по разработке клинических рекомендаций по лечению муковисцидоза. Н.Н.Климко принимал участие в подготовке огромного числа специалистов, которые помогают пациентам в борьбе с осложнениями при самых разных заболеваниях.

Профессор Н.Н.Климко был одним из специалистов, обративших внимание на проблему аспергиллеза легких у пациентов с муковисцидозом в Российской Федерации. Благодаря Николаю Николаевичу многие пациенты с осложнениями, вызванными грибковыми инфекциями, получили успешное лечение на базе Научно-исследовательского института медицинской микологии им. П.Н.Кашкина ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России.

Светлая память о Николае Николаевиче навсегда останется в наших сердцах, а его имя — в истории медицинской микологии.

Благодаря прекрасной специальной подготовке и блестящему знанию немецкого языка в 1953 г. Евгений Владиславович был назначен главным терапевтом Центральной группы войск (Вена, Австрия), затем — главным терапевтом Северного военного округа. В 1958 г. Е.В.Гембицкий вернулся в Ленинград и вступил в должность старшего преподавателя кафедры госпитальной терапии, затем был назначен начальником кафедры военно-полевой терапии ВМА им. С.М.Кирова, которой руководил до 1977 г.

В 1967 г. Е.В.Гембицкий блестяще защитил докторскую диссертацию «Гипотоническое состояние у лиц, подвергшихся воздействию физических и химических факторов», в 1968 г. ему присвоено звание профессора. В 1977 г. Евгений Владиславович переехал в Москву, получив назначение на должность главного терапевта Министерства обороны СССР. Огромная организационная работа, связанная с должностью главного терапевта, не помешала продолжению педагогической и научной деятельности сначала на кафедре госпитальной терапии 1-го МОЛМИ им. И.М.Сеченова, а с 1980 г. — на кафедре терапии военно-медицинского факультета при ЦОЛИУВ (ныне ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России). Это был период высокой творческой активности, создания организационных и практических программ по усовершенствованию терапевтической помощи больным и раненым, а также повышения квалификации руководящего состава военных терапевтов. Большое значение Е.В.Гембицкий придавал постоянному повышению уровня знаний кафедральных сотрудников. Изучались актуальные проблемы, разрабатывались циклы не только специальной военной, но и гражданской медицины, включавшие многие вопросы из области пульмонологии, кардиологии, гастроэнтерологии, ревматологии, функциональной и лабораторной диагностики, интенсивной терапии.

Е.В.Гембицкий является автором более 300 научных публикаций, в т. ч. 5 монографий. Под его руководством подготовлены и защищены 24 докторских и более 30 кандидатских диссертаций. Признанием большого вклада Е.В.Гембицкого в отечественную науку явилось избрание его в 1984 г. членом-корреспондентом АМН СССР.

Интерес к болезням легких сформировался у Евгения Владиславовича во время войны и обучения в адъюнктуре под влиянием его учителя — профессора Н.С.Молчанова. Следует подчеркнуть, что уже в начале 1980-х годов в крупных госпиталях открылись пульмонологические отделения, для работы в которых велась подготовка высококвалифицированных кадров. Профессор Е.В.Гембицкий внес значительный вклад в развитие отечественной пульмонологии, под его руководством выполнены более 50 научных работ и исследований. Научные исследования более раннего периода были посвящены спонтанному пневмотораксу с акцентом на роль протеаз в патогенезе пневмоторакса. Изучались этиология и патогенез нетуберкулезных плевритов, отек легких, острая дыхательная не-

достаточность, инфекционные и внебольничные пневмонии, особенности поражения дыхательных путей при острых экзогенных интоксикациях и последствиях отравлений фосфорорганическими соединениями, аллергический легочный аспергиллез. По данным ряда исследований патология легких изучалась в период военных действий, при химических травмах различного генеза и заболеваниях как у раненых при пневмониях, так и у военнослужащих без ранений или травм грудной клетки. В соавторстве с Л.М.Клячкиным разработаны клинические рекомендации по первичной профилактике пневмоний у военнослужащих (1984). Большое внимание на кафедре уделялось бронхиальной астме, выделено специальное направление комплексного изучения полисистемной и полиморбидной патологии.

Важными темами исследований Е.В.Гембицкого являлись разработка новых методов диагностики и лечения заболеваний легких, а также клиническое испытание различных препаратов.

Е.В.Гембицкий является основателем династии пульмонологов, которые продолжают его благородное дело. Его дочь — профессор Татьяна Евгеньевна Гембицкая — российский пульмонолог, специалист по изучению и организации помощи взрослым больным муковисцидозом, автор ряда научных работ и исследований, внучка — Инна Борисовна Бондаренко — кандидат медицинских наук, сотрудник ФГАОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М.Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), успешно сочетает научно-педагогическую деятельность с клинической работой.

Е.В.Гембицкий награжден двумя орденами Красной Звезды, орденами Ленина, Отечественной войны, Трудового Красного Знамени, «За службу Родине в Вооруженных Силах СССР», медалью «За боевые заслуги» и др.

Будучи видным общественным деятелем, Евгений Владиславович занимался общественно-просветительской работой. В последние годы являлся заместителем председателя Московского научного общества терапевтов, возглавлял раздел истории и теории медицины. По словам академика РАН А.И.Воробьева, с приходом Евгения Владиславовича стало понятно значение истории российской медицины, ее лучших представителей для осознания не только идеологической концепции научно-практической медицины в России, но и связи ее достижений с культурой страны, ее литературным миром, миром искусства. Духовная жизнь человека всегда бывает несравненно обширнее его профессиональных интересов.

Все, знавшие Евгения Владиславовича, отмечали его образованность, интеллигентность, атмосферу творческого поиска, дружелюбия и доверия, которую он умел создать.

Мемуары, воспоминания учеников и коллег о Е.В.Гембицком отличаются уважением и большой теплотой. В ВМА им. С.М.Кирова чтят память Евгения Владиславовича, на кафедре военно-полевой терапии открыты музей и мемориальная доска.



Острова

Благотворительный
фонд

www.ostrovaru.com

Благотворительный фонд «Острова» с 2010 года оказывает системную помощь людям с муковисцидозом – редким и пока неизлечимым генетическим заболеванием.

Наша миссия – создать условия для увеличения продолжительности и улучшения качества жизни больных муковисцидозом.

Фонд «Острова» работает совместно с российским врачебным сообществом и пациентскими организациями, сотрудники фонда входят в состав экспертного совета по муковисцидозу при Минздраве России.

Основные направления деятельности фонда:

- Поддержка проектов по первичной профилактике муковисцидоза (преконцепционный скрининг);
- Повышение квалификации врачей и других специалистов, работающих с людьми с муковисцидозом во всех регионах РФ;
- Проведение и поддержка научных и медицинских конференций;
- Издание бесплатных информационных материалов, в том числе перевод международных стандартов медицинской помощи (можно прочитать в разделе «Библиотека» на сайте фонда);
- Поддержка научных проектов для улучшения диагностики и лечения муковисцидоза;
- Индивидуальная поддержка людей с муковисцидозом и помощь лечебным учреждениям.

По вопросам участия в программах фонда свяжитесь с нами:

☎ +7 (999) 212-79-42
✉ ostrovaspb@gmail.com

📺 @bf_ostrova
📺 @bfostrova