



Дидковский Николай Антонович
доктор мед. наук, зав. лабораторией
клинической иммунологии ФГБУН «НИИ
физико-химической медицины» ФМБА
России, профессор кафедры клинической
иммунологии и аллергологии ГБОУ ВПО
«Первый МГМУ им. И.М.Сеченова»
Минздрава России, заслуженный врач РФ

Редакционная колонка

Дорогие коллеги!

В преддверии Нового года хочется представить Вам новый, интересный, насыщенный разносторонней информацией номер журнала «Пульмонология». Значительная часть опубликованных материалов, как оригинальных исследований, так и обзоров, посвящена различным аспектам хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ).

Так, в передовой статье *Л.Г.Угай и соавт.* «Состояние адипокиновой регуляции и эндотелиальной дисфункции у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких с различной минеральной плотностью костной ткани» представлены результаты изучения связи изменений уровня адипокинов и маркеров эндотелиальной дисфункции у больных ХОБЛ с развитием у них остеопороза. У пациентов с ХОБЛ III–IV стадии обнаружены изменения адипокиновой регуляции. Кроме того, выявлены корреляционные связи между уровнем адипокинов и эндотелина-1, с одной стороны, и показателями минеральной плотности костной ткани — с другой, что свидетельствует об участии адипокинов и эндотелина-1 в потере плотности костной массы при ХОБЛ.

В разделе «Клинические рекомендации» представлены Рекомендации Европейского общества кардиологов «Тромбоэмболия легочной артерии» (по материалам *ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism — web addenda, 2014. The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology. Endorsed by the European Respiratory Society*). В рекомендациях представлены новые прогностические шкалы и алгоритмы прогнозирования заболевания, подробно рассматривается место новых методов хирургического и лекарственного лечения тромбоэмболии легочной артерии.

В данном номере представлены оригинальные статьи, которые несомненно заинтересуют специалистов. Так, в статье *С.И.Овчаренко и соавт.* «Хроническая обструктивная болезнь легких в сочетании с артериальной гипертензией: оценка системного воспаления и эндотелиальной дисфункции» приводятся результаты изучения маркеров системного воспаления и эндотелиальной дисфункции у пациентов, страдающих ХОБЛ, сочетанной с артериальной гипертензией. В исследовании показано, что у пациентов имеются признаки выраженной эндотелиальной дисфункции и активации воспалительного ответа, причем установлена линейная корреляция изученных маркеров не только между собой, но и со степенью бронхиальной обструкции и величиной систолического артериального давления.

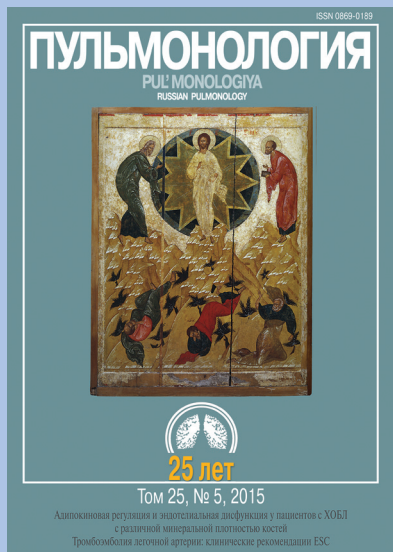
В обзорной статье *С.Н.Авдеева* «Идиопатический легочный фиброз» представлены современные взгляды на этиологию и патогенез этой наиболее распространенной интерстициальной болезни легких, а в соответствии с произошедшими за последние годы изменениями представлений о развитии заболевания рассматриваются рекомендации по терапии. Особое внимание уделено описанию роли нинтеданиба и пирфенидона — препаратов с антифибротическими и антипролиферативными эффектами, при воздействии которых, по новым данным, замедляется прогрессирование заболевания.

В рамках XXV Национального конгресса по болезням органов дыхания 14.10.15 состоялся Форум экспертов «Российские и международные подходы к вакцинации против пневмококковой инфекции детей и взрослых из групп риска». В данном номере опубликована Резолюция Форума экспертов. В работе Форума приняли участие ведущие российские специалисты в области вакцинации. Рекомендовано внесение разъяснений в действующий Национальный календарь прививок, проведение мониторинга распространенности серотипов пневмококка с целью оценки эффективности вакцинации и выявления необходимости внесения изменений в программу вакцинации, развитие просветительской работы с пациентами и их родственниками.

Зам. главного редактора

Н.А.Дидковский

25 лет



Преображение. 1480-е годы.
Новгородский государственный
объединенный музей-заповедник

**Министерство здравоохранения
Российской Федерации**

**Российское респираторное
общество**

Редакционная коллегия

Чучалин А.Г. — главный редактор
Дидковский Н.А. — зам. главного редактора
Солдатов Д.Г. — ответственный секретарь

Члены редакционной коллегии

Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Васильева И.А.,
Васильева О.С., Величковский Б.Т.,
Геппе Н.А., Гушин И.С., Дворецкий Л.И.,
Зайцева О.В., Илькович М.М., Козлов Р.С.,
Кокосов А.Н., Котляров П.М.,
Овчаренко С.И., Синопальников А.И.,
Соодаева С.К., Стручков П.В.,
Тарабрин Е.А., Федосеев Г.Б.,
Чернеховская Н.Е., Черняев А.Л.,
Шмелев Е.И.

Редакционный совет

Абросимов В.Н. (Рязань),
Визель А.А. (Казань),
Кириллов М.М. (Саратов),
Лещенко И.В. (Екатеринбург),
Луценко М.Т. (Благовещенск),
Масуев К.А. (Махачкала),
Перельман Ю.М. (Благовещенск),
Сидорова Л.Д. (Новосибирск),
Симбирцев С.А. (Санкт-Петербург),
Суханова Г.И. (Владивосток),
Трубников Г.В. (Барнаул),
Шойхет Я.Н. (Барнаул),
Dierkesmann R. (Германия),
Massard G. (Франция),
Voisin C. (Франция)

Содержание

Передовая статья

Угай Л.Г., Невзорова В.А., Кочеткова Е.А., Майстровская Ю.В., Шмыков А.В.
Состояние адипокиновой регуляции и эндотелиальной дисфункции
у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких с различной
минеральной плотностью костной ткани517

Клинические рекомендации

Тромбоз легочной артерии: клинические рекомендации
Европейского общества кардиологов (2014)525

Оригинальные исследования

Золотницкая В.П., Титова О.Н., Кузубова Н.А., Волчков В.А.
Динамика изменений кровообращения в легких при развитии хронической
дыхательной недостаточности у пациентов с хронической обструктивной
болезнью легких и идиопатическим фиброзирующим альвеолитом553

Овчаренко С.И., Нерсисян З.Н., Морозова Т.Е.
Хроническая обструктивная болезнь легких в сочетании
с артериальной гипертензией: оценка системного воспаления
и эндотелиальной дисфункции561

Блинова Т.В., Страхова Л.А., Лавренюк Н.А., Умнягина И.А.
Цитокиновый профиль сыворотки крови при хронической обструктивной
болезни легких профессиональной этиологии в стабильной фазе болезни
и его ассоциация с другими маркерами воспалительного процесса566

Кирюхина Л.Д., Гаврилов П.В., Михайлов Л.А., Володич О.С., Нефедова Н.Г.,
Зильбер Э.К., Яблонский П.К.
Взаимосвязь функциональных нарушений респираторной системы
со структурными изменениями в легких по данным компьютерной
томографии у больных туберкулезом легких в сочетании с хронической
обструктивной болезнью легких574

Никитин В.А., Васильева Л.В., Титова Л.А.
Применение в комплексной терапии хронической обструктивной
болезни легких низкоинтенсивного лазерного излучения для стимуляции
функции надпочечников у мужчин с гормональными нарушениями581

Тетенев Ф.Ф., Тетенев К.Ф., Агеева Т.С., Бодрова Т.Н., Дубоделова А.В.,
Месько П.Е.
Интегральная работа внутрилегочного источника механической энергии
у здоровых людей и при обструктивных заболеваниях легких586

Минеев В.Н., Зеленкова З.А., Садовникова О.М.
Скорость клубочковой фильтрации при различных вариантах
бронхиальной астмы593

Обзоры

Авдеев С.Н.
Идиопатический легочный фиброз600

Кузубова Н.А., Лебедева Е.С., Титова О.Н.
Полимодальные эффекты тиотропия бромид в терапии хронической
обструктивной болезни легких613

Чикина С.Ю.
Комбинация вилантерол / флутиказона фураат (Релвар Эллипта®) при
бронхиальной астме: обзор клинических исследований622

Заметки из практики

Горенкова М.Н., Белов М.А., Горшколупова О.Л., Белов А.М.
Интрапульмональная перкуссионная вентиляция при ателектазе легкого:
случай из клинической практики628

Хроника. Информация

Резолюция Форума экспертов «Российские и международные подходы
к вакцинации против пневмококковой инфекции детей и взрослых
из групп риска»633

Contents

Editorial

- Ugay L.G., Nevzorova V.A., Kochetkova E.A., Maystrovskaya Yu.V., Shmykov A.V.**
Adipokine regulation and endothelial dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease and different bone mineral density517

Clinical guidelines

- Pulmonary embolism: clinical guidelines of European Society of Cardiology (2014)525

Original studies

- Zolotnitskaya V.P., Titova O.N., Kuzubova N.A., Volchkov V.A.**
Changes in pulmonary circulation of patients with chronic obstructive pulmonary disease and idiopathic pulmonary fibrosis complicated by chronic respiratory failure553

- Ovcharenko S.I., Nersesyan Z.N., Morozova T.E.**
Chronic obstructive pulmonary disease and comorbid hypertension: assessment of systemic inflammation and endothelial dysfunction561

- Blinova T.V., Strakhova L.A., Lavrenyuk N.A., Umnyagina I.A.**
Serum cytokine profile in stable patients with work-related chronic obstructive pulmonary disease and relationship to other inflammatory markers566

- Kiryukhina L.D., Gavrilov P.V., Mikhaylov L.A., Volodich O.S., Nefedova N.G., Zil'ber E.K., Yablonskiy P.K.**
An association between lung function disorders and computed tomography structural change of the lungs in patients with pulmonary tuberculosis and chronic obstructive pulmonary disease574

- Nikitin V.A., Vasil'eva L.V., Titova L.A.**
Application of low-intensity laser for adrenal stimulation in males with chronic obstructive pulmonary disease and hormonal disorders581

- Tetenev F.F., Tetenev K.F., Ageeva T.S., Bodrova T.N., Dubodelova A.V., Mes'ko P.E.**
Integral activity of intrapulmonary source of mechanical energy in healthy subjects and in patients with obstructive lung diseases586

- Mineev V.N., Zelenkova Z.A., Sadovnikova O.M.**
Glomerular filtration rate in different phenotypes of bronchial asthma593

Reviews

- Avdeev S.N.**
Idiopathic pulmonary fibrosis600

- Kuzubova N.A., Lebedeva E.S., Titova O.N.**
Multiple effects of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease613

- Chikina S.Yu.**
Fluticasone furoate / vilanterol combination (Relvar Ellipta®) in bronchial asthma: a review of clinical trials622

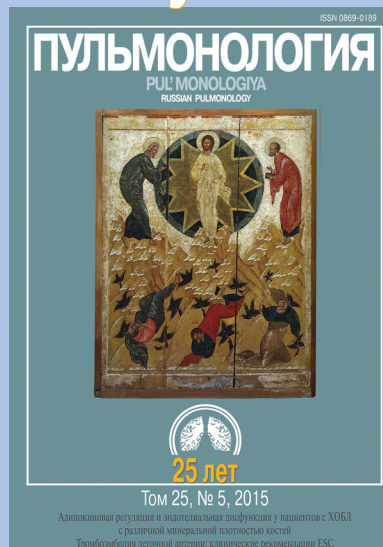
Practical notes

- Gorenkova M.N., Belov M.A., Gorshkolepova O.L., Belov A.M.**
Intrapulmonary percussive ventilation628

Current events. Information

- Resolution of Expert Forum Russian and International Approaches to Vaccination against Pneumococcal Disease in High-Risk Children and Adults633

25 years



Transfiguration. 1480 s.
Novgorod State Joint Open-Air Museum

Healthcare Ministry of Russian Federation

Russian Respiratory Society

Editorial Board

Chief Editor – A.G.Chuchalin
Deputy Chief Editor – N.A.Didkovskiy
Associate Editor – D.G.Soldatov

Members

S.N.Avdeev, Z.R.Aysanov, I.A.Vasil'eva,
O.S.Vasil'eva, B.T.Velichkovskiy,
N.A.Geppe, I.S.Gushchin, L.I.Dvoretzkiy,
O.V.Zaytseva, M.M.Ill'kovich, R.S.Kozlov,
A.N.Kokosov, P.M.Kotlyarov,
S.I.Ovcharenko, A.I.Sinopal'nikov,
S.K.Soodaeva, P.V.Struchkov, E.A.Tarabrin,
G.B.Fedoseev, N.E.Chernekhovskaya,
A.L.Chernyaev, E.I.Shmelev

Editorial Council

V.N.Abrosimov (Ryazan')
A.A.Vizel' (Kazan')
M.M.Kirillov (Saratov)
I.V.Leshchenko (Ekaterinburg)
M.T.Lutsenko (Blagoveshchenck)
K.A.Masuev (Makhachkala),
Yu.M.Perel'man (Blagoveshchensk)
L.D.Sidorova (Novosibirsk)
S.A.Simbirtsev (Saint-Petersburg)
G.I.Sukhanova (Vladivostok)
G.V.Trubnikov (Barnaul)
Ya.N.Shoykhet (Barnaul)
R.Dierkesmann (Germany)
G.Massard (France)
C.Voisin (France)

Научно-практический журнал
Выходит 6 раз в год
Основан в 1990 году

Scientific and practical journal
Publishes 6 issues annually
Established at 1990

Адрес редакции:

105077, Москва, ул. 11-я Парковая, 32, корп. 4
ФГБУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России,
редакция журнала "Пульмонология"

телефон / факс: (495) 465-48-77
e-mail: pulmo@pulmonology.ru
<http://journal.pulmonology.ru>

Журнал "Пульмонология" включен в систему
Российского индекса научного цитирования
и в каталог "Ulrich's International Periodicals Directory"

Свидетельство о регистрации № 75 от 14.09.90

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>

Ответственный редактор – Пархоменко Т.В.
Научный редактор – Авдеев С.Н.
Редактор – Чучверя Л.В.
Перевод – Чикина С.Ю.
Компьютерная верстка – Стариковская Л.Б.
Художественный редактор – Ефремов П.П.

The Publications Office Address

32, building 4, 11th Parkovaya street,
Moscow, 105077, Russia
Federal Institution "Pulmonology Research Institute",
Federal Medical and Biological Agency of Russia
The "Pul'monologiya" Editorial office

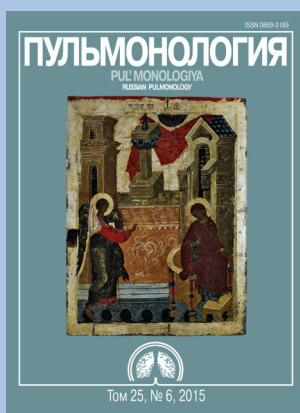
tel / fax: (495) 465-48-77
e-mail: pulmo@pulmonology.ru
<http://journal.pulmonology.ru>

PUL'MONOLOGIYA journal is included to the Ulrich's
Periodicals Directory International database and
to the Russian Science Citation Index

Certificate N75, received September 14, 1990

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>

Executive Editor – T.V.Parkhomenko
Science Editor – S.N.Avdееv
Editor – L.V.Chuchvera
Translation – S.Yu.Chikina
Computer-aided makeup – L.B.Starikovskaya
Art Editor – P.P.Efremov



Читайте в следующем номере:

Тромбоэмболия легочной артерии: Клинические рекомендации
Европейского общества кардиологов (окончание)

Клинические рекомендации Европейского общества кардиологов

Клинико-эпидемиологические особенности пневмонии у мужчин
молодого возраста в организованных коллективах

Райчева М.В., Биличенко Т.Н., Чучалин А.Г.

Особенности взаимосвязей хемилюминесцентной и ферментативной
активности нейтрофилов крови у больных с разной степенью тяжести
внебольничной пневмонии

Савченко А.А., Гринштейн Ю.И., Дресвянкина Л.Б., Аристов А.И.

Подписано в печать 18.12.2015. Формат 60 × 90 1/8. Печать офсет. Тираж 2 000 экз. Заказ № 474
ООО Научно-практический журнал "Пульмонология"

Отпечатано с готовых диапозитивов ООО "Универсалсервис"

© Пульмонология, 2015

Состояние адипокиновой регуляции и эндотелиальной дисфункции у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких с различной минеральной плотностью костной ткани

Л.Г.Угай¹, В.А.Невзорова¹, Е.А.Кочеткова¹, Ю.В.Майстровская¹, А.В.Шмыков²

1 – ГБОУ ВПО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России: 690002, Владивосток, пр-т Острякова, 2;

2 – ФГБУЗ «Дальневосточный окружной медицинский центр» ФМБА России: 690022, Владивосток, пр-т 100 лет Владивостоку, 161

Резюме

Целью исследования явилось изучение содержания лептина, адипонектина и эндотелина-1 (ЭТ-1) в сыворотке крови и определение их роли в формировании остеопороза (ОП) при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). *Материалы и методы.* Легочная функция, индекс массы тела (ИМТ), минеральная плотность костной ткани (МПКТ) в поясничном отделе позвоночника и шейке бедра, уровни лептина, адипонектина и ЭТ-1 определялись у пациентов с ХОБЛ ($n = 126$) в зависимости от стадии по GOLD (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* – Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ) и здоровых ($n = 86$). *Результаты и обсуждение.* ОП при ХОБЛ установлен у 43 % обследуемых, остеопения – у 34 %, у 23 % больных показатели были в норме. Остеопенический синдром выявлен у 35 % лиц группы контроля. Средние значения МПКТ в позвоночнике и шейке бедра в общей группе ХОБЛ при II стадии (GOLD) соответствовали остеопении, при ХОБЛ III и IV стадии (GOLD) – ОП. Обнаружена зависимость между МПКТ и объемом форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) (позвоночник: $r = 0,38$; $p < 0,05$; шейка бедра: $r = 0,43$; $p < 0,05$) и рСО₂ (позвоночник: $r = -0,46$; $p < 0,05$; шейка бедра: $r = -0,39$; $p < 0,05$) в общей группе ХОБЛ. Содержание лептина и адипонектина при ХОБЛ I и II стадии (GOLD) не отличалось от контроля. При ХОБЛ III и IV стадии (GOLD) уровень лептина снижался, а адипонектина – повышался по отношению к контролю ($p < 0,05$). Выявлены прямая связь между ИМТ и уровнем лептина ($r = 0,64$; $p < 0,001$) и отрицательная корреляция с уровнем адипонектина ($r = -0,51$; $p < 0,01$). Связь между показателями ОФВ₁ и диффузионной способности легких определены только с лептином ($p < 0,001$). Показатель уровня лептина прямо коррелирует с МПКТ в шейке бедра и позвоночнике ($r = 0,66$; $p < 0,001$; $r = 0,49$; $p < 0,05$ соответственно), тогда как уровень адипонектина имеет негативную связь (шейка бедра: $r = -0,43$; $p < 0,05$; позвоночник: $r = -0,49$; $p < 0,001$). Установлена обратная корреляционная связь между содержанием ЭТ-1 и МПКТ в позвоночнике ($r = -0,51$; $p < 0,01$) и лептином ($r = -0,46$; $p < 0,05$) с ОФВ₁ ($r = -0,43$; $p < 0,05$) и рО₂ ($r = -0,54$; $p < 0,05$), прямая зависимость – с рСО₂ ($r = 0,68$; $p < 0,001$) и адипонектином ($r = 0,51$; $p < 0,05$). Взаимосвязи ЭТ-1 с адипокинами установлены только у больных ХОБЛ с ОП. *Заключение.* Результаты исследования свидетельствуют об участии адипокинов и ЭТ-1 в патогенезе дыхательной недостаточности и потере плотности кости при ХОБЛ. Наиболее выраженный характер изменений и тесные корреляционные связи данных показателей с МПКТ отмечены у пациентов с ОП.

Ключевые слова: ХОБЛ, остеопороз, лептин, адипонектин, эндотелиальная дисфункция.

DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-5-517-523

Adipokine regulation and endothelial dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease and different bone mineral density

L.G.Ugay¹, V.A.Nevzorova¹, E.A.Kochetkova¹, Yu.V.Maystrovskaya¹, A.V.Shmykov²

1 – Pacific State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: 2, Ostryakova av., Vladivostok, 690002, Russia;

2 – Federal State Far Eastern District Medical Center, Federal Medical and Biological Agency of Russia: 161, 100 let Vladivostoku av., Vladivostok, 690022, Russia

Summary

The objective of this study was to investigate serum levels of leptin, adiponectin and endothelin-1 and to search their role in development of osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients. *Methods.* Lung function, body mass index (BMI), bone mineral density (BMD) of the lumbar spine and the femoral neck, and serum concentrations of leptin, adiponectin and endothelin-1 were measured in 126 patients with COPD diagnosed according to GOLD and in 86 healthy subjects. *Results.* Among COPD patients, 43% had osteoporosis, 34% had osteopenia and 23% had normal BMD. Osteopenia was diagnosed in 35% of controls. The mean BMD value in stage 2 COPD patients corresponded to osteopenia; in stage 3 and IV COPD patients corresponded to osteoporosis. Generally, BMD correlated with FEV₁ ($r = 0.38$, $p < 0.05$ for the lumbar spine; $r = 0.43$, $p < 0.05$ for the femoral neck) and with pCO₂ ($r = -0.46$, $p < 0.05$ and $r = -0.39$, $p < 0.05$, respectively) in COPD patients. No significant difference was found for leptin and adiponectin concentrations between stages 1 and 2 COPD patients and controls. Leptin level decreased and adiponectin level increased in stages 3 and 4 COPD patients compared to controls ($p < 0.05$). There was a direct relationship between BMI and leptin ($r = 0.64$; $p < 0.001$) and an inverse relationship between BMI and adiponectin ($r = -0.51$; $p < 0.01$). FEV₁ and DLCO were related to leptin only ($p < 0.001$). Leptin was directly related to the femoral neck and the lumbar spine BMDs ($r = 0.66$, $p < 0.001$ and $r = 0.49$, $p < 0.05$, respectively), while adiponectin was inversely related to BMD ($r = -0.43$, $p < 0.05$ for the femoral neck; $r = -0.49$, $p < 0.001$ for the lumbar spine). We found inverse relationships between endothelin-1 and the lumbar spine BMD ($r = -0.51$, $p < 0.01$), leptin ($r = -0.46$, $p < 0.05$), FEV₁ ($r = -0.43$, $p < 0.05$) and PO₂ ($r = -0.54$, $p < 0.05$) and direct relationships between endothelin-1 and pCO₂ ($r = 0.68$, $p < 0.001$) and adiponectin ($r = 0.51$, $p < 0.05$). A relationship between endothelin-1 and adipokines was found only in osteoporotic COPD patients. *Conclusion.* Our results suggest that serum adipokines and endothelin-1 are involved in the pathogenesis of respiratory failure and bone density loss in COPD patients. The most pronounced changes in concentration of these biomarkers and close relationships between them and BMD were observed in patients with osteoporosis.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, osteoporosis, leptin, adiponectin, endothelial dysfunction.

Согласно современным представлениям, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) рассматривается в качестве многофакторного заболевания, клинические проявления которого определяются в т. ч. многообразными системными эффектами и выделяемыми фенотипами, диктующими дифференцированный подход к лечению и реабилитации пациентов [1].

Потеря плотности костной ткани у пациентов с ХОБЛ относится как к системным проявлениям, так и к возможным фенотипам ХОБЛ. Тем не менее вопросы патогенеза остеопороза (ОП) у больных ХОБЛ активно дискутируются.

Так, в ряде исследований обращается внимание на изменения содержания адипокинов и развитие эндотелиальной дисфункции, сопровождающих развитие ОП при различных заболеваниях, в т. ч. ХОБЛ [2–4]. Установлено, при что нарушении метаболизма адипокинов модифицируется эндотелиальная функция за счет стимуляции и торможения NO-синтазы [5]. Сложные взаимодействия между регуляцией адипокинов и развитием дисфункции эндотелия могут играть роль в инициации и прогрессировании потери плотности костной массы при ХОБЛ.

Целью исследования явилось изучение содержания адипонектина, лептина и эндотелина-1 (ЭТ-1) в сыворотке крови у пациентов с ХОБЛ и определение роли данных маркеров в формировании остеопенического синдрома.

Материалы и методы

В зависимости от показателей объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) пациенты с ХОБЛ ($n = 126$) были распределены на 4 группы: 1-я ($n = 22$) – ХОБЛ I стадии, 2-я ($n = 45$) – ХОБЛ II стадии, 3-я ($n = 36$) – ХОБЛ III стадии и 4-я ($n = 23$) – ХОБЛ IV стадии по GOLD (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* – Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ). Контрольную группу составили практически здоровые добровольцы ($n = 86$) соответствующих возраста и пола.

Критерии включения в исследование: наличие ХОБЛ в период стабильного течения, получение информированного согласия пациента на участие в исследовании. Критерии исключения: другая легочная патология, заболевания, способствующие развитию вторичного ОП (сердечно-сосудистая патология в стадии декомпенсации, гипертиреозидизм, гиперпаратиреозидизм, сахарный диабет 1-го типа, хроническая болезнь почек – скорость клубочковой фильтрации < 30 мл / мин); фармакотерапия ОП до начала исследования.

Рассчитывались индексы курения (ИК) и массы тела (ИМТ) по следующим формулам:

- $ИК = \text{число выкуриваемых сигарет в день} \times \text{стаж курения (годы)} / 20$;
- $ИМТ = \text{масса тела, кг} / \text{рост, м}^2$.

Всем пациентам проведена спирометрия с использованием спирографа *Master Screen PFT Jaeger*

GmbH (Вюрцбург, Германия), степень бронхиальной обструкции уточнена с помощью бронходилатационного теста с сальбутамолом 400 мкг и атровентом 15 мкг. Исследование диффузионной способности легких (DL_{CO}) выполнено с использованием бодиплетизмографии на аппарате *Master Screen Body Jaeger* (Jaeger, Германия). Газометрия артериальной крови проводилась с помощью аппарата *ABL 725 radiometer* (Radiometer Medical ApS, Дания) в положении сидя в условиях комнатного воздуха.

Фармакологическая терапия всех пациентов с ХОБЛ проводилась в соответствии с критериями GOLD и зависела от тяжести заболевания.

Минеральная плотность костной ткани (МПКТ) в поясничном отделе позвоночника (L2–L4) и недоминантной шейке левой бедренной кости (FN) оценивалась с помощью двуэнергетической рентгеновской абсорциометрии (*Hologic*). Результаты исследования оценивались в стандартных отклонениях (SD) (Т-критерий). Дефиниции остеопенического синдрома проводились в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения: показатель Т-критерия (количество SD от пиковой костной массы) в диапазоне от -1 до $-2,5$ SD расценивался как остеопения; при значении Т-критерия ниже $-2,5$ SD – как ОП. Нормальные показатели костной ткани соответствовали значению Т-критерия выше -1 SD.

Концентрация лептина, адипонектина и ЭТ-1 исследовалась в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа с помощью стандартных коммерческих наборов (ELISA, *Quantikine*, *R&D Systems, Inc.*, США).

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью компьютерной программы *Statistica 6*. Применялся метод вариационной статистики с вычислением средних величин (M) и ошибки средней величины (m). Достоверность различий определялась с помощью критерия Стьюдента. Для выявления связи между отдельными показателями применялся метод корреляционного анализа Спирмена.

Результаты и обсуждение

Характеристика пациентов с ХОБЛ и группы контроля, результаты их клинического обследования и содержания адипокинов и ЭТ-1 в сыворотке крови представлены в табл. 1. Достоверных отличий от контроля среднего значения ИМТ в общей группе ХОБЛ, а также при ХОБЛ I и II стадии (GOLD) не установлено. Заметное снижение ИМТ отмечалось при III стадии ХОБЛ, максимальное снижение данного показателя регистрировалось при ХОБЛ IV стадии (GOLD) (табл. 1).

Число активных курильщиков было наименьшим при ХОБЛ III и IV стадии (GOLD), однако достоверной разницы ИК между стадиями заболевания не выявлено (см. табл. 1).

В контрольной группе у 56 (65 %) больных зарегистрированы нормальные показатели МПКТ. Одна-

ко при отсутствии очевидных факторов риска у 24 (28 %) обследуемых выявлена остеопения и у 6 (7 %) – ОП согласно критериям исключения (см. табл. 1).

В группе ХОБЛ у 54 (43 %) обследуемых установлен ОП, у 43 (34 %) – остеопения, и только у 29 (23 %) больных ХОБЛ показатели МПКТ были в пределах нормальных значений.

Средние значения МПКТ в поясничном отделе позвоночника и шейке бедра в общей группе пациентов с ХОБЛ, а также при ХОБЛ II стадии (GOLD) соответствовали остеопении, в то время как при ХОБЛ III и IV стадии (GOLD) среднее значение Т-критерия в зонах интереса соответствовали уровню ОП (см. табл. 1).

Установленные значительные проявления потери плотности костной ткани у пациентов с ХОБЛ с выраженным ограничением скорости воздушного потока (ХОБЛ III и IV стадии) позволили провести корреляционный анализ между данными МПКТ, ОФВ₁ и показателями газового состава крови.

Обнаружена умеренная зависимость между показателями МПКТ и ОФВ₁ ($r = 0,38$; $p < 0,05$ – в L2–L4 и $r = 0,43$; $p < 0,05$ – в FN) и обратная корреляционная связь с рСО₂ артериальной крови ($r = -0,46$; $p < 0,05$ – в L2–L4 и $r = -0,39$; $p < 0,05$ – в FN). Иными словами, чем более выражены ограничения воздушного потока, тем с большей степенью вероятности можно прогнозировать развитие ОП. При этом именно вентиляционный вариант дыхательной

недостаточности может играть роль в развитии ОП при ХОБЛ.

Сывороточная концентрация лептина и адипонектина в общей группе больных ХОБЛ, а также при ХОБЛ I и II стадии (GOLD) не отличалась от контрольных значений. Содержание лептина при ХОБЛ III и IV стадии (GOLD) было достоверно ниже, чем в контрольной группе, в то время как содержание адипонектина имело противоположную тенденцию, характеризуясь повышением по отношению к контролю также при ХОБЛ III и IV стадии (GOLD) (см. табл. 1).

Как и ожидалось, исходя из доказанной роли адипокинов в регуляции питательного статуса, выявлены прямая связь между ИМТ и уровнем сывороточного лептина ($r = 0,64$; $p < 0,001$) и отрицательная корреляция – с содержанием адипонектина ($r = -0,51$; $p < 0,01$).

Изучена взаимосвязь с МПКТ между уровнем лептина и адипонектина в сыворотке крови. Учитывая более выраженную динамику адипокинов в сыворотке крови у пациентов с ХОБЛ III и IV стадии (GOLD), изучена также взаимосвязь между содержанием лептина, адипонектина и показателей функции внешнего дыхания (ФВД).

Особый интерес вызывает позитивная корреляция между содержанием лептина в сыворотке крови и ОФВ₁ ($r = 0,72$; $p < 0,001$). Что касается других параметров ФВД, то продемонстрирована прямая

Таблица 1
Клиническая характеристика пациентов с ХОБЛ и группы контроля
Table 1
Clinical characteristics of COPD patients and control subjects

Параметр	Группа контроля	Общая группа ХОБЛ	Стадия ХОБЛ по GOLD			
			I	II	III	IV
<i>n</i>	86	126	22	45	36	23
Возраст, годы	57,8 ± 6,3	62,9 ± 6,9	57,5 ± 6,5	64,7 ± 6,4	65,2 ± 7,2	64,2 ± 7,4
Мужчины / женщины	38 / 48	89 / 37	12 / 10	31 / 14	29 / 7	17 / 6
Статус курения (курильщики / бывшие курильщики / никогда не курившие)	29 / 32 / 25	90 / 33 / 3	22 / 0 / 0	39 / 6 / 0	21 / 12 / 3	8 / 15 / 0
ИК, пачко-лет	47,2 ± 34,6	60,5 ± 37,9	66,3 ± 46,4	59,5 ± 36,7	62,4 ± 34,1	53,6 ± 34,2
ОФВ ₁ , %	98,3 ± 7,3	50,1 ± 7,8*	79,6 ± 12,3*	58,2 ± 7,6*	38,2 ± 5,4*	24,2 ± 5,8*
ФЖЕЛ, %	98,8 ± 12,3	69,2 ± 7,5*	86,5 ± 10,2	78,4 ± 7,3*	64,2 ± 5,2*,**	47,6 ± 7,2*,**
ОФВ ₁ / ФЖЕЛ	83,7 ± 4,8	51,2 ± 5,8	66,1 ± 4,2*	55,8 ± 5,3*	44,3 ± 6,1*	38,7 ± 7,8*
DL _{CO} , %	94,7 ± 14,2	54,3 ± 16,1*	71,7 ± 16,1*	62,1 ± 18,6*	46,2 ± 14,2*,**	37,3 ± 15,6*,**
ИМТ, кг / м ²	26,2 ± 3,7	22,2 ± 2,1	25,2 ± 2,8	23,2 ± 1,6	21,6 ± 2,3	18,6 ± 1,4*
Лечение, <i>n</i> (%):						
ингаляционными ГКС	–	54 (43)	6 (27,3)	14 (31)	22 (61)	12 (52)
системными ГКС	–	24 (19)	–	4 (8)	13 (36)	7 (30)
оксигенотерапия	–	29 (23)	–	5 (11 %)	11 (31)	13 (57)
Т-критерий, L2–L4, SD	1,4 ± 0,5	–2,7 ± 0,5*	–1,4 ± 0,3*	–1,9 ± 0,4*	–3,3 ± 0,6*,**	–4,2 ± 0,7*,**
Т-критерий, FN, SD	1,7 ± 0,7	–2,4 ± 0,5	–1,6 ± 0,2	–2,1 ± 0,6	–2,7 ± 0,6*,**	–3,1 ± 0,4*,**
Лептин, нг / мл	14,6 ± 6,2	10,1 ± 2,5	15,2 ± 2,6	11,4 ± 3,1	7,2 ± 2,4***	6,7 ± 1,8***
Адипонектин, нг / мл	65,2 ± 16,3	117,5 ± 22,6	69,7 ± 18,6	95,7 ± 16,2	146,4 ± 32,4*,**	158,2 ± 23,3*,**
ЭТ-1, пг / мл	0,72 ± 0,21	1,9 ± 0,4	1,58 ± 0,48*	1,72 ± 0,52*	2,15 ± 0,43*,**	2,18 ± 0,38*,**

Примечание: достоверность различий ($p < 0,05$): * – между группой контроля, общей группой и стадиями ХОБЛ, ** – между I, III и IV стадиями ХОБЛ; *** – II и III стадиями ХОБЛ; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ГКС – глюкокортикостероиды.

Notes: $p < 0.05$ for statistically significant difference; * between COPD patients and controls and between different COPD stages; ** between stage 1 COPD and stages 3–4 COPD patients; *** between stage 2 COPD and stage 3 COPD patients.

зависимость с содержанием сывороточного лептина ($r = 0,78$; $p < 0,001$) только показателей DL_{CO} при ХОБЛ III и IV стадии (GOLD). Следовательно, при более высоком уровне лептина можно прогнозировать лучшие показатели ФВД, включая DL_{CO} .

В отличие от лептина, у пациентов с ХОБЛ не установлены связи между концентрацией адипонектина и показателями ФВД, а именно — с данными $ОФВ_1$ и DL_{CO} .

Как оказалось, у больных ХОБЛ существует прямая связь между содержанием лептина в сыворотке крови и МПКТ в шейке бедра и поясничном отделе позвоночника ($r = 0,66$; $p < 0,001$; $r = 0,49$; $p < 0,05$ соответственно) и отрицательная связь между концентрацией адипонектина и МПКТ в шейке бедра и в позвоночнике ($r = -0,43$; $p < 0,05$; $r = -0,49$; $p < 0,001$ соответственно), т. е. при более высоком уровне лептина и при соответственно низком уровне адипонектина у пациентов с ХОБЛ можно прогнозировать более высокую плотность костной ткани.

Согласно полученным денситометрическим данным, отдельно была выделена группа пациентов с ХОБЛ с ОП ($n = 54$) и без ОП ($n = 72$). В указанной группе сывороточная концентрация лептина была ниже по сравнению с пациентами ХОБЛ без ОП, а концентрация адипонектина, напротив, была наибольшей в группе пациентов с ОП (табл. 2).

Отмечена негативная корреляция уровня адипонектина с МПКТ в шейке бедра при ОП ($r = -0,53$; $p < 0,01$) и в позвоночнике ($r = -0,61$; $p < 0,01$); напротив, у пациентов без ОП выявленные корреляционные связи между данным адипокином и МПКТ были недостоверными (шейка бедра: $r = -0,16$; $p > 0,05$; позвоночник: $r = -0,21$; $p > 0,05$).

Состояние вазоконстрикторного резерва, оцененное по содержанию ЭТ-1 в сыворотке крови у пациентов в общей группе ХОБЛ, характеризовалось значительным повышением относительно группы контроля (см. табл. 1). Наиболее высокая концентрация ЭТ-1 отмечена у пациентов с ХОБЛ III и IV стадий (GOLD).

Таблица 2
Характеристика функционально-биохимических параметров в зависимости от наличия или отсутствия ОП у пациентов с ХОБЛ

Table 2
Functional and blood biochemical parameters in patients with or without osteoporosis

Параметр	ОП, $n = 54$	Без ОП, $n = 72$
Возраст, годы	$63,2 \pm 6,1$	$59,6 \pm 7,2$
ИМТ, кг / м ²	$18,6 \pm 1,9$	$25,3 \pm 2,2^*$
Т-критерий, шейка бедра, SD	$-2,9 \pm 0,6$	$-1,3 \pm 0,4^*$
Т-критерий, позвоночник, SD	$-3,9 \pm 0,7$	$-1,6 \pm 0,7^*$
Лептин, нг / мл	$6,6 \pm 1,7$	$13,3 \pm 2,4^*$
Адипонектин, нг / мл	$152,3 \pm 24,6$	$82,7 \pm 19,3^*$
ЭТ-1, пг / мл	$2,18 \pm 0,48$	$0,87 \pm 0,21^*$

Примечание: * – разница с контролем статистически значима ($p < 0,05$).

Note: * $p < 0.05$ for comparison with controls.

Установлены наличие взаимосвязей между МПКТ, показателями ФВД и газового состава крови и содержанием ЭТ-1 в сыворотке крови, а также обратная корреляционная связь между содержанием ЭТ-1 и МПКТ в поясничном отделе позвоночника ($r = -0,51$; $p < 0,01$).

При оценке содержания ЭТ-1 в сыворотке крови у пациентов с ХОБЛ в зависимости от МПКТ показано его заметное повышение у пациентов с проявлениями ОП (см. табл. 2).

Концентрация циркулирующего ЭТ-1 в сыворотке крови была негативно связана с показателями $ОФВ_1$ ($r = -0,43$; $p < 0,05$) и pO_2 ($r = -0,54$; $p < 0,05$), но имела прямую корреляционную зависимость с pCO_2 ($r = 0,68$; $p < 0,001$). В отличие от показателей $ОФВ_1$, достоверная корреляционная зависимость между ЭТ-1 и показателями газового состава крови наблюдалась только при ХОБЛ III и IV стадии (GOLD).

Таким образом, повышение вазоконстрикторной активности у пациентов с ХОБЛ сопровождается потерей плотности костной массы и ухудшением ФВД. Наличие прямых корреляционных связей между содержанием ЭТ-1 и увеличением pCO_2 , и обратных — с уменьшением pO_2 может косвенно свидетельствовать об участии вазоконстрикторов в развитии вентилиционно-перфузионного дисбаланса как одного из ведущих факторов патогенеза дыхательной недостаточности при ХОБЛ.

По результатам исследований [5, 6], указывающих на роль адипокинов в развитии сосудистой дисфункции, установлено наличие взаимосвязей между содержанием лептина, адипонектина и ЭТ-1 у пациентов с ХОБЛ.

Выявлена отрицательная обратная связь между содержанием лептина и ЭТ-1 ($r = -0,46$; $p < 0,05$) и прямая связь между адипонектином и ЭТ-1 ($r = 0,51$; $p < 0,05$) в сыворотке крови. Указанные взаимосвязи установлены только в группе больных ХОБЛ с ОП.

Не обнаружено какой-либо достоверной корреляции между исследуемыми адипокинами и ЭТ-1 у пациентов без ОП.

Итак, результаты исследования свидетельствуют об участии адипокинов и ЭТ-1 в развитии стойких проявлений бронхиальной обструкции, патогенезе дыхательной недостаточности и потере плотности костной массы при ХОБЛ. При этом лептин и ЭТ-1 действуют разнонаправлено, адипонектин и ЭТ-1 — сопряженно.

По данным литературы, ОП и вертеброгенные переломы при ХОБЛ наблюдаются в 9–69 % [7] и в 24–63 % случаев [8] соответственно. При этом более выраженное снижение МПКТ наблюдалось при тяжелой и крайне тяжелой стадиях заболевания [2, 9]. Так, R. Watanabe *u et al.* показано превалирование атравматических переломов позвоночника у мужчин-японцев с ХОБЛ [9]. Однако опубликованы и противоположные результаты, демонстрирующие отсутствие какой-либо связи между стадией ХОБЛ и костными потерями [10, 11]. В данном

исследовании у 34 % пациентов с ХОБЛ установлен остеопенический синдром, из них у 43 % денситометрические показатели были снижены до уровня ОП; при этом наибольший процент лиц с ОП приходился на III и IV стадии ХОБЛ.

В многочисленных работах продемонстрировано, что нарушение адипокиновой регуляции сопровождается не только метаболическую и сердечно-сосудистую [12], но и легочную патологии. Опубликованы результаты, указывающие на возможную роль адипокинового дисбаланса в развитии воспаления, а также в формировании дисфункции и структурных изменений костной ткани, сосудов, поперечнополосатой мускулатуры и подкожно-жировой клетчатки у пациентов с легочной патологией [2, 6, 13–15].

В большинстве исследований выявлено снижение сывороточной концентрации лептина и повышение адипонектина при ХОБЛ по сравнению со здоровыми, а также их достоверные корреляции с ИМТ [2, 3, 15]. Так, *M.Suzuki et al.* отмечено, что уровень адипонектина и соотношение показателей лептин / адипонектин у пациентов с ХОБЛ значительно зависит от годового снижения ОФВ₁ даже после поправки на возраст, пол и ИМТ [16]. Однако результаты в отношении содержания лептина в сыворотке крови у пациентов с ХОБЛ остаются противоречивыми [3]. В ряде работ указано на повышение содержания лептина у пациентов с ХОБЛ по сравнению с контрольной группой [17]. В противоположность этим данным, *M.K.Breyer et al.* не получено каких-либо изменений в показателях лептина у пациентов с ХОБЛ по сравнению со здоровыми [18]. В данном исследовании в общей группе ХОБЛ наблюдается достоверное снижение уровня лептина и повышение уровня адипонектина в сыворотке с наиболее выраженными изменениями при ХОБЛ III и IV стадии (GOLD), а также достоверная позитивная корреляция между содержанием лептина и ОФВ₁. Интересно отметить, что только при ХОБЛ III и IV стадии (GOLD) выявлена достоверная связь лептина с показателями DL_{CO} ($r = 0,78$; $p < 0,001$). Таким образом, снижение концентрации лептина в сыворотке крови у больных ХОБЛ позволяет не только обсуждать вклад данных адипокинов в формирование вентиляционных и перфузионных нарушений, но и прогнозировать снижение показателей спирометрии и DL_{CO}.

В ряде исследований обсуждается роль адипокинового звена в поддержании гомеостаза костной ткани. Так, *J.Mohiti-Ardekani et al.* не обнаружено разницы между уровнями лептина в зависимости от костного статуса у женщин в постменопаузе без диабета [19]. Однако в других исследованиях установлены позитивные корреляции между содержанием лептина и показателями МПКТ в различных отделах скелета у женщин в постменопаузе, а у мужчин — только в шейке бедра [13].

Напротив, показатели уровня адипонектина в большинстве исследований достоверно различались между группами с ОП и без такового и негативно коррелировали с МПКТ [2, 19].

В данном исследовании у пациентов с ХОБЛ и ОП выявлено снижение содержания сывороточно-го лептина и повышение содержания адипонектина, что согласуется с данными [13, 16, 19]. Необходимо отметить, что и в том, и в другом случае достоверные различия в показателях адипокинов по сравнению с контролем получены только при ХОБЛ III и IV стадии (GOLD) и наличии ОП. Кроме того, между показателями МПКТ у пациентов с ХОБЛ III и IV стадии (GOLD) установлена прямая связь с ИМТ и содержанием лептина в сыворотке крови, и обратная — с сывороточной концентрацией адипонектина.

Таким образом, при снижении уровня лептина и повышении — адипонектина в сыворотке крови у пациентов с ХОБЛ с достаточной степенью вероятности можно прогнозировать снижение показателя ИМТ и потерю плотности костной массы в шейке бедра и поясничном отделе позвоночника.

Механизмы, посредством которых адипокины влияют на плотность костной массы, до конца не изучены. Существует мнение [5, 12], что их участие реализуется через регуляцию сосудистой функции и ремоделирование, причем на уровне адвентициальных клеток. Количество исследований, направленных на изучение роли сосудистого компонента в формировании остеопенического синдрома у больных ХОБЛ, ограничено.

В основном вклад васкулярной дисфункции в формирование остеопенического синдрома изучен в ряде экспериментальных и клинических исследований на примере взаимосвязи жесткости артерий с МПКТ [4, 6], где продемонстрирована роль эндотелия в поддержании гомеостаза костной ткани. В частности показано, что подавление продукции оксида азота (NO), а также NO-синтазы у крыс ассоциировалось с заметной костной потерей [6]. В клинических исследованиях показано, что у женщин-японок в постменопаузе с ОП жесткость плечевой артерии была выше по сравнению с группой с нормальной плотностью кости [4]. Следовательно, утрата вазодилатационной функции эндотелия может служить фактором как сосудистого, так и костного ремоделирования. В то же время роль вазоконстрикторного резерва в изменении МПКТ изучена мало. Выявлено отчетливое нарастание уровня ЭТ-1 в сыворотке крови больных ХОБЛ, приобретающее достоверность при ХОБЛ III и IV стадии (GOLD). При этом отмечена прямая зависимость между содержанием ЭТ-1 и рСО₂, и обратная — с рО₂, наблюдаемая при ХОБЛ III и IV стадии (GOLD), что еще раз подтверждает участие вазоконстрикторов в формировании перфузионно-вентиляционного дисбаланса у пациентов ХОБЛ с выраженной дыхательной недостаточностью.

Известно, что регуляция сосудистого тонуса обеспечивается не только ресурсами эндотелия, но и клетками адвентициального слоя [12], одним из новых механизмов которого, возможно, являются адипокины.

В ряде исследований, посвященных васкулярным эффектам адипокинов, отмечена активизация

адипонектинового звена в ответ на повреждение тканей и энергетический дефицит [12, 20]. Доказаны также вазорегуляторные и противовоспалительные эффекты адипонектина, его способность стимулировать ангиогенез в условиях тканевой гипоксии [5].

В большинстве исследований отмечены разнонаправленные васкулярные эффекты лептина — обсуждаются как его вазорелаксирующий, так и вазоконстрикторные эффекты, не вызывает сомнений проатерогенное и стимулирующее действие на гладкомышечные клетки сосудов. Однако реализация тех или иных функций лептина зависит от степени гиперлептинемии и имеет дозозависимый характер.

Выявлены изменения адипокинового статуса и содержания ЭТ-1 в сыворотке крови, наличие взаимных корреляционных связей, связей с МПКТ и функциональными показателями легких при наличии ОП у пациентов с ХОБЛ III и IV стадии (GOLD), что подтверждает их совместный вклад не только в ремоделирование костной ткани, но и позволяет утверждать, что сосудистая дисфункция является одним из компонентов прогрессирования нарушения дыхательной функции легких.

Выдвинуто предположение о связи между адипокиновой регуляцией, реализующейся посредством адвентиции, и ЭТ-1, мишенью которого является интима сосудов. Таким образом, гиперпродукция эндотелина и дисбаланс адипокинов вносят совокупный вклад в генерализованные процессы неоангиогенеза и сосудистого ремоделирования, которые, в свою очередь, могут рассматриваться как один из патогенетических путей прогрессирования дыхательной дисфункции и потери костной массы. В данном исследовании получены определенные доказательства связи между содержанием адипокинов и ЭТ-1, указывающие на разнонаправленное действие лептина и ЭТ-1 и сопряженное действие адипонектина и ЭТ-1.

Заключение

Отмечено, что в регуляцию костного метаболизма у пациентов с ХОБЛ вносят вклад повышенный уровень адипонектина и ЭТ-1 и снижение содержания лептина. Наиболее выраженный характер изменений и тесные корреляционные связи данных показателей с МПКТ отмечены у пациентов с ОП.

Конфликт интересов, связанных с данной рукописью, отсутствует. Работа выполнена при поддержке гранта РНФ № 14-33-00009 «Разработка научно-технических основ формирования новых антикоррозионных биоактивных / биорезорбируемых остеогенерирующих покрытий на металлических имплантатах для медицины».

Conflict of interests disclosure. The authors do not have any conflict of interests related to this article. The study was granted by the Russian Scientific Foundation, the grant N 14-33-00009 'Development of scientific and technical basis for producing novel corrosion resistant bioactive bone-synthesizing coats for medical metal implants'.

Литература / References

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (updated 2013). http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Reports_2013_Feb20.pdf
2. Кочеткова Е.А., Угай Л.Г., Майстровская Ю.В. и др. Новые механизмы формирования остеопороза при терминальной легочной патологии. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2013; 4: 72–75. / Kochetkova E.A., Ugay L.G., Maystrovskaya Yu.V. et al. Novel pathogenic mechanisms of osteoporosis in patients with an advanced pulmonary disease. *Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2013; 4: 72–75 (in Russian).
3. Uzum A.K., Aydin M.M., Tutuncu Y.I. et al. Serum grelin and adiponectin are increased but serum leptin level is unchanged in low weight chronic obstructive pulmonary disease patients. *Eur. J. Intern. Med.* 2014; 25: 364–369.
4. Sumino H., Ichikawa S., Kasama S. et al. Relationship between brachial arterial endothelial function and lumbar spine bone mineral density in postmenopausal women. *Circ. J.* 2007; 71: 1555–1559.
5. Alangiakrishnan K., Juby A., Hanley D. et al. Role of vascular factors in osteoporosis. *J. Gerontol. Med. Sci.* 2003; 58: 362–366.
6. Nakanishi K., Takeda Y., Tetsumoto S. et al. Involvement of endothelial apoptosis underlying chronic obstructive pulmonary disease-like phenotype in adiponectin-null mice. Implications for therapy. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 183: 1164–1175.
7. Graat-Verboom L., Wouters E.F., Smeenk F.W. et al. Current status of research on osteoporosis in COPD: a systematic review. *Eur. Respir. J.* 2009; 34: 209–218.
8. Lehouck A., Bonen S., Decramer M., Janssens W. COPD, bone metabolism and osteoporosis. *Chest*. 2011; 139: 648–657.
9. Watanabe R., Tanaka T., Aita K. et al. Osteoporosis is highly prevalent in Japanese males with chronic obstructive pulmonary disease and is associated with deteriorated pulmonary function. *J. Bone Miner. Metab.* 2015; 33 (4): 392–400.
10. Graat-Verboom L., van den Borne B.E., Smeek F.W. et al. Osteoporosis in COPD outpatients based on bone mineral density and vertebral fractures. *J. Bone Miner. Res.* 2011; 26: 561–568.
11. Dennison E.M., Dhanwal D.K., Shahech S.O. et al. Is lung function associated with bone mineral density? Results from the Hertfordshire Cohort Study. *Arch. Osteoporos.* 2013; 8: 115–127.
12. Julia C., Czernichow S., Charnaux N. et al. Relationships between adipokines, biomarkers of endothelial function and inflammation and risk of type 2 diabetes. *Diabet. Res. Clin. Pract.* 2014; 105 (2): 231–238.
13. Vondracek S.F., Voelkel N.F., McDermott M.T., Valdez C. The relationship between adipokines, body composition, and bone density in men with chronic obstructive pulmonary disease. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulm. Dis.* 2009; 4: 267–277.
14. Zheng Y., Ma A., Wang Q. et al. Relation of leptin, ghrelin and inflammatory cytokines with body mass index in pulmonary tuberculosis patients with and without type 2 diabetes mellitus. *PLoS One*. 2013; 8 (11): e80122.
15. Pobeha P., Ukropec J., Skyba P. et al. Relationship between osteoporosis and adipose tissue leptin and osteoprotegerin in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Bone*. 2011; 48 (5): 1008–1014.
16. Suzuki M., Makita H., Östling J. et al. Lower leptin / adiponectin ratio and risk of rapid lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2014; 11 (10): 1511–1519.
17. Kumor-Kisulewska A., Kierszniewska-Stepien D., Pietras T. et al. Assessment of leptin and resistin levels in patients with

- chronic obstructive pulmonary disease. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2013; 123 (5): 215–220.
18. Breyer M.K., Rutten E.P.A., Locantore N.W. et al. Dysregulated adipokine metabolism in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. J. Clin. Invest.* 2012; 42 (9): 983–991.
 19. Mohiti-Ardekani J., Soleymani-Salehabadi H., Owlia M.B., Mohiti A. Relationships between serum adipocyte hormones (adiponectin, leptin, resistin), bone mineral density and bone metabolic markers in osteoporosis patients. *J. Bone Miner. Metab.* 2014; 32: 400–404.
 20. Withers S.B., Bussey C.E., Saxton S.N. et al. Mechanisms of adiponectin-associated perivascular function in vascular disease. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2014; 34 (8): 1637–1642.

Поступила 21.10.15

УДК 616.24-036.12-092

Received October 21, 2015

UDC 616.24-036.12-092

Информация об авторах

Угай Людмила Григорьевна – к. м. н., доцент, очный докторант кафедры терапии ФД и УЗД ФПК и ППС ГБОУ ВПО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России; тел.: (4232) 45-17-02; e-mail: lg.ugay@gmail.ru

Невзорова Вера Афанасьевна – д. м. н., профессор, зав. кафедрой терапии ФД и УЗД ФПК и ППС ГБОУ ВПО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России; тел.: (4232) 45-17-02; e-mail: nevzorova@inbox.ru

Кочеткова Евгения Анатольевна – д. м. н., профессор, ведущий научный сотрудник ЦНИЛ ГБОУ ВПО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России; тел.: (4232) 45-17-02; e-mail: zkochetkova@mail.ru

Майстровская Юлия Витальевна – к. м. н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России; тел.: (4232) 45-17-02; e-mail: maistr30175@mail.ru

Шмыков Андрей Валерьевич – хирург, зав. операционным блоком ФГБУЗ «Дальневосточный окружной медицинский центр» ФМБА России; тел.: (4232) 31-59-26; e-mail: shmikov1974@mail.ru

Authors information

Ugay Lyudmila Grigor'evna, PhD, Associate Professor, Doctoral Candidate at Department of Therapy, Functional and Ultrasound Diagnosis, Faculty of Postgraduate Physician Training, Pacific State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (4232) 45-17-02; e-mail: lg.ugay@gmail.ru

Nevzorova Vera Afanas'evna, MD, Professor, Head of Department of Therapy, Functional and Ultrasound Diagnosis, Faculty of Postgraduate Physician Training, Pacific State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (4232) 45-17-02; e-mail: nevzorova@inbox.ru

Kochetkova Evgeniya Anatol'evna, MD, Professor, Chief Scientist at Central Research Laboratory, Pacific State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (4232) 45-17-02; e-mail: zkochetkova@mail.ru

Maystrovskaya Yuliya Vital'evna, PhD, Associate Professor at Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Pacific State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (4232) 45-17-02; e-mail: maistr30175@mail.ru

Shmykov Andrey Valer'evich, surgeon, Head of Surgery Unit, Federal State Far Eastern District Medical Center, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (4232) 31-59-26; e-mail: shmikov1974@mail.ru



ПНЕВМО 23

полноценная защита от пневмококковой инфекции



**Больше, чем вакцина
против пневмонии**

- ✓ **Защита от 23-х серотипов *Streptococcus pneumoniae*¹**
- ✓ **Эффективность при однократном введении²**
- ✓ **Хорошая переносимость³**
- ✓ **Пневмококковая вакцинация рекомендована взрослым**
 - с хроническими заболеваниями (хронические заболевания легких, сахарный диабет, астма, сердца, почек и т.д.)²
 - при комплексной профилактике пневмокониозов у шахтеров⁴
 - Курильщикам⁵
 - Все лица 65 лет и старше²
- ✓ **Доверие во всем мире: 25-летний опыт применения, более 90 стран**

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Пневмо 23. 2. Иммунизация полисахаридной поливалентной вакциной для профилактики пневмококковой инфекции. Методические рекомендации, Роспотребнадзор, 2008. 3. Опыт применения вакцин "Пневмо 23" и "Ваксигрип" у инфицированных микобактериями туберкулеза детей из групп риска. И.Е. Костяная с соавт. Вакцинация №1(19), 2002. 4. Профессиональные заболевания лёгких, рекомендации Merck Manual Textbook, Environmental Pulmonary Disease. пересмотр май 2014 http://www.merckmanuals.com/professional/pulmonary_disorders/environmental_pulmonary_diseases/coal_workers_pneumoconiosis.html 5. Updated Recommendations for Prevention of Invasive Pneumococcal Disease Among Adults Using the 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine (PPSV23). MMWR, September 3, 2010 / 59(34);1102-1106

Подробная информация по использованию вакцины Пневмо 23 содержится в инструкции по применению.

Для получения дополнительной информации обращайтесь по адресу: 125009, г. Москва, ул. Тверская, 22.
Тел.: (495) 721 14 00. Факс: (495) 721 14 11, отдел фармаконадзора: (495) 721 14 00

SANOFI PASTEUR



Тромбоэмболия легочной артерии: клинические рекомендации Европейского общества кардиологов (2014)

По материалам: 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism – web addenda. The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by the European Respiratory Society (ERS). Eur. Heart J. 2014. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu283

Pulmonary embolism: clinical guidelines of European Society of Cardiology (2014)

The Task Force of the European Society of Cardiology for diagnosis and management of pulmonary embolism

Резюме

В данных Клинических рекомендациях суммированы все современные доказательства по диагностике и лечению тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА). В отличие от предыдущей версии рекомендаций, в данном документе представлены упрощенные варианты клинических прогностических шкал, подробно рассмотрена стратификация риска летального исхода, включая промежуточные степени риска, представлены новые подходы к АКТ, в т. ч. системному тромболизису и катетерным методам лечения, терапии антагонистом витамина К, определено место новых пероральных антикоагулянтов в терапии ТЭЛА.

Ключевые слова: рекомендации, тромбоэмболия легочной артерии, венозный тромбоз, шок, гипотензия, торакалгия, одышка, сердечная недостаточность, диагностика, антикоагулянты, тромболизис.

DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-5-525-552

Summary

These clinical recommendations summarized currently available evidence on diagnosis and management of patients with pulmonary embolism. When compared to previous version of recommendations, this document has introduced simplified clinical prognostic scales and a new risk stratification system including intermediate risk. Novel approach to anticoagulant therapy have been also reviewed including systemic thrombolysis, catheter-directed treatment, vitamin K antagonists and new oral anticoagulants.

Key words: recommendations, pulmonary embolism, venous thromboembolism, shock, hypotension, chest pain, dyspnea, heart failure, diagnosis, anticoagulants, thrombolysis.

В данных Клинических рекомендациях суммированы все доказательства, существовавшие на момент их написания. Данные Рекомендации созданы для оказания помощи врачам в их повседневной клинической практике при выборе оптимального пути ведения конкретного пациента с данным клиническим состоянием при учете исхода заболевания и соотношения риска и пользы от каждого диагностического или лечебного мероприятия. При этом окончательное решение для конкретного пациента принимает лечащий врач совместно с пациентом или его родственниками.

В последние годы Европейским обществом кардиологов (ЕОК), а также другими обществами и организациями выпущено большое число клинических рекомендаций. В связи с тем, что такие клинические рекомендации оказывают значительное влияние на врачебную практику, установлены критерии качества рекомендаций. Критерии, использованные при разработке клинических рекомендаций ЕОК, можно найти на сайте ЕОК (<http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/about/Pages/rules-writing.aspx>). Клинические рекомендации ЕОК представляют

официальную позицию ЕОК по данной теме и регулярно обновляются.

Рабочая группа была сформирована ЕОК из профессионалов по лечению больных с данной патологией. Экспертами проведен полный обзор опубликованных доказательств по ведению (в т. ч. диагностике, лечению, профилактике и реабилитации) больных с этим состоянием в соответствии с принципами Комитета по Практическим рекомендациям ЕОК. Также были критически проанализированы диагностические и терапевтические мероприятия, включая соотношение риска и пользы от их применения. Выполнен и анализ ожидаемых исходов заболевания в крупных популяциях, где имелись соответствующие данные. Сила рекомендаций и уровень доказательств и по каждому пункту ведения больных были взвешены и оценены в соответствии с общепринятыми шкалами (табл. 1, 2).

Декларация о реальном или потенциальном конфликте интересов заполнена экспертами – авторами Рекомендаций и обзора литературы. Эти декларации опубликованы на сайте ЕОК (<http://www.escardio.org/guidelines>). О любых изменениях в декларациях,

Таблица 1
Классы рекомендаций
Table 1
Classes of recommendations

Класс рекомендаций	Определение	Практическое применение
I	Доказательства и / или общее соглашение о том, что данное лечение или процедура целесообразны и эффективны	Данное лечение / процедура рекомендуется / показаны
II	Противоречивые доказательства и / или расхождение мнений о целесообразности / эффективности данного лечения или процедуры	–
IIa	Доказательства / мнения склоняются в пользу целесообразности / эффективности данного лечения или процедуры	Следует учитывать
IIb	Целесообразность / эффективность данного лечения или процедуры менее доказана	Можно учитывать
III	Доказательства и / или общее соглашение о том, что данное лечение или процедура нецелесообразны и неэффективны, а в некоторых случаях могут быть вредны	Не рекомендуется

Таблица 2
Уровень доказательств
Table 2
Levels of evidence

Уровень доказательств	Источник
A	Данные получены в многочисленных рандомизированных клинических исследованиях или метаанализах
B	Данные получены в 1 рандомизированном или крупном нерандомизированном клинических исследованиях
C	Консенсус экспертов и / или небольшие исследования, ретроспективные исследования, регистры

возникавших в ходе работы над Рекомендациями, надлежало информировать ЕОК и вносить соответствующие поправки. Финансирование Рабочей группы проводилось за счет средств ЕОК полностью, без участия представителей медицинской промышленности.

Комитетом ЕОК по Практическим рекомендациям проведены наблюдение за процессом подготовки новых Клинических рекомендаций и его координация. Члены Комитета также несли ответственность за утверждение новых Клинических рекомендаций. Клинические рекомендации ЕОК активно проанализированы Комитетом по Практическим рекомендациям и внешними экспертами. После соответствующих поправок Рекомендации были одобрены всеми экспертами Рабочей группы. Окончательный документ был утвержден Комитетом по Практическим рекомендациям для публикации в журнале *European Heart Journal*.

Задача написания Клинических рекомендаций ЕОК заключается не только в объединении результатов исследований последних лет, но также и в разработке образовательных методик и программ внедрения Рекомендаций в практическое здравоохранение.

Для практического использования Рекомендаций готовится их краткая («карманная») версия, а также слайды, буклеты с ключевыми положениями, листовки для неспециалистов и электронная версия для смартфонов и других гаджетов (сокращенные варианты); с полным текст Рекомендаций опубликован на сайте ЕОК и находится в свободном доступе. Национальным обществам рекомендуется утверждать, переводить на национальные языки и внедрять Клинические рекомендации ЕОК.

Благодаря применению клинических рекомендаций оказывается положительное влияние на исход заболевания, следовательно, необходимы специальные программы для их внедрения. Для подтверждения соответствия повседневной врачебной практики изложенному в клинических рекомендациях до написания рекомендаций, распространения их во врачебном сообществе и внедрения в клиническую практику необходимы опросы и регистры, замыкающие круг клинических исследований.

Желательно, чтобы при принятии решения и выборе превентивной, диагностической и лечебной стратегии врачи полностью учитывали критерии Клинических рекомендаций ЕОК. Однако наличие Клинических рекомендаций ЕОК не снимает с врача ответственности за выбор адекватного решения по результатам оценки состояния здоровья пациента.

Предисловие

Данные Рекомендации пришли на смену 2 предыдущим документам ЕОК (2000 и 2008), посвященным клиническому ведению больных с тромбоэмболией легочной артерии (ТЭЛА). Надежность многих рекомендаций сохранена или повышена, однако появились и новые данные об оптимальной диагностике, оценке и лечении пациентов с ТЭЛА. В версии 2014 г. появились новые клинически значимые аспекты, отсутствовавшие в издании 2008 г.:

- недавно установленные факторы, предрасполагающие к венозной тромбоэмболии (ВТЭ);
- упрощение клинических прогностических правил;
- пороговые значения D-димера, скорректированные по возрасту;

- ТЭЛА субсегментарных ветвей легочной артерии (ЛА);
- непрогнозируемая ТЭЛА без клинических подозрений;
- подробная стратификация умеренного риска ТЭЛА;
- начальная терапия антагонистами витамина К (АВК);
- лечение и вторичная профилактика ВТЭ; с помощью новых прямых антикоагулянтов;
- эффективность и безопасность реперфузионной терапии у больных с умеренным риском;
- ранняя выписка из стационара и амбулаторное лечение ТЭЛА;
- современная диагностика и лечение хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (ХТЭЛГ);
- официальные рекомендации по ведению беременных и онкологических больных с ТЭЛА.

Для разработки оптимальной и по возможности объективно подтвержденной стратегии ведения больных с предполагаемой или подтвержденной ТЭЛА к прежней информации добавлены новые аспекты.

Для ограничения объема печатного текста дополнительная информация, таблицы, рисунки и ссылки представлены на сайте ЕОК (<http://www.escardio.org>).

Эпидемиология

ВТЭ включает тромбоз глубоких вен (ТГВ) и ТЭЛА. Это 3-е по частоте встречаемости сердечно-сосудистое заболевание – 100–200 случаев на 100 000 населения в год [1, 2]. ВТЭ может быть летальной в острой фазе или приводить к формированию хронического заболевания и инвалидизации [3–6], но ее нередко можно предотвратить.

Острая ТЭЛА является наиболее серьезным клиническим проявлением ВТЭ. Поскольку ТЭЛА в большинстве случаев представляет собой последствие ТГВ, большинство существующих данных по ее эпидемиологии, факторам риска и естественному течению получены в исследованиях, в которых случаи ВТЭ анализировались в целом.

Эпидемиология ТЭЛА устанавливается с трудом, т. к. эта болезнь может протекать бессимптомно либо стать случайной находкой [2]. В некоторых случаях первым проявлением ТЭЛА бывает смерть [7, 8]. В целом ТЭЛА является одной из основных причин летальности, заболеваемости и госпитализаций в Европе. На основе эпидемиологической модели рассчитано, что в 2004 г. в 6 странах Евросоюза с общей численностью населения 454,4 млн было свыше 317 000 летальных исходов, связанных с ТЭЛА [2]. Из этих случаев в 34 % развилась внезапная фатальная ТЭЛА, а в 59 % ТЭЛА не была диагностирована при жизни и привела к смерти больного. Только у 7 % больных, умерших в ранние сроки, ТЭЛА была диагностирована при жизни. Поскольку у пациентов старше 40 лет отмечается повышенный риск ТЭЛА по сравнению с молодыми людьми и с каждым последующим десятилетием жизни этот риск удваивается, в будущем

прогнозируется увеличение числа лиц с ТЭЛА и, возможно, умерших от этой болезни [9].

У детей ежегодная частота ВТЭ колеблется между 53 и 57 на 100 000 госпитализированных [10, 11] и между 1,4 и 4,9 на 100 000 населения в целом [12, 13].

Предрасполагающие факторы

ВТЭ расценивается как результат взаимодействия между факторами риска пациента (как правило, перманентными) и ситуационными факторами риска (как правило, временными). Это широкий спектр предрасполагающих внешнесредовых и генетических факторов (*перечень предрасполагающих факторов приведен в табл. 1, опубликованной в дополнительных онлайн-материалах*). Считается, что ВТЭ может быть «спровоцированной» при наличии временных или обратимых факторов риска (например, хирургическая операция, травма, иммобилизация, беременность, прием пероральных контрацептивов или гормонозаместительная терапия) в течение 3–6 мес. перед постановкой диагноза [14] и «неспровоцированной» – при их отсутствии. ТЭЛА также может развиваться при отсутствии всех известных факторов риска. Наличие перманентных (в отличие от временных) факторов риска может повлиять на длительность антикоагулянтной терапии (АКТ) после первого эпизода ТЭЛА.

Обширные травмы, хирургические операции, переломы нижних конечностей, протезирование суставов и повреждение спинного мозга являются мощными провоцирующими факторами [9, 15]. Хорошо известным предрасполагающим фактором ВТЭ является рак. При разных вариантах рака риск ВТЭ варьируется [16, 17]; наибольший риск присутствует при гематологических злокачественных заболеваниях, раке легкого, желудочно-кишечного тракта, поджелудочной железы и злокачественных опухолях головного мозга [18, 19]. Более того, рак является мощным фактором риска общей летальности после эпизода ВТЭ [20].

У женщин детородного возраста наиболее частым предрасполагающим фактором ВТЭ являются пероральные контрацептивы [21, 22]. Если ВТЭ развивается во время беременности, она становится серьезной причиной материнской летальности [23]. Наивысший риск присутствует в III триместре беременности и в течение 6 мес. после родов: в первые 3 мес. после родов риск ВТЭ в 60 раз выше, чем у небеременных женщин [23]. Экстракорпоральное оплодотворение также повышает риск ТЭЛА, связанной с беременностью. В поперечном исследовании, выполненном на основе шведского регистра, общий риск ТЭЛА (по сравнению с риском у женщин такого же возраста, которые родили 1-го ребенка без использования экстракорпорального оплодотворения) особенно возрастает во время I триместра беременности (отношение рисков неблагоприятного исхода – *hazard ratio* (HR) – 6,97; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) – 2,21–21,96). Абсолютное число женщин, перенесших ТЭЛА, в обеих

группах было низким (3,0 случая vs 0,4 случая на 10 000 беременных в I триместре и 8,1 случая vs 6,0 случая на 10 000 беременных в целом) [24]. У женщин в постменопаузе, которые получают заместительную гормональную терапию, риск ВТЭ широко варьируется в зависимости от используемого препарата [25].

Распространенным триггером госпитализаций по поводу ВТЭ являются инфекции [15, 26, 27]. Гемотрансфузии и стимуляторы эритропоэза также связаны с повышением риска ВТЭ [15, 28].

У детей ТЭЛА обычно связана с ТГВ и редко бывают неспровоцированными. Тяжелые хронические заболевания и центральные венозные катетеры тоже рассматриваются как вероятные триггеры ТЭЛА [29].

ВТЭ может рассматриваться как часть сердечно-сосудистой патологии, и распространенные факторы риска — курение табака, ожирение, гиперхолестеринемия, артериальная гипертензия и сахарный диабет [30–33] — также связаны с поражением артерий, в первую очередь, с атеросклерозом [34–37]. Однако в некоторой степени это может быть и не прямая взаимосвязь за счет патогенеза коронарного атеросклероза, а у курящих — за счет рака [38, 39]. Инфаркт миокарда и сердечная недостаточность повышают риск ТЭЛА [40, 41]; напротив, у больных с ВТЭ впоследствии повышается риск инфаркта миокарда и инсульта [42].

Течение

Первые исследования ВТЭ были выполнены в ортопедической хирургии в 1960-х годах [43]. По результатам данных, собранных в последующие годы, показано, что в других областях хирургии ТГВ развивается нечасто. Наибольший риск ТГВ отмечается в первые 2 нед. послеоперационного периода, но он также остается повышенным еще в течение 2–3 мес. При антитромботических профилактических мероприятиях значительно уменьшается риск периоперационной ВТЭ. Частота ВТЭ снижается с увеличением длительности профилактической антитромботической терапии после больших ортопедических операций и в меньшей степени — после хирургического лечения злокачественных опухолей. В общей хирургии такая взаимосвязь не подтверждена [44, 45]. У большинства пациентов с симптомами ТГВ в 40–50 % случаев выявляются проксимальные тромбы, осложненные развитием ТЭЛА, нередко бессимптомной [44, 45].

Согласно регистрам и неселекционированным базам данных выписанных из стационара больных, перенесших ТЭЛА или ВТЭ, общая 30-дневная летальность составляет 9–11 %, а 3-месячная летальность — 8,6–17,0 % [46–48]. После острого эпизода ТЭЛА тромбы в ЛА нередко сохраняются, что подтверждено дефектами наполнения сосудов при исследованиях легочной перфузии. В исследовании [49] при перфузионной сцинтиграфии (ПСГ) легких у 35 % больных спустя 1 год после острого эпизода ТЭЛА были выявлены изменения, хотя степень обструкции легочных сосудов в 90 % случаев была < 15 %. В относительно недавних когортных исследова-

ниях [50, 51] ($n = 173$ и 254 соответственно) частота подобных явлений достигла 30 %. Частота подтвержденной ХТЭЛГ после неспровоцированной ТЭЛА в последние годы составляет около 1,5 % (с большими колебаниями этого показателя в большинстве исследований с небольшой численностью больных); в основном ХТЭЛГ формируется в течение 24 мес. после эпизода ТЭЛА [52, 53].

Риск рецидивов ВТЭ изучен достаточно подробно [54–56]. На основании исторических данных установлено, что кумулятивная доля больных с рецидивами ВТЭ, получавших АКТ, составляет 2,0 % через 2 нед., 6,4 % — через 3 мес. и 8 % — через 6 мес. В рандомизированных исследованиях АКТ (см. раздел «Лечение острой фазы») показано, что частота рецидивов в последние годы существенно снизилась. Чаще всего рецидивы возникают в первые 2 нед., затем их частота снижается. Вероятно, повышенный риск рецидивов в раннем периоде можно прогнозировать по наличию активного онкологического заболевания и невозможности быстрого достижения терапевтического уровня антикоагуляции [56, 57].

Кумулятивная доля больных с поздними рецидивами ВТЭ (через 6 мес. и в большинстве случаев после прекращения АКТ) достигает 13 % через 1 год, 23 % — через 5 лет и 30 % — через 10 лет [56]. В целом частота рецидивов, по-видимому, не зависит от клинических проявлений 1-го эпизода (ТГВ или ТЭЛА), но рецидивы ТГВ более вероятно имеют ту же клиническую форму, что и 1-й эпизод (т. е. если ВТЭ развилась после ТЭЛА, то весьма вероятно, что это будет рецидив ТЭЛА). Рецидивы более вероятны после повторных эпизодов ВТЭ, чем после единичного эпизода, и после неспровоцированной ВТЭ, чем при наличии временных факторов риска, особенно хирургических [58].

Также рецидивы чаще возникают у женщин, продолжающих принимать гормоны после 1-го эпизода ВТЭ, и у больных с ТЭЛА или проксимальным венозным тромбозом в отличие от тромбоза дистальных вен (голени). С другой стороны, взаимосвязь поздних рецидивов с такими факторами, как возраст, мужской пол [59, 60], семейный анамнез ВТЭ и повышенный индекс массы тела [54, 56], окончательно не установлена. Повышение уровня D-димера как на фоне АКТ, так и после ее прекращения означает повышенный риск рецидивов [61–63], однако изменения одиночных тромбофилических параметров обладают низким прогностическим значением, и при АКТ, ориентированной на тромбофилические показатели, частота рецидивов ВТЭ не снижается [64, 65].

Патофизиология

Острая ТЭЛА влечет за собой как сосудистые нарушения, так и нарушения газообмена. Основной причиной смерти больных с тяжелой ТЭЛА является правожелудочковая (ПЖ) недостаточность за счет перегрузки давлением.

Давление в ЛА повышается только при окклюзии тромбоэмболами > 30–50 % всей площади попереч-

ного сечения ЛА [66]. Вазоконстрикция, индуцированная ТЭЛА и высвобождением тромбоксана А₂ и серотонина, также вносит определенный вклад в первоначальное повышение легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) после ТЭЛА [67] – эффект, обратимый под воздействием вазодилаторов [68, 69]. При анатомической обструкции и вазоконстрикции увеличивается ЛСС и пропорционально снижается артериальный комплаенс [70].

Резкое нарастание ЛСС вызывает дилатацию ПЖ, что нарушает контрактильные свойства миокарда ПЖ за счет механизма Франка–Старлинга. При увеличении давления и объема крови в ПЖ усиливается натяжение сосудистой стенки и растягиваются миоциты. Время сокращения ПЖ увеличивается, тогда как нейрогуморальная активация вызывает его инотропную и хронотропную стимуляцию. Эти компенсаторные механизмы наряду с системной вазоконстрикцией повышают давление в ЛА, благодаря чему усиливается поток крови через спазмированные легочные сосуды; это позволяет временно стабилизировать системное артериальное давление (АД) [71]. Однако возможности быстрой адаптации ограничены, поскольку тонкостенный ПЖ не подготовлен к перегрузкам и не способен поддерживать среднее давление в ЛА > 40 мм рт. ст.

При увеличении времени сокращения ПЖ в раннюю диастолу левого желудочка (ЛЖ) межжелудочковая перегородка выпячивается в сторону ЛЖ [72]. Десинхронизация работы обоих желудочков может усугубляться развитием блокады правой ветви ЛА. В результате наполнение ЛЖ в раннюю диастолу затрудняется, что может вызвать снижение сердечного выброса, усилить системную гипотензию и гемодинамическую нестабильность [73].

Как говорилось, избыточная нейрогуморальная активация при ТЭЛА может возникать в результате как патологического растяжения стенки ПЖ, так и гемодинамического шока. Обнаружение массивных инфильтратов в миокарде ПЖ у больных, умерших от острой ТЭЛА в течение 48 ч, можно объяснить высоким уровнем адреналина, который высвобождается при развитии миокардита, вызванного ТЭЛА [74]. Воспалительный ответ также может быть обусловлен и вторичной гемодинамической нестабильностью, которая иногда развивается в течение 24–48 ч после острой ТЭЛА, хотя в некоторых случаях альтернативным объяснением могут служить ранние рецидивы ТЭЛА [75].

Наконец, взаимосвязь между повышением сыровоточного уровня биомаркеров повреждения миокарда и ранним неблагоприятным исходом указывает на то, что в острой фазе ТЭЛА ишемия ПЖ может иметь большое патофизиологическое значение [76–78], несмотря на то, что инфаркт ПЖ после ТЭЛА встречается редко. Тем не менее при дисбалансе между потребностями в кислороде и его доставкой в нем повреждаются кардиомиоциты и ухудшается их сократительная способность.

Негативное влияние острой ТЭЛА на миокард ПЖ и кровообращение показаны на рис. 1.



Рис. 1. Ключевые факторы, обуславливающие развитие гемодинамического коллапса при острой ТЭЛА

Figure 1. Key factors contributing to haemodynamic collapse in acute pulmonary embolism

Дыхательная недостаточность при ТЭЛА является следствием преимущественно гемодинамических нарушений [79]. Низкий сердечный выброс приводит к десатурации смешанной венозной крови. Кроме того, при уменьшении кровотока в закупоренных сосудах в сочетании с переполнением капилляров в зонах с отсутствием тромбоэмболов нарушается вентиляцияотносно-перфузионное соотношение, при этом усугубляется гипоксемия. Примерно у 1/3 больных при эхокардиографии (ЭхоКГ) можно увидеть сброс (шунтирование) крови справа налево через открытое овальное окно; причиной этого становится обратный градиент давления между правым и левым предсердиями, что может вызывать тяжелую гипоксемию и повышает риск парадоксальной эмболизации и инсульта [80]. Наконец, даже при отсутствии гемодинамических нарушений мелкие дистальные эмболы могут вызывать альвеолярные геморрагии, которые проявляются легочным кровохарканьем / кровотечением, плевритом / гидротораксом, обычно нетяжелого течения. Данные клинические проявления называются инфарктом легкого. Влияние инфаркта легкого на газообмен, как правило, не выражено, за исключением больных с сопутствующими кардиореспираторными заболеваниями.

Клиническая классификация тяжести ТЭЛА

Клиническая классификация тяжести острого эпизода ТЭЛА основана на риске ранней летальности (внутрибольничной или 30-дневной), связанной с ТЭЛА (рис. 2). Такая стратификация, имеющая большое значение как для диагностики, так и для лечения, основана на клиническом состоянии больного, при этом подразумевается выделение высокого риска ТЭЛА при наличии шока или персистирующей артериальной гипотензии и невысокого риска при отсутствии этих признаков.

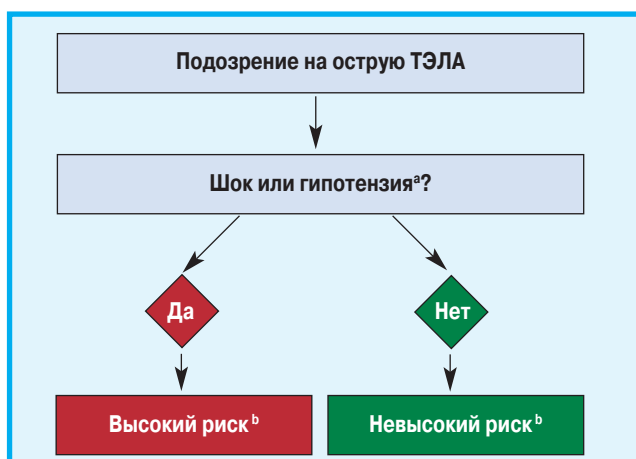


Рис. 2. Начальная стратификация риска при острой ТЭЛА:
^a — систолическое АД < 90 мм рт. ст. или снижается на ≥ 40 мм рт. ст. в течение > 15 мин, если это не связано с пароксизмом аритмии, гиповолемией или сепсисом; ^b — на основании связанной с ТЭЛА внутрибольничной или 30-дневной летальностью
 Figure 2. Initial risk stratification of acute PE

Диагностика ТЭЛА

В данных клинических рекомендациях ТЭЛА считается подтвержденной, если ее вероятность достаточно высока для назначения специфического лечения, а под исключением ТЭЛА подразумевается достаточно низкая ее вероятность, позволяющая безопасно отменить специфическое лечение.

Клинические проявления

Активная диагностика ТЭЛА не требуется, если клинические симптомы неспецифичны (табл. 3). Если клиническая картина у конкретного больного подозрительна в отношении ТЭЛА, следует продолжить обследование. В большинстве случаев подозрение на ТЭЛА возникает при появлении одышки, боли в гру-

Таблица 3
Клиническая характеристика пациентов
с предполагаемой ТЭЛА, обратившихся
за неотложной помощью
(адаптировано из [82])

Table 3
Clinical characteristics of patients with suspected PE
in the emergency department
(adapted from [82])

Признак	ТЭЛА подтверждена (n = 1 880), %	ТЭЛА не подтверждена (n = 528), %
Одышка	50	51
Плевральные боли	39	28
Кашель	23	23
Загрудинные боли	15	17
Лихорадка	10	10
Кровохарканье	8	4
Синкопальные состояния	6	6
Односторонняя боль в ноге	6	5
Признаки ТГВ (односторонний отек нижней конечности)	24	18

ди, пресинкопального или синкопального состояния и / или кровохарканья [81–83]. Артериальная гипотензия и шок развиваются редко, однако они имеют важное клиническое значение, т. к. указывают на ТЭЛА крупных ветвей ЛА и / или критическое снижение гемодинамического резерва. Синкопальное состояние также встречается нечасто, но может возникать вне зависимости от гемодинамической нестабильности [84]. Наконец, ТЭЛА может протекать полностью бессимптомно и диагностироваться случайно при обследовании по другому поводу или при аутопсии.

Боль в грудной клетке является частым симптомом ТЭЛА и, как правило, связана с реакцией плевры, обусловленной эмболией дистальных ветвей ЛА и инфарктом легкого [85]. При ТЭЛА крупных ветвей боль в грудной клетке может иметь характер типичной стенокардии, что, вероятно, отражает ишемию ПЖ, при этом требуется дифференцировать диагноз с острым коронарным синдромом (ОКС) или расслаивающейся аневризмой аорты. Может возникать острая одышка, достаточно тяжелая при ТЭЛА крупных ветвей ЛА и умеренно выраженная и преходящая при ТЭЛА мелких ветвей ЛА. У больных с хронической сердечной недостаточностью или легочным заболеванием единственным симптомом ТЭЛА может быть усиление ранее существовавшей одышки.

Для установления вероятности ТЭЛА, которая тем выше, чем больше присутствует predisposing факторов, важно осознавать факторы, которые predisposing к развитию ВТЭ, однако у 30 % пациентов с ТЭЛА таковые отсутствуют [86]. При анализе газового состава крови типичным проявлением острой ТЭЛА является гипоксемия, однако установлены нормальные показатели сатурации артериальной крови кислородом (у 40 % больных) и альвеолярно-артериального градиента по кислороду (у 20 %) [87, 88]. Часто выявляется гипокапния. При рентгенографии органов грудной клетки нередко обнаруживаются патологические изменения, хотя и неспецифические для ТЭЛА, но помогающие исключить другие причины одышки или боли в груди [89]. При проведении электрокардиографии (ЭКГ) выявляются признаки дилатации ПЖ (отрицательный зубец T в отведениях V1–V4, зубец QR в отведении V1, паттерн S1Q3T3 и полная либо неполная блокада правой ножки пучка Гиса). Такие изменения ЭКГ наблюдаются в большинстве случаев тяжелой ТЭЛА [90]. При более легкой ТЭЛА единственным изменением ЭКГ может быть синусовая тахикардия, которая выявляется у 40 % больных. Наконец, предсердные нарушения сердечного ритма, чаще фибрилляция предсердий, также могут сопровождать развитие острой ТЭЛА.

Оценка клинической вероятности

Несмотря на невысокую чувствительность и специфичность отдельных симптомов и рутинных методов обследования, сочетание признаков, оцениваемое

по клиническим прогностическим критериям, позволяет отнести больного с предполагаемой ТЭЛА к определенной категории вероятности этого заболевания. Вероятность ТЭЛА, оцененная по данным объективного обследования (например, компьютерной томографии – КТ), зависит не только от результатов этого обследования, но в т. ч. от исходной вероятности ТЭЛА, которая занимает ключевое положение во всех диагностических алгоритмах.

Значение клинической оценки подтверждено в нескольких крупных сериях случаев [91–93], включая исследование PIOPED (*Prospective Investigation On Pulmonary Embolism Diagnosis*) [94]. Следует заметить, что клиническая оценка обычно включает повсеместно распространенные методы обследования, такие как рентгенография грудной клетки и ЭКГ. В то же время клиническая оценка не стандартизована, поэтому

было разработано несколько определенных клинических прогностических правил. Среди них чаще всего используются прогностические правила, предложенные *P.S. Wells et al.* [95] (табл. 4). В эти правила включены 3 (низкая, средняя и высокая вероятность ТЭЛА) или 2 категории (вероятная и маловероятная ТЭЛА) [96–100]. Правила просты и основаны на легкодоступной информации. С другой стороны, вес 1 субъективного пункта («альтернативный диагноз менее вероятен, чем ТЭЛА») может снизить воспроизводимость правил Веллса [101–103].

Пересмотренные Женевские правила также просты в использовании и стандартизованы [93] (см. табл. 4). И правила Веллса, и Женевские правила хорошо валидизированы [104–106].

Недавно правила Веллса и пересмотренные Женевские правила были еще более упрощены в попыт-

Таблица 4
Клинические прогностические правила для ТЭЛА
Table 4
Clinical prediction rules for PE

Признак	Баллы	
	Оригинальная версия [95]	Упрощенная версия [107]
Правила Веллса		
Предшествующие ТЭЛА или ТГВ	1,5	1
ЧСС ≥ 100 в минуту	1,5	1
Хирургические операции или иммобилизация в предшествующие 4 нед.	1,5	1
Кровохарканье	1	1
Активное злокачественное новообразование	1	1
Клинические признаки ТГВ	3	1
Альтернативный диагноз менее вероятен, чем ТЭЛА	3	1
Клиническая вероятность ТЭЛА		
Трехуровневая шкала:	Нет данных	
низкая	0–1	
средняя	2–6	
высокая	≥ 7	
Двухуровневая шкала:		
ТЭЛА маловероятна	0–4	0–1
ТЭЛА вероятна	≥ 5	≥ 2
Женевская шкала (пересмотр)		
Предшествующие ТЭЛА или ТГВ	3	1
ЧСС, в минуту:		
75–94	3	1
≥ 95	5	2
Хирургические операции или переломы в предшествующий 1 мес.	2	1
Кровохарканье	2	1
Активное злокачественное новообразование	2	1
Боль в 1 нижней конечности	3	1
Боль при пальпации глубоких вен нижних конечностей и односторонний отек	4	1
Возраст старше 65 лет	1	3
Клиническая вероятность		
Трехуровневая шкала:		
низкая	0–5	0–2
средняя	4–10	2–4
высокая	≥ 11	≥ 5
Двухуровневая шкала:		
ТЭЛА маловероятна	0–5	0–2
ТЭЛА вероятна	≥ 6	≥ 3

Примечание: ЧСС – частота сердечных сокращений.

ке облегчить их внедрение в клиническую практику (см. табл. 4) [107, 108], и новые версии снова были валидизированы [105, 109]. Независимо от варианта прогностических правил, доля больных с подтвержденной ТЭЛА при использовании 3 категорий составляет в категории низкой вероятности около 10 %, в категории средней вероятности — 30 % и в категории высокой вероятности — 65 % [104]. При использовании 2 категорий доля больных с подтвержденной ТЭЛА в категории с малой вероятностью составляет около 12 % [104].

D-димер

При остром тромбозе уровень D-димера в плазме крови повышается из-за одновременной активации коагуляции и фибринолиза. Отрицательное прогностическое значение D-димера высокое, и нормальная концентрация D-димера делает диагноз ТЭЛА или ТГВ маловероятным. С другой стороны, фибрин вырабатывается при разнообразных заболеваниях, таких как рак, воспаление, кровотечение, травма, хирургические операции и некрозы. Соответственно положительное прогностическое значение повышенного уровня D-димера низкое, и его исследование для подтверждения ТЭЛА неинформативно.

Существует множество методов измерения D-димера [110, 111]. Диагностическая чувствительность количественного ферментного иммуносорбентного анализа ELISA составила ≥ 95 %, следовательно, он может использоваться для исключения ТЭЛА у больных с низкой либо средней исходной вероятностью. В отделениях неотложной помощи отрицательный результат измерения D-димера методом ELISA в сочетании с клинической вероятностью может исключить ТЭЛА без дальнейшего обследования примерно в 30 % случаев [100, 112, 113]. В исследованиях у больных, не получавших лечения в связи с отрицательным результатом измерения D-димера, 3-месячный тромбоэмболический риск составлял < 18 % [99, 112–116] (табл. 5). Эти результаты были подтверждены в метаанализе [117].

Диагностическая чувствительность количественного латексного метода и метода агглютинации

цельной крови составляет < 95 %, в этой связи они нередко расцениваются как умеренно чувствительные. При помощи данных методов в исследованиях безопасно исключается ТЭЛА у больных с низкой клинической вероятностью этого заболевания [99, 100, 105], однако у больных со средней клинической вероятностью безопасность исключения ТЭЛА с помощью этих методов не изучалась. Использование данных тестов «у постели больного» обладает умеренной чувствительностью, но соответствующих клинических исследований не проводилось за исключением недавнего исследования в первичном звене медицинской помощи, в котором использовано упрощенное измерение D-димера [118], а 3-месячный тромбоэмболический риск у больных с маловероятным диагнозом ТЭЛА и отрицательным D-димером составил 1,5 %.

Специфичность D-димера при подозрении на ТЭЛА у больных старше 80 лет снижается примерно до 10 % [119]. Недавно получены доказательства о необходимости коррекции порогового значения D-димера соответственно возрасту больного [120, 121]. В метаанализе такое пороговое значение (возраст $\times 10$ мкг / л для больных старше 50 лет) позволило повысить специфичность с 34 до 46 % при сохранении чувствительности выше 97 % [122]. Пороговое значение D-димера, скорректированное по возрасту, было оценено в многоцентровом проспективном исследовании ($n = 3\ 346$). Больные с нормальным значением скорректированного по возрасту D-димера наблюдались в течение 3 мес., КТ-ангиография ЛА у них не выполнялась, лечение не назначалось. Среди больных ($n = 766$) в возрасте 75 лет и старше невысокая клиническая вероятность ТЭЛА отмечена в 673 случаях. При скорректированном по возрасту пороговом значении D-димера (вместо стандартного порогового значения 500 мкг / л) с 43 (6,4 %) (95%-ный ДИ — 4,8–8,5) до 200 (29,7 %) (95%-ный ДИ — 36,4–33,3) при отсутствии ложноотрицательных результатов увеличилось число больных, у которых ТЭЛА была исключена [123]. D-димер нередко повышается при злокачественных заболеваниях [124, 125], у госпитализированных [105, 126], во время беременности [127, 128]. Таким образом, число боль-

Таблица 5
Диагностическая ценность измерения D-димера для исключения острой ТЭЛА по результатам клинических исследований

Table 5
Diagnostic yield of various D-dimer assays in excluding acute PE according to outcome studies

Исследование	Метод измерения D-димера	n	Распространенность ТЭЛА, %	ТЭЛА, исключенные согласно D-димеру, и клиническая вероятность*, n (%)	3-месячный тромбофилический риск, % (95%-ный ДИ)
M. Carrier, 2009 (метаанализ) [117]	Vidas Exclusion	5 622	22	2 246 (40)	0,1 (0,0–0,4)
C. Kearon, 2006; P.S. Wells, 2001 [97, 100]	Упрощенный	2 056	12	797 (39)	0,0 (0,0–0,3)
M.G. Leclercq, 2003; M. ten Wolde, 2004; A. van Belle, 2006 [99, 129, 130]	Тина-Квант D-димер	3 508	21	1 123 (32)	0,4 (0,0–0,1)

Примечание: * – низкая или средняя клиническая вероятность или маловероятная ТЭЛА (в разных исследованиях).

Note: *Low or intermediate clinical probability, or PE unlikely, depending on the studies.

ных, у которых необходимо измерение D-димера для исключения 1 эпизода ТЭЛА, колеблется между 3 в отделениях неотложной помощи и ≥ 10 – в описанных особых ситуациях. Отрицательное прогностическое значение D-димера при этом остается высоким.

КТ-ангиография ЛА

После внедрения в клиническую практику мультidetекторных КТ (МДКТ) и КТ-ангиографии с высоким пространственным и временным разрешением и высоким качеством контрастирования артерий КТ-ангиография стала методом выбора для визуализации легочных сосудов у больных с предполагаемой ТЭЛА. При этом адекватно визуализируются ЛА, по крайней мере до сегментарного уровня [131–133]. В исследовании PIOPED II установлена 83%-ная чувствительность и 96%-ная специфичность МДКТ (преимущественно для 4-детекторных томографов) [134]. В этом же исследовании подчеркнута важность клинической вероятности для прогностической роли МДКТ. У больных с низкой или средней клинической вероятностью ТЭЛА по Веллсу отрицательный результат КТ-ангиографии обладает высоким отрицательным прогностическим значением в отношении ТЭЛА (96 и 89 % соответственно), тогда как при высокой клинической вероятности отрицательное прогностическое значение МДКТ составляет всего 60 %. Напротив, положительное прогностическое значение положительного результата МДКТ достаточно высоко (92–96 %) у больных со средней или высокой клинической вероятностью, но гораздо ниже (58 %) у больных с низкой клинической вероятностью ТЭЛА. Таким образом, клиницисту следует быть особенно осторожным при расхождении клинической оценки с результатами МДКТ.

Особая роль КТ для исключения ТЭЛА доказана в 4 исследованиях. В проспективном исследовании ($n = 756$) у больных с высокой и невысокой клинической вероятностью, но с повышенным D-димером, измеренным методом ELISA, направленных в отделение неотложной помощи по поводу предполагаемой ТЭЛА, выполнялось ультразвуковое исследование (УЗИ) нижних конечностей и МДКТ [113]. Доля пациентов, у которых, несмотря на отрицательный результат МДКТ, при УЗИ выявлен проксимальный ТГВ, составила всего 0,9 % (95%-ный ДИ – 0,3–2,7) [113]. В исследовании [99] у всех пациентов с вероятной ТЭЛА по двухступенчатым правилам Веллса или повышенным D-димером выполнялась МДКТ. У больных, которым в связи с отрицательным результатом МДКТ антитромботическое лечение не назначалось, трехмесячный тромбоэмболический риск был низким (1,1 %; 95%-ный ДИ – 0,6–1,9) [99]. Еще в 2 рандомизированных контролируемых исследованиях были получены аналогичные результаты. В канадском исследовании при сравнении показателей вентилиционно-перфузионной (V/Q)-сцинтиграфии и КТ (преимущественно МДКТ) только у 7 (1,3 %) из 531 пациента с отрица-

тельным результатом КТ выявлен ТГВ, и только у 1 зарегистрирован эпизод тромбоэмболии за время наблюдения [135]. Следовательно, при использовании КТ как единственного метода диагностики 3-месячный тромбоэмболический риск составил 1,5 % (95%-ный ДИ – 0,8–2,9) [135]. В европейском исследовании сравнивались 2 диагностических стратегии, основанные на измерении D-димера и использовании МДКТ, с компрессионным УЗИ (КУЗИ) вен нижних конечностей или без такового [116]. В группе D-димера и КТ 3-месячный тромбоэмболический риск составил 0,3 % (95%-ный ДИ – 0,1–1,2) среди больных ($n = 627$), не получавших лечения в связи с отрицательным D-димером или отрицательным результатом МДКТ.

Суммируя все данные, можно утверждать, что отрицательный результат МДКТ является адекватным критерием для исключения ТЭЛА у больных с невысокой клинической вероятностью этого заболевания. Неясно, нужно ли при отрицательном результате КТ продолжать обследование больного с высокой клинической вероятностью. Обнаружение признаков ТЭЛА на сегментарном или более проксимальном уровне при МДКТ является достаточным подтверждением ТЭЛА у больных с невысокой клинической вероятностью, однако положительное прогностическое значение МДКТ у больных с низкой клинической вероятностью ТЭЛА гораздо ниже, поэтому в этой ситуации требуется дальнейшее обследование больного, особенно если тромбы локализируются только в сегментарных или субсегментарных артериях.

Клиническое значение изолированной субсегментарной ТЭЛА, выявленной при КТ-ангиографии, спорное. Такие результаты были получены у 4,7 % (2,5–7,6 %) больных с признаками ТЭЛА при одноконтрастной КТ-ангиографии и у 9,4 % (5,5–14,2 %) направленных на МДКТ [136]. Положительное прогностическое значение визуализации дистальных тромбов и совпадение мнений разных исследователей при такой картине низки [137]. В этой ситуации для исключения ТГВ, при котором требуется назначение антитромботической терапии, можно использовать КУЗИ. У больного с изолированной субсегментарной ТЭЛА и отсутствием проксимального ТГВ решение о назначении терапии принимается индивидуально с учетом клинической вероятности и риска кровотечений.

КТ-венография расценивается как простой метод диагностики ТГВ у больных с подозрением на ТЭЛА, если эту процедуру можно комбинировать с КТ-ангиографией, используя только 1 внутривенную инъекцию контрастного вещества. В исследовании PIOPED II сочетание КТ-ангиографии с КТ-венографией повышало чувствительность при диагностике ТЭЛА с 83 до 90 % при такой же специфичности (около 95 %) [134, 138], однако соответствующее увеличение отрицательного прогностического значения было клинически незначимым. При КТ-венографии существенно повышается лучевая нагрузка, что нежелательно, особенно при обследовании

молодых женщин [139]. Поскольку в исследовании PIONEER II при проведении КТ-венографии и КУЗИ получены одинаковые результаты у больных с симптомами ТГВ [138], при необходимости вместо КТ-венографии рекомендуется использовать УЗИ (см. раздел «Диагностическая стратегия»).

В последнее время возрастает частота случайного обнаружения ТЭЛА при КТ, что составляет 1–2 % всех КТ-исследований грудной клетки, особенно у онкологических больных и при пароксизмальной мерцательной аритмии или застойной сердечной недостаточности на фоне мерцательной аритмии [140–143]. Пока отсутствует доказательная информация об АКТ у больного со случайно обнаруженной ТЭЛА без клинических проявлений, но большинство экспертов сходятся во мнении, что онкологические больные и больные с тромбами на лобарном или более проксимальном уровнях нуждаются в лечении антикоагулянтами [144].

Сцинтиграфия легких

V/Q-сцинтиграфия – диагностический тест при подозрении на ТЭЛА. Это безопасное исследование, аллергические реакции описаны редко. Тест основан на внутривенном введении макроагрегированных частиц альбумина, меченых технецием ($Tc-99m$), которые блокируют небольшую часть легочных капилляров, позволяя таким образом сцинтиграфически оценить легочную перфузию. Перфузионное сканирование сочетается с исследованиями вентилиации, для которых используются различные маркеры, такие как ксенон-133, аэрозоль, меченый $Tc-99m$, или микрочастицы углерода, меченые $Tc-99m$. Цель вентилиационного сканирования – повышение специфичности исследования: при острой ТЭЛА в гипоперфузируемых сегментах легочной ткани вентилиция не изменена (дисбаланс) [145, 146]. В соответствии с данными Международной комиссии по радиационной безопасности (ICRP) радиационное воздействие при сканировании легких взрослого человека среднего телосложения с 100 МБк макроагрегированных частиц альбумина, меченых $Tc-99m$, в среднем составляет 1,1 мЗв и, следовательно, гораздо ниже, чем при КТ-ангиографии (2–6 мЗв) [147, 148].

Учитывая, что V/Q-сцинтиграфия сопровождается меньшим воздействием радиации и рентгеноконтрастных веществ, этот метод предпочтителен у амбулаторных больных с низкой клинической вероятностью ТЭЛА и нормальной рентгенограммой грудной клетки, у молодых больных, в основном у женщин, беременных, больных с непереносимостью рентгеноконтрастных веществ и выраженными аллергическими реакциями в анамнезе, при тяжелой почечной недостаточности, миеломе и парапротеинемии [149].

Результаты сцинтиграфии легких нередко оцениваются соответственно критериям, предложенным в исследовании PIONEER: нормальные или почти нормальные, низкая, средняя (диагностически незначимая) и высокая вероятность ТЭЛА [94]. Эти

критерии вызывали много споров, вследствие чего они были пересмотрены [150, 151]. Для облегчения взаимопонимания с клиницистами рекомендуется 3-ступенчатая классификация: нормальная сцинтиграмма (исключающая ТЭЛА), сцинтиграмма с высокой вероятностью ТЭЛА (что расценивается как подтверждение ТЭЛА у большинства больных) и диагностически незначимая сцинтиграмма [135, 152, 153]. В проспективных клинических исследованиях показано, что у больных с нормальной ПСГ легких АКТ может быть безопасно отменена. Недавно это было подтверждено в рандомизированном исследовании, в котором сравнивались показатели V/Q-сцинтиграммы и КТ [135]. При анализе результатов исследования PIONEER II подтверждено диагностическое значение высокой вероятности ТЭЛА при V/Q-сцинтиграфии и нормальной ПСГ для исключения ТЭЛА [154]. У больных с нормальной рентгенограммой легких возможно выполнение только перфузионного сканирования, при этом любые дефекты перфузии могут расцениваться как дисбаланс [155]. Частое обнаружение диагностически незначимой средней вероятности ТЭЛА является поводом для критики, поскольку это означает необходимость дальнейшего диагностического поиска. Для преодоления этой проблемы предлагаются разные алгоритмы, большинство из которых включают оценку клинической вероятности [91, 156, 157].

В исследованиях последних лет показано, что данные, полученные в томографическом режиме при однофотонной эмиссионной КТ с низкодозовой КТ или без таковой, могут снизить частоту диагностически незначимых результатов [152, 158–161]. Однофотонная эмиссионная КТ даже позволяет применять автоматизированные алгоритмы диагностики ТЭЛА [162], однако для валидации такого подхода нужны крупные проспективные исследования.

Ангиопульмонография

Ангиопульмонография в течение десятилетий остается «золотым стандартом» диагностики или исключения ТЭЛА, но выполняется редко, поскольку менее инвазивная КТ-ангиография обладает сходной диагностической точностью [163]. Ангиопульмонография чаще применяется для визуального контроля при катетерных методах лечения острой ТЭЛА. При проведении цифровой субтракционной ангиографии требуется меньше контрастного вещества, чем в случае традиционной ангиопульмонографии, при этом получается превосходное качество изображения периферических легочных сосудов у больных, способных задерживать дыхание. Этот метод менее применим для визуализации крупных ЛА из-за артефактов, связанных с движениями сердца.

Диагноз острой ТЭЛА основан на непосредственном выявлении тромба в 2 проекциях либо как дефекта наполнения, либо как обрыва ветви ЛА [94]. Мелкие тромбы размерами 1–2 мм в субсегментарных артериях можно обнаружить с помощью цифро-

вой субтракционной ангиографии, но при оценке артерий такого уровня мнения исследователей нередко расходятся [164, 165]. Косвенные признаки ТЭЛА, такие как медленная скорость продвижения контраста, регионарная гипоперфузия и замедленный или сниженный кровоток в легочных венах, не валидизированы и, следовательно, не могут рассматриваться как диагностически значимые. Для количественного выражения степени обтурации сосуда используется шкала Миллера [166].

При ангиопульмонографии имеется определенный риск осложнений. В исследовании [167] ($n = 1\,111$) связанная с этой процедурой летальность составила 0,5 %, серьезные нефатальные осложнения развивались в 1 %, несерьезные — в 5 % случаев. Большинство летальных исходов развились у больных с гемодинамическими нарушениями или дыхательной недостаточностью. При попытках тромболизиса повышается риск кровотечений, связанных с доступом к ЛА [168].

Во время ангиопульмонографии всегда следует регистрировать гемодинамические показатели для оценки тяжести ТЭЛА и в связи с тем, что с их помощью можно диагностировать альтернативное кардиореспираторное заболевание. У больных с гемодинамическими нарушениями следует уменьшить дозу рентгеноконтрастного вещества и избегать неселективного введения рентгеноконтрастных препаратов [169].

Магнитно-резонансная ангиография

Применение магнитно-резонансной ангиографии (МРА) при подозрении на ТЭЛА изучается в последние несколько лет, но крупные исследования были опубликованы лишь недавно [170, 171]. Показано, что этот метод не вполне пригоден для практического использования из-за низкой чувствительности, высокого процента диагностически неинформативных сканов и малой доступности в большинстве отделений неотложной помощи. Гипотеза о том, что при отрицательном результате МРА наряду с отсутствием проксимального ТГВ при КУЗИ можно безопасно исключить клинически значимую ТЭЛА, в настоящее время изучается в многоцентровом исследовании (*ClinicalTrials.gov* NCT 02059551).

ЭхоКГ

При острой ТЭЛА возникает перегрузка ПЖ давлением и его дисфункция, что можно выявить при ЭхоКГ. С учетом особенностей геометрии ПЖ не существует единственного ЭхоКГ-показателя, по которому можно было бы быстро и надежно установить размер и функцию ПЖ. Вот почему ЭхоКГ-критерии диагностики ТЭЛА различаются в разных исследованиях. Согласно установленному отрицательному прогностическому значению, которое составляет 40–50 %, при отрицательном результате ЭхоКГ нельзя полностью исключить ТЭЛА [157, 172, 173]. С другой стороны, признаки перегрузки или дисфункции ПЖ могут обнаруживаться и при отсут-

ствии острой ТЭЛА благодаря сопутствующим кардиологическим или легочным заболеваниям [174].

Дилатация ПЖ выявляется примерно у 25 % пациентов с ТЭЛА, и обнаружение этого признака либо при ЭхоКГ, либо при КТ используется для стратификации риска при этом заболевании. Результаты ЭхоКГ — нарушение фракции выброса ПЖ (так называемый симптом «60–60») или снижение сократимости свободной стенки ПЖ по сравнению с его верхушкой (симптом МакКоннелла) обладают высоким положительным прогностическим значением при диагностике ТЭЛА даже при наличии сопутствующих кардиореспираторных заболеваний [175].

У больных с гипокинезией или акинезией свободной стенки ПЖ, которые обусловлены инфарктом ПЖ (что симулирует симптом МакКоннелла), во избежание ложного диагноза ТЭЛА могут потребоваться дополнительные ангиографические признаки перегрузки ПЖ давлением [176]. Может быть полезным измерение систолической экскурсии плоскости трикуспидального кольца (TAPSE) [177]. Острая ТЭЛА может влиять на новые ЭхоКГ-параметры функции ПЖ, основанные на тканевой доплерографии и оценке растяжимости стенки, но эти параметры неспецифичны и могут оставаться нормальными у гемодинамически стабильных больных, несмотря на наличие острой ТЭЛА [178–181].

ЭхоКГ-обследование не рекомендуется в структуре диагностического поиска у гемодинамически стабильных больных с нормальным АД при подозрении на ТЭЛА с невысоким риском [157]. В отличие от этого, при высоком риске ТЭЛА отсутствие ЭхоКГ-признаков перегрузки или дисфункции ПЖ практически исключает это заболевание как причину гемодинамической нестабильности. В такой ситуации ЭхоКГ помогает дифференцировать причины шока благодаря выявлению тампонады сердца, острой клапанной дисфункции, тяжелой глобальной или регионарной дисфункции ЛЖ, расслоения аневризмы аорты или гиповолемии. Напротив, у гемодинамически нестабильного больного с подозрением на ТЭЛА бесспорные признаки перегрузки давлением или дисфункции ПЖ являются основанием для неотложного начала реперфузионной терапии по поводу ТЭЛА при отсутствии возможности выполнения КТ-ангиографии [182].

Подвижные тромбы правых отделов сердца являются при трансторакальной или трансэзофагеальной ЭхоКГ (или при КТ-ангиографии) у < 4 % общей популяции больных с ТЭЛА [183–185] в условиях отделения интенсивной терапии, но их частота может достигать 18 % [185]. Наличие мобильных тромбов правых отделов сердца сопровождается дисфункцией ПЖ и высокой ранней летальностью и полностью подтверждает диагноз ТЭЛА [184, 186, 187]. Таким образом, в отдельных клинических ситуациях при обнаружении тромбоэмболов в главных ветвях ЛА можно использовать трансэзофагеальную ЭхоКГ [188, 189], которая имеет диагностическое значение у гемодинамически нестабильных больных, т. к. в большинстве таких случаев часто выявля-

ются билатеральные центральные тромбоэмболы в ЛА [190].

У некоторых больных с подозрением на ТЭЛА при ЭхоКГ выявляются утолщение стенки ПЖ и / или снижение скорости кровотока через трикуспидальное отверстие до значений, сопоставимых с острой перегрузкой ПЖ давлением. В этих случаях следует дифференцировать острую ТЭЛА с хронической ЛГ и ХТЭЛГ.

КУЗИ вен нижних конечностей

В большинстве случаев причиной ТЭЛА является ТГВ нижних конечностей. В исследовании с венографией ТГВ был диагностирован у 70 % больных с подтвержденной ТЭЛА [191]. Сегодня КУЗИ нижних конечностей повсеместно заменило венографию при диагностике ТГВ. Чувствительность КУЗИ при клинической картине ТГВ составляет > 90 %, специфичность — около 95 % [192, 193]. ТГВ при КУЗИ выявляется у 30–50 % больных с ТЭЛА [116, 192, 193]. Проксимальный ТГВ при подозрении на ТЭЛА расценивается как достаточное основание

для начала АКТ без дальнейшего обследования больного [194].

При подозрении на ТЭЛА КУЗИ следует проводить по традиционному протоколу по 4 точкам (паховая область и подколенная ямка). Единственным надежным диагностическим критерием ТГВ является неполная сжимаемость вены, что означает наличие тромба, тогда как измерение кровотока недостаточно надежно. Диагностическую ценность КУЗИ при подозрении на ТЭЛА можно повысить, выполнив полное УЗИ, включая дистальные вены. В 2 недавних исследованиях оценивалась доля больных с подозрением на ТЭЛА и повышением D-димера, у которых ТГВ диагностировалось с помощью полного КУЗИ [195, 196]. Диагностическая ценность полного КУЗИ почти вдвое превосходила ценность проксимального КУЗИ, но при этом у 26–36 % больных с дистальным ТГВ ТЭЛА при МДКТ грудной клетки отсутствовала. Напротив, положительный результат проксимального КУЗИ имел высокое положительное прогностическое значение для ТЭЛА, что подтвердилось в крупном проспективном исследовании с участием больных ($n = 524$), которым

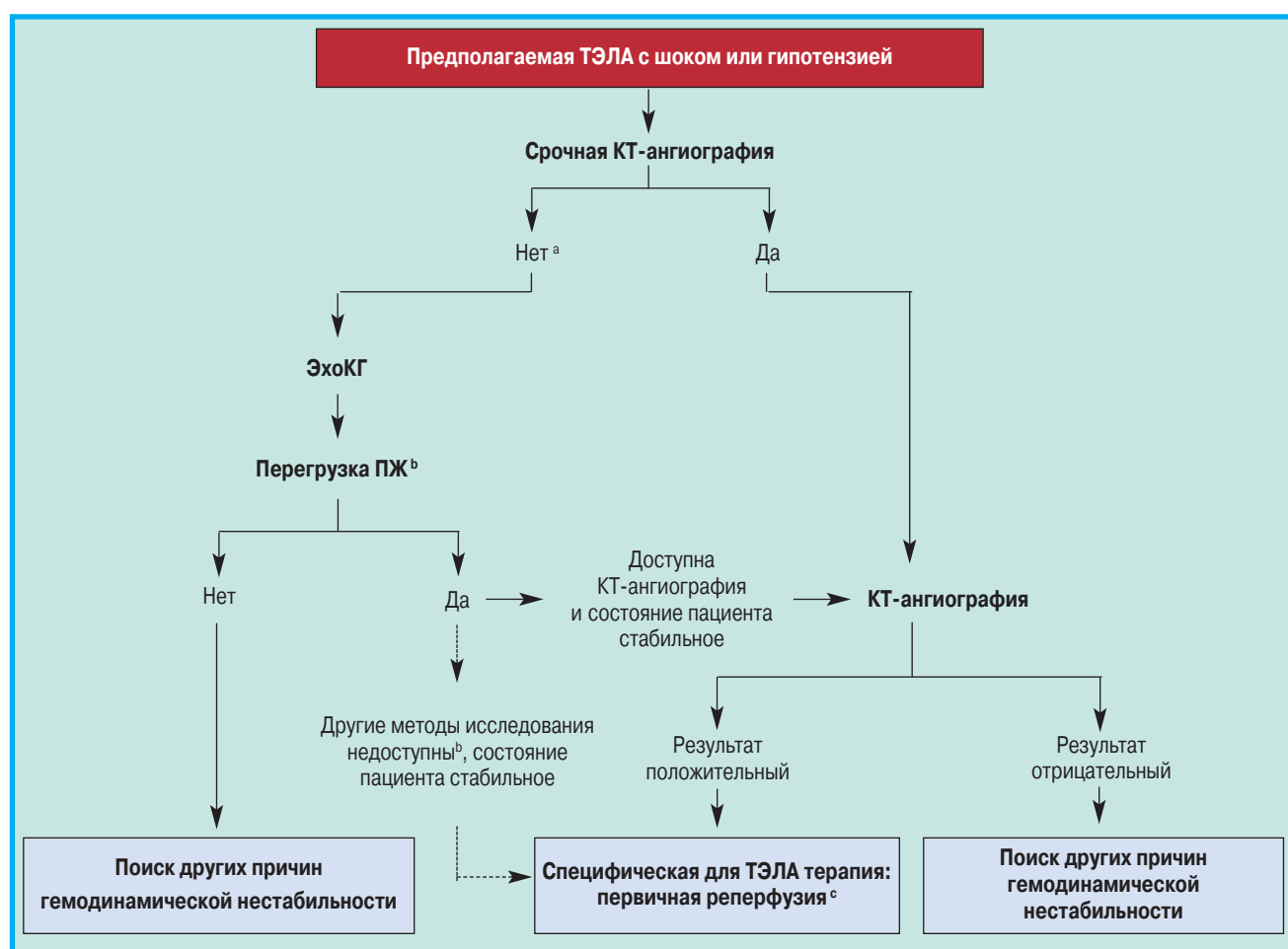


Рис. 3. Возможный диагностический алгоритм для больного с предполагаемой ТЭЛА высокого риска, т. е. с шоком или гипотензией. Примечание: ^a — включая случаи, критичные настолько, что возможно использование только методов диагностики «у постели больного»; ^b — помимо диагностики дисфункции ПЖ, трансторакальная ЭхоКГ «у постели больного» в некоторых случаях непосредственно подтверждает диагноз ТЭЛА благодаря визуализации подвижных тромбов в правых отделах сердца. К другим диагностическим методам, доступным «у постели больного», относятся чреспищеводная ЭхоКГ, при которой выявляются эмболы в легочной артерии и ее крупных ветвях, и билатеральная компрессионная ультразвуковая доплерография вен нижних конечностей, при которой выявляется ТГВ, что может использоваться для принятия неотложных решений о ведении больного; ^c — тромболитис. Альтернативой является хирургическая эмболектomia или катетерное лечение (раздел «Лечение острой фазы»).

Figure 3. Proposed diagnostic algorithm for patients with suspected high-risk PE, i.e. presenting with shock or hypotension

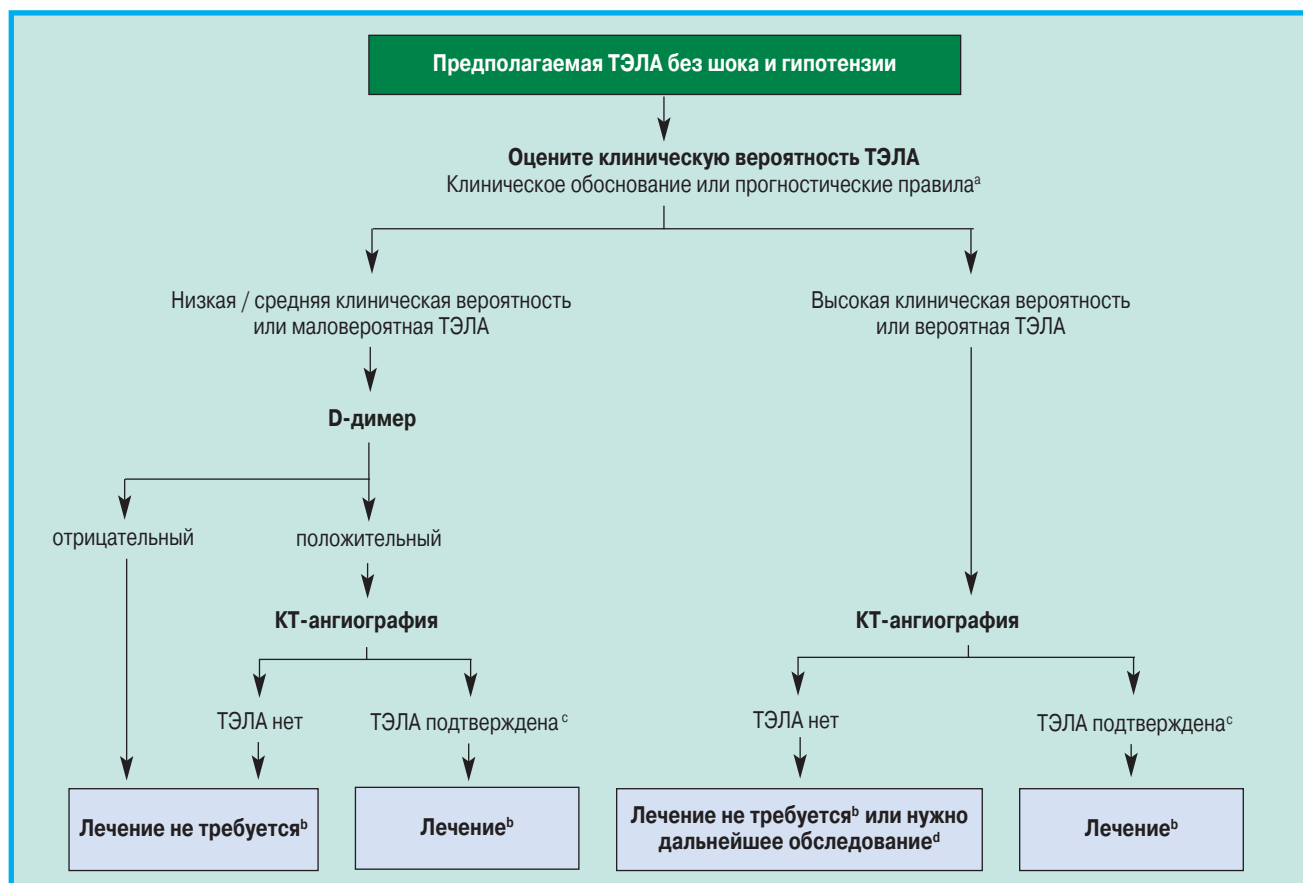


Рис. 4. Возможный диагностический алгоритм для больного с предполагаемой ТЭЛА, но без высокого риска, т. е. без шока и гипотензии
Примечание: ^a — для оценки клинической вероятности ТЭЛА могут использоваться 2 альтернативные классификации: 3-уровневая (низкая, средняя и высокая клиническая вероятность) или 2-уровневая (вероятная и маловероятная ТЭЛА). Уровень D-димера с помощью умеренно чувствительного метода следует измерять только у больных с низкой клинической вероятностью или маловероятной ТЭЛА, тогда как высокочувствительные методы могут применяться у пациентов с умеренной клинической вероятностью ТЭЛА. Следует отметить, что измерение уровня D-димера в плазме крови имеет ограниченное значение при предполагаемой ТЭЛА, развившейся у больного в стационаре; ^b — показана АКТ; ^c — диагноз ТЭЛА при КТ-ангиографии подтвержден, если выявлены эмболы в сегментарных или более проксимальных ветвях легочной артерии; ^d — при отрицательном результате КТ-ангиографии больных с высокой клинической вероятностью ТЭЛА следует дообследовать, прежде чем назначить специфическую для ТЭЛА терапию.

Figure 4. Proposed diagnostic algorithm for patients with suspected not high-risk pulmonary embolism

были выполнены КУЗИ и МДКТ. Чувствительность КУЗИ для выявления ТЭЛА при характерной картине МДКТ составила 39 %, специфичность — 99 % [194]. Вероятность обнаружения ТГВ при проксимальном КУЗИ у больных с подозрением на ТЭЛА была выше при клинических симптомах патологии вен нижних конечностей, чем при бессимптомном ТГВ [192, 193].

Диагностическая стратегия

Доля подтвержденной ТЭЛА у обследованных при подозрении на это заболевание достаточно низка (10–35 %) [99, 100, 113, 116, 197]. Таким образом, необходим диагностический алгоритм. В связи с этим предложены различные комбинации клинической оценки, измерения D-димера плазмы крови и визуализационных методов диагностики. Эти алгоритмы были апробированы у больных с подозрением на ТЭЛА, обратившихся за неотложной помощью [99, 113, 114, 116, 197] либо госпитализированных по тому же поводу, и совсем недавно — в условиях первичной медицинской помощи [118, 126]. При недостатке доказательной базы для отмены антикоагулянтов значительно возросло число эпизодов ВТЭ и внезап-

ных кардиологических смертей в течение 3 мес. [198]. Наиболее простой диагностический алгоритм при подозрении на ТЭЛА — с шоком и гипотензией или без таковых — представлен на рис. 3, 4 соответственно. Однако диагностическая тактика при подозрении на ТЭЛА может варьироваться в зависимости от доступности специфических методов диагностики в разных клиниках, опыта их применения и клинической ситуации. Аналогичным образом в табл. 6 приведены необходимые доказательства для альтернативных диагностических алгоритмов.

Диагностическая тактика при подозрении на острую ТЭЛА у беременных обсуждается в разделе «Беременность».

Предполагаемая ТЭЛА с шоком или гипотензией

Предполагаемая тактика показана на рис. 3. Высокий риск ТЭЛА является неотложной жизнеугрожающей ситуацией, при этом шок или гипотензия представляют собой определенную клиническую проблему. Клиническая вероятность ТЭЛА при этом, как правило, высокая, дифференциальный диагноз включает острую дисфункцию сердечных клапанов, тампонаду сердца, ОКС, расслаивающуюся аневризму аорты. Наиболее информативным первоначаль-

Таблица 6

Валидизированные критерии диагноза для диагностики ТЭЛА у больных без шока и гипотензии (на основании неинвазивных методов исследования) в соответствии с клинической вероятностью

Table 6

Validated diagnostic criteria (based on non-invasive tests) for diagnosing PE in patients without shock or hypotension according to clinical probability

Диагностический критерий	Клиническая вероятность ТЭЛА				
	низкая	средняя	высокая	маловероятна	вероятна
Исключение ТЭЛА					
D-димер					
Отрицательный результат высокочувствительного метода	+	+	–	+	–
Отрицательный результат метода с умеренной чувствительностью	+	±	–	+	–
КТ-ангиография легких					
Нормальный результат МДКТ	+	+	±	+	±
V/Q-сцинтиграфия:					
нормальный результат	+	+	+	+	+
неинформативный результат* и отрицательный результат проксимального КУЗИ	+	±	–	+	–
Подтверждение ТЭЛА:					
КТ-ангиография легких с выявлением как минимум сегментарной ТЭЛА	+	+	+	+	+
V/Q-сцинтиграфия с высокой вероятностью ТЭЛА	+	+	+	+	+
ТГВ при проксимальном КУЗИ	+	+	+	+	+

Примечание: * – результат сцинтиграфии с низкой или средней вероятностью ТЭЛА по классификации PIPED; «+» – надежные диагностические критерии, не требующие дальнейшего обследования; «–» – ненадежные критерии, рекомендуется дальнейшее обследование; «±» – противоречивые критерии (желательно дальнейшее обследование).

ным методом диагностики в такой ситуации является трансторакальная ЭхоКГ «у постели больного», при которой можно получить подтверждение остро развившейся легочной гипертензии (ЛГ) или дисфункции ПЖ, если острая ТЭЛА привела к декомпенсации кровообращения. У крайне нестабильных больных выявление дисфункции ПЖ при ЭхоКГ является достаточным основанием для немедленного начала реперфузионной терапии без дальнейшего обследования больного. Такое решение может быть подкреплено визуализацией тромбов в правых отделах сердца, что встречается нечасто [184, 199, 200]. К дополнительным визуализационным методам диагностики «у постели больного» относятся трансэзофагеальная ЭхоКГ, которая позволяет увидеть тромбы непосредственно в ЛА и ее крупных ветвях [188, 190, 201], а также КУЗИ «у постели больного», которое позволяет диагностировать проксимальный ТГВ. После стабилизации состояния пациента с помощью симптоматической терапии следует окончательно подтвердить диагноз с помощью КТ-ангиографии.

Для больных в нестабильном состоянии, госпитализированных с подозрением на ОКС непосредственно в отделение катетеризации, после исключения ОКС может проводиться ангиопульмонография, если ТЭЛА рассматривается как альтернативный диагноз и особенно если терапией выбора является лечение с использованием чрескожного катетера.

Предполагаемая ТЭЛА без шока и гипотензии

Тактика ведения с использованием КТ-ангиографии (см. рис. 4). КТ-ангиография является главным методом визуализации при подозрении на ТЭЛА, но, поскольку у многих пациентов с предполагаемой ТЭЛА это заболевание не установлено, КТ-ангиография не является первоочередным диагностическим методом.

При неотложной госпитализации больного первым шагом в диагностике логически являются измерение D-димера и оценка клинической вероятности, что позволяет исключить ТЭЛА примерно у 30 % больных при 3-месячном тромбоэмболическом риске < 1 % на фоне отсутствия лечения. Не требуется измерения D-димера и у больных с высокой клинической вероятностью ТЭЛА в связи с низким отрицательным прогностическим значением этого метода в данной популяции [202]. Показатель D-димера также неинформативен у госпитализированных, т. к. для получения клинически значимых отрицательных результатов требуется обследовать очень большого числа больных (*number needed to test*).

В большинстве центров МДКТ-ангиография расценивается как диагностика 2-й линии у больных с повышением D-димера и 1-й линии – у больных с высокой клинической вероятностью ТЭЛА. КТ-ангиография считается информативной для диагностики ТЭЛА, если с ее помощью удастся обнаружить тромб по крайней мере в сегментарных ветвях ЛА. Сообщалось о ложноотрицательных результатах МДКТ у больных с высокой клинической вероятностью ТЭЛА [134], однако такие ситуации встречаются достаточно редко и 3-месячный тромбоэмболический риск в этих случаях был низким [99]. Следовательно, необходимость дальнейшего обследования и выбор метода для дальнейшей диагностики у таких больных остаются спорными.

Значение КУЗИ нижних конечностей. КУЗИ используется для подтверждения диагноза ТЭЛА при определенных обстоятельствах. КУЗИ выявляет ТГВ у 30–50 % больных с ТЭЛА [116, 192, 193], и обнаружение проксимального ТГВ при подозрении на ТЭЛА считается достаточным для начала АКТ без дальнейшего обследования больного [194]. Таким образом, выполнение КУЗИ перед КТ может быть

Таблица 7
Рекомендации по диагностике
Table 7
Recommendations for diagnosis

Рекомендация	Класс рекомендаций	Уровень доказательности	Ссылка
Подозрение на ТЭЛА с шоком или гипотензией			
При подозрении на ТЭЛА с высоким риском летального исхода, т. е. с шоком или гипотензией, рекомендуется выполнение экстренной КТ-ангиографии или трансторакальной ЭхоКГ «у постели больного» (в зависимости от доступности метода и клинической ситуации)	I	C	[182]
При подозрении на ТЭЛА с высоким риском летального исхода и признаками дисфункции ПЖ у больных, нестабильное состояние которых не позволяет выполнить КТ-ангиографию для подтверждения диагноза, рекомендуется КУЗИ и / или трансэзофагеальная ЭхоКГ «у постели больного» для поиска венозных тромбов или тромбов в ЛА, если эти методы доступны в экстренном режиме	IIb	C	[188, 189]
У больных в нестабильном состоянии, госпитализированных непосредственно в отделение катетеризации, можно выполнить ангиопульмонографию, если при коронарографии исключен ОКС и ТЭЛА рассматривается как наиболее вероятный альтернативный диагноз	IIb	C	
Подозрение на ТЭЛА без шока и гипотензии			
Рекомендуется ориентироваться на валидизированные критерии диагностики ТЭЛА	I	B	[198]
Клиническая оценка			
Рекомендуется, чтобы клиническая оценка основывалась на клинической вероятности или валидизированных прогностических правилах	I	A	[92–94, 99, 100, 104–106]
D-димер			
При измерении D-димера в плазме крови желательно использовать высокочувствительный метод (рекомендуется больным с низкой или средней клинической вероятностью ТЭЛА либо при маловероятной ТЭЛА во избежание ненужных лучевых исследований в амбулаторных условиях или в отделении неотложной помощи)	I	A	[99, 100, 112–116, 135]
При нормальном показателе D-димера, полученном с помощью высоко- или умеренно чувствительного метода, ТЭЛА исключается при низкой клинической вероятности или маловероятной ТЭЛА	I	A	[99, 100, 112–116]
При отрицательном результате измерения D-димера с помощью умеренно чувствительного метода у больных со средней клинической вероятностью ТЭЛА можно планировать дальнейшее обследование	IIb	C	[99, 100, 105]
Измерение D-димера не рекомендуется больным с высокой клинической вероятностью ТЭЛА, поскольку нормальный результат не позволяет безопасно исключить ТЭЛА даже при использовании высокочувствительного метода	III	B	[110, 111]
КТ-ангиография			
ТЭЛА безопасно исключается при нормальном результате КТ-ангиографии у больных с низкой или средней клинической вероятностью или маловероятной ТЭЛА	I	A	[99, 113, 116, 135]
ТЭЛА безопасно исключается при нормальном результате КТ-ангиографии у больных с высокой клинической вероятностью или с вероятной ТЭЛА	IIa	B	[99]
При выявлении сегментарных или более проксимальных тромбов при КТ-ангиографии подтверждается ТЭЛА	I	B	[134]
При выявлении изолированных субсегментарных тромбов можно планировать дальнейшее обследование больного для подтверждения ТЭЛА	IIb	C	[134]
V/Q-сцинтиграфия			
При нормальных показателях ПСГ легких ТЭЛА исключается	I	A	[83, 94, 114, 135]
V/Q-сцинтиграмма с признаками высокой вероятности ТЭЛА подтверждает этот диагноз	IIa	B	[94]
С помощью диагностически неинформативной V/Q-сцинтиграфии можно исключить ТЭЛА, если при этом у больных с низкой клинической вероятностью или маловероятной ТЭЛА получен отрицательный результат проксимального КУЗИ	IIa	B	[83, 114, 135]
КУЗИ нижних конечностей			
КУЗИ нижних конечностей может использоваться для поиска ТГВ у отдельных больных с подозрением на ТЭЛА; при положительном результате дальнейшее обследование для подтверждения ТЭЛА не требуется	IIb	B	[113, 114, 116]
Выявление ТГВ у больных с клиническим подозрением на ТЭЛА при проксимальном КУЗИ диагноз подтверждается	I	B	[116, 194]
Если при КУЗИ выявлен только дистальный ТГВ, для подтверждения ТЭЛА требуется дальнейшее обследование	IIa	B	[116]
Ангиопульмонография			
Ангиопульмонография может применяться при несоответствии клинической оценки и результатов неинвазивных визуализационных методов	IIb	C	[134]
МРА			
МРА не должна применяться для исключения ТЭЛА	III	A	[170, 171]

тактикой выбора у больных с относительными противопоказаниями к проведению КТ, такими как почечная недостаточность, аллергия на рентгеноконтрастные вещества, беременность [195, 196].

Значение V/Q-сцинтиграфии легких. В клинических центрах, где возможно выполнение V/Q-сцинтиграфии легких, этот метод остается надежным вариантом для больных с повышением D-димера и противопоказаниями для КТ. Кроме того, V/Q-сцинтиграфии отдается предпочтение перед КТ, если нужно избежать лучевого воздействия, особенно у молодых больных и у женщин, у которых при выполнении КТ грудной клетки в будущем может повыситься риск развития рака молочной железы [139]. V/Q-сцинтиграфия имеет диагностическое значение примерно у 30–50 % больных, госпитализированных в экстренном порядке с подозрением на ТЭЛА, как при отрицательных результатах, так и при результатах, подтверждающих ТЭЛА с высокой вероятностью [83, 94, 135, 203]. У больных с нормальной рентгенограммой легких доля диагностически информативных V/Q-сцинтиграмм выше, при этом подтверждается рекомендация использования этого метода в качестве визуализационного диагностического метода 1-го ряда для уточнения диагноза ТЭЛА у больных молодого возраста [204].

Число больных с неопределенными результатами V/Q-сцинтиграфии можно снизить, если при интерпретации результатов учитывать клиническую вероятность ТЭЛА [94]. Таким образом, частота подтверждения ТЭЛА у пациентов с диагностически неинформативными результатами V/Q-сцинтиграфии и небольшой клинической вероятностью остается низкой [94, 157, 203]. Отрицательное прогностическое значение такой комбинации повышается при отсутствии ТГВ по данным КУЗИ нижних конечностей. Если у больного с низкой клинической вероятностью ТЭЛА получены результаты V/Q-сцинтиграфии, высоковероятные для этого заболевания, дальнейшее подтверждение диагноза должно обсуждаться индивидуально.

Нерешенные вопросы

Несмотря на значительный прогресс в диагностике ТЭЛА, некоторые вопросы остаются нерешенными. По-прежнему нет единого мнения о диагностическом и клиническом значении субсегментарных дефектов ветвей ЛА при МДКТ [136, 137]. В одном из последних ретроспективных исследований 2 когорт больных с подозрением на ТЭЛА при субсегментарной и более проксимальной ТЭЛА получены одинаковые результаты (частота рецидивов в течение 3 мес. и летальность), которые во многом зависли от сопутствующей патологии [205]. Определение субсегментарной ТЭЛА не стандартизовано, и одиночный субсегментарный дефект визуализации, скорее всего, не имеет такого же клинического значения, как множественные субсегментарные тромбы.

Растет объем доказательств гипердиагностики ТЭЛА [206]. При рандомизированном сравнении

показано, что, несмотря на более частое выявление признаков ТЭЛА при КТ, чем при V/Q-сцинтиграфии, 3-месячные исходы заболевания были одинаковыми независимо от выбранного метода диагностики [135]. По данным, полученным в США, после появления КТ частота диагностики ТЭЛА увеличилась на 80 % без существенного влияния на летальность [207, 208].

Некоторые эксперты считают, что пациенты со случайно выявленной при КТ ТЭЛА (без клинического подозрения) должны получать лечение по этому поводу [144], особенно при наличии онкологического заболевания и проксимального тромба, но серьезные доказательства в пользу этой рекомендации отсутствуют. Значение и экономическая эффективность КУЗИ при подозрении на ТЭЛА также нуждаются в уточнении.

Наконец, «тройное исключение» (ишемическая болезнь легких, ТЭЛА и расслаивающаяся аневризма аорты) при КТ-ангиографии у пациентов с болевым синдромом в грудной клетке, не связанным с травмой, вероятно, достаточно точно подтверждает ишемическую болезнь легких [209], однако соотношение риска и пользы (в т. ч. радиационная нагрузка и воздействие рентгеноконтрастного вещества) с учетом низкой распространенности ТЭЛА (< 1 %) и расслаивающейся аневризмы аорты при таком диагностическом подходе требует тщательной оценки (табл. 7).

Прогностическая оценка

Клинические параметры

Основным прогностическим показателем при острой ТЭЛА является острая дисфункция ПЖ. Следовательно, высокий риск раннего летального исхода определяется клиническими симптомами острой недостаточности ПЖ — стойкой артериальной гипотензией и кардиогенным шоком. Кроме того, синкопальные состояния и тахикардия, а также обычные клинические показатели, относящиеся к фоновым и сопутствующим заболеваниям, также связаны с неблагоприятным краткосрочным прогнозом. Так, в Международном объединенном регистре ТЭЛА (ICOPER) прогностическими факторами считаются возраст старше 70 лет, САД < 90 мм рт. ст., частота дыхания > 20 в минуту, онкологические заболевания, хроническая сердечная недостаточность и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) [48]. В исследовании с использованием испанского регистра ТЭЛА (RIETE) повышение риска летального исхода в течение 3 мес. после острой ВТЭ было связано с иммобилизацией по поводу неврологических заболеваний, возрастом старше 75 лет и наличием рака [47]. Диагноз сопутствующего ТГВ также рассматривается как самостоятельный фактор прогноза летального исхода в первые 3 мес. после диагностики ТЭЛА [210].

Прогностическая оценка пациентов с острой ТЭЛА облегчается при использовании различных

прогностических правил, основанных на клинических показателях. Среди них индекс тяжести ТЭЛА (*Pulmonary Embolism Severity Index* – PESI) (табл. 8) является наиболее распространенной валидизированной шкалой [211–214]. В исследовании [215] при помощи индекса PESI наилучшим образом выявлялись больные с неблагоприятным 30-дневным исходом, чем при использовании традиционной Женевской прогностической шкалы [216]. Принципиальное преимущество шкалы PESI заключается в надежной идентификации больных с низким риском 30-дневной летальности (классы I и II). В рандомизированном исследовании низкий балл по шкале PESI явился критерием включения для амбулаторного ведения пациентов с острой ТЭЛА [217].

В связи со сложностью оригинального варианта шкалы PESI, который включает 11 по-разному оцениваемых показателей, был разработан и валидизирован упрощенный вариант (sPESI) (см. табл. 8) [218, 219]. При использовании у пациентов с ТЭЛА шкалы sPESI 30-дневный прогноз характеризуется лучше, чем индекс шока (который определяется как показатель отношения ЧСС / САД [220]) и при помощи sPESI = 0 выявлялись больные с низким риском не менее точно, чем визуализационные показатели и лабораторные биомаркеры, предложенные ранее в Клинических рекомендациях ЕОК [221]. Комбинация баллов sPESI с измерением тропонина дополнительно повышает прогностическую инфор-

мативность [222], особенно для выявления больных с низким риском летального исхода [76].

Визуализация ПЖ с помощью ЭхоКГ или КТ-ангиографии

ЭхоКГ-признаки дисфункции ПЖ обнаруживаются у ≥ 25 % пациентов с ТЭЛА [223]. Это самостоятельные прогностические факторы неблагоприятного исхода [224], однако они гетерогенны и с трудом поддаются стандартизации [225]. У гемодинамически стабильных больных с ТЭЛА с нормальным АД ЭхоКГ-оценка структуры и функции ПЖ позволяет стратифицировать пациентов по прогнозу заболевания.

Как упоминалось в разделе «Диагностика ТЭЛА», в ЭхоКГ-данные, используемые для стратификации больных с ТЭЛА по степени риска летального исхода, включены: дилатация ПЖ, увеличение соотношения диаметров ПЖ / ЛЖ, гипокинезия свободной стенки ПЖ, увеличение скорости потока трикуспидальной регургитации, снижение систолической экскурсии фиброзного кольца трикуспидального клапана. В метаанализе показано, что дисфункция ПЖ, диагностированная при ЭхоКГ, сопровождается повышением риска краткосрочной летальности у больных без гемодинамической нестабильности, но в целом ее прогностическое значение низкое (табл. 9) [226, 227]. Кроме дисфункции ПЖ, ЭхоКГ также может выявить

Таблица 8
Оригинальный и упрощенный индексы тяжести ТЭЛА (PESI)
Table 8
Original and simplified PESI

Показатель	Оригинальный вариант [214]	Упрощенный вариант [218]
Возраст	Возраст, годы	1 балл (если возраст старше 80 лет)
Мужской пол	+10 баллов	–
Рак	+30 баллов	1 балл
Хроническая сердечная недостаточность	+10 баллов	
Хроническое заболевание легких	+10 баллов	1 балл
ЧСС ≥ 110 в минуту	+20 баллов	
САД < 100 мм рт. ст.	+30 баллов	1 балл
Частота дыхания > 30 в минуту	+20 баллов	–
Температура < 36 °C	+20 баллов	–
Нарушение сознания	+60 баллов	–
Сатурация артериальной крови кислородом < 90 %	+20 баллов	1 балл
Стратификация риска*		
Класс I: ≤ 65 баллов		0 баллов = риск 30-дневной летальности 1,0 % (95%-ный ДИ – 0,0–2,1)
Очень низкий риск 30-дневной летальности (0–1,6%)		
Класс II: 66–85 баллов		
Низкий риск летальности (1,7–3,5 %)		
Класс III: 86–105 баллов		≥ 1 балла = риск 30-дневной летальности 10,9 % (95%-ный ДИ – 8,5–13,2 %)
Умеренный риск летальности (3,2–7,1 %)		
Класс IV: 106–125 баллов		
Высокий риск летальности (4,0–11,4 %)		
Класс V: > 125 баллов		
Очень высокий риск летальности (10,0–24,5 %)		

Примечание: * – по сумме баллов.

шунтирование справа налево через открытое овальное окно и наличие тромбов в правых отделах сердца; оба эти признака связаны с повышением летальности пациентов с острой ТЭЛА [80, 184].

При КТ-ангиографии всех 4 камер сердца можно выявить увеличение ПЖ (конечный диастолический диаметр) по сравнению с этим же показателем ЛЖ как индикатора дисфункции ПЖ. После многочисленных ретроспективных исследований прошлых лет [227] прогностическое значение увеличения ПЖ при КТ-ангиографии было подтверждено в многоцентровом проспективном когортном исследовании ($n = 457$) (см. табл. 9) [228]. Внутригоспитальная смерть или клиническое ухудшение отмечено в 44 случаях при дисфункции ПЖ по данным КТ и в 8 случаях – без таковой (14,5 и 5,2 % соответственно; $p < 0,004$). Дисфункция ПЖ была самостоятельным фактором прогноза неблагоприятного исхода госпитализации как в популяции в целом (ОР – 3,5; 95%-ный ДИ –

1,6–7,7; $p = 0,002$), так и у гемодинамически стабильных больных (ОР – 3,8; 95%-ный ДИ – 1,3–10,9; $p = 0,007$). Эти результаты были еще раз подтверждены в недавних публикациях [229, 230].

Лабораторные показатели

Маркеры дисфункции ПЖ

Перегрузка ПЖ давлением связана с возрастающим растяжением миокарда, вследствие чего высвобождается мозговой натрийуретический пептид (BNP) или N-концевой фрагмент (NT)-проBNP. Уровень концентрации этих веществ в плазме крови отражает тяжесть гемодинамических нарушений и, предположительно, дисфункцию ПЖ при острой ТЭЛА [231]. По результатам метаанализа показано, что уровень BNP или NT-проBNP был повышен у 51 % из 1 132 неселекционированных больных с острой ТЭЛА при поступлении в стационар. Риск раннего летального

Таблица 9

Визуализационные и лабораторные методы диагностики^a для прогноза ранней^b летальности при острой ТЭЛА

Table 9

Imaging and laboratory tests for prediction of early mortality in acute PE

Метод или биомаркер	Пороговое значение	Чувствительность, % (95%-ный ДИ)	Специфичность, % (95%-ный ДИ)	Отрицательное прогностическое значение, % (95%-ный ДИ)	Положительное прогностическое значение, % (95%-ный ДИ)	ОШ или ОР (95%-ный ДИ)	n	Дизайн исследования	Комментарии
ЭхоКГ	Различные критерии дисфункции ПЖ	74 (61–84)	54 (51–56)	98 (96–99)	8 (6–10)	2,4 (1,3–4,3)	1249	Метаанализ [226]	Одним из критериев включения в 2 рандомизированных исследования, в которых изучался тромболитис у больных с ТЭЛА и нормальным АД, была дисфункция ПЖ, выявленная с помощью ЭхоКГ или КТ [252, 253]
КТ-ангиография	ПЖ / ЛЖ $\geq 1,0$	46 (27–66)	59 (54–64)	93 (89–96)	8 (5–14)	1,5 (0,7–3,4)	383	Метаанализ [226]	
	ПЖ / ЛЖ $\geq 0,9$	84 (65–94)	35 (30–39)	97 (94–99)	7 (5–10)	2,8 (0,9–8,2)	457	Проспективное когортное [228]	
Натрийуретический пептид (BNP)	75–100 пг / мл	85 (64–95)	56 (50–62)	98 (94–99)	14 (9–21)	6,5 (2,0–21)	261	Метаанализ	Оптимальное пороговое значение для ТЭЛА не установлено
Концевой фрагмент натрийуретического пептида (NT-проBNP)	600 пг / мл	86 (69–95)	50 (46–54)	99 (97–100)	7 (5–19)	6,3 (2,2–18,3)	688	Проспективное когортное [234] ^e	NT-проBNP < 500 пг / мл был одним из критериев включения в исследование, в котором изучалось амбулаторное ведение больных ТЭЛА [237]
Тропонин I	Различные методы / пороговые значения ^c	Не указано	Не указано	Не указано	Не указано	4,0 (2,2–7,2)	1 303	Метаанализ [239]	Положительный кардиологический тест с тропонином был одним из критериев включения в рандомизированное исследование, в котором изучался тромболитис у больных с ТЭЛА и нормальным АД [253]
Тропонин T	Различные методы / пороговые значения ^c	Не указано	Не указано	Не указано	Не указано		682	Метаанализ [239]	
Тропонин T	14 пг / мл ^d	87 (71–95)	42 (38–47)	98 (95–99)	9 (6–12)	5,0 (1,7–14,4)	526	Проспективное когортное [76] ^e	
Кардиологический протеин, связывающий жирные кислоты (H-FABP)	6 нг / мл	89 (52–99)	82 (74–89)	99 (94–99)	28 (13–47)	36,6 (4,3–304)	126	Проспективное когортное [244] ^e	–

Примечание: ОШ – отношение шансов; ^a – приведены результаты метаанализов, а при их отсутствии – наиболее крупных проспективных когортных исследований; ^b – в большинстве исследований в понятие «ранний период» включено пребывание в стационаре или ближайшие 30 дней после описываемого события; ^c – в исследованиях, включенных в данный метаанализ, пороговые значения используемых кардиологических тропониновых тестов соответствуют 99-му перцентилю у здоровых добровольцев с коэффициентом вариабельности < 10%; ^d – высокочувствительный метод; ^e – в данные исследования включены только пациенты с нормальным АД, использован комбинированный конечный показатель (общее число летальных исходов либо серьезные сердечно-сосудистые осложнения).

исхода у этих больных составлял 10 % (95%-ный ДИ – 8,0–13), риск неблагоприятного клинического исхода – 23 % (95%-ный ДИ – 20–26 %) [232].

У пациентов с ТЭЛА и нормальным АД положительное прогностическое значение повышенных показателей BNP или NT-proBNP для ранней летальности невелико [233]. В проспективном многоцентровом когортном исследовании ($n = 688$) концентрация NT-proBNP в плазме крови 600 пг / мл была оптимальным пороговым значением для установления повышенного риска (см. табл. 9) [234]. С другой стороны, низкий уровень BNP или NT-proBNP отмечается у лиц с благоприятным краткосрочным клиническим исходом на основании высокого отрицательного прогностического значения этих показателей [226, 232, 235, 236]. Гемодинамически стабильные больные с низким уровнем NT-proBNP могут быть выписаны из стационара и переведены на амбулаторное лечение [237].

Маркеры повреждения миокарда

В ряде случаев на аутопсии больных, погибших от массивной ТЭЛА, обнаруживался трансмуральный инфаркт ПЖ, несмотря на проходимость коронарных артерий [238]. При поступлении больного в стационар ТЭЛА нередко сопровождается повышением плазменной концентрации тропонина, прогноз в этом случае неблагоприятный. В метаанализе ($n = 1\,985$) концентрация тропонина I или T была повышена примерно у 50 % пациентов с острой ТЭЛА (см. табл. 9) [239]. Повышение концентрации тропонина сопровождалось высокой летальностью как в общей популяции (ОШ – 9,44 %; 95%-ный ДИ – 4,14–21,49), так и у гемодинамически стабильных пациентов (ОШ – 5,90 %; 95%-ный ДИ – 2,68–12,95), эти результаты были неизменными для тропонина I и T. Однако в других исследованиях прогностическое значение повышенного уровня тропонина у больных с нормальным АД было невелико [240].

Положительное прогностическое значение повышенного уровня тропонина для связанной с ТЭЛА ранней летальностью варьируется от 12 до 44 %, тогда как его отрицательное прогностическое значение высоко и не зависит от выбранных метода измерения и пороговых значений. Недавно был разработан высокочувствительный метод оценки тропонина, который повысил его прогностическую ценность, особенно при исключении больных с неблагоприятным краткосрочным исходом ТЭЛА [241]. Так, в проспективном многоцентровом когортном исследовании ($n = 526$) у больных с острой ТЭЛА концентрация уровня тропонина T < 14 пг / мл, измеренная этим методом, имела отрицательное прогностическое значение 98 % для осложненного клинического течения; эта величина близка к оценке по sPESI [76].

С помощью еще одного раннего маркера повреждения миокарда – кардиального протеина, связывающего жирные кислоты (H-FABR), – также возможно прогнозировать течение острой ТЭЛА [242, 243].

У больных с нормальным АД концентрация H-FABR ≥ 6 нг / мл имела положительное прогностическое значение 28 % и отрицательное прогностическое значение 99 % для неблагоприятного 30-дневного прогноза (см. табл. 9) [244]. Простая шкала, основанная на наличии тахикардии и синкопальных состояний, и положительное значение H-FABR, применимые «у постели больного», дают прогностическую информацию, сравнимую с выявлением дисфункции ПЖ при ЭхоКГ [245, 246].

Другие (некардиологические) лабораторные показатели

Повышение уровня креатинина и снижение скорости клубочковой фильтрации также связаны с общей 30-дневной летальностью при острой ТЭЛА [247]. Повышение концентрации нейтрофильного желатино-ассоциированного липокаина (NGAL) и цистатина С означает острую почечную недостаточность и имеет прогностическое значение [248]. В некоторых исследованиях повышение D-димера сопровождалось увеличением краткосрочной летальности [249, 250], тогда как концентрация D-димера < 1 500 нг / мл имела отрицательное прогностическое значение 99 % для исключения общей 3-месячной летальности [251].

Комбинированные показатели и шкалы

У гемодинамически стабильных пациентов с острой ТЭЛА риск неблагоприятного внутрибольничного исхода, который может быть достаточно высоким и при котором требуется выполнение легочной реперфузии, не прогнозируется никакими клиническими, визуализационными или лабораторными показателями. Вследствие этого для улучшения стратификации больных в регистровых и когортных исследованиях изучались различные сочетания клинических данных, визуализационных и лабораторных показателей [222, 246, 254–259]. Требуется дальнейшее изучение клинического значения большинства этих методов прогноза и шкал, особенно применительно к лечебной тактике. В то же время сочетание дисфункции ПЖ по данным ЭхоКГ (или КТ-ангиографии) с положительным тропониновым тестом [256, 260] использовалось как критерий включения в недавно опубликованном рандомизированном исследовании тромболизиса [261] у пациентов с острой ТЭЛА и нормальным АД ($n = 1\,006$). Среди больных, получавших стандартную АКТ, частота летальных исходов или декомпенсации гемодинамики в первые 7 дней после рандомизации составила 5,6 % [253].

Прогностическая оценка

Для прогнозирования раннего (внутрибольничного или 30-дневного) исхода острой ТЭЛА следует учитывать как риск, связанный с ТЭЛА, так и клиническое состояние больного и сопутствующие заболевания. Определение степени клинического риска представлено в табл. 10. Терапевтические подходы и алгоритмы, основанные на стратификации риска,

Таблица 10
Стратификация больных с острой ТЭЛА по риску ранней летальности
Table 10
Classification of patients with acute PE based on early mortality risk

Риск ранней летальности	Параметры и шкалы			
	Шок или гипотензия	Класс III–IV по PESI или > 1 балла по sPESI ^a	Признаки дисфункции ПЖ при визуализационных исследованиях ^b	Кардиологические биомаркеры
Высокий	+	(+) ^c	+	(+) ^d
Умеренный	Умеренный / высокий	–	+	Оба результата положительные
		–	+	Положительный 1 результат (или ни одного) ^e
Низкий	–	–	Использование необязательно. Если эти методы используются, оба результата отрицательные ^e	

Примечание: ^a – III или IV класс PESI соответствует риску 30-дневной летальности от умеренного до очень высокого; > 1 балла по sPESI соответствует высокому риску 30-дневной летальности; ^b – в ЭхоКГ-критерии дисфункции ПЖ включены: дилатация ПЖ и / или увеличение соотношения показателей конечного диастолического диаметра ПЖ / ЛЖ (в большинстве исследований пороговое значение составляет 0,9 или 1,0); гипокинезия свободной стенки ПЖ; повышение скорости потока регургитации через трикуспидальный клапан или комбинация этих признаков. При КТ-ангиографии (4-камерное изображение сердца) дисфункция ПЖ определяется как увеличение соотношения показателей конечного диастолического диаметра ПЖ / ЛЖ (пороговое значение 0,9 или 1,0); ^c – маркеры повреждения миокарда (например, повышение кардиологического тропонина I или Т в крови) или сердечной недостаточности как результата дисфункции ПЖ (повышение концентрации натрийуретического пептида в крови); ^d – у больных с гипотензией или шоком использование PESI или sPESI не является необходимым; ^e – критерии причисления больных к категории умеренного / низкого риска: класс I или II по PESI или 0 баллов по sPESI, повышенный уровень кардиологических биомаркеров или признаки дисфункции ПЖ. Это имеет отношение к ситуации, при которой результаты визуализации сердца или измерения биомаркеров становятся доступными раньше, чем подсчет баллов по клиническим шкалам.

обсуждаются в следующем разделе и проиллюстрированы на рис. 5.

На этапе клинического подозрения на ТЭЛА больные с гемодинамической нестабильностью, шоком или гипотензией сразу должны быть отнесены к группе высокого риска (см. рис. 2). Эти больные нуждаются в неотложных диагностических мероприятиях, что подробно описано в предыдущем разделе, и если ТЭЛА подтверждается, – в первичной фармакологической или хирургической реперфузии.

У больных без шока и гипотензии отсутствует высокий риск раннего неблагоприятного исхода, и дальнейшая стратификация риска должна проводиться после подтверждения диагноза ТЭЛА, т. к. от этого зависит стратегия лечения и длительность госпитализации (см. раздел «Терапевтические методы»). У таких больных оценка риска должна начинаться с применения валидизированных клинических прогностических шкал, в первую очередь – PESI или sPESI, что позволит разграничить низкий и умеренный риск. Около 1/3 больных ТЭЛА находятся в зоне низкого риска ранних неблагоприятных исходов, что соответствует классам I или II по PESI или 0 баллов по sPESI. С другой стороны, в регистровых и когортных исследованиях у больных с показате-

лями, соответствующими классу III–IV по PESI 30-дневная летальность достигала 24,5 % [214], а ≥ 1 балла по sPESI – 11 % [218]. Аналогично считается, что больные с нормотензией и показателями, соответствующими классу ≥ III по PESI или ≥ 1 балла по sPESI относятся к группе умеренного риска. В этой категории нужна дальнейшая оценка риска в зависимости от состояния ПЖ на фоне острой перегрузки давлением. Риск у больных с дисфункцией ПЖ (по данным ЭхоКГ или КТ-ангиографии) и повышенными кардиологическими биомаркерами в крови (особенно кардиологического тропонина) должен расцениваться умеренный / высокий. Как обсуждается подробнее в последующих разделах, в этих случаях рекомендуется тщательное наблюдение для раннего выявления декомпенсации гемодинамики и необходимости начала экстренной реперфузионной терапии [253]. С другой стороны, больные с нормальной функцией ПЖ по данным ЭхоКГ и / или нормальным уровнем кардиологических биомаркеров должны быть отнесены к группе умеренного / низкого риска.

По данным регистровых и когортных исследований отмечено, что больные с показателями, соответствующими классу I–II по PESI или с 0 баллов по

Таблица 11
Рекомендации по оценке прогноза
Table 11
Recommendations for prognostic assessment

Рекомендация	Класс рекомендаций	Уровень доказательности	Ссылка
Начальная стратификация риска при предполагаемой или подтвержденной ТЭЛА основана на наличии или отсутствии шока и стойкой гипотензии и рекомендуется для выявления больных с высоким риском ранней летальности	I	B	[47, 48]
У больных, не относящихся к группе высокого риска, рекомендуется использовать валидизированные клинические прогностические шкалы, в первую очередь PESI или sPESI, что позволит разграничить низкий и умеренный риск	IIa	B	[214, 218]
У больных со средним риском ранней летальности дальнейший прогноз должен основываться на оценке функции ПЖ по данным ЭхоКГ или КТ-ангиографии и маркеров миокардиального повреждения	IIa	B	[253]

sPESI, но с повышенным уровнем кардиологических биомаркеров либо признаками дисфункции ПЖ по результатам визуализационных исследований, также должны расцениваться как группа умеренного / низкого риска [76, 222, 262]. В то же время рутинное использование визуализационных или лабораторных методов диагностики у больных с показателями, соответствующими низкому классу по PESI или 0 баллов по sPESI не считается обязательным, поскольку в этих случаях их результаты не влияют на выбор лечебной тактики (табл. 11).

Окончание в № 6 / 2015.

Литература / References

- Heit J.A. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2008; 28 (3): 370–372.
- Cohen A.T., Agnelli G., Anderson F.A. et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb. Haemost.* 2007; 98 (4): 756–764.
- Klok F.A., van Kralingen K.W., van Dijk A.P. et al. Quality of life in long-term survivors of acute pulmonary embolism. *Chest.* 2010; 138 (6): 1432–1440.
- Bonderman D., Wilkens H., Wakounig S. et al. Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.* 2009; 33 (2): 325–331.
- Condliffe R., Kiely D.G., Gibbs J.S. et al. Prognostic and aetiological factors in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.* 2009; 33 (2): 332–338.
- Fanikos J., Piazza G., Zayaruzny M., Goldhaber S.Z. Long-term complications of medical patients with hospital-acquired venous thromboembolism. *Thromb. Haemost.* 2009; 102 (4): 688–693.
- Stein P.D., Henry J.W. Prevalence of acute pulmonary embolism among patients in a general hospital and at autopsy. *Chest.* 1995; 108 (4): 978–981.
- Heit J.A. III, Silverstein M.D., Mohr D.N. et al. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a populationbased case-control study. *Arch. Intern. Med.* 2000; 160 (6): 809–815.
- Anderson F.A. Jr, Spencer F.A. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation.* 2003; 107 (23, Suppl. 1): I9–I16.
- Biss T. T., Brandão L.R., Kahr W.H. et al. Clinical features and outcome of pulmonary embolism in children. *Br. J. Haematol.* 2008; 142 (5): 808–818.
- Andrew M., David M., Adams M. et al. Venous thromboembolic complications (VTE) in children: first analyses of the Canadian Registry of VTE. *Blood.* 1994; 83 (5): 1251–1257.
- Stein P.D., Kayali F., Olson R.E. Incidence of venous thromboembolism in infants and children: data from the National Hospital Discharge Survey. *J. Pediatr.* 2004; 145 (4): 563–565.
- van Ommen C.H., Heijboer H., Büller H.R. et al. Venous thromboembolism in childhood: a prospective two-year registry in The Netherlands. *J. Pediatr.* 2001; 139 (5): 676–681.
- Kearon C., Akl E.A. Duration of anticoagulant therapy for deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood.* 2014; 123 (12): 1794–1801.
- Rogers M.A., Levine D.A., Blumberg N. et al. Triggers of hospitalization for venous thromboembolism. *Circulation.* 2012; 125 (17): 2092–2099.
- Ku G.H., White R.H., Chew H.K. et al. Venous thromboembolism in patients with acute leukemia: incidence, risk factors, and effect on survival. *Blood.* 2009; 113 (17): 3911–3917.
- Chew H.K., Wun T., Harvey D. et al. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Arch. Intern. Med.* 2006; 166 (4): 458–464.
- Blom J.W., Doggen C.J., Osanto S., Rosendaal F.R. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA.* 2005; 293 (6): 715–722.
- Timp J.F., Braekkan S.K., Versteeg H.H., Cannegieter S.C. Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis. *Blood.* 2013; 122 (10): 1712–1723.
- Gussoni G., Frasson S., La Regina M. et al. Three-month mortality rate and clinical predictors in patients with venous thromboembolism and cancer. Findings from the RIETE registry. *Thromb. Res.* 2013; 131 (1): 24–30.
- Blanco-Molina A., Rota L.L., Di Micco P. et al. Venous thromboembolism during pregnancy, postpartum or during contraceptive use. *Thromb. Haemost.* 2010; 103 (2): 306–311.
- Blanco-Molina A., Trujillo-Santos J., Tirado R. et al. Venous thromboembolism in women using hormonal contraceptives. Findings from the RIETE Registry. *Thromb. Haemost.* 2009; 101 (3): 478–482.
- Pomp E.R., Lenselink A.M., Rosendaal F.R., Doggen C.J. Pregnancy, the postpartum period and prothrombotic defects: risk of venous thrombosis in the MEGA study. *Thromb. Haemost.* 2008; 6 (4): 632–637.
- Henriksson P., Westerlund E., Wallén H. et al. Incidence of pulmonary and venous thromboembolism in pregnancies after in vitro fertilisation: cross sectional study. *Br. Med. J.* 2013; 346: e8632.
- Sweetland S., Beral V., Balkwill A. et al. Venous thromboembolism risk in relation to use of different types of postmenopausal hormone therapy in a large prospective study. *Thromb. Haemost.* 2012; 10 (11): 2277–2286.
- Clayton T.C., Gaskin M., Meade T.W. Recent respiratory infection and risk of venous thromboembolism: case-control study through a general practice database. *Int. J. Epidemiol.* 2011; 40 (3): 819–827.
- Smeeth L., Cook C., Thomas S. et al. Risk of deep vein thrombosis and pulmonary embolism after acute infection in a community setting. *Lancet.* 2006; 367 (9516): 1075–1079.
- Khorana A.A., Kuderer N.M., Culakova E. et al. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood.* 2008; 111 (10): 4902–4907.
- Dijk F.N., Curtin J., Lord D., Fitzgerald D.A. Pulmonary embolism in children. *Paediatr. Respir. Rev.* 2012; 13 (2): 112–122.
- Piazza G., Goldhaber S.Z. Venous thromboembolism and atherothrombosis: an integrated approach. *Circulation.* 2010; 121 (19): 2146–2150.
- Severinsen M.T., Kristensen S.R., Johnsen S.P. et al. Smoking and venous thromboembolism: a Danish follow-up study. *Thromb. Haemost.* 2009; 7 (8): 1297–1303.
- Steffen L.M., Cushman M., Peacock J.M. et al. Metabolic syndrome and risk of venous thromboembolism: Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology. *Thromb. Haemost.* 2009; 7 (5): 746–751.
- Agno W., Becattini C., Brighton T. et al. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism: a meta-analysis. *Circulation.* 2008; 117 (1): 93–102.
- Montecucco F., Mach F. Should we focus on «venous vulnerability» instead of «plaque vulnerability» in symptomatic atherosclerotic patients? *Thromb. Haemost.* 2011; 106 (6): 995–996.

35. Piazza G., Goldhaber S.Z., Lessard D.M. et al. Venous thromboembolism in patients with symptomatic atherosclerosis. *Thromb. Haemost.* 2011; 106 (6): 1095–1102.
36. Gresele P., Momi S., Migliacci R. Endothelium, venous thromboembolism and ischaemic cardiovascular events. *Thromb. Haemost.* 2010; 103 (1): 56–61.
37. Fox E.A., Kahn S.R. The relationship between inflammation and venous thrombosis. A systematic review of clinical studies. *Thromb. Haemost.* 2005; 94 (2): 362–365.
38. Enga K.F., Braekkan S.K., Hansen-Krone I.J. et al. Cigarette smoking and the risk of venous thromboembolism: the Tromso Study. *Thromb. Haemost.* 2012; 10 (10): 2068–2074.
39. Wattanakit K., Lutsey P.L., Bell E.J. et al. Association between cardiovascular disease risk factors and occurrence of venous thromboembolism. A time-dependent analysis. *Thromb. Haemost.* 2012; 108 (3): 508–515.
40. Sørensen H.T., Horvath-Puho E., Lash T.L. et al. Heart disease may be a risk factor for pulmonary embolism without peripheral deep venous thrombosis. *Circulation.* 2011; 124 (13): 1435–1441.
41. Prandoni P., Pesavento R., Sorensen H.T. et al. Prevalence of heart diseases in patients with pulmonary embolism with and without peripheral venous thrombosis: findings from a cross-sectional survey. *Eur. J. Intern. Med.* 2009; 20 (5): 470–473.
42. Sørensen H.T., Horvath-Puho E., Pedersen L. et al. Venous thromboembolism and subsequent hospitalisation due to acute arterial cardiovascular events: a 20-year cohort study. *Lancet.* 2007; 370 (9601): 1773–1779.
43. Kakkar V.V., Howe C.T., Flanc C., Clarke M.B. Natural history of postoperative deepvein thrombosis. *Lancet.* 1969; 2 (7614): 230–232.
44. Dalen J.E. Pulmonary embolism: what have we learned since Virchow? Natural history, pathophysiology, and diagnosis. *Chest.* 2002; 122 (4): 1440–1456.
45. Kearon C. Natural history of venous thromboembolism. *Circulation.* 2003; 107 (23, Suppl. 1): I22–I30.
46. Aujesky D., Obrosky D.S., Stone R.A. et al. A prediction rule to identify low-risk patients with pulmonary embolism. *Arch. Intern. Med.* 2006; 166 (2): 169–175.
47. Laporte S., Mismetti P., Décousus H. et al. Clinical predictors for fatal pulmonary embolism in 15,520 patients with venous thromboembolism: findings from the Registro Informatizado de la Enfermedad TromboEmbolica venosa (RIETE) Registry. *Circulation.* 2008; 117 (13): 1711–1716.
48. Goldhaber S.Z., Visani L., De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet.* 1999; 353 (9162): 1386–1389.
49. Miniati M., Monti S., Bottai M. et al. Survival and restoration of pulmonary perfusion in a long-term follow-up of patients after acute pulmonary embolism. *Medicine (Baltimore).* 2006; 85 (5): 253–262.
50. Cosmi B., Nijkeuter M., Valentino M. et al. Residual emboli on lung perfusion scan or multidetector computed tomography after a first episode of acute pulmonary embolism. *Intern. Emerg. Med.* 2011; 6 (6): 521–528.
51. Sanchez O., Helley D., Couchon S. et al. Perfusion defects after pulmonary embolism: risk factors and clinical significance. *Thromb. Haemost.* 2010; 8 (6): 1248–1255.
52. Becattini C., Agnelli G., Pesavento R. et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after a first episode of pulmonary embolism. *Chest.* 2006; 130 (1): 172–175.
53. Pengo V., Lensing A.W., Prins M.H. et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350 (22): 2257–2264.
54. Kyrle P.A., Rosendaal F.R., Eichinger S. Risk assessment for recurrent venous thrombosis. *Lancet.* 2010; 376 (9757): 2032–2039.
55. Zhu T., Martinez I., Emmerich J. Venous thromboembolism: risk factors for recurrence. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2009; 29 (3): 298–310.
56. Heit J.A. Predicting the risk of venous thromboembolism recurrence. *Am. J. Hematol.* 2012; 87 (Suppl. 1): S63–S67.
57. Heit J.A., Lahr B.D., Petterson T.M. et al. Heparin and warfarin anticoagulation intensity as predictors of recurrence after deep vein thrombosis or pulmonary embolism: a population-based cohort study. *Blood.* 2011; 118 (18): 4992–4999.
58. Iorio A., Kearon C., Filippucci E. et al. Risk of recurrence after a first episode of symptomatic venous thromboembolism provoked by a transient risk factor: a systematic review. *Arch. Intern. Med.* 2010; 170 (19): 1710–1716.
59. Douketis J., Tosetto A., Marcucci M. et al. Risk of recurrence after venous thromboembolism in men and women: patient level meta-analysis. *Br. Med. J.* 2011; 342: d813.
60. Lijfering W.M., Veeger N.J., Middeldorp S. et al. A lower risk of recurrent venous thrombosis in women compared with men is explained by sex-specific risk factors at time of first venous thrombosis in thrombophilic families. *Blood.* 2009; 114 (10): 2031–2036.
61. Cosmi B., Legnani C., Tosetto A. et al. Usefulness of repeated D-dimer testing after stopping anticoagulation for a first episode of unprovoked venous thromboembolism: the PROLONG II prospective study. *Blood.* 2010; 115 (3): 481–488.
62. Rodger M.A., Kahn S.R., Wells P.S. et al. Identifying unprovoked thromboembolism patients at low risk for recurrence who can discontinue anticoagulant therapy. *Can. Med. Ass. J.* 2008; 179 (5): 417–426.
63. Eichinger S., Minar E., Bialonczyk C. et al. D-dimer levels and risk of recurrent venous thromboembolism. *JAMA.* 2003; 290 (8): 1071–1074.
64. Coppens M., Reijnders J.H., Middeldorp S. et al. Testing for inherited thrombophilia does not reduce the recurrence of venous thrombosis. *Thromb. Haemost.* 2008; 6 (9): 1474–1477.
65. Kearon C., Julian J.A., Kovacs M.J. et al. Influence of thrombophilia on risk of recurrent venous thromboembolism while on warfarin: results from a randomized trial. *Blood.* 2008; 112 (12): 4432–4436.
66. McIntyre K.M., Sasahara A.A. The hemodynamic response to pulmonary embolism in patients without prior cardiopulmonary disease. *Am. J. Cardiol.* 1971; 28 (3): 288–294.
67. Smulders Y.M. Pathophysiology and treatment of haemodynamic instability in acute pulmonary embolism: the pivotal role of pulmonary vasoconstriction. *Cardiovasc. Res.* 2000; 48 (1): 23–33.
68. Delcroix M., Mélot C., Lejeune P. et al. Effects of vasodilators on gas exchange in acute canine embolic pulmonary hypertension. *Anesthesiology.* 1990; 72 (1): 77–84.
69. Huet Y., Brun-Buisson C., Lemaire F. et al. Cardiopulmonary effects of ketanserin infusion in human pulmonary embolism. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1987; 135 (1): 114–117.
70. Lankhaar J.W., Westerhof N., Faes T.J. et al. Quantification of right ventricular afterload in patients with and without pulmonary hypertension. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2006; 291 (4): H1731–H1737.
71. Molloy W.D., Lee K.Y., Girling L. et al. Treatment of shock in a canine model of pulmonary embolism. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1984; 130 (5): 870–874.
72. Marcus J.T., Gan C.T., Zwanenburg J.J. et al. Inter-ventricular mechanical asynchrony in pulmonary arterial

- hypertension: left-to-right delay in peak shortening is related to right ventricular overload and left ventricular under-filling. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 51 (7): 750–757.
73. Mauritz G.J., Marcus J.T., Westerhof N. et al. Prolonged right ventricular post-systolic isovolumic period in pulmonary arterial hypertension is not a reflection of diastolic dysfunction. *Heart.* 2011; 97 (6): 473–478.
 74. Begieneman M.P., van de Goot F.R., van der Bilt I.A. et al. Pulmonary embolism causes endomyocarditis in the human heart. *Heart.* 2008; 94 (4): 450–456.
 75. Hull R.D., Raskob G.E., Hirsh J. et al. Continuous intravenous heparin compared with intermittent subcutaneous heparin in the initial treatment of proximal-vein thrombosis. *N. Engl. J. Med.* 1986; 315 (18): 1109–1114.
 76. Lankeit M., Jiménez D., Kostrubiec M. et al. Predictive value of the high-sensitivity troponin T assay and the simplified pulmonary embolism severity index in hemodynamically stable patients with acute pulmonary embolism: a prospective validation study. *Circulation.* 2011; 124 (24): 2716–2724.
 77. Lankeit M., Kempf T., Dellas C. et al. Growth differentiation factor-15 for prognostic assessment of patients with acute pulmonary embolism. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 177 (9): 1018–1025.
 78. Mehta N.J., Jani K., Khan I.A. Clinical usefulness and prognostic value of elevated cardiac troponin I levels in acute pulmonary embolism. *Am. Heart J.* 2003; 145 (5): 821–825.
 79. Burrowes K.S., Clark A.R., Tawhai M.H. Blood flow redistribution and ventilation/perfusion mismatch during embolic pulmonary arterial occlusion. *Pulm. Circ.* 2011; 1 (3): 365–376.
 80. Konstantinides S., Geibel A., Kasper W. et al. Patent foramen ovale is an important predictor of adverse outcome in patients with major pulmonary embolism (see comments). *Circulation.* 1998; 97 (19): 1946–1951.
 81. Miniati M., Prediletto R., Formichi B. et al. Accuracy of clinical assessment in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 159 (3): 864–871.
 82. Pollack C.V., Schreiber D., Goldhaber S.Z. et al. Clinical characteristics, management, and outcomes of patients diagnosed with acute pulmonary embolism in the emergency department: initial report of EMPEROR (Multicenter Emergency Medicine Pulmonary Embolism in the Real World Registry). *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011; 57 (6): 700–706.
 83. Wells P.S., Ginsberg J.S., Anderson D.R. et al. Use of a clinical model for safe management of patients with suspected pulmonary embolism. *Ann. Intern. Med.* 1998; 129 (12): 997–1005.
 84. Thames M.D., Alpert J.S., Dalen J.E. Syncope in patients with pulmonary embolism. *JAMA.* 1977; 238 (23): 2509–2511.
 85. Stein P.D., Henry J.W. Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism stratified according to their presenting syndromes. *Chest.* 1997; 112 (4): 974–979.
 86. White R.H. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation.* 2003; 107 (23, Suppl. 1): I4–I8.
 87. Rodger M.A., Carrier M., Jones G.N. et al. Diagnostic value of arterial blood gas measurement in suspected pulmonary embolism. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 162 (6): 2105–2108.
 88. Stein P.D., Goldhaber S.Z., Henry J.W., Miller A.C. Arterial blood gas analysis in the assessment of suspected acute pulmonary embolism. *Chest.* 1996; 109 (1): 78–81.
 89. Elliott C.G., Goldhaber S.Z., Visani L., DeRosa M. Chest radiographs in acute pulmonary embolism. Results from the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry. *Chest.* 2000; 118 (1): 33–38.
 90. Geibel A., Zehender M., Kasper W. et al. Prognostic value of the ECG on admission in patients with acute major pulmonary embolism. *Eur. Respir. J.* 2005; 25 (5): 843–848.
 91. Miniati M., Pistolesi M., Marini C. et al. Value of perfusion lung scan in the diagnosis of pulmonary embolism: results of the Prospective Investigative Study of Acute Pulmonary Embolism Diagnosis (PISA-PED). *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 154 (5): 1387–1393.
 92. Musset D., Parent F., Meyer G. et al. Diagnostic strategy for patients with suspected pulmonary embolism: a prospective multicentre outcome study. *Lancet.* 2002; 360 (9349): 1914–1920.
 93. Le Gal G., Righini M., Roy P.M. et al. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score. *Ann. Intern. Med.* 2006; 144 (3): 165–171.
 94. PIOPED Investigators. Value of the ventilation / perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). *JAMA.* 1990; 263 (20): 2753–2759.
 95. Wells P.S., Anderson D.R., Rodger M. et al. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer. *Thromb. Haemost.* 2000; 83 (3): 416–420.
 96. Anderson D.R., Kovacs M.J., Dennie C. et al. Use of spiral computed tomography contrast angiography and ultrasonography to exclude the diagnosis of pulmonary embolism in the emergency department. *J. Emerg. Med.* 2005; 29 (4): 399–404.
 97. Kearon C., Ginsberg J.S., Douketis J. et al. An evaluation of D-dimer in the diagnosis of pulmonary embolism: a randomized trial. *Ann. Intern. Med.* 2006; 144 (11): 812–821.
 98. Söhne M., Kamphuisen P.W., van Mierlo P.J., Büller H.R. Diagnostic strategy using a modified clinical decision rule and D-dimer test to rule out pulmonary embolism in elderly in- and outpatients. *Thromb. Haemost.* 2005; 94 (1): 206–210.
 99. van Belle A., Büller H.R., Huisman M.V. et al. Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D-dimer testing, and computed tomography. *JAMA.* 2006; 295 (2): 172–179.
 100. Wells P.S., Anderson D.R., Rodger M. et al. Excluding pulmonary embolism at the bedside without diagnostic imaging: management of patients with suspected pulmonary embolism presenting to the emergency department by using a simple clinical model and D-dimer. *Ann. Intern. Med.* 2001; 135 (2): 98–107.
 101. Rodger M.A., Maser E., Stiell I. et al. The interobserver reliability of pretest probability assessment in patients with suspected pulmonary embolism. *Thromb. Res.* 2005; 116 (2): 101–107.
 102. Runyon M.S., Webb W.B., Jones A.E., Kline J.A. Comparison of the unstructured clinician estimate of pretest probability for pulmonary embolism to the Canadian score and the Charlotte rule: a prospective observational study. *Acad. Emerg. Med.* 2005; 12 (7): 587–593.
 103. Wolf S.J., McCubbin T.R., Feldhaus K.M. et al. Prospective validation of Wells Criteria in the evaluation of patients with suspected pulmonary embolism. *Ann. Emerg. Med.* 2004; 44 (5): 503–510.
 104. Ceriani E., Combescure C., Le Gal G. et al. Clinical prediction rules for pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Thromb. Haemost.* 2010; 8 (5): 957–970.

105. Douma R.A., Mos I.C., Erkens P.M. et al. Performance of 4 clinical decision rules in the diagnostic management of acute pulmonary embolism: a prospective cohort study. *Ann. Intern. Med.* 2011; 154 (11): 709–718.
106. Lucassen W., Geersing G.J., Erkens P.M. et al. Clinical decision rules for excluding pulmonary embolism: a meta-analysis. *Ann. Intern. Med.* 2011; 155 (7): 448–460.
107. Gibson N.S., Sohne M., Kruip M.J. et al. Further validation and simplification of the Wells clinical decision rule in pulmonary embolism. *Thromb. Haemost.* 2008; 99 (1): 229–234.
108. Klok F.A., Mos I.C., Nijkeuter M. et al. Simplification of the revised Geneva score for assessing clinical probability of pulmonary embolism. *Arch. Intern. Med.* 2008; 168 (19): 2131–2136.
109. Douma R.A., Gibson N.S., Gerdes V.E. et al. Validity and clinical utility of the simplified Wells rule for assessing clinical probability for the exclusion of pulmonary embolism. *Thromb. Haemost.* 2009; 101 (1): 197–200.
110. Di Nisio M., Squizzato A., Rutjes A.W. et al. Diagnostic accuracy of D-dimer test for exclusion of venous thromboembolism: a systematic review. *Thromb. Haemost.* 2007; 5 (2): 296–304.
111. Stein P.D., Hull R.D., Patel K.C. et al. D-dimer for the exclusion of acute venous thrombosis and pulmonary embolism: a systematic review. *Ann. Intern. Med.* 2004; 140 (8): 589–602.
112. Perrier A., Roy P.M., Aujesky D. et al. Diagnosing pulmonary embolism in outpatients with clinical assessment, D-dimer measurement, venous ultrasound, and helical computed tomography: a multicenter management study. *Am. J. Med.* 2004; 116 (5): 291–299.
113. Perrier A., Roy P.M., Sanchez O. et al. Multidetector-row computed tomography in suspected pulmonary embolism. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352 (17): 1760–1768.
114. Perrier A., Desmarais S., Miron M.J. et al. Non-invasive diagnosis of venous thromboembolism in outpatients. *Lancet.* 1999; 353 (9148): 190–195.
115. Kruip M.J., Slob M.J., Schijen J.H. et al. Use of a clinical decision rule in combination with D-dimer concentration in diagnostic workup of patients with suspected pulmonary embolism: a prospective management study. *Arch. Intern. Med.* 2002; 162 (14): 1631–1635.
116. Righini M., Le Gal G., Aujesky D. et al. Diagnosis of pulmonary embolism by multidetector CT alone or combined with venous ultrasonography of the leg: a randomised non-inferiority trial. *Lancet.* 2008; 371 (9621): 1343–1352.
117. Carrier M., Righini M., Djurabi R.K. et al. VIDAS D-dimer in combination with clinical pre-test probability to rule out pulmonary embolism. A systematic review of management outcome studies. *Thromb. Haemost.* 2009; 101 (5): 886–892.
118. Geersing G.J., Erkens P.M., Lucassen W.A. et al. Safe exclusion of pulmonary embolism using the Wells rule and qualitative D-dimer testing in primary care: prospective cohort study. *Br. Med. J.* 2012; 345: e6564.
119. Righini M., Goehring C., Bounameaux H., Perrier A. Effects of age on the performance of common diagnostic tests for pulmonary embolism. *Am. J. Med.* 2000; 109 (5): 357–361.
120. Douma R.A., Le G.G., Sohne M. et al. Potential of an age adjusted D-dimer cut-off value to improve the exclusion of pulmonary embolism in older patients: a retrospective analysis of three large cohorts. *Br. Med. J.* 2010; 340: c1475.
121. Penalzoza A., Roy P.M., Kline J. et al. Performance of age-adjusted D-dimer cut-off to rule out pulmonary embolism. *Thromb. Haemost.* 2012; 10 (7): 1291–1296.
122. Schouten H.J., Geersing G.J., Koek H.L. et al. Diagnostic accuracy of conventional or age adjusted D-dimer cut-off values in older patients with suspected venous thromboembolism: systematic review and meta-analysis. *Br. Med. J.* 2013; 346: f2492.
123. Righini M., Van Es J., den Exter P.L. et al. Age-adjusted D-dimer cutoff levels to rule out pulmonary embolism: the ADJUST-PE study. *JAMA.* 2014; 311 (11): 1117–1124.
124. Di Nisio M., Söhne M., Kamphuisen P.W., Büller H.R. D-Dimer test in cancer patients with suspected acute pulmonary embolism. *Thromb. Haemost.* 2005; 3 (6): 1239–1242.
125. Righini M., Le Gal G., De Lucia S. et al. Clinical usefulness of D-dimer testing in cancer patients with suspected pulmonary embolism. *Thromb. Haemost.* 2006; 95 (4): 715–719.
126. Miron M.J., Perrier A., Bounameaux H. et al. Contribution of noninvasive evaluation to the diagnosis of pulmonary embolism in hospitalized patients. *Eur. Respir. J.* 1999; 13 (6): 1365–1370.
127. Chablot P., Reber G., Boehlen F. et al. TAFI antigen and D-dimer levels during normal pregnancy and at delivery. *Br. J. Haematol.* 2001; 115 (1): 150–152.
128. Francalanci I., Comeglio P., Liotta A.A. et al. D-dimer concentrations during normal pregnancy, as measured by ELISA. *Thromb. Res.* 1995; 78 (5): 399–405.
129. Leclercq M.G., Lutisan J.G., van Marwijk Kooy M. et al. Ruling out clinically suspected pulmonary embolism by assessment of clinical probability and D-dimer levels: a management study. *Thromb. Haemost.* 2003; 89 (1): 97–103.
130. Ten Wolde M., Hagen P.J., Macgillavry M.R. et al. Non-invasive diagnostic work-up of patients with clinically suspected pulmonary embolism; results of a management study. *Thromb. Haemost.* 2004; 2 (7): 1110–1117.
131. Ghaye B., Szapiro D., Mastora I. et al. Peripheral pulmonary arteries: how far in the lung does multi-detector row spiral CT allow analysis? *Radiology.* 2001; 219 (3): 629–636.
132. Patel S., Kazerooni E.A., Cascade P.N. Pulmonary embolism: optimization of small pulmonary artery visualization at multi-detector row CT. *Radiology.* 2003; 227 (2): 455–460.
133. Remy-Jardin M., Remy J., Wattinne L., Giraud F. Central pulmonary thromboembolism: diagnosis with spiral volumetric CT with the single-breath-hold technique: comparison with pulmonary angiography. *Radiology.* 1992; 185 (2): 381–387.
134. Stein P.D., Fowler S.E., Goodman L.R. et al. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354 (22): 2317–2327.
135. Anderson D.R., Kahn S.R., Rodger M.A. et al. Computed tomographic pulmonary angiography vs ventilation-perfusion lung scanning in patients with suspected pulmonary embolism: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2007; 298 (23): 2743–2753.
136. Carrier M., Righini M., Wells P.S. et al. Subsegmental pulmonary embolism diagnosed by computed tomography: incidence and clinical implications. A systematic review and meta-analysis of the management outcome studies. *Thromb. Haemost.* 2010; 8 (8): 1716–1722.
137. Stein P.D., Goodman L.R., Hull R.D. et al. Diagnosis and management of isolated subsegmental pulmonary embolism: review and assessment of the options. *Clin. Appl. Thromb Hemost.* 2012; 18 (1): 20–26.
138. Goodman L.R., Stein P.D., Matta F. et al. CT venography and compression sonography are diagnostically equivalent:

- data from PIOPED II. *Am. J. Roentgenol.* 2007; 189 (5): 1071–1076.
139. Brenner D.J., Hall E.J. Computed tomography: an increasing source of radiation exposure. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357 (22): 2277–2284.
 140. Farrell C., Jones M., Girvin F. et al. Unsuspected pulmonary embolism identified using multidetector computed tomography in hospital outpatients. *Clin. Radiol.* 2010; 65 (1): 1–5.
 141. Jia C.F., Li Y.X., Yang Z.Q. et al. Prospective evaluation of unsuspected pulmonary embolism on coronary computed tomographic angiography. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 2012; 36 (2): 187–190.
 142. Palla A., Rossi G., Falaschi F. et al. Is incidentally detected pulmonary embolism in cancer patients less severe? A case-control study. *Cancer Invest.* 2012; 30 (2): 131–134.
 143. Sahut D'Izarn M., Caumont Prim A., Planquette B. et al. Risk factors and clinical outcome of unsuspected pulmonary embolism in cancer patients: a case-control study. *Thromb. Haemost.* 2012; 10 (10): 2032–2038.
 144. Kearon C., Akl E.A., Comerota A.J. et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed.: American College of Chest. Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012; 141 (2, Suppl.): e419S–e494S.
 145. Alderson P.O. Scintigraphic evaluation of pulmonary embolism. *Eur. J. Nucl. Med.* 1987; 13 (Suppl.): S6–10.
 146. Miller R.F., O'Doherty M.J. Pulmonary nuclear medicine. *Eur. J. Nucl. Med.* 1992; 19 (5): 355–368.
 147. Roach P.J., Schembri G.P., Bailey D.L. V/Q scanning using SPECT and SPECT / CT. *J. Nucl. Med.* 2013; 54 (9): 1588–1596.
 148. Schembri G.P., Miller A.E., Smart R. Radiation dosimetry and safety issues in the investigation of pulmonary embolism. *Semin. Nucl. Med.* 2010; 40 (6): 442–454.
 149. Reid J.H., Coche E.E., Inoue T. et al. Is the lung scan alive and well? Facts and controversies in defining the role of lung scintigraphy for the diagnosis of pulmonary embolism in the era of MDCT. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2009; 36 (3): 505–521.
 150. Gottschalk A., Sostman H.D., Coleman R.E. et al. Ventilation-perfusion scintigraphy in the PIOPED study. Part II. Evaluation of the scintigraphic criteria and interpretations. *J. Nucl. Med.* 1993; 34 (7): 1119–1126.
 151. Sostman H.D., Coleman R.E., DeLong D.M. et al. Evaluation of revised criteria for ventilation-perfusion scintigraphy in patients with suspected pulmonary embolism. *Radiology.* 1994; 193 (1): 103–107.
 152. Bajc M., Olsson B., Palmer J., Jonson B. Ventilation / Perfusion SPECT for diagnostics of pulmonary embolism in clinical practice. *J. Intern. Med.* 2008; 264 (4): 379–387.
 153. Glaser J.E., Chamarthy M., Haramati L.B. et al. Successful and safe implementation of a trinary interpretation and reporting strategy for V/Q lung scintigraphy. *J. Nucl. Med.* 2011; 52 (10): 1508–1512.
 154. Sostman H.D., Stein P.D., Gottschalk A. et al. Acute pulmonary embolism: sensitivity and specificity of ventilation-perfusion scintigraphy in PIOPED II study. *Radiology.* 2008; 246 (3): 941–946.
 155. Stein P.D., Terrin M.L., Gottschalk A. et al. Value of ventilation / perfusion scans vs. perfusion scans alone in acute pulmonary embolism. *Am. J. Cardiol.* 1992; 69 (14): 1239–1241.
 156. Miniati M., Monti S., Bauleo C. et al. A diagnostic strategy for pulmonary embolism based on standardised pretest probability and perfusion lung scanning: a management study. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2003; 30 (11): 1450–1456.
 157. Roy P.M., Colombet I., Durieux P. et al. Systematic review and meta-analysis of strategies for the diagnosis of suspected pulmonary embolism. *Br. Med. J.* 2005; 331 (7511): 259.
 158. Collart J.P., Roelants V., Vanpee D. et al. Is a lung perfusion scan obtained by using single photon emission computed tomography able to improve the radionuclide diagnosis of pulmonary embolism? *Nucl. Med. Commun.* 2002; 23 (11): 1107–1113.
 159. Corbus H.F., Seitz J.P., Larson R.K. et al. Diagnostic usefulness of lung SPET in pulmonary thromboembolism: an outcome study. *Nucl. Med. Commun.* 1997; 18 (10): 897–906.
 160. Reinartz P., Wildberger J.E., Schaefer W. et al. Tomographic imaging in the diagnosis of pulmonary embolism: a comparison between V/Q lung scintigraphy in SPECT technique and multislice spiral CT. *J. Nucl. Med.* 2004; 45 (9): 1501–1508.
 161. Gutte H., Mortensen J., Jensen C.V. et al. Detection of pulmonary embolism with combined ventilation-perfusion SPECT and low-dose CT: head-to-head comparison with multidetector CT angiography. *J. Nucl. Med.* 2009; 50 (12): 1987–1992.
 162. Reinartz P., Kaiser H.J., Wildberger J.E. et al. SPECT imaging in the diagnosis of pulmonary embolism: automated detection of match and mismatch defects by means of image-processing techniques. *J. Nucl. Med.* 2006; 47 (6): 968–973.
 163. van Beek E.J., Reekers J.A., Batchelor D.A. et al. Feasibility, safety and clinical utility of angiography in patients with suspected pulmonary embolism. *Eur. Radiol.* 1996; 6 (4): 415–419.
 164. Diffin D.C., Leyendecker J.R., Johnson S.P. et al. Effect of anatomic distribution of pulmonary emboli on interobserver agreement in the interpretation of pulmonary angiography. *Am. J. Roentgenol.* 1998; 171 (4): 1085–1089.
 165. Stein P.D., Henry J.W., Gottschalk A. Reassessment of pulmonary angiography for the diagnosis of pulmonary embolism: relation of interpreter agreement to the order of the involved pulmonary arterial branch. *Radiology.* 1999; 210 (3): 689–691.
 166. Miller G.A., Sutton G.C., Kerr I.H. et al. Comparison of streptokinase and heparin in treatment of isolated acute massive pulmonary embolism. *Br. Heart J.* 1971; 33 (4): 616.
 167. Stein P.D., Athanasoulis C., Alavi A. et al. Complications and validity of pulmonary angiography in acute pulmonary embolism. *Circulation.* 1992; 85 (2): 462–468.
 168. Wan S., Quinlan D.J., Agnelli G., Eikelboom J.W. Thrombolysis compared with heparin for the initial treatment of pulmonary embolism: a meta-analysis of the randomized controlled trials. *Circulation.* 2004; 110 (6): 744–749.
 169. Engelberger R.P., Kucher N. Catheter-based reperfusion treatment of pulmonary embolism. *Circulation.* 2011; 124 (19): 2139–2144.
 170. Revel M.P., Sanchez O., Couchon S. et al. Diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging for an acute pulmonary embolism: results of the IRM-EP study. *Thromb. Haemost.* 2012; 10 (5): 743–750.
 171. Stein P.D., Chenevert T.L., Fowler S.E. et al. Gadolinium-enhanced magnetic resonance angiography for pulmonary embolism: a multicenter prospective study (PIOPED III). *Ann. Intern. Med.* 2010; 152 (7): 434–3.
 172. Grifoni S., Olivetto I., Cecchini P. et al. Short-term clinical outcome of patients with acute pulmonary embolism, normal blood pressure, and echocardiographic right ventricular dysfunction. *Circulation.* 2000; 101 (24): 2817–2822.

173. Torbicki A., Kurzyna M., Ciurzynski M. et al. Proximal pulmonary emboli modify right ventricular ejection pattern. *Eur. Respir. J.* 1999; 13 (3): 616–621.
174. Bova C., Greco F., Misuraca G. et al. Diagnostic utility of echocardiography in patients with suspected pulmonary embolism. *Am. J. Emerg. Med.* 2003; 21 (3): 180–183.
175. Kurzyna M., Torbicki A., Pruszczyk P. et al. Disturbed right ventricular ejection pattern as a new Doppler echocardiographic sign of acute pulmonary embolism. *Am. J. Cardiol.* 2002; 90 (5): 507–511.
176. Casazza F., Bongarzone A., Capozzi A., Agostoni O. Regional right ventricular dysfunction in acute pulmonary embolism and right ventricular infarction. *Eur. J. Echocardiogr.* 2005; 6 (1): 11–14.
177. Pruszczyk P., Goliszek S., Lichodziejewska B. et al. Prognostic value of echocardiography in normotensive patients with acute pulmonary embolism. *JACC Cardiovasc. Imaging.* 2014; 7 (6): 553–560.
178. Rudski L.G., Lai W.W., Afilalo J. et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2010; 23 (7): 685–713.
179. Platz E., Hassanein A.H., Shah A. et al. Regional right ventricular strain pattern in patients with acute pulmonary embolism. *Echocardiography.* 2012; 29 (4): 464–470.
180. Sugiura E., Dohi K., Onishi K. et al. Reversible right ventricular regional non-uniformity quantified by speckle-tracking strain imaging in patients with acute pulmonary thromboembolism. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2009; 22 (12): 1353–1359.
181. Hsiao S.H., Chang S.M., Lee C.Y. et al. Usefulness of tissue Doppler parameters for identifying pulmonary embolism in patients with signs of pulmonary hypertension. *Am. J. Cardiol.* 2006; 98 (5): 685–690.
182. Kucher N., Luder C.M., Dörnhöfer T. et al. Novel management strategy for patients with suspected pulmonary embolism. *Eur. Heart J.* 2003; 24 (4): 366–376.
183. Mansencal N., Attias D., Caille V. et al. Computed tomography for the detection of free-floating thrombi in the right heart in acute pulmonary embolism. *Eur. Radiol.* 2011; 21 (2): 240–245.
184. Torbicki A., Galiè N., Covezzoli A. et al. Right heart thrombi in pulmonary embolism: results from the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 41 (12): 2245–2251.
185. Casazza F., Bongarzone A., Centonze F., Morpurgo M. Prevalence and prognostic significance of right-sided cardiac mobile thrombi in acute massive pulmonary embolism. *Am. J. Cardiol.* 1997; 79 (10): 1433–1435.
186. Mollazadeh R., Ostovan M.A., Abdi Ardekani A.R. Right cardiac thrombus in transit among patients with pulmonary thromboemboli. *Clin. Cardiol.* 2009; 32 (6): E27–E31.
187. Rose P.S., Punjabi N.M., Pearse D.B. Treatment of right heart thromboemboli. *Chest.* 2002; 121 (3): 806–814.
188. Krivec B., Voga G., Zuran I. et al. Diagnosis and treatment of shock due to massive pulmonary embolism: approach with transesophageal echocardiography and intrapulmonary thrombolysis. *Chest.* 1997; 112 (5): 1310–1316.
189. Pruszczyk P., Torbicki A., Kuch-Wocial A. et al. Diagnostic value of transesophageal echocardiography in suspected haemodynamically significant pulmonary embolism. *Heart.* 2001; 85 (6): 628–634.
190. Pruszczyk P., Torbicki A., Pacho R. et al. Noninvasive diagnosis of suspected severe pulmonary embolism: transesophageal echocardiography vs. spiral CT. *Chest.* 1997; 112 (3): 722–728.
191. Hull R.D., Hirsh J., Carter C.J. et al. Pulmonary angiography, ventilation lung scanning, and venography for clinically suspected pulmonary embolism with abnormal perfusion lung scan. *Ann. Intern. Med.* 1983; 98 (6): 891–899.
192. Kearon C., Ginsberg J.S., Hirsh J. The role of venous ultrasonography in the diagnosis of suspected deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Ann. Intern. Med.* 1998; 129 (12): 1044–1049.
193. Perrier A., Bounameaux H. Ultrasonography of leg veins in patients suspected of having pulmonary embolism. *Ann. Intern. Med.* 1998; 128 (3): 243–245.
194. Le Gal G., Righini M., Sanchez O. et al. Apositive compression ultrasonography of the lower limb veins is highly predictive of pulmonary embolism on computed tomography in suspected patients. *Thromb. Haemost.* 2006; 95 (6): 963–966.
195. Elias A., Colombier D., Victor G. et al. Diagnostic performance of complete lower limb venous ultrasound in patients with clinically suspected acute pulmonary embolism. *Thromb. Haemost.* 2004; 91 (1): 187–195.
196. Righini M., Le G.G., Aujesky D. et al. Complete venous ultrasound in outpatients with suspected pulmonary embolism. *Thromb. Haemost.* 2009; 7 (3): 406–412.
197. Kline J.A., Webb W.B., Jones A.E., Hernandez-Nino J. Impact of a rapid rule-out protocol for pulmonary embolism on the rate of screening, missed cases, and pulmonary vascular imaging in an urban US emergency department. *Ann. Emerg. Med.* 2004; 44 (5): 490–502.
198. Roy P.M., Meyer G., Vielle B. et al. Appropriateness of diagnostic management and outcomes of suspected pulmonary embolism. *Ann. Intern. Med.* 2006; 144 (3): 157–164.
199. Ferrari E., Benhamou M., Berthier F., Baudouy M. Mobile thrombi of the right heart in pulmonary embolism: delayed disappearance after thrombolytic treatment. *Chest.* 2005; 127 (3): 1051–1053.
200. Pierre-Justin G., Pierard L.A. Management of mobile right heart thrombi: a prospective series. *Int. J. Cardiol.* 2005; 99 (3): 381–388.
201. Vieillard-Baron A., Qanadli S.D., Antakly Y. et al. Transesophageal echocardiography for the diagnosis of pulmonary embolism with acute cor pulmonale: a comparison with radiological procedures. *Intensive Care Med.* 1998; 24 (5): 429–433.
202. Righini M., Aujesky D., Roy P.M. et al. Clinical usefulness of D-dimer depending on clinical probability and cutoff value in outpatients with suspected pulmonary embolism. *Arch. Intern. Med.* 2004; 164 (22): 2483–2487.
203. Perrier A., Miron M.J., Desmarais S. et al. Using clinical evaluation and lung scan to rule out suspected pulmonary embolism: Is it a valid option in patients with normal results of lower-limb venous compression ultrasonography? *Arch. Intern. Med.* 2000; 160 (4): 512–516.
204. Stein P.D., Sostman H.D., Dalen J.E. et al. Controversies in diagnosis of pulmonary embolism. *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* 2011; 17 (2): 140–149.
205. den Exter P.L., Van Es J., Klok F.A. et al. Risk profile and clinical outcome of symptomatic subsegmental acute pulmonary embolism. *Blood.* 2013; 122 (7): 1144–1149.
206. Wiener R.S., Schwartz L.M., Woloshin S. When a test is too good: how CT pulmonary angiograms find pulmonary emboli that do not need to be found. *Br. Med. J.* 2013; 347: f3368.

207. Tsai J., Grosse S.D., Grant A.M. et al. Trends in in-hospital deaths among hospitalizations with pulmonary embolism. *Arch. Intern. Med.* 2012; 172 (12): 960–961.
208. Wiener R.S., Schwartz L.M., Woloshin S. Time trends in pulmonary embolism in the United States: evidence of overdiagnosis. *Arch. Intern. Med.* 2011; 171 (9): 831–837.
209. Ayaram D., Bellolio M.F., Murad M.H. et al. Triple rule-out computed tomographic angiography for chest pain: a diagnostic systematic review and meta-analysis. *Acad. Emerg. Med.* 2013; 20 (9): 861–871.
210. Jiménez D., Aujesky D., Díaz G. et al. Prognostic significance of deep vein thrombosis in patients presenting with acute symptomatic pulmonary embolism. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 181 (9): 983–991.
211. Chan C.M., Woods C., Shorr A.F. The validation and reproducibility of the pulmonary embolism severity index. *Thromb. Haemost.* 2010; 8 (7): 1509–1514.
212. Donzé J., Le Gal G., Fine M.J. et al. Prospective validation of the Pulmonary Embolism Severity Index. A clinical prognostic model for pulmonary embolism. *Thromb. Haemost.* 2008; 100 (5): 943–948.
213. Vanni S., Nazerian P., Pepe G. et al. Comparison of two prognostic models for acute pulmonary embolism: clinical vs right ventricular dysfunction-guided approach. *Thromb. Haemost.* 2011; 9 (10): 1916–1923.
214. Aujesky D., Obrosky D.S., Stone R.A. et al. Derivation and validation of a prognostic model for pulmonary embolism. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 172 (8): 1041–1046.
215. Jiménez D., Yusen R.D., Otero R. et al. Prognostic models for selecting patients with acute pulmonary embolism for initial outpatient therapy. *Chest.* 2007; 132 (1): 24–30.
216. Wicki J., Perrier A., Perneger T.V. et al. Predicting adverse outcome in patients with acute pulmonary embolism: a risk score. *Thromb. Haemost.* 2000; 84 (4): 548–552.
217. Aujesky D., Roy P.M., Verschuren F. et al. Outpatient versus inpatient treatment for patients with acute pulmonary embolism: an international, open-label, randomised, non-inferiority trial. *Lancet.* 2011; 378 (9785): 41–48.
218. Jiménez D., Aujesky D., Moores L. et al. Simplification of the pulmonary embolism severity index for prognostication in patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Arch. Intern. Med.* 2010; 170 (15): 1383–1389.
219. Righini M., Roy P.M., Meyer G. et al. The Simplified Pulmonary Embolism Severity Index (PESI): validation of a clinical prognostic model for pulmonary embolism. *Thromb. Haemost.* 2011; 9 (10): 2115–2117.
220. Sam A., Sánchez D., Gómez V. et al. The shock index and the simplified PESI for identification of low-risk patients with acute pulmonary embolism. *Eur. Respir. J.* 2011; 37 (4): 762–766.
221. Lankeit M., Gomez V., Wagner C. et al. A strategy combining imaging and laboratory biomarkers in comparison with a simplified clinical score for risk stratification of patients with acute pulmonary embolism. *Chest.* 2012; 141 (4): 916–922.
222. Spirk D., Aujesky D., Husmann M. et al. Cardiac troponin testing and the simplified Pulmonary Embolism Severity Index. The SWISS Venous Thromboembolism Registry (SWIVTER). *Thromb. Haemost.* 2011; 106 (5): 978–984.
223. Kreit J.W. The impact of right ventricular dysfunction on the prognosis and therapy of normotensive patients with pulmonary embolism. *Chest.* 2004; 125 (4): 1539–1545.
224. Kucher N., Rossi E., De Rosa M., Goldhaber S.Z. Prognostic role of echocardiography among patients with acute pulmonary embolism and a systolic arterial pressure of 90 mm Hg or higher. *Arch. Intern. Med.* 2005; 165 (15): 1777–1781.
225. ten Wolde M., Söhne M., Quak E. et al. Prognostic value of echocardiographically assessed right ventricular dysfunction in patients with pulmonary embolism. *Arch. Intern. Med.* 2004; 164 (15): 1685–1689.
226. Coutance G., Cauderlier E., Ehtisham J. et al. The prognostic value of markers of right ventricular dysfunction in pulmonary embolism: a meta-analysis. *Crit. Care.* 2011; 15 (2): R103.
227. Sanchez O., Trinquart L., Colombet I. et al. Prognostic value of right ventricular dysfunction in patients with haemodynamically stable pulmonary embolism: a systematic review. *Eur. Heart J.* 2008; 29 (12): 1569–1577.
228. Becattini C., Agnelli G., Vedovati M.C. et al. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism: diagnosis and risk stratification in a single test. *Eur. Heart J.* 2011; 32 (13): 1657–1663.
229. Trujillo-Santos J., den Exter P.L., Gómez V. et al. Computed tomography-assessed right ventricular dysfunction and risk stratification of patients with acute nonmassive pulmonary embolism: systematic review and meta-analysis. *Thromb. Haemost.* 2013; 11 (10): 1823–1832.
230. Becattini C., Agnelli G., Germini F., Vedovati M.C. Computed tomography to assess risk of death in acute pulmonary embolism: a meta-analysis. *Eur. Respir. J.* 2014; 43 (6): 1678–1690.
231. Henzler T., Roeger S., Meyer M. et al. Pulmonary embolism: CT signs and cardiac biomarkers for predicting right ventricular dysfunction. *Eur. Respir. J.* 2012; 39 (4): 919–926.
232. Klok F.A., Mos I.C., Huisman M.V. Brain-type natriuretic peptide levels in the prediction of adverse outcome in patients with pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 178 (4): 425–430.
233. Kucher N., Goldhaber S.Z. Cardiac biomarkers for risk stratification of patients with acute pulmonary embolism. *Circulation.* 2003; 108 (18): 2191–2194.
234. Lankeit M., Jimenez D., Kostrubiec M. et al. Validation of N-terminal pro-brain natriuretic peptide cut-off values for risk stratification of pulmonary embolism. *Eur. Respir. J.* 2014; 43 (6): 1669–1677.
235. Vuilleumier N., Le Gal G., Verschuren F. et al. Cardiac biomarkers for risk stratification in non-massive pulmonary embolism: a multicenter prospective study. *Thromb. Haemost.* 2009; 7 (3): 391–398.
236. Kostrubiec M., Pruszczyk P., Bochowicz A. et al. Biomarker-based risk assessment model in acute pulmonary embolism. *Eur. Heart J.* 2005; 26 (20): 2166–2172.
237. Agterof M.J., Schutgens R.E., Snijder R.J. et al. Out of hospital treatment of acute pulmonary embolism in patients with a low NT-proBNP level. *Thromb. Haemost.* 2010; 8 (6): 1235–1241.
238. Coma-Canella I., Gamallo C., Martinez Onsurbe P., Lopez-Sendon J. Acute right ventricular infarction secondary to massive pulmonary embolism. *Eur. Heart J.* 1988; 9 (5): 534–540.
239. Becattini C., Vedovati M.C., Agnelli G. Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism: a meta-analysis. *Circulation.* 2007; 116 (4): 427–433.
240. Jiménez D., Uresandi F., Otero R. et al. Troponin-based risk stratification of patients with acute nonmassive pulmonary embolism: systematic review and metaanalysis. *Chest.* 2009; 136 (4): 974–982.
241. Lankeit M., Friesen D., Aschoff J. et al. Highly sensitive troponin T assay in normotensive patients with acute pulmonary embolism. *Eur. Heart J.* 2010; 31 (15): 1836–1844.
242. Boscheri A., Wunderlich C., Langer M. et al. Correlation of heart-type fatty acid-binding protein with mortality and

- echocardiographic data in patients with pulmonary embolism at intermediate risk. *Am. Heart J.* 2010; 160 (2): 294–300.
243. Puls M., Dellas C., Lankeit M. et al. Heart-type fatty acid-binding protein permits early risk stratification of pulmonary embolism. *Eur. Heart J.* 2007; 28 (2): 224–229.
 244. Dellas C., Puls M., Lankeit M. et al. Elevated heart-type fatty acid-binding protein levels on admission predict an adverse outcome in normotensive patients with acute pulmonary embolism. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010; 55 (19): 2150–2157.
 245. Lankeit M., Friesen D., Schafer K. et al. A simple score for rapid risk assessment of non-high-risk pulmonary embolism. *Clin. Res. Cardiol.* 2013; 102 (1): 73–80.
 246. Dellas C., Tschepe M., Seeber V. et al. A novel H-FABP assay and a fast prognostic score for risk assessment of normotensive pulmonary embolism. *Thromb. Haemost.* 2014; 111 (5).
 247. Kostrubiec M., Labyk A., Pedowska-Włoszek J. et al. Assessment of renal dysfunction improves troponin-based short-term prognosis in patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Thromb. Haemost.* 2010; 8 (4): 651–658.
 248. Kostrubiec M., Labyk A., Pedowska-Włoszek J. et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin, cystatin C and eGFR indicate acute kidney injury and predict prognosis of patients with acute pulmonary embolism. *Heart.* 2012; 98 (16): 1221–1228.
 249. Becattini C., Lignani A., Masotti L. et al. D-dimer for risk stratification in patients with acute pulmonary embolism. *Thromb. Thrombolysis.* 2012; 33 (1): 48–57.
 250. Lobo J.L., Zorrilla V., Aizpuru F. et al. D-dimer levels and 15-day outcome in acute pulmonary embolism. Findings from the RIETE Registry. *Thromb. Haemost.* 2009; 7 (11): 1795–1801.
 251. Aujesky D., Roy P.M., Guy M. et al. Prognostic value of D-dimer in patients with pulmonary embolism. *Thromb. Haemost.* 2006; 96 (4): 478–482.
 252. Konstantinides S., Geibel A., Heusel G. et al. Heparin plus alteplase compared with heparin alone in patients with submassive pulmonary embolism. *N. Engl. J. Med.* 2002; 347 (15): 1143–1150.
 253. Meyer G., Vicaut E., Danays T. et al. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N. Engl. J. Med.* 2014; 370 (15): 1402–1411.
 254. Jiménez D., Aujesky D., Moores LG. et al. Combinations of prognostic tools for identification of high-risk normotensive patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Thorax.* 2011; 66 (1): 75–81.
 255. Agterof M.J., Schutgens R.E., Moumli N. et al. A prognostic model for short term adverse events in normotensive patients with pulmonary embolism. *Am. J. Hematol.* 2011; 86 (8): 646–649.
 256. Becattini C., Casazza F., Forcione C. et al. Acute pulmonary embolism: external validation of an integrated risk stratification model. *Chest.* 2013; 144 (5): 1539–1545.
 257. Sanchez O., Trinquart L., Caille V. et al. Prognostic factors for pulmonary embolism: the prep study, a prospective multicenter cohort study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 181 (2): 168–173.
 258. Jiménez D., Kopecka D., Tapson V. et al. Derivation and validation of multimarker prognostication for normotensive patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2014; 189 (6): 718–726.
 259. Bova C., Sanchez O., Prandoni P. et al. Identification of intermediate-risk patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Eur. Respir. J.* 2014.
 260. Binder L., Pieske B., Olschewski M. et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide or troponin testing followed by echocardiography for risk stratification of acute pulmonary embolism. *Circulation.* 2005; 112 (11): 1573–1579.
 261. The PEITHO Steering Committee. Single-bolus tenecteplase plus heparin compared with heparin alone for normotensive patients with acute pulmonary embolism who have evidence of right ventricular dysfunction and myocardial injury: rationale and design of the Pulmonary Embolism Thrombolysis (PEITHO) trial. *Am. Heart J.* 2012; 163 (1): 33–38.
 262. Sanchez O., Trinquart L., Planquette B. et al. Echocardiography and pulmonary embolism severity index have independent prognostic roles in pulmonary embolism. *Eur. Respir. J.* 2013; 42 (3): 681–688.

Поступила 09.11.15

УДК616.131-005.6/7(072)

Received November 19, 2015

UDC616.131-005.6/7(072)

Список сокращений

HR — отношение рисков неблагоприятного исхода
 V/Q-сцинтиграфия — вентилиционно-перфузионная сцинтиграфия
 АВК — антагонист витамина К
 АКТ — антикоагулянтная терапия
 ВТЭ — венозная тромбоэмболия
 ЕОК — Европейское общество кардиологов
 КУЗИ — компрессионное ультразвуковое исследование
 ЛА — легочная артерия
 ЛГ — легочная гипертензия
 ЛЖ — левый желудочек
 ЛСС — легочное сосудистое сопротивление
 МДКТ — мультidetекторная компьютерная томография
 МНО — международное нормализованное отношение
 МРА — магнитно-резонансная ангиография
 НМГ — низкомолекулярный гепарин
 НФГ — нефракционированный гепарин
 ОКС — острый коронарный синдром
 ПЖ — правый желудочек
 ПСГ — перфузионная сцинтиграфия
 САД — систолическое артериальное давление
 ТГВ — тромбоз глубоких вен
 ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии
 УЗИ — ультразвуковое исследование
 ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких
 ХТЭЛГ — хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия
 ЧСС — частота сердечных сокращений
 ЭхоКГ — эхокардиография

Динамика изменений кровообращения в легких при развитии хронической дыхательной недостаточности у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и идиопатическим фиброзирующим альвеолитом

В.П.Золотницкая¹, О.Н.Титова¹, Н.А.Кузубова², В.А.Волчков¹

1 – НИИ пульмонологии ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова» Минздрава России: 197022, Санкт-Петербург, ул. Рентгена, 12;

2 – Городской пульмонологический центр СПб ГБУЗ «Введенская городская клиническая больница»: 191180, Санкт-Петербург, Лазаретный пер., 4

Резюме

Выраженный вентиляционно-перфузионный дисбаланс, приводящий к хронической дыхательной недостаточности (ХДН), имеет разную природу при обструктивном и рестриктивном типах дыхательной недостаточности (ДН). Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и идиопатический фиброзирующий альвеолит (ИФА) являются типичными представителями этих видов респираторной патологии. Целью исследования явилось определение особенностей нарушения кровообращения в легких у больных обструктивными (ХОБЛ) и интерстициальными (ИФА) заболеваниями легких и выявление некоторых закономерностей изменений кровотока при различных патофизиологических механизмах формирования ДН. *Материалы и методы.* Проведен анализ результатов лучевых методов исследования: мультиспиральной компьютерной томографии (КТ) и мультиспиральной компьютерной ангиографии, однофотонной эмиссионной КТ у пациентов ($n = 150$) с эмфизематозным типом ХОБЛ III–IV стадии в сочетании с ХДН или правожелудочковой недостаточностью и пациентов ($n = 45$) с ИФА в стадии формирования «сотового» легкого. *Результаты.* При ХДН у больных как с обструктивной, так и с интерстициальной патологией развиваются значительные нарушения кровообращения в легких, чему способствует ремоделирование в зоне паренхимы, а также сопутствующая сосудистая патология (тромбоэмболия легочной артерии, тромбоз *in situ*), онкологические и персистирующие инфекционные воспалительные процессы. Своевременная диагностика изменений, протекающих в легочной паренхиме и сосудах, позволяет своевременно назначить адекватную этиологическую терапию и существенно повлиять на прогрессирование и прогноз заболевания. *Заключение.* В результате лечебных мероприятий у больных ХОБЛ легкой и средней степени тяжести достоверно чаще, чем у пациентов с ИФА, восстанавливается редуцированный кровоток в местах ишемии легочной ткани, где еще не развились необратимые изменения, особенно при присоединении сосудистой патологии. При наличии необратимых морфологических изменений в паренхиме легких, приводящих к развитию ХДН, у больных как при обструктивном, так и рестриктивном типах респираторной патологии лечебные мероприятия практически не влияют на состояние микроциркуляции в малом круге кровообращения.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, идиопатический фиброзирующий альвеолит, легочная гипертензия, дыхательная недостаточность, однофотонная эмиссионная компьютерная томография, мультиспиральная компьютерная томография, перфузия.

DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-5-553-560

Changes in pulmonary circulation of patients with chronic obstructive pulmonary disease and idiopathic pulmonary fibrosis complicated by chronic respiratory failure

V.P.Zolotnitskaya¹, O.N.Titova¹, N.A.Kuzubova², V.A.Volchikov¹

1 – Research Pulmonology Institute, Academician I.P.Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: 12, Rentgena str., Saint-Petersburg, 191180, Russia;

2 – City Pulmonologic Center «Vvedenskaya City Clinical Hospital»: 4, Lazaretnyy lane, Saint-Petersburg, 191180, Russia

Summary

The aim of this study was to describe particularities of pulmonary circulation in patients with obstructive (chronic obstructive pulmonary disease (COPD)) or restrictive (idiopathic pulmonary fibrosis (IPF)) diseases and to study tendencies of pulmonary blood flow disorders in different pathological mechanisms of chronic respiratory failure (CRF). *Methods.* Results of image examination (multislice computed tomography, computed angiography, single-photon emission computed tomography) were analyzed in 150 patients with severe stage 3–4 COPD (phenotype of emphysema) complicated by CRF or right heart failure and in 45 patients with IPF and lung «honeycombing». *Results.* Significant pulmonary circulation disorders were seen in patients with both obstructive and interstitial diseases complicated by CRF. These changes were caused by parenchyma remodeling, concomitant vascular lesions (pulmonary embolism, thrombosis *in situ*), cancer and persistent infectious inflammation. *Conclusions.* Timely detection of changes in pulmonary parenchyma and vessels allows adequate treatment, slowing progression of the disease and improving outcomes. In patients with mild to moderate COPD, therapeutic interventions could improve the reduced blood flow in ischemic areas of the lungs significantly more often than in IPF patients. Early treatment could prevent irreversible change in ischemic lung parenchyma which usually results in CRF development. Virtually, treatment has no effect on pulmonary circulation both in patients with obstructive and restrictive diseases with irreversible changes in pulmonary vessels.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, idiopathic pulmonary fibrosis, pulmonary hypertension, respiratory failure, single-photon emission computed tomography, multislice computed tomography, perfusion.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и идиопатический фиброзирующий альвеолит (ИФА) или идиопатический легочный фиброз — наиболее тяжелые и часто встречающиеся заболевания с различным характером патофизиологических изменений в легких, при которых наиболее часто возникает хроническая дыхательная недостаточность (ХДН) и вторичная легочная гипертензия (ЛГ). Главным признаком ХДН является развитие гипоксемии, при этом основным механизмом, приводящим к развитию этого состояния, является вентиляционно-перфузионный дисбаланс, который имеет разную природу при обструктивном и рестриктивном типах дыхательной недостаточности (ДН) [1–3].

Причиной развития ЛГ и легочного сердца являются несколько факторов, оказывающих активное или пассивное влияние на легочную гемодинамику. Развитие хронической ЛГ у больных ХОБЛ практически всегда связано с развитием структурных изменений сосудистого русла — ремоделированием легочных сосудов, которое встречается не только при тяжелой, но и на ранней стадии ХОБЛ. Кроме того, сокращается площадь капиллярного русла, сопровождающаяся деструкцией паренхимы. В большинстве случаев у больных ХОБЛ выявляется легкая и умеренная ЛГ, однако встречается и тяжелая, сопровождающаяся значительным снижением диффузионной способности легких, тяжелой гипоксемией без гиперкапнии и $\text{ОФВ}_1 \approx 50\%$ долж.

ЛГ также является довольно частым осложнением ИФА и на поздних стадиях заболевания может быть диагностирована у 85 % больных. Структурные изменения сосудов у больных ИФА и ХОБЛ в определенной степени схожи, однако при ИФА изменения интимы могут приводить к бесклеточному фиброзу и полной облитерации просвета сосуда. Деструкция легочной паренхимы, сокращение площади капиллярного русла и фиброз сосудов — важнейшие причины развития ЛГ при ИФА [1, 4–6].

Долгое время состояние легочного кровообращения у пациентов с заболеваниями легких выглядело как белое пятно. Определение механизмов сосудистой патологии легких при развитии и прогрессировании ХДН сдерживалось трудностями в изучении структуры и функции легочного кровообращения и правого желудочка, поскольку ранее для этого существовали только инвазивные методы. Кроме того, даже при лечении больных с тяжелой ДН практически всегда развиваются осложнения со стороны сосудистой системы легких. Так, довольно часто встречающейся проблемой у лиц с хронической патологией легких с выраженными изменениями в легочной паренхиме и сосудистом русле является тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) и (или) тромбоз *in situ*, которые не всегда диагностируются [4, 7, 8].

При внедрении в практику современной пульмонологии перфузионной скintiграфии / однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) существенно улучшилось состояние диагностики нарушений кровообращения в легких у больных ХОБЛ и ИФА. Метод является высокоинформативным диаг-

ностическим и функциональным тестом, позволяющим с высокой чувствительностью (96–97 %) обнаружить ранние проявления респираторного заболевания и оценить состояние капиллярного кровообращения в любом участке легочной ткани. Сцинтиграфическая картина зависит от степени обратимости нарушений кровотока и может частично восстанавливаться на фоне адекватной терапии в менее измененных участках легочной паренхимы [7, 9, 10].

Целью исследования явилось определение особенностей нарушения кровообращения в легких у больных обструктивными (ХОБЛ) и интерстициальными (ИФА) заболеваниями легких и выявление закономерностей изменений кровотока при различных патофизиологических механизмах формирования ДН.

Материалы и методы

Проанализированы результаты комплексного клинко-рентгенорадиологического обследования пациентов ($n = 150$) ХОБЛ III–IV стадии с ХДН или правожелудочковой недостаточностью согласно классификации GOLD (2011). На момент обследования все пациенты находились в стадии обострения. Среди обследованных преобладали мужчины (90,6 %), средний возраст составил $56,7 \pm 4,8$ года. Среди пациентов с ИФА ($n = 45$) в стадии формирования «сотового» легкого — 64,4 % — женщины и 36,6 % — мужчины, средний возраст — $57,7 \pm 12,4$ года. Критерием отбора служило наличие ДН и ЛГ. Группа сравнения была представлена больными ($n = 50$) ХОБЛ I–II стадии и ИФА ($n = 20$) в стадии интерстициального отека и десквамации альвеолярных клеток в межальвеолярные перегородки и просвет альвеол.

Для выявления нарушений кровообращения в легких больным выполнялись ОФЭКТ и по показаниям — мультиспиральная компьютерная ангиография (МСКТА). Для определения процессов, протекающих в паренхиме легких, были применены методики КТ высокого разрешения (КТВР) и функциональной КТ.

ОФЭКТ выполнялась на двухдетекторной гамма-камере *Philips Forte 2005* (*Philips*, США) по стандартной методике выполнения радионуклидных исследований легких. Обработка исследования проводилась с использованием высокочастотного фильтра *Furye* трансформации по методу *Henning*. Эффективная эквивалентная доза облучения составила 1,2–1,8 мЗв.

КТ-исследования проводились на мультиспиральных рентгеновских компьютерных томографах *Asteion* (*Toshiba*, Япония) и *BrightSpeed* (*GE Healthcare*, США). Пациенты были обследованы по стандартной методике с применением КТВР и МСКТА. Эффективная эквивалентная доза облучения составила 3,4 мЗв при выполнении МСКТ и 5,9 мЗв — при выполнении МСКТА.

Результаты и обсуждение

У пациентов с ХОБЛ и наличием тяжелой эмфиземы определялись значительные локальные нарушения микроциркуляции разных формы и размеров (рис. 1).

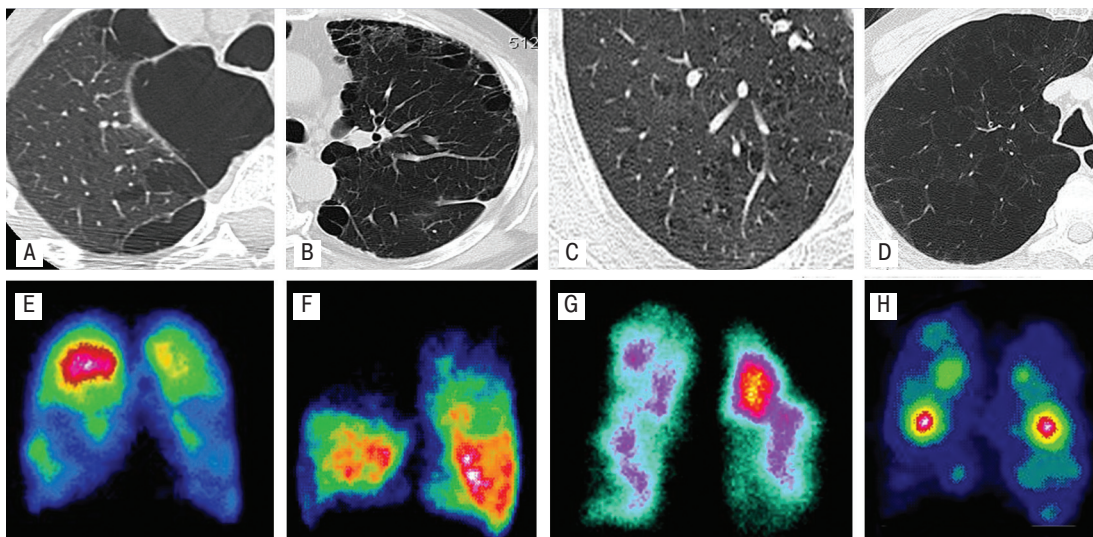
Довольно часто у этих больных изменения скintiграфической картины были вызваны наличием участков локального пневмофиброза — 47 %, бронхоэктазов — 24 %, ТЭЛА — 27 % случаев. Воспалительные изменения в мелких и мельчайших бронхах, проявляющие себя КТ-признаком «дерево в почках», определялись у 15 % больных, пневмонии различной протяженности — у 12,5 %, центральные и периферические новообразования — у 4,9 и 8,1 % пациентов соответственно. У 2,1 % больных абсцессы легких становились причиной обострения тяжелого течения ХОБЛ и ухудшения общего состояния, а также изменения скintiграфической картины.

По результатам КТ у 87 (58 %) пациентов эмфизематозной перестройке подверглось > 75 % легочной ткани в общем объеме легких, у 24 больных протяженность эмфизематозно измененной ткани составляла от 51 до 75 %, буллезные изменения определялись у 120 (80 %) обследованных (см. рис. 1).

У всех пациентов с диффузной гомогенной эмфиземой (46 %) определялись значительные диффузные нарушения перфузии, дефекты кровотока определялись во всех отделах легких, преимущественно субсегментарного и сегментарного уровня. Одним из радиологических признаков панлобулярной эмфиземы с преимущественным расположением в верхних отделах легких (32 %) являлось наличие округлой, неправильной формы дефектов перфузии с тенденцией к слиянию и формированию полностью лишенных кровотока участков легких, захватывающих всю долю или 2 сегмента, при этом также были выявлены локальные нарушения кровотока субсегментарного уровня, располагающиеся в средней и нижней долях (см. рис. 1F). Аналогичные локальные нарушения кровотока с преимущественным расположением в нижних отделах легких определялись в 24 % случаев, при этом более мелкие дефекты

кровотока были выявлены в верхней и средней долях (см. рис. 1E). Участки с компенсаторным усилением кровотока встречались с одинаковой частотой, различия были недостоверными ($p < 0,05$). Размер легких увеличивался до 30 % вследствие увеличения воздушного пространства легких за счет деструкции межалвеолярных перегородок (рис. 2A). В нашем исследовании дефицит перфузии, составляющий > 75 %, являлся критическим, давление в легочной артерии превышало 60 мм рт. ст., и пациенты на протяжении 1 года погибали от тяжелой ДН (см. рис. 1H). Аналогичные данные были получены В.С.Савельевым и соавт. [11, 12] при определении объема выключенного артериального русла легких у больных с ТЭЛА, ими был выделен смертельный уровень дефицита перфузии > 75%. У пациентов ($n = 3$) с IV стадией заболевания, выраженными изменениями кровотока, дефицитом перфузии от 60 до 75 %, значительной перестройкой легочной ткани и расширенными бронхиальными артериями по данным КТ, высоким давлением в легочной артерии (до 60 мм рт. ст.) был отмечен эффект артериовенозного шунтирования крови в легких, который составил 10–15 %. После выполнения лечебных мероприятий у больных со значительно выраженными морфологическими изменениями паренхимы легких кровообращение существенно не изменялось. При обострении заболевания, связанного с наличием ТЭЛА, впоследствии в местах редуцированного кровотока формировались буллы (32 %), фиброзные изменения (40 %) и только в 28 % случаев кровообращение было полностью восстановлено (см. рис. 2).

У больных средней степени тяжести течения заболевания были выявлены как диффузные, так и локальные изменения кровообращения в легких, захватывающие субсегменты легких, при этом их локализация могла быть различной. Локальные нару-



Основные виды эмфизематозной перестройки легочной ткани и нарушений кровообращения у больных ХОБЛ: А — КТ-картина буллезной эмфиземы; В — КТ-картина парасептальной эмфиземы; С — КТ-картина центриацинарной эмфиземы; D — КТ-картина панлобулярной эмфиземы; E — скintiграфическая картина нижнедолевого типа нарушений перфузии; F — скintiграфическая картина верхнедолевого типа нарушений перфузии; G — скintiграфическая картина диффузного распределения перфузии; H — скintiграмма больного А. 66 лет: диффузное распределение дефектов перфузии, дефицит перфузии — 75 %

Figure 1. Main types of pulmonary emphysema and pulmonary circulation disorders in patients with COPD. CT features of bullae (A), paraseptal (B), centrilobular (C) and panlobular (D) emphysema. Scintigraphic features of pulmonary perfusion disorders in lower lobe (E), upper lobe (F), diffuse perfusion (G). A scintigraphic scan of the patient A., 66 years of age shows diffuse perfusion defects (perfusion deficit is of 75%)

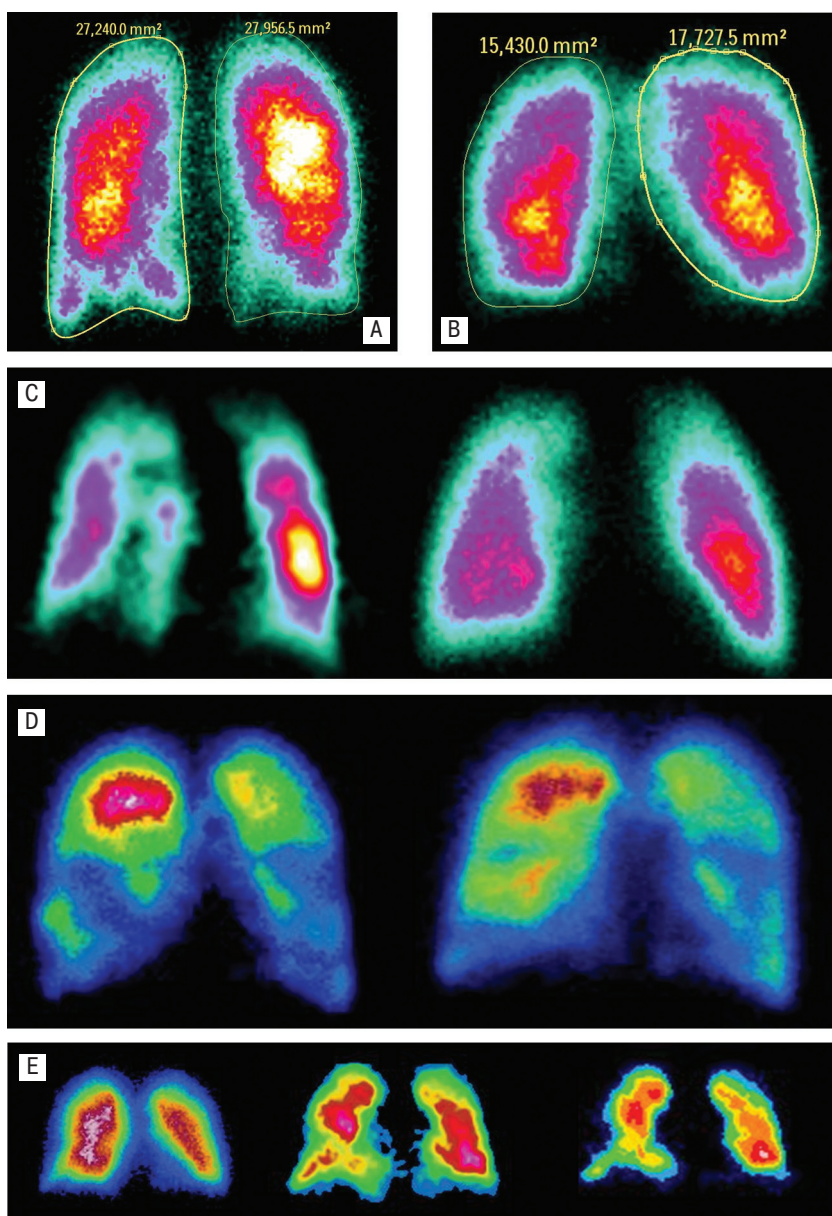


Рис. 2. Изменения скintiграфической картины на фоне проводимой терапии у больных с разной степенью тяжести течения ХОБЛ: А, В – измерение площади легких у пациентов с ХОБЛ III и II стадии; С – скintiграфическая картина пациента 56 лет с ХОБЛ II стадии в сочетании с ТЭЛА мелких ветвей (исследование в динамике); D – скintiграфическая картина пациента А. 63 лет с ХОБЛ III стадии в сочетании с ТЭЛА мелких ветвей (исследование в динамике); E – скintiграфическая картина пациента Т. 67 лет с ХОБЛ III стадии в сочетании с ТЭЛА (исследование в динамике)
Figure 2. Scintigraphic change under the treatment in patients with COPD of different severity: A, B, change in the lung are in patients with 2 or 3 stage COPD; C, a scintigraphic scan of a 56-year-old patient with stage 2 COPD and peripheral pulmonary embolism (serial investigation); D, a scintigraphic scan of patient A., 63 years of age, with stage 3 COPD and peripheral pulmonary embolism (serial investigation); E, a scintigraphic scan of patient T., 67 years of age, with stage 3 COPD and pulmonary embolism (serial investigation)

шения перфузии, располагающиеся во всех отделах легких, были выявлены в 28 % случаев; в проекции верхних долей – у 46 % пациентов, с нижнедолевой локализацией – у 26 %. Размер легких увеличивался на 10 % (см. рис. 2В). При обострении заболевания, связанного с наличием ТЭЛА, или изменений воспалительного характера после лечебных мероприятий кровообращение восстанавливалось в 70 % случаев, в 30 % формировались зоны ателектаза и фиброзных изменений (см. рис. 2С).

Необходимо отметить, что по данным радиологического исследования при выполнении функциональной перфузионной скintiграфии у всех больных ХОБЛ уже на ранней стадии заболевания определялись диффузные нарушения кровотока с общим его снижением и появлением мелких дефектов перфузии в плащевом отделе верхних долей легких [13]. Размер легких не изменился. Нарушений функции дыхания не выявлено (или основные ее показатели были на нижней границе нормы). При КТВР-исследовании с применением функциональ-

ной методики обнаружены тонкие морфологические изменения воздухонаполнения легочной ткани (94 %), а также повышение воздушности легочной ткани (50 %), утолщение стенок сегментарных и субсегментарных бронхов (81 %), центриацинарная эмфизема (52 %). Полученные данные подтверждены результатами других исследований [7, 13], в которых указывается на раннее развитие нарушений перфузии легочной ткани при ХОБЛ. Выявленные нарушения вряд ли можно объяснить только влиянием гипоксии, поскольку нельзя исключить воздействие на кровоток текущего в сосудистой стенке воспаления. При выполнении лечебных мероприятий у большинства пациентов с легкой степенью ХОБЛ (78 %) отмечен положительный результат, проявляющийся увеличением кровообращения в зонах редуцированного кровотока.

К сожалению, серьезные трудности в ранней диагностике ХОБЛ приводят к запоздалому началу адекватного лечения у большинства больных. В то же время именно эти больные представляют наибольш-

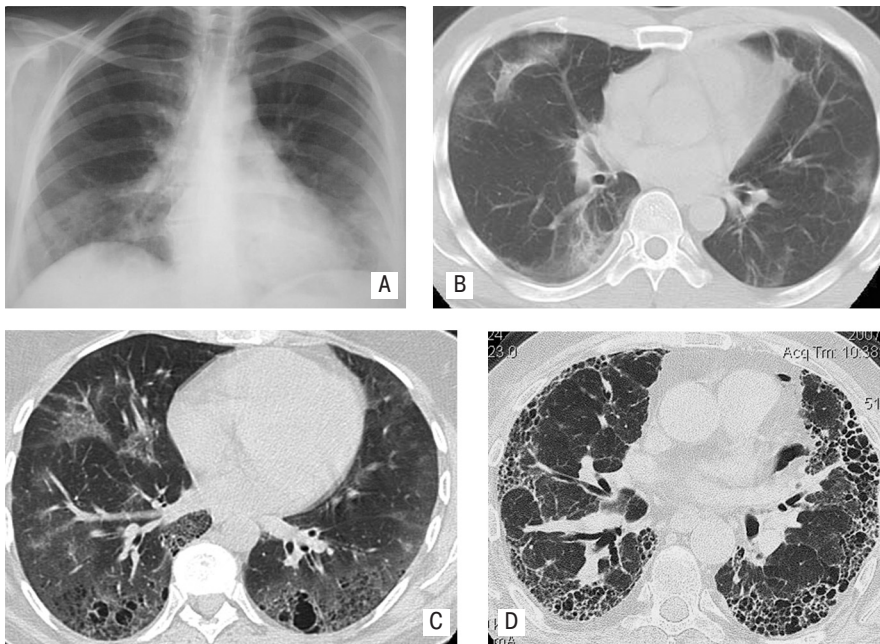


Рис. 3. Этапы перестройки легочной ткани у больных ИФА: А – типичная рентгенограмма легких больного ИФА; В – КТ: фаза интерстициального отека; С – КТ-картина формирования «сотового» легкого: в средней доле правого легкого – фаза интерстициального отека; D – КТ: «сотовое» легкое, ЛГ
Figure 3. Staging of the lung tissue remodeling in IPF patients: A, a typical chest X-ray of IPF patient; B, interstitial edema; C, initial CT features of «honeycombing» and interstitial edema in the right middle lobe; D, CT features of «honeycombing», pulmonary hypertension

ший интерес как с теоретической (изучение этиопатогенетических аспектов болезни), так и с практической точек зрения, потому что лишь при легкой стадии ХОБЛ нарушения перфузии являются обратимыми и способствуют замедлению прогрессирования заболевания.

У больных ИФА изменения в легочной паренхиме складываются из 3 основных компонентов: отека легочного интерстиция, накопления клеточных элементов и развития фиброза. Практически у всех пациентов эти изменения преобладают в базальных отделах обоих легких (преимущественно субплеврально) и характеризуются большим полиморфизмом – в процесс вовлекаются как интерстиций, так и альвеолярные отделы вторичных легочных долек. Сочетание интерстициальных и альвеолярных изменений, распределение их преимущественно в ниж-

них отделах обоих легких с субплевральной локализацией являются патогномоничными для ИФА. При прогрессировании заболевания возможно образование кистовидных просветлений, преимущественно субплеврально и наддиафрагмально, что свидетельствует о формировании «сотового» легкого (рис. 3).

Для начальной стадии заболевания [14] с изменениями на КТ по типу «матового стекла» и инфильтрации междолькового интерстиция с наличием выраженного альвеолярного компонента инфильтрации характерны умеренно выраженные изменения кровотока диффузного характера, расположенные преимущественно в базальных сегментах легких. Локальных нарушений перфузии не определяется. Очень редко выявляются признаки ТЭЛА и только у больных с сопутствующей патологией – варикозной болезнью, заболеванием сердца и т. д.

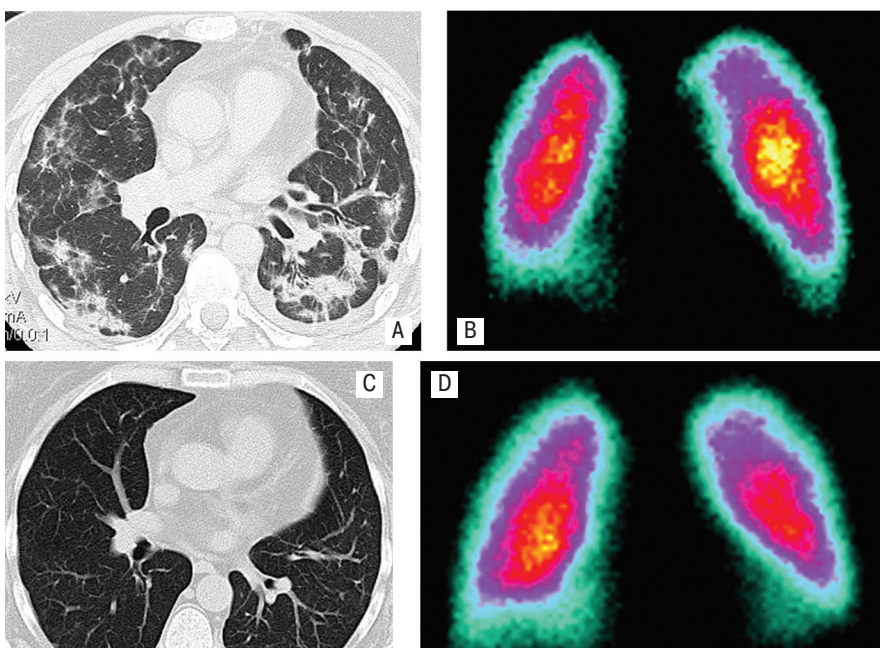


Рис. 4. Благоприятное течение ИФА при наличии выраженного инфильтративного компонента у больной П. 49 лет: А, В – до лечения (КТВР и перфузионная сцинтиграфия), фаза интерстициального отека; С, D – после лечения (КТВР и перфузионная сцинтиграфия), положительная динамика
Figure 4. Favorable course of IPF with a prominent infiltration of the lung tissue in the patient P., 49 years of age: A, B, before treatment; C, D, post-treatment HRCT and perfusion scintigraphy show a positive change

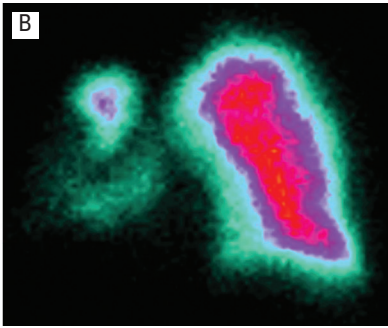
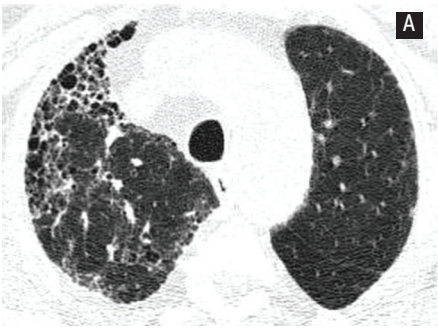


Рис. 5. Наблюдение больной С. 77 лет: преимущественно односторонние изменения при ИФА; на КТВР: А – «сотовое» легкое в субплевральных отделах справа, слева – субплевральное усиление периферического легочного интерстиция; В – на сцинтиграмме – практически полное отсутствие кровотока в правом легком
Figure 5. HRCT scans of the patient С., 77 years of age, with predominant unilateral lesions typical for IPF: А, peripheral «honeycombing» in the right lung and peripheral interstitial thickening in the left lung; В, almost complete block of circulation in the right lung

(см. таблицу). В 30 % случаев у этих больных при назначении адекватной терапии наблюдалась положительная динамика (рис. 4).

Для ИФА в стадии формирования «сотового» легкого, характеризующейся разрушением структуры альвеол и началом формирования мелкокистозных полостей, сцинтиграфическая картина менялась. Появлялись локальные нарушения перфузии разной формы, преимущественно небольших размеров, субсегментарного уровня, располагающихся симметрично в наддиафрагмальных отделах (85 %). При формировании «сотового» легкого, которое предполагает полную потерю структурности легочной ткани, нарушения кровообращения легких были значительные. Локальные нарушения могли захватывать сегменты и доли легких и располагаться во всех отделах. В 15 % случаев выявлено одностороннее поражение легких, причем изменения легочной паренхимы установлены в верхних и средних отделах легкого. При выполнении лечебных мероприятий изменений в легких практически не отмечено (рис. 5А, В).

Таблица
Особенности развития сосудистых расстройств
у больных ХОБЛ и ИФА
Table
Vascular lesions in patients with COPD and IPF

Признак	Пациенты с ХДН		Группа сравнения	
	ХОБЛ	ИФА	ХОБЛ	ИФА
Диффузные нарушения кровотока	+++	++	++	+
Локальные нарушения кровотока	+++	+	+	–
ТЭЛА	++	+	+	+
Нарушение перфузии, характерное для процесса (в т. ч. тромбоз <i>in situ</i> в зоне фиброзных изменений)	+++	++	–	–
ЛГ	++	++	–	–
Геморрагическое пропитывание легочной ткани (последствия легочного кровотечения и кровохарканья)	+	++	–	–

Примечание: +++ – часто встречающийся признак (70–100 % случаев); ++ – признак, встречающийся в 35–70 % случаев; + – признак, встречающийся в 1–35 % случаев.
Notes: +++, a frequent sign (70–100% of cases); ++, moderate frequent sign (35–70% of cases); +, an infrequent sign (1–35% of cases)

Для этой стадии заболевания характерно присоединение сосудистой патологии, что было выявлено в 75 % случаев. Основные отличительные КТ-признаки присоединения сосудистой патологии: мозаичность легочного рисунка; субплевральные участки инфильтрации легочной ткани неоднородной структуры (с утолщением ацинарных стенок – проявления геморрагического пропитывания), соответствующие сегментарному строению легких, без симптома «воздушной бронхографии», не накапливающие контрастное вещество при проведении болюсного контрастирования; дефекты заполнения легочной артерии контрастным веществом при проведении КТ-ангиографии, признаки ЛГ (см. таблицу). По данным ОФЭКТ-исследования выявляемые треугольной формы дефекты перфузии соответствовали либо области инфаркта легкого, либо указывали на наличие тромба в легочной артерии субсегментарного уровня (при отсутствии изменений на КТ), что хорошо визуализировалось при проведении совмещенного ОФЭКТ–КТ-исследования.

Необходимо отметить, что значительное нарушение кровообращения в легких не сопровождалось столь же выраженным повышением давления в системе малого круга кровообращения как при ХОБЛ, так и при ИФА. Несмотря на существенные функциональные изменения со стороны легких, а именно – выраженные обструктивные нарушения, гиперинфляция легких при ХОБЛ и значительные рестриктивные нарушения при ИФА, повышение среднего давления в легочной артерии в обоих случаях носило умеренно выраженный характер. Полученные данные сопоставимы с результатами исследования других авторов [15]. Причина этого до конца не изучена. Возможно, это объясняется тем, что суммарная площадь поперечного сечения легочных сосудов изменена несильно за счет открытия ранее не функционировавших легочных сосудов, что предотвращает значительное повышение давления в системе легочной артерии.

Заключение

При ХДН у больных как с обструктивной, так и с интерстициальной патологией развиваются значительные нарушения кровообращения в легких, чему способствует ремоделирование в зоне паренхимы, а также сопутствующая сосудистая патология (ТЭЛА,

тромбоз *in situ*), онкологические и персистирующие инфекционные воспалительные процессы.

Своевременная диагностика изменений, протекающих в легочной паренхиме и сосудах, позволяет своевременно назначить адекватную этиологическую терапию и существенно повлиять на прогрессирование и прогноз заболевания. У больных ХОБЛ легкой и средней степени тяжести достоверно чаще, чем у больных ИФА, выполнение лечебных мероприятий позволяет восстановить редуцированный кровоток в местах ишемии легочной ткани, где еще не развились необратимые изменения, особенно при присоединении сосудистой патологии.

При наличии необратимых морфологических изменений в паренхиме легких, приводящих к развитию ХДН, у больных как при обструктивном, так и рестриктивном типах респираторной патологии лечебные мероприятия практически не влияют на состояние микроциркуляции в малом круге кровообращения.

Литература

1. Авдеев С.Н. Современные подходы к диагностике и терапии легочной гипертензии у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. *Пульмонология*; 2009; 1: 90–101.
2. Чучалин А.Г., ред. Хроническая обструктивная болезнь легких. М.: *Атмосфера*; 2011.
3. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI / WHO workshop report. Last updated 2011. www.goldcopd.org/
4. Kubo K., Ge R.L., Koizumi T. et al. Pulmonary artery remodeling modifies pulmonary hypertension during exercise in severe emphysema. *Respir. Physiol.* 2000; 120 (1): 71–79.
5. Rizkallah J., Man S.F., Sin D.D. Prevalence of pulmonary embolism in acute exacerbations of COPD: a systematic review and metaanalysis. *Chest.* 2009; 135 (3): 786–793.
6. Zakyntinos E., Daniil Z., Papanikolaou G., Makris D. Pulmonary hypertension in COPD: pathophysiology and therapeutic targets. *Curr. Drug Targets.* 2011; 12 (4): 501–513.
7. Лукина О.В., Амосов В.И., Золотницкая В.П. и др. Лучевая диагностика нарушений кровообращения у больных хронической обструктивной болезнью легких различных фенотипов. *Лучевая диагностика и терапия.* 2013; 4: 88–94.
8. Lee J.-H., Lee Y.K., Kim E.-K. et al. Responses to inhaled long-acting beta-agonist and corticosteroid according to COPD subtype. *Respir. Med.* 2010; 104: 542–549.
9. Амосов В.И. Лучевая диагностика интерстициальных заболеваний легких. Национальное руководство по лучевой диагностике и терапии. М.: *ГЭОТАР-Медиа*; 2014: 301–326.
10. Hasegawa B. SPECT and SPECT – CT. 92nd Scientific Assembly and Annual Meeting Radiologic Society of North America. 2006: 171.
11. Савельев В.С., Яблоков Е.Г. Тромбоэмболия легочной артерии – актуальная проблема экстренной хирургии. Острые и хронические поражения холодом. В кн.: Савельев В.С., Яблоков Е.Г., Кириенко А.И. Тромбоэмболия легочной артерии. М.: *Медицина*; 1982: 68–70.
12. Савельев В.С., Яблоков Е.Г., Кириенко А.И. Массивная эмболия легочных артерий. М.: *Медицина*; 1990.
13. Амосов В.И., Золотницкая В.П. Способ функциональной перфузионной сцинтиграфии для диагностики заболеваний легких. Ученые записки Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова. 2012; 19 (3): 55–58.
14. Илькович М.М., Новикова Л.Н. Идиопатический фиброзирующий альвеолит (ИФА). В кн.: Илькович М.М., Кокосов А.Н., ред. Интерстициальные заболевания легких. Руководство для врачей. СПб: *Нормиздат*; 2005: 127–183.
15. Weizenblum E., Demedts M. Treatment of pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. Mon.* 1998; 7: 180–188.

Поступила 23.06.15

УДК[616.24-036.12-06:616.235-002]-092

References

1. Avdeev S.N. Current approach to diagnosis and therapy of pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Pul'monologiya*; 2009; 1: 90–101 (in Russian).
2. Chuchalin A.G., ed. Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Moscow: *Atmosfera*; 2011 (in Russian).
3. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI / WHO workshop report. Last updated 2011. www.goldcopd.org/
4. Kubo K., Ge R.L., Koizumi T. et al. Pulmonary artery remodeling modifies pulmonary hypertension during exercise in severe emphysema. *Respir. Physiol.* 2000; 120 (1): 71–79.
5. Rizkallah J., Man S.F., Sin D.D. Prevalence of pulmonary embolism in acute exacerbations of COPD: a systematic review and metaanalysis. *Chest.* 2009; 135 (3): 786–793.
6. Zakyntinos E., Daniil Z., Papanikolaou G., Makris D. Pulmonary hypertension in COPD: pathophysiology and therapeutic targets. *Curr. Drug Targets.* 2011; 12 (4): 501–513.
7. Lukina O.V., Amosov V.I., Zolotnitskaya V.P. et al. Image diagnosis of circulation disorders in patients with different phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease. *Luchevaya diagnostika i terapiya.* 2013; 4: 88–94 (in Russian).
8. Lee J.-H., Lee Y.K., Kim E.-K. et al. Responses to inhaled long-acting beta-agonist and corticosteroid according to COPD subtype. *Respir. Med.* 2010; 104: 542–549.
9. Amosov V.I. Imaging of interstitial lung disease. National guidelines on radiology. Moscow: *GEOTAR-Media*; 2014: 301–326 (in Russian).
10. Hasegawa B. SPECT and SPECT – CT. 92nd Scientific Assembly and Annual Meeting Radiologic Society of North America. 2006: 171.
11. Savel'ev V.S., Yablokov E.G. Pulmonary embolism is an actual issue of urgent surgery. Acute and chronic cold injury. In: Savel'ev V.S., Yablokov E.G., Kirienko A.I. Pulmonary embolism. Moscow: *Meditsina*; 1982: 68–70 (in Russian).
12. Savel'ev V.S., Yablokov E.G., Kirienko A.I. Massive pulmonary embolism. Moscow: *Meditsina*; 1990 (in Russian).
13. Amosov V.I., Zolotnitskaya V.P. A method of functional perfusion scintigraphy for diagnosis of lung diseases. Scientific papers of Academician I.P.Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University. 2012; 19 (3): 55–58 (in Russian).
14. Il'kovich M.M., Novikova L.N. Idiopathic pulmonary fibrosis. In: Il'kovich M.M., Kokosov A.N., eds. Interstitial

lungdiseases. Practical handbook. Saint-Petersburg: *Normizdat*; 2005: 127–183 (in Russian).

15. Weizenblum E., Demedts M. Treatment of pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. Mon.* 1998; 7: 180–188.

Received June 23, 2015

UDC [616.24-036.12-06:616.235-002]-092

Информация об авторах

Золотницкая Валентина Петровна – к. б. н., старший научный сотрудник отдела хронической обструктивной патологии легких НИИ пульмонологии ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова» Минздрава России; тел.: (812) 346-25-54, факс: (812) 346-33-46; e-mail: vikt-amosov@yandex.ru

Титова Ольга Николаевна – д. м. н., директор НИИ пульмонологии ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова» Минздрава России; тел.: (812) 499-68-40; факс: (812) 234-90-46; e-mail: titiva-on@mail.ru

Кузубова Наталия Анатольевна – д. м. н., руководитель городского пульмонологического центра СПбГБУЗ «Введенская городская клиническая больница»; тел.: (812) 234-17-69; факс: (812) 234-90-46; e-mail: kusubova@mail.ru

Волчков Владимир Анатольевич – д. м. н., профессор, руководитель отдела интенсивной терапии в пульмонологии НИИ пульмонологии ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова» Минздрава России; тел. (812) 499-68-40; e-mail: volchkova@mail.ru

Authors information

Zolotnitskaya Valentina Petrovna, PhD in Biology, Senior Researcher at Department of Chronic Obstructive Lung Diseases, Research Pulmonology Institute, Academician I.P.Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (812) 346-25-54, факс: (812) 346-33-46; e-mail: vikt-amosov@yandex.ru

Titova Ol'ga Nikolaevna, MD, Director of Research Pulmonology Institute, Academician I.P.Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (812) 499-68-40; факс: (812) 234-90-46; e-mail: titiva-on@mail.ru

Kusubova Nataliya Anatol'evna, MD, Head of City Pulmonologic Center "Vvedenskaya City Clinical Hospital", tel.: (812) 234-17-69; факс: (812) 234-90-46; e-mail: kusubova@mail.ru

Volchkov Vladimir Anatol'evich, MD, Professor, Head of Division of Pulmonary Intensive Care, Research Pulmonology Institute, Academician I.P.Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (812) 499-68-40; e-mail: volchkova@mail.ru

Хроническая обструктивная болезнь легких в сочетании с артериальной гипертонией: оценка системного воспаления и эндотелиальной дисфункции

С.И.Овчаренко, З.Н.Нерсисян, Т.Е.Морозова

ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Минздрава России: 119992, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Резюме

Целью исследования явилось определение маркеров системного воспаления и эндотелиальной дисфункции (ЭД) и их взаимосвязь с различными параметрами, характеризующими состояние сердечно-сосудистой и дыхательной систем у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) в сочетании с артериальной гипертонией (АГ). *Материалы и методы.* В исследование были включены больные ХОБЛ I–IV стадии, страдающие АГ I–III степени ($n = 65$: 50 мужчин и 15 женщин). *Результаты.* Представлены результаты исследования по оценке уровня маркеров системного воспаления и ЭД у больных ХОБЛ в сочетании с АГ. По данным корреляционного анализа установлены статистически значимые взаимосвязи показателей маркеров воспалительного статуса и ЭД между собой и с различными характеристиками, отражающими состояние сердечно-сосудистой и дыхательной систем у больных ХОБЛ + АГ. *Заключение.* У больных ХОБЛ + АГ выявлены высокие уровни маркеров воспаления и ЭД (высокочувствительного С-реактивного белка — hsCRP, растворимой формы молекулы межклеточной адгезии 1-го типа — sICAM-1, эндотелина-1 и sP-селектина). Установлены достоверные взаимосвязи изучаемых маркеров между собой и с различными характеристиками у больных ХОБЛ + АГ. В процессе обследования больных ХОБЛ + АГ следует учитывать, что по мере повышения систолического артериального давления и ухудшения бронхиальной проходимости (снижение показателя объема форсированного выдоха за 1-ю секунду) возрастает степень нарушения маркеров воспалительного статуса и ЭД.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, артериальная гипертония, эндотелиальная дисфункция, системное воспаление, маркеры, С-реактивный белок, молекула межклеточной адгезии 1-го типа, эндотелин-1.

DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-5-561-565

Chronic obstructive pulmonary disease and comorbid hypertension: assessment of systemic inflammation and endothelial dysfunction

S.I.Ovcharenko, Z.N.Nersesyan, T.E.Morozova

State Institution «I.M.Sechenov First Moscow State Medical University», Healthcare Ministry of Russia: 8, build 2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia

Summary

This study was aimed at determination relationships between systemic inflammation and endothelial dysfunction biomarkers and different cardiovascular and respiratory parameters in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and comorbid hypertension. *Methods.* Sixty five patients (50 males, 15 females) with stage 1–4 COPD and hypertension of different severity were involved in the study. *Results.* High levels of inflammation and endothelial dysfunction biomarkers (hsCRP, sICAM-1, endothelin-1, and sP-selectin) were found in patients with COPD and hypertension. Statistically significant relationships were found between inflammatory biomarkers and endothelial dysfunction biomarkers and between biomarkers and different cardiovascular and respiratory parameters in patients with COPD and comorbid hypertension. *Conclusion.* Inflammation and endothelial dysfunction biomarker levels change according to increasing in systemic arterial pressure and worsening of bronchial obstruction. This relationship should be considered while examining patients with COPD and comorbid hypertension.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, hypertension, endothelial dysfunction, systemic inflammation, biomarkers, C-reactive protein, ICAM-1, endothelin-1.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одной из важнейших причин нарушения здоровья и смерти во всем мире. По данным Российского респираторного общества, в России зарегистрировано более 16 млн больных ХОБЛ.

Поскольку ХОБЛ обычно развивается у длительно курящих лиц в среднем и пожилом возрасте, такие пациенты часто страдают другими заболеваниями, связанными с курением или возрастом [1]. К наиболее распространенным и значимым сопутствующим заболеваниям при ХОБЛ относятся сер-

дечно-сосудистая патология (выявляется в 65 % случаев) [2]. По данным эпидемиологических исследований на больших популяциях у пациентов с ХОБЛ отмечается в 2–3 раза больший риск кардиоваскулярной смерти [3].

В клинической картине внутренних болезней артериальная гипертония (АГ) у больных ХОБЛ представляет одно из частых коморбидных состояний. По данным разных авторов, частота АГ при ХОБЛ варьируется в широких пределах, достигая 76,3 %, и составляет в среднем 34,3 % случаев [4–6].

Коморбидность ХОБЛ и АГ представляет собой совокупность сложных многоступенчатых патогенетических процессов, среди которых трудно выделить ведущий фактор. Согласно современным представлениям, основными патогенетическими механизмами, приводящими к становлению и прогрессированию АГ при ХОБЛ, являются системное воспаление и оксидативный стресс, вызывающие дисфункцию и / или повреждение эндотелия [7–9], что служит независимым предиктором неблагоприятного прогноза большинства сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и делает эндотелий идеальной мишенью для терапии.

Накапливается все больше данных о том, что не только локальное воспаление в бронхах, но и персистирующее системное воспаление [10, 11], свойственное больным ХОБЛ, вносит существенный вклад в патогенез атеросклероза и других ССЗ у больных с бронхообструктивной патологией, способствуя развитию и прогрессированию дисфункции эндотелия, чем и определяется интерес к данной проблеме, заставляя продолжать ее изучение.

В исследовании *J.E.Repine et al.* [11] и *B.Henning et al.* [12] в крови у больных ХОБЛ выявлено повышение концентрации циркулирующих CD8⁺-лимфоцитов, интерлейкинов (IL)-6, -8, -1 β , фактора некроза опухоли- α (TNF- α), лейкоцитарных молекул адгезии (sICAM-1), Р-селектина и острофазовых белков, включая С-реактивный белок (СРБ), не только в период обострения, но и в стадии ремиссии. По результатам клинических исследований [13, 14] показано, что повышенное содержание в плазме крови молекул адгезии (ICAM-1, VCAM-1), провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-6, TNF- α), белков острой фазы (СРБ, фибриногена) свидетельствует о более высоком риске и неблагоприятном прогнозе ССЗ. В исследованиях [15–17] показано, что повышение уровня СРБ является неблагоприятным прогностическим фактором развития сердечно-сосудистой патологии и используется как суррогатный маркер эндотелиальной дисфункции (ЭД) при разнообразных патологиях, сопровождающихся системным воспалением низкой градации.

За последние годы накапливается все больше информации о том, что оценка состояния эндотелия может иметь важное клиническое значение для расширения понимания патогенеза многих заболеваний и прогнозирования развития осложнений. Все это свидетельствует о том, что развитие ЭД в настоящее время служит одним из основных составляющих в патогенезе АГ и ХОБЛ.

Таким образом, ЭД и хроническое персистирующее воспаление — взаимосвязанные процессы, играющие ключевую роль в развитии и прогрессировании как ХОБЛ, так и АГ. Данные механизмы постоянно потенцируют друг друга, создавая порочный круг, и способствуют становлению и прогрессированию АГ при ХОБЛ.

С учетом изложенных положений проведено исследование, целью которого явилось определение уровня маркеров воспаления, ЭД и их взаимосвязи

с различными параметрами, характеризующими состояние сердечно-сосудистой и дыхательной систем у больных ХОБЛ в сочетании с АГ.

Материалы и методы

В исследование были включены больные ХОБЛ I–IV стадии стабильного течения, страдающие АГ I, II и III степени ($n = 65$: 50 мужчин и 15 женщин; средний возраст — $65,5 \pm 8,5$ года; индекс курения (ИК) — $44,6 \pm 19,9$ пачко-лет; объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) — $56,6 \pm 18,2$ %). Длительность ХОБЛ от момента постановки диагноза составила $5,5 \pm 4,1$ года, длительность АГ — $11,1 \pm 8,7$ года. При этом становление эссенциальной гипертензии существенно предшествовало развитию ХОБЛ.

Всем пациентам проводились суточное мониторирование артериального давления (АД) и спирометрия. В выборке преобладали больные со среднетяжелым и тяжелым течением ХОБЛ и АГ II стадии. При анализе распределения больных по степени повышения АД чаще встречалась II и III степень, преобладал высокий и очень высокий риск сердечно-сосудистых осложнений.

С целью определения прогностически значимых маркеров воспалительного статуса и ЭД у больных ХОБЛ + АГ и с учетом анализа ранее проведенных исследований в этой области были изучены следующие маркеры: высокочувствительный СРБ (hsСРБ), растворимая форма молекулы межклеточной адгезии 1-го типа (sICAM-1), эндотелин-1 (ЭТ-1) и sP-селектин.

Также были проанализированы взаимосвязи показателей воспалительного статуса и ЭД с параметрами, характеризующими состояние сердечно-сосудистой и дыхательной систем у пациентов с ХОБЛ + АГ.

Результаты и обсуждение

При анализе результатов активности маркеров воспалительного статуса и ЭД у больных ХОБЛ + АГ выявлены высокие уровни изучаемых показателей (hsСРБ, sICAM-1, ЭТ-1 и sP-селектина).

Результаты исследования уровня маркеров воспалительного статуса и ЭД обследованных представлены в табл. 1.

Таблица 1
Активность маркеров воспаления и ЭД у больных ХОБЛ + АГ

Table 1
Activity of inflammatory and endothelial dysfunction markers in patients with COPD and comorbid hypertension

Маркер	Исходный уровень маркеров, $n = 40$, Ме (25-й, 75-й процентиля)	Нормальное значение
Воспалительный статус		
hsСРБ, мг / л	6,3 (4,55; 8,15)	0–1,1
sICAM-1, нг / мл	875,4 (763,2; 984,7)	102–825
ЭД		
ЭТ-1, фмоль / мл	3,97 (0,70; 7,03)	Ме 0,26
sP-селектин, нг / мл	195,89 (115,59; 262,69)	67–193

У больных ХОБЛ в сочетании с АГ уровень hsCRP составил 6,3 (4,55; 8,15) мг / л, что значительно превышает нормальные значения данного показателя. Уровень sICAM-1 исходно составил 875,4 (763,2; 984,7) нг / мл, что также превышает нормальные значения данного показателя и свидетельствует о наличии эндотелийповреждающих факторов у больных ХОБЛ + АГ.

У большинства обследованных больных ХОБЛ + АГ уровни ЭТ-1 и sP-селектина превысили нормальные значения и в среднем составили 3,97 (0,70; 7,03) фмоль / мл и 195,89 (115,59; 262,69) нг / мл соответственно. Повышенный уровень биохимических маркеров ЭД может быть следствием повреждения эндотелия.

Проведен отдельный корреляционный анализ показателей маркеров воспалительного статуса и ЭД с различными параметрами, отражающими состояние сердечно-сосудистой и дыхательной систем у пациентов с ХОБЛ + АГ. Выявлены статистически значимые взаимосвязи активности hsCRP и sICAM-1 между собой, с маркерами ЭД и с различными характеристиками у больных ХОБЛ + АГ (табл. 2).

Получена достоверная прямая связь уровня hsCRP с ИК ($r = 0,395$; $p = 0,035$), ИМТ ($r = 0,325$; $p = 0,047$), САД₂₄ ($r = 0,687$; $p < 0,001$), sICAM-1 ($r = 0,841$; $p < 0,001$) и уровнем ЭТ-1 ($r = 0,680$; $p < 0,001$). По результатам корреляционного анализа показано, что уровень hsCRP сыворотки крови обследуемых тесно связан с длительностью и степенью респираторных нарушений при ХОБЛ. Выявлена статистически значимая обратная корреляционная связь hsCRP с показателем ОФВ₁ ($r = -0,656$; $p < 0,001$) и прямая – с длительностью ХОБЛ ($r = 0,443$; $p = 0,001$).

Активность sICAM-1 у больных ХОБЛ + АГ достоверно коррелировала с ИК ($r = 0,495$; $p = 0,015$),

Таблица 2
Взаимосвязь маркеров воспаления (hsCRP; sICAM-1) с различными параметрами больных ХОБЛ + АГ

Table 2
Relationships between inflammatory markers (hsCRP, sICAM-1) and other parameters in patients with COPD and comorbid hypertension

Показатель	<i>r</i>	<i>p</i>
hsCRP		
ИК	0,395	0,035
ИМТ	0,325	0,047
Длительность ХОБЛ	0,443	0,001
ОФВ ₁ , л	-0,656	< 0,001
ОФВ ₁ , %	-0,697	< 0,001
САД ₂₄	0,687	< 0,001
sICAM-1	0,841	< 0,001
ЭТ-1	0,680	< 0,001
sICAM-1		
ИК	0,495	0,015
ОФВ ₁	-0,603	< 0,001
САД ₂₄	0,604	0,002
hsCRP	0,841	< 0,001

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; САД₂₄ – среднесуточное систолическое АД.

Таблица 3
Взаимосвязь маркеров ЭД (ЭТ-1; sP-селектин) с различными параметрами больных ХОБЛ + АГ

Table 3
Relationships between endothelial dysfunction biomarkers (endothelin-1, sP-selectin) and other parameters in patients with COPD and comorbid hypertension

Показатель	<i>r</i>	<i>p</i>
ЭТ-1		
Возраст	0,329	0,038
ИК	0,515	0,009
ИМТ	0,475	0,023
Длительность ХОБЛ	0,395	0,002
Длительность АГ	0,414	0,001
ОФВ ₁	-0,673	< 0,001
САД ₂₄	0,787	< 0,001
hsCRP	0,680	< 0,001
sP-селектин	0,855	< 0,001
sP-селектин		
Длительность АГ	0,720	0,001
САД ₂₄	0,513	0,008
ЭТ-1	0,855	0,003

САД₂₄ ($r = 0,604$; $p = 0,002$) и уровнем hsCRP ($r = 0,841$; $p < 0,001$). Выявлена отрицательная корреляционная связь между sICAM-1 и ОФВ₁ ($r = -0,603$; $p < 0,001$).

Данные, полученные при исследовании корреляционных связей маркеров ЭД с показателями воспалительного статуса и параметрами состояния сердечно-сосудистой и дыхательной систем, приведены в табл. 3.

Установлена статистически значимая прямая корреляционная связь ЭТ-1 с возрастом ($r = 0,329$; $p = 0,038$), ИК ($r = 0,515$; $p = 0,009$), ИМТ ($r = 0,475$; $p = 0,023$), длительностью ХОБЛ и АГ ($r = 0,395$; $p = 0,002$; $r = 0,414$; $p = 0,001$), САД₂₄ ($r = 0,787$; $p < 0,001$), hsCRP ($r = 0,680$; $p < 0,001$) и sP-селектином ($r = 0,855$; $p < 0,001$). Получена отрицательная корреляционная связь между ЭТ-1 и показателем ОФВ₁ ($r = -0,673$; $p < 0,001$), что подтверждает роль гипоксии в увеличении степени сосудистого повреждения и развитии ЭД.

Наряду с этим установлены статистические значимые зависимости уровня sP-селектина с длительностью АГ ($r = 0,720$; $p = 0,001$), САД₂₄ ($r = 0,513$; $p = 0,008$) и уровнем ЭТ-1 ($r = 0,855$; $p = 0,003$).

Полученные результаты показали повышение уровня исследуемых маркеров (hsCRP, sICAM-1, ЭТ-1, sP-селектин), что свидетельствует о наличии активного системного воспаления и ЭД у больных ХОБЛ + АГ.

Заключение

Установлено, что поражение сосудистой стенки у больных ХОБЛ + АГ характеризуется высоким уровнем растворимой формы sICAM-1, что подтверждает наличие эндотелийповреждающих факторов.

Эти данные сопоставимы с результатами ранее проведенных работ зарубежных [18] и отечественных [19, 20] исследований, в которых изучалось влияние гипоксии на интенсивность маркеров системного воспаления и экспрессию адгезивных молекул.

Показано, что увеличение hsCRP может косвенно свидетельствовать о более высоком сердечно-сосудистом риске при ХОБЛ + АГ, т. к. CRP признается независимым предиктором кардиоваскулярных осложнений.

Выявленные статистически значимые линейные корреляционные связи между уровнем hsCRP, ЭТ-1 с ОФВ₁ и САД₂₄ подтверждают роль бронхиальной обструкции в становлении и прогрессировании сердечно-сосудистой патологии, свидетельствуют о наличии общих патогенетических процессов у больных ХОБЛ + АГ.

В процессе обследования больных ХОБЛ + АГ следует учитывать, что по мере повышения САД и ухудшения бронхиальной проходимости (снижения показателя ОФВ₁) возрастает степень нарушения маркеров воспалительного статуса и ЭД.

Литература

- Mannino D.M., Ford E.S., Red S.C. Obstructive anrrestrictive lung disease and markers of inflammation: data from the Third National Health and Nutrition Examination. *Am. J. Med.* 2003; 114: 758–762.
- Schneider K.M., O'Donnell B.E., Dean D. Prevalence of multiple chronic conditions in the United States' Medicare population. *Health Qual. Life Outcomes.* 2009; 7: 82.
- Sin D.D., Man S.F. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation.* 2003; 107: 1514–1519.
- Задонченко В.С. Артериальная гипертония и хроническая обструктивная болезнь легких — клинико-патогенетические параллели и возможности терапии. *Российский кардиологический журнал.* 2009; 6: 62–69.
- Кароли Н.А., Ребров А.П. Коморбидность у больных хронической обструктивной болезнью легких: место кардиоваскулярной патологии. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 1999; 4: 9–16.
- Anthonisen N.R., Connett J.E., Enright P.L., Manfreda J. Hospitalizations and mortality in the Lung Health Study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166: 333–339.
- Suylen R.I., Smits J.F., Daemen M.J. Pulmonary artery remodeling difference in hypoxia and monocrotaline induced pulmonary hypertension. *Am. J. Respir. Erit. Care Med.* 2008; 157: 1423–1428.
- Heitzer T., Schlinzig T., Krohn K. et al. Endothelial dysfunction, oxidative stress and risk of cardiovascular events in patients with coronary disease. *Circulation.* 2001; 104: 263–268.
- Lucher T.F., Noll G. The pathogenesis of cardiovascular disease: role of the endothelium as a target and mediator. *Atherosclerosis.* 1995; 118: 81–90.
- Nosratola D., Bernardo R. Mechanisms of disease: oxidative stress and inflammation in the pathogenesis of hypertension. *Nat. Clin. Pract. Nephrol.* 2006; 2 (10): 582–593.
- Repine J.E., Bast A., Lankhorst L. Oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 156: 341–357.
- Henning B., Diana J.N., Toborek M., McClain C.J. Influence of nutrients and cytokines on endothelial cell metabolism. *J. Am. Coll. Nutr.* 1994; 13: 224–231.
- Constans J., Conri C. Circulating markers of endothelial function in cardiovascular disease. *Clin. Chim. Acta.* 2006; 368: 33–47.
- Corrado E., Rizzo M., Tantillo R. et al. Markers of inflammation and infection influence the outcome of patients with baseline asymptomatic carotid lesions: a 5-year follow-up study. *Stroke.* 2006; 37: 482–486.
- Ridker P.M., Haughie P. Prospective studies of C-reactive protein as a risk factor for cardiovascular disease. *J. Invest. Med.* 1998; 46: 391–395.
- Ridker P.M., Hennekens C.H. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342: 836–843.
- Saetta M., Baraldo S., Corbino L. et al. CD8⁺ve cells in the lungs of smokers with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160: 711–717.
- Beatrice B., Ralph C., Caveh M. et al. Mediates increased neutrophil and macrophage adhesiveness to alveolar epithelial cells. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 2001; 25 (6): 780–787.
- Воронкова О.О. Состояние системы провоспалительных цитокинов и неспецифических маркеров воспаления у больных ХОБЛ и динамика их на фоне лечения: Дисс. ... канд. мед. наук. М.; 2006.
- Ольбинская Л.И., Цветкова О.А., Воронкова О.О. Исследование активности провоспалительных цитокинов у больных ХОБЛ. В кн.: Актуальные вопросы внутренней медицины. М.: Русский врач; 2003: 198–205.

Поступила 09.07.15

УДК [616.24-036.12-06:616.12-008.331.1]-092

References

- Mannino D.M., Ford E.S., Red S.C. Obstructive anrrestrictive lung disease and markers of inflammation: data from the Third National Health and Nutrition Examination. *Am. J. Med.* 2003; 114: 758–762.
- Schneider K.M., O'Donnell B.E., Dean D. Prevalence of multiple chronic conditions in the United States' Medicare population. *Health Qual. Life Outcomes.* 2009; 7: 82.
- Sin D.D., Man S.F. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation.* 2003; 107: 1514–1519.
- Zadionchenko V.S. Hypertension and chronic obstructive pulmonary disease: clinical and pathological parallels and therapeutic approach. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal.* 2009; 6: 62–69 (in Russian).
- Karoli N.A., Rebrov A.P. Comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a role of cardiovascular disease. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii.* 1999; 4: 9–16 (in Russian).
- Anthonisen N.R., Connett J.E., Enright P.L., Manfreda J. Hospitalizations and mortality in the Lung Health Study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166: 333–339.
- Suylen R.I., Smits J.F., Daemen M.J. Pulmonary artery remodeling difference in hypoxia and monocrotaline induced pulmonary hypertension. *Am. J. Respir. Erit. Care Med.* 2008; 157: 1423–1428.
- Heitzer T., Schlinzig T., Krohn K. et al. Endothelial dysfunction, oxidative stress and risk of cardiovascular events in patients with coronary disease. *Circulation.* 2001; 104: 263–268.

9. Lucher T.F., Noll G. The pathogenesis of cardiovascular disease: role of the endothelium as a target and mediator. *Atherosclerosis*. 1995; 118: 81–90.
10. Nosratola D., Bernardo R. Mechanisms of disease: oxidative stress and inflammation in the pathogenesis of hypertension. *Nat. Clin. Pract. Nephrol.* 2006; 2 (10): 582–593.
11. Repine J.E., Bast A., Lankhorst L. Oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 156: 341–357.
12. Henning B., Diana J.N., Toborek M., McClain C.J. Influence of nutrients and cytokines on endothelial cell metabolism. *J. Am. Coll. Nutr.* 1994; 13: 224–231.
13. Constans J., Conri C. Circulating markers of endothelial function in cardiovascular disease. *Clin. Chim. Acta.* 2006; 368: 33–47.
14. Corrado E., Rizzo M., Tantillo R. et al. Markers of inflammation and infection influence the outcome of patients with baseline asymptomatic carotid lesions: a 5-year follow-up study. *Stroke*. 2006; 37: 482–486.
15. Ridker P.M., Haughe P. Prospective studies of C-reactive protein as a risk factor for cardiovascular disease. *J. Invest. Med.* 1998; 46: 391–395.
16. Ridker P.M., Hennekens C.H. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342: 836–843.
17. Saetta M., Baraldo S., Corbino L. et al. CD8⁺ve cells in the lungs of smokers with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160: 711–717.
18. Beatrice B., Ralph C., Caveh M. et al. Mediates increased neutrophil and macrophage adhesiveness to alveolar epithelial cells. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 2001; 25 (6): 780–787.
19. Voronkova O.O. Proinflammatory cytokines and non-specific inflammatory biomarkers in patients with COPD and change under the treatment: Diss. Moscow; 2006 (in Russian).
20. Ol'binskaya L.I., Tsvetkova O.A., Voronkova O.O. Activity of proinflammatory cytokines in COPD patients. In: Actual Issues of Internal Medicine. Moscow: *Russkiy vrach*; 2003: 198–205 (in Russian).

Receives July 09, 2015

UDC [616.24-036.12-06:616.12-008.331.1]-092

Информация об авторах

Овчаренко Светлана Ивановна – д. м. н., профессор кафедры факультетской терапии № 1 лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Минздрава России; тел.: (499) 248-56-67; e-mail: svetftk@mail.ru
 Нерсисян Зара Никитична – ассистент кафедры факультетской терапии № 1 лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Минздрава России; тел.: (499) 248-45-23, e-mail: zara_nersesian@mail.ru
 Морозова Татьяна Евгеньевна – д. м. н., профессор, зав. кафедрой клинической фармакологии и фармакотерапии института профессионального образования ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Минздрава России; тел.: (499)248-75-44, e-mail: temorozova@gmail.com

Author information

Ovcharenko Svetlana Ivanovna, MD, Professor at Department of General Internal Medicine No. 1, Medical Faculty, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (499) 248-56-67; e-mail: svetftk@mail.ru
 Nersesyan Zara Nikitichna, Assistant Lecturer at Department of General Internal Medicine No. 1, Medical Faculty, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (499) 248-45-23, e-mail: zara_nersesian@mail.ru
 Morozova Tat'yana Evgen'evna, MD, Professor, Head of Department of Clinical Pharmacology and Pharmacotherapy, Institute of Postgraduate Training, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (499)248-75-44, e-mail: temorozova@gmail.com

Цитокиновый профиль сыворотки крови при хронической обструктивной болезни легких профессиональной этиологии в стабильной фазе болезни и его ассоциация с другими маркерами воспалительного процесса

Т.В.Блинова, Л.А.Страхова, Н.А.Лавренюк, И.А.Умнягина

ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт гигиены и профпатологии» Роспотребнадзора: 603950, Нижний Новгород, ул. Семашко, 20

Резюме

В настоящее время в большинстве исследований изучаются различные маркеры воспаления в период обострения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), при этом менее изученной остается роль интерлейкинов (IL) при ХОБЛ профессиональной этиологии (ПЭ). Однако показатели цитокинов и других маркеров воспаления в периоде стабильной фазы болезни изучены недостаточно. Целью данного исследования явилась оценка показателей цитокинового профиля сыворотки крови больных ХОБЛ ПЭ длительного течения в стабильной фазе, вызванной воздействием кремнесодержащей пыли, и установление связи цитокинов с некоторыми маркерами воспалительного процесса. *Материалы и методы.* Обследованы больные ХОБЛ ПЭ ($n = 234$) длительного течения в стабильной фазе болезни. Для оценки выраженности воспалительного процесса методом иммуноферментного анализа (ИФА) определен уровень IL-1 β , -4, -6, -8, фактора некроза опухоли- α в сыворотке крови. Уровень цитокинов был сопоставлен с показателями маркеров воспаления — С-реактивного белка (СРБ), ферритина, скорости оседания эритроцитов, уровней лейкоцитов, метаболитов оксида азота, фракции иммуноглобулинов (Ig) G, A, M. Для оценки степени репарации повреждений эпителия легочных дыхательных путей методом ИФА определено содержание в сыворотке крови белка *club cell protein*, синтезируемого секреторными клетками бронхиол (клубными клетками). *Результаты.* У большей части больных ХОБЛ ПЭ длительного течения в периоде стабильной фазы уровень цитокинов и других маркеров воспаления не отличался от такового в контрольной группе. *Заключение.* Показано, что респираторное воспаление в периоде стабильной фазы болезни выражено слабо и мало зависит от степени обструктивных нарушений. У 50 % обследованных выявлен повышенный уровень СРБ (5,0–10,0 мг / л), что свидетельствовало о наличии системного воспаления при ХОБЛ ПЭ.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких профессиональной этиологии, стабильная фаза, цитокиновый профиль.

DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-5-566-573

Serum cytokine profile in stable patients with work-related chronic obstructive pulmonary disease and relationship to other inflammatory markers

T.V.Blinova, L.A.Strakhova, N.A.Lavrenyuk, I.A.Umnyagina

Federal Research Institute of Hygiene and Occupational Disease, Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-being Surveillance: 20, Semashko str., Nizhny Novgorod, 603950, Russia

Summary

The aim of this study was to investigate serum cytokine profile in stable patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) caused by silicon-containing dust exposure and to evaluate relationships between cytokines and some inflammatory biomarkers. *Methods.* Patients ($n = 234$) with stable work-related COPD were involved. To assess inflammation severity, we measured interleukins IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-8, tumor necrosis factor α (TNF- α) in blood serum using immunoassay. Cytokine level was compared with inflammatory marker levels, such as C-reactive protein (CRP), ferritin, erythrocyte sedimentation rate (ESR), blood leukocyte number, nitric oxide metabolites, immunoglobulins (IgG, IgA, IgM). Reparation of damaged airway epithelium was assessed by serum concentration of Clara cell protein (CC16) using immunoassay. *Results.* There was no difference between cytokine and inflammatory marker levels in most patients with stable work-related COPD and control subjects. This means that inflammation in the airways was mild and only slightly depended on degree of bronchial obstruction. Systemic inflammation in COPD was confirmed by elevated CRP level (5.0 – 10.0 mg/L) found in a half of patients with work-related COPD.

Key words: work-related chronic obstructive pulmonary disease, cytokines, inflammatory biomarkers.

Несмотря на многочисленные исследования патогенетических механизмов хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), результаты которых отражены в статьях и глобальных стратегиях, некоторые моменты патогенеза этого заболевания продолжают оставаться неясными, в частности дискутируются вопросы хронизации воспалительного процесса и необратимости его характера в легких при данной патологии, а также положения о наличии системного воспаления при ХОБЛ и его связи с бронхиальным

воспалением [1–3]. Характер воспалительного процесса при ХОБЛ профессиональной этиологии (ПЭ), его зависимость от физико-химических свойств промышленных аэрозолей, их размеров, характера действия и степень влияния на организм работника изучены недостаточно. Воспалительный процесс при ХОБЛ, вызванной воздействием кремнеземной пыли, обладающей токсическим и фиброгенным действием, уже на начальных стадиях характеризуется аномальным воспалительным ответом и паренхи-

мальной деструкцией [4]. ХОБЛ ПЭ продолжает прогрессировать на протяжении многих лет после прекращения контакта с данным веществом. При этом характер течения заболевания не является однотипным — в одних случаях отмечаются редкие обострения и более длительный период ремиссии, в других — обострения более частые, период стабильной фазы короткий. Такое течение ХОБЛ отмечено в работе [5]. Однако во всех случаях заболевание неуклонно развивается, приводя к различным осложнениям, нередко — к летальному исходу. Стабильная фаза ХОБЛ ПЭ, в которой больной пребывает достаточно длительный период своей жизни, требует особого внимания и тщательного анализа.

Известно, что в развитии воспалительного процесса в легких задействованы многочисленные факторы, среди которых немаловажная роль принадлежит провоспалительным и противовоспалительным цитокинам, в частности интерлейкинам (IL) — биологически активным веществам, принимающим участие во многих процессах организма. Их основная роль заключается в дифференцировке и пролиферации иммунокомпетентных клеток. Являясь сигнальными молекулами, они осуществляют связь иммунной системы с другими системами организма [6]. Роль IL в патогенезе, оценке тяжести и прогнозе ХОБЛ изучена недостаточно и обсуждается многими авторами, как и вопрос информативности цитокинового профиля сыворотки крови у больных ХОБЛ. Повышение в сыворотке крови уровня IL-1 β , -4, -6, -8, -17а, -18, -27, -33, как правило, наблюдается у больных ХОБЛ с частыми обострениями, причем наибольших значений IL достигают в стадии обострения, вызванном бактериальной или вирусной инфекцией [7, 8]. Существует мнение, что содержание IL-6 и IL-8 в сыворотке крови при ХОБЛ зависит от индекса массы тела (ИМТ) больного, числа обострений заболевания в год, уровня α_1 -антитрипсина, гормонов и даже психоэмоционального состояния [9], т. е., по мнению многих исследователей, IL причастны к развитию хронического воспаления при ХОБЛ и являются биомаркерами обострения при данной патологии. При этом роль каждого из IL может быть различной. По данным ряда исследователей, в процессе воспаления большую роль играет IL-33 по сравнению с IL-6 и IL-8 [10]; IL-4, напротив, могут понижать активность макрофагов и тем самым проявлять противовоспалительный эффект. При определенных условиях ингибирующей воспалению активностью может обладать и IL-6 [11].

Исследования многочисленных авторов в большей мере касаются роли цитокинов в периоде обострения ХОБЛ. Данные показатели рассматриваются как критерии степени выраженности воспалительного процесса и прогноза заболевания. Менее изучена роль IL при ХОБЛ ПЭ, вызванной воздействием неблагоприятных промышленных физических и химических факторов, в частности кремнеземной пыли. Также недостаточно данных о поведении цитокинов и других маркеров воспаления в периоде стабильной фазы болезни.

Целью работы явилась оценка показателей цитокинового профиля сыворотки крови больных ХОБЛ ПЭ длительного течения в стабильной фазе болезни, вызванной воздействием кремнеземной пыли, и установление связи цитокинов с некоторыми маркерами воспалительного процесса.

Материалы и методы

На базе ФБУН «Нижегородский НИИ гигиены и профпатологии» Роспотребнадзора обследованы больные ХОБЛ ПЭ ($n = 234$: 105 женщин, 129 мужчин; возраст — $60,8 \pm 6,1$ года; длительность заболевания — $15,5 \pm 5,1$ года) длительного течения в стабильной фазе. Все обследованные в прошлом работали на металлургическом и машиностроительном производстве, имели большой стаж работы (от 15 до 40 лет), длительный (от 7 до 15 лет) контакт с кремнеземной пылью в высоких концентрациях. Функция внешнего дыхания изучалась при помощи спирометра Spirolab IIIS / N3-2129 (MIR, Италия) с оценкой следующих параметров: форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ, %_{долж.}), объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁, %_{долж.}) и их расчетное соотношение (ОФВ₁ / ФЖЕЛ, %). Диагноз ХОБЛ ПЭ выставлялся на основании общепринятых критериев (GOLD, 2014). Фенотипы заболевания были выделены в соответствии с рекомендациями Российского респираторного общества (РРО) [5]. Преобладал смешанный (эмфизематозный + бронхитический) фенотип заболевания. У 26,7 % был выявлен фенотип ХОБЛ + БА. Подробный анализ коморбидности не проводился. У 80,0 % пациентов выявлены сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы. Диагноз БА был поставлен на основании рекомендаций GINA (2014) и РРО [12, 13]. Все пациенты по показаниям получали стандартное лечение — ингаляционно-бронхолитические препараты и глюкокортикостероиды, дополнительно — N-ацетилцистеин.

У всех больных оценивался ИМТ по Кетле [14]. Оценка степени тяжести обструктивных нарушений основывалась на критериях, рекомендованных РРО по использованию спирометрии [15]. Больные были распределены на 5 групп по степени тяжести обструктивных нарушений (табл. 1).

Таблица 1
Распределение больных ХОБЛ ПЭ по степени тяжести обструктивных нарушений легочной вентиляции ($n = 234$)

Table 1
Distribution of patients with work-related COPD ($n = 234$) according to bronchial obstruction severity

Степень тяжести ХОБЛ ПЭ	Показатель ОФВ ₁ , % _{долж.}	Частота выявления степени тяжести обструктивных нарушений, n (%)
Легкая	> 70	53 (22,6)
Умеренная	60–69	48 (20,5)
Среднетяжелая	50–59	41 (17,5)
Тяжелая	35–49	72 (30,8)
Крайне тяжелая	< 35	20 (8,6)

Группу контроля составили условно здоровые лица ($n = 80$: 35 женщин, 45 мужчин; возраст — $43,8 \pm 8,5$ года), проходившие профилактические осмотры в поликлиническом отделении. Критериями исключения из группы контроля явились патология органов дыхания различного генеза, острые воспаления любой этиологии, а также наличие контакта с промышленной пылью.

Для оценки выраженности воспалительного процесса определялся цитокиновый профиль (IL-1 β , -4, -6, -8, фактор некроза опухоли- α — TNF- α) в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью наборов реагентов фирмы «Вектор-Бест» (ЗАО «Вектор-Бест», Россия). Уровень цитокинов сопоставлялся с маркерами воспаления: С-реактивным белком (СРБ), ферритином, скоростью оседания эритроцитов (СОЭ), уровнем лейкоцитов, метаболитами оксида азота, фракциями иммуноглобулинов (Ig) G, -A, -M. СРБ определяли высокочувствительным методом ИФА с пределом обнаружения 0,05 мг / л («Вектор-Бест», Россия). Уровень лейкоцитов в крови определялся с помощью геманализатора *Hemalux 19* (Mindray, Китай); уровень СОЭ — микрометодом Панченкова [16]. Определение в сыворотке крови уровня суммарных метаболитов оксида азота проводилось с помощью набора реагентов *Total Nitric Oxide and Nitrate / Nitrite* (Research & Diagnostics Systems, Inc., США). У всех обследованных в сыворотке крови определялся уровень IgA, -G, -M. Уровни IgA, -M, -G и ферритина определялись методом ИФА с помощью наборов реагентов фирмы «Вектор-Бест» (ЗАО «Вектор-Бест», Россия). Для оценки степени репарации повреждений эпителия легочных дыхательных путей определялось содержание белка *CCP* в сыворотке крови методом ИФА с помощью реактивов фирмы *BioVender* (США).

Все численные данные представлены как $M \pm \delta$ (среднее $\pm$ стандартное отклонение). Для подтверждения нормальности распределения использовались

параметрические критерии. Для анализа признаков, распределение которых было отличным от нормального, использовались непараметрические критерии. Достоверность различий количественных показателей между группами определялись при помощи *t*-критерия Стьюдента (нормальное распределение признаков). Критический уровень значимости результатов исследования принимался при $p < 0,05$. Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью пакета прикладных программ *Statistica 6.0* (StatsoftInc, США).

Результаты и обсуждение

В табл. 2 представлены показатели, характеризующие группы больных с разной степенью тяжести обструктивных нарушений. При анализе возрастных межгрупповых различий выявлено статистически значимое преобладание среднетяжелой, тяжелой и крайне тяжелой степени обструктивных нарушений у лиц более пожилого возраста по сравнению с легкой степенью ($p_2 = 0,004$; $p_3 < 0,001$; $p_4 < 0,001$). Возрастные различия между группами лиц с легкой и умеренной степенью тяжести были недостоверны ($p_1 = 0,21$). При анализе ИМТ выявлены статистически достоверные различия между группами лиц с умеренной и легкой, крайне тяжелой и легкой степенью обструктивных нарушений ($p_1 = 0,032$; $p_4 = 0,003$), различия между группами лиц с легкой и среднетяжелой, с легкой и тяжелой степенью были недостоверны ($p_2 = 0,28$; $p_3 = 0,61$). Во всех группах преобладали лица с избыточной массой тела и ожирением (ИМТ > 25 кг / м²). Между группами не наблюдалось статистически значимых различий по полу и статусу курения, поэтому эти критерии были исключены из характеристики групп больных.

Выделенные группы больных были охарактеризованы по уровню маркеров воспаления и частоте их повышения (табл. 3, 4).

Таблица 2
Сравнительная клинко-функциональная характеристика больных ХОБЛ ПЭ с различной степенью тяжести обструктивных нарушений легочной вентиляции

Table 2
Comparison of clinical and functional characteristics of patients with work-related COPD of different severity

Показатель, $M \pm \delta$	Степень тяжести обструктивных нарушений легочной вентиляции				
	легкая, $n = 53$	умеренная, $n = 48$	среднетяжелая, $n = 41$	тяжелая, $n = 72$	крайне тяжелая, $n = 20$
Возраст, годы	$56,21 \pm 7,15$	$57,93 \pm 6,61$ $p_1 = 0,21$	$60,13 \pm 5,07$ $p_2 = 0,004$	$64,32 \pm 7,69$ $p_3 < 0,001$	$62,33 \pm 4,24$ $p_4 < 0,001$
ОФВ ₁ , % долж.	$79,39 \pm 9,90$	$64,57 \pm 2,89$ $p_1 < 0,001$	$54,53 \pm 2,59$ $p_2 < 0,001$	$41,18 \pm 3,05$ $p_3 < 0,001$	$29,33 \pm 6,38$ $p_4 < 0,001$
ФЖЕЛ, % долж.	$81,56 \pm 7,98$	$69,92 \pm 6,20$ $p_1 < 0,001$	$59,85 \pm 8,66$ $p_2 < 0,001$	$55,47 \pm 9,77$ $p_3 < 0,001$	$38,00 \pm 7,83$ $p_4 < 0,001$
ОФВ ₁ / ФЖЕЛ, %	$97,34 \pm 9,90$	$93,88 \pm 8,09$	$91,08 \pm 11,68$	$76,27 \pm 13,34$	$74,14 \pm 20,99$
ИМТ, кг / м ²	$28,95 \pm 5,85$	$31,51 \pm 5,94$ $p_1 = 0,032$	$30,15 \pm 4,61$ $p_2 = 0,28$	$29,50 \pm 6,05$ $p_3 = 0,61$	$34,58 \pm 9,43$ $p_4 = 0,003$
Частота выявления ИМТ > 25 кг / м ² , n (%)	33 (62,26)	43 (89,58)	33 (80,49)	52 (72,22)	18 (90,00)

Примечание: достоверность различий между группами: p_1 – умеренной и легкой, p_2 – среднетяжелой и легкой, p_3 – тяжелой и легкой, p_4 – крайне тяжелой и легкой степенью обструкции.

Notes. Significant difference between groups: p_1 , between patients with mild and moderate bronchial obstruction; p_2 , between patients with mild and moderately severe bronchial obstruction; p_3 , between patients with mild and severe bronchial obstruction; p_4 , between patients with mild and very severe bronchial obstruction.

У основной части больных (> 94 %) уровень цитокинов находился в пределах референсных значений. Содержание IL-1 β , IL-4 и TNF- α достоверно не раз-

личалось во всех группах по сравнению с контролем. Достоверное различие выявлено для IL-6 и IL-8 во всех группах больных относительно контроля.

Таблица 3
Уровень маркеров воспаления у больных ХОБЛ ПЭ в стабильной фазе болезни с различной степенью обструктивных нарушений легочной вентиляции

Table 3
Inflammatory biomarker levels in patients with stable work-related COPD and different severity of bronchial obstruction

Показатель, $M \pm \delta$	Степень тяжести обструктивных нарушений легочной вентиляции					Контрольная группа, $n = 80$
	легкая, $n = 53$	умеренная, $n = 48$	среднетяжелая, $n = 41$	тяжелая, $n = 72$	крайне тяжелая, $n = 20$	
IL-1 β ($N = 0-11$ пг / мл)	$0,32 \pm 1,09$ $p_1 = 0,66$	$0,29 \pm 1,10$ $p_2 = 0,81$	$0,20 \pm 0,99$ $p_3 = 0,75$	$0,31 \pm 1,11$ $p_4 = 0,69$	$0,38 \pm 1,38$ $p_5 = 0,56$	$0,25 \pm 0,73$
IL-4 ($N = 0-4$ пг / мл)	$0,77 \pm 1,32$ $p_1 = 0,47$	$0,71 \pm 1,59$ $p_2 = 0,70$	$0,65 \pm 1,89$ $p_3 = 0,91$	$0,73 \pm 1,56$ $p_4 = 0,61$	$0,79 \pm 1,47$ $p_5 = 0,56$	$0,62 \pm 1,06$
IL-6 ($N = 0-10$ пг / мл)	$1,63 \pm 3,06$ $p_1 < 0,001$	$2,95 \pm 3,19$ $p_2 < 0,001$	$2,64 \pm 3,24$ $p_3 < 0,001$	$3,38 \pm 3,30$ $p_4 < 0,001$	$3,94 \pm 8,12$ $p_5 < 0,001$	$0,15 \pm 0,94$
IL-8 ($N = 0-10$ пг / мл)	$8,79 \pm 9,49$ $p_1 < 0,001$	$8,98 \pm 9,33$ $p_2 < 0,001$	$8,77 \pm 8,69$ $p_3 < 0,001$	$9,18 \pm 8,03$ $p_4 < 0,001$	$9,42 \pm 8,32$ $p_5 < 0,001$	$2,80 \pm 2,60$
TNF- α ($N = 0-10$ пг / мл)	$0,62 \pm 1,74$ $p_1 = 0,24$	$0,37 \pm 1,00$ $p_2 = 0,86$	$0,43 \pm 0,98$ $p_3 = 0,72$	$0,64 \pm 1,52$ $p_4 = 0,15$	$1,18 \pm 3,99$ $p_5 = 0,08$	$0,39 \pm 0,16$
СРБ ($N \leq 5$ г / л)	$8,96 \pm 9,64$ $p_1 = 0,03$	$4,85 \pm 3,06$ $p_2 < 0,001$	$6,94 \pm 6,67$ $p_3 = 0,001$	$6,46 \pm 6,19$ $p_4 < 0,001$	$12,85 \pm 15,51$ $p_5 < 0,98$	$12,83 \pm 10,31$
Ферритин:						
мужчины ($N = 20-250$ нг / мл)	$112,3 \pm 74,6$ $p_1 = 0,05$	$130,9 \pm 85,6$ $p_2 = 0,42$	$230,5 \pm 153,9$ $p_3 < 0,001$	$168,5 \pm 115,8$ $p_4 = 0,19$	$232,7 \pm 185,6$ $p_5 = 0,006$	$145,3 \pm 103,3$
женщины ($N = 10-150$ нг / мл)	$101,6 \pm 65,2$ $p_1 = 0,45$	$113,7 \pm 79,3$ $p_2 = 1,00$	$143,0 \pm 92,2$ $p_3 = 0,13$	$120,6 \pm 106,7$ $p_4 = 0,69$	$156,2 \pm 112,6$ $p_5 = 0,11$	$113,7 \pm 49,3$
СОЭ ($N \leq 20$ мм / ч)	$12,55 \pm 8,44$ $p_1 < 0,001$	$7,40 \pm 4,88$ $p_2 = 0,007$	$10,67 \pm 9,20$ $p_3 < 0,001$	$9,20 \pm 7,04$ $p_4 < 0,001$	$10,00 \pm 5,16$ $p_5 < 0,001$	$5,46 \pm 3,17$
IgG ($N = 8-17$ мг / мл)	$9,77 \pm 5,21$ $p_1 = 0,14$	$9,89 \pm 6,13$ $p_2 = 0,144$	$10,36 \pm 5,05$ $p_3 = 0,04$	$9,86 \pm 4,51$ $p_4 = 0,07$	$11,75 \pm 4,18$ $p_5 = 0,004$	$8,52 \pm 4,37$
IgA ($N = 0,9-4,5$ мг / мл)	$1,75 \pm 0,91$ $p_1 = 0,007$	$1,86 \pm 1,01$ $p_2 < 0,001$	$2,06 \pm 0,98$ $p_3 < 0,001$	$2,03 \pm 1,99$ $p_4 = 0,01$	$2,43 \pm 2,29$ $p_5 < 0,001$	$1,44 \pm 0,36$
IgM ($N = 0,5-3,7$ мг / мл)	$1,34 \pm 0,53$ $p_1 < 0,001$	$1,27 \pm 0,93$ $p_2 < 0,001$	$1,34 \pm 0,23$ $p_3 < 0,001$	$1,25 \pm 0,21$ $p_4 < 0,001$	$1,35 \pm 0,23$ $p_5 < 0,001$	$2,29 \pm 1,04$

Примечание: N – референсные значения нормальных показателей [17]; p_1-p_5 – достоверность различий с контрольной группой.
Notes: N , reference values [17]; p_1, p_2, p_3, p_4, p_5 , statistically significant difference between COPD patients and the control group.

Таблица 4
Частота повышения маркеров воспаления у больных ХОБЛ ПЭ в стабильной фазе болезни с различной степенью обструктивных нарушений легочной вентиляции, n (%)

Table 4
Frequency of increase in inflammatory biomarker levels in patients with stable work-related COPD and different severity of bronchial obstruction, n (%)

Уровень	Степень тяжести обструктивных нарушений легочной вентиляции					Контрольная группа, <i>n</i> = 80
	легкая, <i>n</i> = 53	умеренная, <i>n</i> = 48	среднетяжелая, <i>n</i> = 41	тяжелая, <i>n</i> = 72	крайне тяжелая, <i>n</i> = 20	
IL, пг / мл:						
-1 β > 11	0	0	0	0	0	0
-4 > 4	0	0	0	0	0	0
-6 > 10	3 (5,66)	2 (4,16)	0	2 (2,77)	0	2 (2,5)
-8 > 10	3 (5,66)	0	2 (4,87)	3 (4,17)	3 (15,0)	2 (2,5)
TNF- α > 10 пг / мл	3 (5,66)	0	2 (4,87)	3 (4,17)	3 (15,0)	0
СРБ, мг / л:						
≤ 5	30,0	36,84	26,66	25,93	32,85	15 (20,0)
5–10	38,81	48,58	53,80	60,1	42,15	27 (38,6)
> 10	16 (30,19)	7 (14,58)	8 (19,51)	10 (13,89)	5 (25,0)	33 (41,4)
Ферритин (мужчины > 250; женщины > 150 нг / мл)						
	17 (32,05)	7 (14,58)	7 (17,07)	13 (18,06)	5 (25,0)	10 (12,5)
СОЭ > 20 мм / ч	9 (16,98)	7 (14,58)	7 (17,07)	11 (15,28)	4 (20,0)	8 (10,0)
IgG > 18 мг / л	10 (18,87)	7 (14,58)	6 (14,63)	13 (18,06)	4 (20,0)	13 (16,25)
IgA > 4,5 мг / мл	0	0	1 (2,43)	1 (1,36)	1 (5,0)	2 (2,50)
IgM > 3.7 мг / мл	2 (3,77)	2 (4,16)	1 (2,43)	2 (2,77)	2 (10,0)	3 (3,75)

Однако средние величины концентрации IL-6 и IL-8 находились в пределах референсных значений (от 0 до 10 пг / мл). Повышенный уровень цитокинов в сыворотке крови выявлен у незначительного числа больных ХОБЛ. Повышенное содержание IL-6, IL-8, TNF- α выявлено только в 5,66 % случаев при легкой степени обструктивных нарушений. С увеличением тяжести нарушений отмечалась некоторая тенденция к снижению частоты выявления лиц с повышенным содержанием цитокинов. Так, при тяжелой степени обструкции повышенный уровень IL-6 выявлялся у 2,77 % обследованных, IL-8 и TNF- α — у 4,17 %. Однако при крайне тяжелой степени обструкции доля лиц с повышенным уровнем IL-8 и TNF- α увеличивалась, составляя 15 %. Статистически значимых различий повышенных показателей между группами не наблюдалось: уровень IL-6 колебался от 14 до 45 пг / мл, IL-8 — от 12 до 172 пг / мл, TNF- α — от 10 до 100 пг / мл во всех группах, включая контрольную. Ни в одной из групп, включая контрольную, не выявлено повышенных уровней IL-1 β и IL-4.

У 67,95 % пациентов при легкой обструкции, у 85,42 % — при умеренной, у 82,93 % — при среднетяжелой, у 81,94 % — при тяжелой и у 75,0 % — при крайне тяжелой степени значения ферритина колебались в пределах физиологической нормы: у мужчин — 40–250 нг / мл, у женщин — 20–150 нг / мл, что достоверно не различалось между группами обследованных. Его повышенный уровень с наибольшей частотой определялся у больных с легкой и крайне тяжелой степенью обструктивных нарушений — у 32,05 и 25,0 % соответственно. При умеренной, среднетяжелой и тяжелой степени нарушений повышение данных показателей констатируется в 14,58, 17,07 и 18,06 % случаев соответственно. Не выявлено статистически значимых различий в повышенных показателях ферритина между группами: уровень показателя колебался во всех группах: от 220 до 340 нг / мл у женщин и от 325 до 580 нг / мл у мужчин. Средние показатели уровня ферритина у женщин во всех группах достоверно не отличались от их значений в контроле ($p_1 = 0,45$; $p_2 = 1,0$; $p_3 = 0,13$; $p_4 = 0,69$; $p_5 = 0,11$). У мужчин с легкой, среднетяжелой и крайне тяжелой степенью обструктивных нарушений уровень ферритина был достоверно ниже такового в контрольной группе ($p_1 = 0,05$; $p_3 < 0,001$; $p_5 = 0,006$); в группах с умеренной и тяжелой степенью нарушений статистически значимых отличий уровня ферритина относительно контроля не выявлено ($p_2 = 0,42$; $p_4 = 0,19$) (см. табл. 3).

У 80,0–85,42 % пациентов величина СОЭ колебалась от 2,0 до 10,0 мм / ч, составив в среднем $5,6 \pm 3,7$ мм / ч. Так же, как и предыдущие показатели, повышенный уровень СОЭ выявлен у незначительного числа больных. Частота повышенных показателей колебалась от 14,58 до 20,00 % и не зависела от тяжести обструктивных нарушений. Однако по сравнению с контрольной группой, где повышенная СОЭ констатируется только у 10 % обследованных, у больных ХОБЛ ПЭ увеличение СОЭ наблюдалось

в 1,5–2,0 раза чаще. Величина СОЭ у некоторых больных этой группы достигала 30 мм / ч, составив в среднем $21,0 \pm 5,2$ мм / ч. Уровень СОЭ у больных ХОБЛ колебался в нормальных пределах ($9,96 \pm 7,01$ мм / ч) и не зависел от степени обструкции, но был достоверно выше такового в контрольной группе.

При анализе количественного содержания лейкоцитов у 85,50 % больных не выявлено наличия лейкоцитоза и изменений в лейкоцитарной формуле. Лейкоцитоз (от 9×10^9 / л до $13,2 \times 10^9$ / л) установлен только у 10,5 % больных ХОБЛ и не зависел от тяжести обструктивных нарушений легочной вентиляции. Уровень лейкоцитов составил $7,38 \pm 2,30 \times 10^9$ / л.

Количественное изменение фракции IgG у больных ХОБЛ проходило аналогично изменениям СОЭ. У 80,0–85,42 % пациентов величина IgG находилась в пределах референсных значений, составив $10,3 \pm 5,1$ г / л. Повышение фракции IgG наблюдалось у 14,58–20,0 % больных и не зависело от тяжести обструктивных нарушений. Повышенный уровень IgG в сыворотке у больных этой группы составил $18,8 \pm 5,2$ г / л. Не отмечено выраженной реакции со стороны IgA и IgM. Повышение фракции IgM наблюдалось у < 5 % больных ХОБЛ, не зависело от степени обструкции и не отличалось от контрольной группы. Лишь при крайне тяжелой обструкции повышение IgM наблюдалось у 10 % обследованных. Однако и в этом случае величина данной фракции незначительно (на 20–30 %) превышала нормальный уровень. Величина данной фракции Ig колебалась в пределах референсных значений и была достоверно ниже ее значений в контрольной группе. Повышения фракции IgA при легкой и умеренной обструкции не наблюдалось, однако при среднетяжелой, тяжелой и крайне тяжелой обструкции такое констатируется в 2,43, 1,36 и 5,0 % случаев. Величина данной фракции колебалась в пределах референсных значений, не зависела от степени обструктивных нарушений, однако была достоверно выше относительно контроля.

У 65,3 % пациентов наблюдалось снижение в сыворотке крови концентрации суммарных метаболитов оксида азота до $12,3 \pm 4,1$ мкмоль / л vs $26,5 \pm 6,0$ мкмоль / л у лиц контрольной группы ($p = 0,001$). У 8,3 % обследованных наблюдалось увеличение содержания метаболитов оксида азота $\leq 38,8$ –62,0 мкмоль / л. У остальных концентрация оксида азота колебалась в пределах референсных значений.

Величина уровня белка *club cell protein* (CCP) в сыворотке крови больных ХОБЛ колебалась от 2 до 20 нг / мл, составив в среднем $10,0 \pm 4,0$ и была достоверно снижена относительно его уровня в контрольной группе ($15,0 \pm 3,5$ нг / мл; $p = 0,0001$). У 34,8 % больных ХОБЛ концентрация CCP не превышала 6 нг / мл.

Значения СРБ при ХОБЛ ПЭ несколько отличались от характера изменений перечисленных маркеров воспаления. У основной части больных ХОБЛ ПЭ (> 60 %) концентрация СРБ в сыворотке превышала нормальный уровень, причем почти у 50 % об-

следованных с умеренной, среднетяжелой и тяжелой степенью обструкции значения СРБ не превышали 10 мг / л. При легкой и крайне тяжелой степени обструктивных нарушений доля пациентов с СРБ данного уровня была меньшей. Увеличение концентрации СРБ > 10 мг / мл установлено у 30,19 % при легкой и у 25,0 % – при крайне тяжелой степени обструктивных нарушений; при умеренной, среднетяжелой и тяжелой степени обструкции повышение данных показателей констатируется у 14,58; 19,51 и 13,89 % пациентов соответственно. Не выявлено статистически значимых отличий среди повышенных показателей СРБ между группами: уровень СРБ колебался во всех группах от 10,1 до 39,2 мг / л. Показатель уровня СРБ в группах с умеренной, легкой, среднетяжелой и тяжелой степенью обструктивных нарушений был достоверно ниже такового в контрольной группе. Между группами с крайне тяжелой степенью обструкции и контрольной группой достоверных различий в уровне СРБ не наблюдалось. Интересно, что контрольной группе уровень СРБ > 10,0 мг / л был выявлен в 41,25 % случаев, а его средний уровень был выше значений СРБ при ХОБЛ и достоверно отличался от его значений во всех группах, кроме группы с крайне тяжелым течением заболевания. Повышенный уровень СРБ в контроле подтверждает результаты других исследований о влиянии возраста на увеличение данного показателя, при этом требуется более углубленное обследование лиц после профилактических осмотров [17].

Заключение

По данным многочисленных исследований установлено, что уровень провоспалительных и противовоспалительных цитокинов сыворотки крови, являющихся показателями воспалительного процесса, у большей части больных ХОБЛ ПЭ длительного течения в периоде стабильной фазы не отличается от такового в контроле. Аналогичны цитокинам и другие показатели воспалительного процесса, а также метаболиты оксида азота, увеличение концентрации которых в сыворотке ассоциируется с воспалением. Это свидетельствует о том, что респираторное воспаление в периоде стабильной фазы болезни выражено слабо и мало зависит от степени обструктивных нарушений. Это подтверждается в ряде работ, в которых показано, что на поздних стадиях ХОБЛ «респираторная симптоматика определяется не только и не столько хроническим воспалением, но в большей мере структурными изменениями: эмфизема, перибронхиальный фиброз, слабость дыхательной мускулатуры и др., на что уже не в состоянии повлиять никакое, даже "идеальное" противовоспалительное средство» [18]. Согласно результатам морфологического исследования, при хроническом бронхите структурное реагирование ткани легких может протекать по дегенеративно-клеточному типу. В этом случае возникает атрофическая бронхопатия с явлениями склероза, обусловленная синдромом регенераторно-пластической недостаточности легких,

в основе которой лежит дисбаланс процессов альтерации и регенерации [19]. Аналогичные процессы могут происходить и при ХОБЛ ПЭ. Воспаление более выражено на ранних стадиях болезни. На поздних стадиях при ХОБЛ ПЭ длительного течения воспалительные и регенераторные процессы в легких снижены, происходит угнетение клеточного и гуморального иммунитета, истощается активность макрофагов, что проявляется в отсутствии реакции со стороны провоспалительных, противовоспалительных цитокинов и других маркеров воспаления. Активируются процессы атрофии и апоптоза, заканчивающиеся развитием фиброзно-склеротических процессов, теряется эластичность альвеол, нарушается их кровоснабжение. Нарастает эмфизема. Снижается секреторная функция клубочковых клеток, которым в современных исследованиях отводится роль резидентных стволовых или прогениторных клеток, принимающих участие в восстановлении бронхиол [20]. Свидетельством тому является уменьшение концентрации *ССР*. По-видимому, на поздних стадиях ХОБЛ болезнь переходит в новое качество, когда активность воспалительного процесса уменьшается и на первый план выходят склеротические процессы, способствующие прогрессированию обструкции и необратимости ее характера. В этот период следует обратить внимание на процессы невоспалительного генеза. Для определения степени выраженности этих сложных процессов необходимы информативные и чувствительные биохимические маркеры. Однако при ослаблении воспалительного процесса в легких в периоде стабильной фазы болезни не исключено наличие системного воспаления, обусловленного сопутствующими заболеваниями, среди которых наиболее часто выявляется патология сердечно-сосудистой системы. Это подтверждается выявлением у значительной части больных ХОБЛ ПЭ в сыворотке крови СРБ в концентрации от 5,1 до 10 мг / л, который, по данным многих исследований, именно в этой концентрации является маркером системного воспаления и показателем риска развития сердечно-сосудистой патологии [21]. Увеличение концентрации СРБ > 10 мг / л одновременно с другими маркерами воспалительного процесса наблюдалось, как правило, у больных с фенотипом ХОБЛ + БА.

Проведение углубленных исследований в направлении изучения воспалительных процессов, ремоделирования и фиброза дыхательных путей при ХОБЛ, вызванной воздействием промышленных аэрозолей, даст возможность выработать правильную и эффективную стратегию изучения этого профессионального заболевания, подойти к разработке новых лечебных препаратов, направленных на снижение фиброзно-склеротических процессов в легочной ткани и усиление репаративных процессов.

Литература

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for Diagnosis, Management, and

- Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Updated 2014). Available at: http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2014_Jun_11.pdf. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, Inc; 2014.
2. Чучалин А.Г., ред. Руководство по респираторной медицине. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2007; т. 2.
3. Авдеев С.Н. Определение клинических фенотипов хронической обструктивной болезни легких — новый подход к терапии заболевания. *Терапевтический архив*. 2011; 3 (83): 66–74.
4. Плюхин А.Е., Бурмистрова Т.Б., Еловская Л.Т. Профессиональные заболевания, вызванные воздействием промышленных аэрозолей. В кн.: Измеров Н.Ф., ред. Профессиональная патология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011: 343–425.
5. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р. и др. Российское респираторное общество. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*. 2014; 3: 15–36.
6. Murugan V., Peck M.J. Signal transduction pathways linking the activation of alveolar macrophages with the recruitment of neutrophils to lungs in chronic obstructive pulmonary disease. *Exp. Lung Res.* 2009; 35 (6): 439–485.
7. Gilowska I. CXCL8 (interleukin 8) — the key inflammatory mediator in chronic obstructive pulmonary disease? *Postepy. Hig. Med. Dosw.* 2014; 68: 842–850.
8. Sichelstiel A., Yadava K., Trompette A. et al. Targeting IL-1 β and IL-17A driven inflammation during influenza-induced exacerbations of chronic lung inflammation PLoS One. 2014; 9 (2): e98440. DOI: 10.1371 / journal.pone.0098440. eCollection 2014.
9. Du Y.J., Yang C.J., Li B. et al. Association of pro-inflammatory cytokines, cortisol and depression in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Psychoneuroendocrinology*. 2014; 46: 141–152. DOI: 10.1016 / j.psyneuen.2014.04.020.
10. Xia J., Zhao J., Shang J. et al. Increased IL-33 expression in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2015; 308 (7): L619–L627. DOI: 10.1152, ajplung.00305.2014.
11. Caramori G., Adcock I.M., DiStefano A., Chung K.F. Cytokine inhibition in the treatment of COPD. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulm. Dis.* 2014; 9: 397–412. DOI: 10.2147, COPD. S42544. eCollection 2014.
12. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Global Initiative for Asthma. Updated 2011. www.ginasthma.org
13. Чучалин А.Г., Айсанов З.Р., Белевский А. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению бронхиальной астмы. *Пульмонология*. 2014; 2: 11–32.
14. Органов Р.Г., ред. Национальные рекомендации по диагностике и лечению метаболического синдрома. Национальные клинические рекомендации. М.: Солиция-Полигра; 2010: 278–316.
15. Чучалин А.Г., Айсанов З.Р., Чикина С.Ю. и др. Федеральные клинические рекомендации Российского респираторного общества по использованию спирометрии. *Пульмонология*. 2014; 6: 11–23.
16. Меньшиков В.В., ред. Методики клинических лабораторных исследований. Справочное пособие. М.: Лабо-ра. 2008; т. 1: 62.
17. Меньшиков В.В., ред. Методики клинических лабораторных исследований. Справочное пособие. Клинико-биохимические исследования. Иммунологические исследования. М.: Лабо-ра; 2009; 2: 43–47.
18. Шмелев Е.И. Противовоспалительная терапия фенспиридом больных хронической обструктивной болезнью легких. *Consilium Medicum: Болезни органов дыхания*. 2008; 12: 35–39.
19. Левицкий В.А. Клинико-эндоскопическое и патоморфологическое исследование крупных бронхов при хроническом бронхите, бронхиальной астме и раке легкого: Дисс. ... д-ра мед. наук. Томск; 2004.
20. Rawlins E.L., Okubo T., Xue Y. et al. The role of Scgbl1+ Claracells in the long-term maintenance and repair of lung airway, but not alveolar, epithelium. *Cell. Stem. Cell.* 2009; 4 (6): 525–534.
21. Кишкун А.А. Руководство по лабораторным методам диагностики. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009: 403–405.

Поступила 01.07.15

УДК 616.24-036.12-057-07:616.153-074

References

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Updated 2014). Available at: http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2014_Jun_11.pdf. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, Inc; 2014.
2. Chuchalin A.G., ed. Handbook on Respiratory Medicine. Moscow: GEOTAR-Media; 2007. V. 2 (in Russian).
3. Avdeev S.N. Definition of clinical phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease as a novel approach to treatment. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2011; 3 (83): 66–74 (in Russian).
4. Plyukhin A.E., Burmistrova T.B., Elovskaya L.T. Occupational diseases caused by exposure to industrial aerodols. In: Izmerov N.F., ed. Occupational Diseases: National Handbook. Moscow: GEOTAR-Media; 2011: 343–425 (in Russian).
5. Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aysanov Z.R. et al. Russian Respiratory Society. Federal clinical guidelines on diagnosis and management of chronic obstructive pulmonary disease. *Pul'monologiya*. 2014; 3: 15–36 (in Russian).
6. Murugan V., Peck M.J. Signal transduction pathways linking the activation of alveolar macrophages with the recruitment of neutrophils to lungs in chronic obstructive pulmonary disease. *Exp. Lung Res.* 2009; 35 (6): 439–485.
7. Gilowska I. CXCL8 (interleukin 8) — the key inflammatory mediator in chronic obstructive pulmonary disease? *Postepy. Hig. Med. Dosw.* 2014; 68: 842–850.
8. Sichelstiel A., Yadava K., Trompette A. et al. Targeting IL-1 β and IL-17A driven inflammation during influenza-induced exacerbations of chronic lung inflammation PLoS One. 2014; 9 (2): e98440. DOI: 10.1371 / journal.pone.0098440. eCollection 2014.
9. Du Y.J., Yang C.J., Li B. et al. Association of pro-inflammatory cytokines, cortisol and depression in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Psychoneuroendocrinology*. 2014; 46: 141–152. DOI: 10.1016 / j.psyneuen.2014.04.020.
10. Xia J., Zhao J., Shang J. et al. Increased IL-33 expression in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2015; 308 (7): L619–L627. DOI: 10.1152, ajplung.00305.2014.
11. Caramori G., Adcock I.M., DiStefano A., Chung K.F. Cytokine inhibition in the treatment of COPD. *Int. J.*

- Chron. Obstruct. Pulm. Dis.* 2014; 9: 397–412. DOI: 10.2147, COPD. S42544. eCollection 2014.
12. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Global Initiative for Asthma. Updated 2011. www.ginasthma.org
 13. Chuchalin A.G., Aysanov Z.R., Belevskiy A. et al. Federal guidelines on diagnosis and treatment of bronchial asthma. *Pul'monologiya*. 2014; 2: 11–32 (in Russian).
 14. Organov R.G., ed. National recommendations on diagnosis and treatment of metabolic syndrome. Moscow: *Solitseya-Poligra*; 2010: 278–316 (in Russian).
 15. Chuchalin A.G., Aysanov Z.R., Chikina S.Yu. et al. Federal clinical guidelines of Russian Respiratory Society on spirometry. *Pul'monologiya*. 2014; 6: 11–23 (in Russian).
 16. Men'shikov V.V., ed. Clinical Laboratory Testing Techniques. A Reference Book. Moscow: *Labora*. 2008; Vol. 1: 62 (in Russian).
 17. Men'shikov V.V., ed. Clinical laboratory testing techniques. Immunological tests. A reference book. Moscow: *Labora*; 2009, V. 2: 43–47 (in Russian).
 18. Shmelev E.I. Antiinflammatory treatment with fenspirid in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Consilium Medicum: Bolezni organov dykhaniya*. 2008; 12: 35–39 (in Russian).
 19. Levitskiy V.A. Clinical, endoscopic and pathological examinations of large bronchi in chronic bronchitis, bronchial asthma and lung carcinoma: Diss. Tomsk; 2004 (in Russian).
 20. Rawlins E.L., Okubo T., Xue Y. et al. The role of Scgb1a1+ Clara cells in the long-term maintenance and repair of lung airway, but not alveolar, epithelium. *Cell. Stem. Cell*. 2009; 4 (6): 525–534.
 21. Kishkun A.A. Handbook on Laboratory Diagnostic Methods. Moscow: *GEOTAR-Media*; 2009: 403–405 (in Russian).

Received July 01, 2015

UDC 616.24-036.12-057-07:616.153-074

Информация об авторах

Блинова Татьяна Владимировна – д. м. н., ведущий научный сотрудник клинического отдела ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт гигиены и профпатологии» Роспотребнадзора; тел.: (915) 944-38-75; e-mail: btvdm@yandex.ru

Страхова Лариса Анатольевна – младший научный сотрудник клинического отдела ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт гигиены и профпатологии» Роспотребнадзора; тел.: (910) 381-72-47; e-mail: Larisa4577@yandex.ru

Лавренюк Наталья Александровна – к. м. н., зав. терапевтическим отделением стационара клиники ФБУН «Нижегородский НИИ гигиены и профпатологии» Роспотребнадзора; тел.: (831) 419-61-94; e-mail: recept@nniigp.ru

Умнягина Ирина Александровна – к. м. н., главный врач клиники ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт гигиены и профпатологии» Роспотребнадзора; тел.: (831) 419-61-94; e-mail: recept@nniigp.ru

Author information

Blinova Tat'yana Vladimirovna, MD, Chief Scientist at Clinical Division, Federal Research Institute of Hygiene and Occupational Disease, Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-being Surveillance; tel.: (915) 944-38-75; e-mail: btvdm@yandex.ru

Strakhova Larisa Anatol'evna, Junior Researcher at Clinical Division, Federal Research Institute of Hygiene and Occupational Disease, Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-being Surveillance; tel.: (910) 381-72-47; e-mail: Larisa4577@yandex.ru

Lavrenyuk Natal'ya Aleksandrovna, PhD, Head of Therapeutic Department, Clinical Hospital of Federal Research Institute of Hygiene and Occupational Disease, Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-being Surveillance; tel.: (831) 419-61-94; e-mail: recept@nniigp.ru

Umnyagina Irina Aleksandrovna, PhD, Hospital Chief Executive Officer, Clinical Hospital of Federal Research Institute of Hygiene and Occupational Disease, Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-being Surveillance; tel.: (831) 419-61-94; e-mail: recept@nniigp.ru

Взаимосвязь функциональных нарушений респираторной системы со структурными изменениями в легких по данным компьютерной томографии у больных туберкулезом легких в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких

Л.Д.Кириухина¹, П.В.Гаврилов¹, Л.А.Михайлов¹, О.С.Володич¹, Н.Г.Нефедова¹, Э.К.Зильбер¹, П.К.Яблонский^{1,2}

1 – ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России: 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., 2–4;

2 – ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова» Минздрава России: 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6 / 8

Резюме

Заболеваемость хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) неуклонно растет, а т. к. курят или курили большинство пациентов с туберкулезом легких (ТЛ), специфический процесс все чаще развивается на фоне ХОБЛ. Хотя компьютерная томография (КТ) является ведущим методом визуализации ТЛ, структурные изменения легких, вызванные сопутствующей ХОБЛ, недооцениваются. Целью явилось выявление особенностей специфических и эмфизематозных изменений легких у больных ТЛ в сочетании с ХОБЛ по данным КТ и их влияния на функциональные возможности системы дыхания. *Материалы и методы.* В исследование включены пациенты с ТЛ ($n = 116$), которым было выполнено функциональное исследование внешнего дыхания (спирометрия, бодиплетизмография, исследование диффузионной способности легких) и КТ грудной клетки с дополнительным анализом изменений легких с помощью программ *Nodule Analysis* и *Lung Volume Analysis*. Использовались описательная статистика и корреляционный анализ Спирмена. *Результаты.* У пациентов с ТЛ и ХОБЛ ($n = 23$) чаще встречались распространенные специфические изменения (> 3 сегментов), чем у пациентов без ХОБЛ ($n = 93$) (83 и 44 %; $p < 0,05$), больше суммарные объемы фокусов и распада ($p < 0,05$), чаще выявлялись эмфизематозные изменения (61 и 30 %; $p < 0,05$). У пациентов с ТЛ и ХОБЛ преобладал смешанный (26 %) и наиболее тяжелый панлобулярный (17 %) тип эмфиземы. У пациентов без ХОБЛ чаще встречался центрилобулярный вариант (13 %), панлобулярный визуализирован в единичных случаях (2 %). Выявлена зависимость параметров вентилиции и легочного газообмена от объемных характеристик специфических изменений. Увеличение объема эмфизематозных изменений оказывало негативное влияние на проходимость дыхательных путей у всех групп пациентов, а у больных с ХОБЛ вызывало увеличение гиперинфляции легких и ухудшение легочного газообмена. *Заключение.* При сочетании ТЛ с ХОБЛ встречается достоверно больший объем специфического поражения и деструкции. Специфические изменения у больных ТЛ и ХОБЛ ухудшают состояние легочного газообмена. Увеличение объема эмфизематозных изменений приводит к ухудшению проходимости дыхательных путей как у пациентов с ТЛ в сочетании с ХОБЛ, так и без, а также к увеличению гиперинфляции легких и ухудшению легочного газообмена у больных с ТЛ и ХОБЛ.

Ключевые слова: функциональные методы исследования дыхания, компьютерная томография, туберкулез, хроническая обструктивная болезнь легких, эмфизема.

DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-5-574-580

An association between lung function disorders and computed tomography structural change of the lungs in patients with pulmonary tuberculosis and chronic obstructive pulmonary disease

L.D.Kiryukhina¹, P.V.Gavrilov¹, L.A.Mikhaylov¹, O.S.Volodich¹, N.G.Nefedova¹, E.K.Zil'ber¹, P.K.Yablonskiy^{1,2}

1 – Saint-Petersburg Federal Research Institute of Phthisiology and Pulmonology, Healthcare Ministry of Russia: 2–4, Ligovskiy av., Saint-Petersburg, 191036, Russia;

2 – State Institution «Academician I.P.Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University», Healthcare Ministry of Russia: 6 / 8, L'va Tolstogo str., Saint-Petersburg, 197089, Russia

Summary

The aim of the study was to evaluate structural changes in the lung tissue in patients with pulmonary tuberculosis (TB) and coexisting obstructive pulmonary disease (COPD) using high-resolution computed tomography (HRCT) and to analyze an influence of CT lesions on the lung function. *Materials and methods.* One hundred and sixteen TB patients were involved. HRCT with Nodule Analysis and Lung Volume Analysis additional software, spirometry, body plethysmography and measurement of diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide were performed in all patients. We used descriptive statistics and Spearman's correlation analysis. *Results.* Patients with TB + COPD ($n = 23$) had extensive (> 3 lung segments) specific changes in the lungs more likely than patients without COPD ($n = 93$): 83% and 44%, respectively; $p < 0.05$. Patients with TB + COPD also had higher total volume of TB lesions ($p < 0.05$) and emphysema (61 and 30%, respectively; $p < 0.05$) on CT scans. Patients with TB + COPD had panlobular emphysema (17%) more often than other variants of emphysema. Patients without COPD had predominantly centrilobular emphysema (13%); panlobular emphysema was seen in a few cases (2%). Ventilation and gas exchange parameters were related to the volume of TB lesions on CT scans. An increase in emphysema volume on CT scans negatively affected the airflow limitation in all patients and deteriorated lung hyperinflation and lung diffusing capacity in patients with TB + COPD. *Conclusions.* TB-specific pulmonary lesions were significantly more prominent in patients with TB + COPD. TB-specific pulmonary lesions could worsen ventilation and gas exchange. More extended emphysema on CT scans could worsen bronchial obstruction in all patients, deteriorate lung hyperinflation and diffusing capacity in patients with TB + COPD.

Key words: lung function testing, computed tomography, tuberculosis, chronic obstructive pulmonary disease, emphysema.

Несмотря на все достижения современной медицины, доля туберкулеза и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) в структуре заболеваемости и смертности в мире достаточно велика. При этом уровень распространенности и летальности от ХОБЛ продолжает неуклонно расти. Традиционно считается, что ХОБЛ — это удел лиц старше 45 лет, тогда как согласно классификации Всемирной организации здравоохранения, туберкулез легких (ТЛ) развивается преимущественно в молодом возрасте (18–44 года). Однако тенденция к росту распространенности табакокурения приводит к развитию табачной зависимости не только у взрослых, но и у детей и подростков. Это особенно характерно для больных ТЛ из социально неблагополучных семей, которые начинают курить в достаточно раннем возрасте. По результатам последних исследований доказано, что ХОБЛ развивается и у лиц молодого возраста при раннем начале курения [1]. Большинство пациентов с ТЛ являются курильщиками [2, 3]. Поэтому ТЛ нередко развивается на фоне структурных изменений легких и дыхательных путей, которые вызваны ХОБЛ. Заболеваемость ТЛ у больных ХОБЛ в 3 раза выше, чем у лиц без таковой, в 2 раза повышается риск смерти при наличии активного туберкулеза [4]. В ряде работ отмечается значимая роль курения в патогенезе обоих заболеваний, распространенное сочетание ХОБЛ с ТЛ и основополагающее значение ХОБЛ в исходах ТЛ [3–7].

Хотя компьютерная томография (КТ) является ведущим методом визуализации патологических процессов при ТЛ, структурные изменения легочной ткани, вызванные сопутствующей ХОБЛ, недооцениваются. Для определения распространенности эмфиземы легких, определения ее вида и объективной оценки степени выраженности необходимо проведение КТ высокого разрешения с применением денситометрии [8, 9]. Изучение механизмов функциональных нарушений системы внешнего дыхания имеет большое значение для глубокого понимания патогенеза, оценки тяжести течения и прогноза заболеваний легких [10]. Целью исследования явилось изучение взаимосвязи функциональных изменений системы дыхания со структурными изменениями легких по данным КТ у больных ТЛ в сочетании с ХОБЛ.

Материалы и методы

В исследование включены пациенты ($n = 116$: 58 мужчин, 58 женщин) с различными формами ТЛ (инfiltrативный, кавернозный, фиброзно-кавернозный, туберкулемы), находившиеся на лечении в ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России (2012–2014), которым было выполнено комплексное исследование функции внешнего дыхания (КИ ФВД) и КТ высокого разрешения с применением денситометрии. Диагноз туберкулез во всех случаях верифицирован этиологическими или гистологическими методами: у 85 (73 %) пациентов —

выделением культуры микобактерий туберкулеза в мокроте, у 32 (27 %) — положительной клинико-рентгенологической динамикой процесса на фоне противотуберкулезной терапии. Диагноз ХОБЛ был установлен согласно Федеральным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению ХОБЛ по наличию факторов риска развития ХОБЛ и постбронходилатационного значения отношения объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) к форсированной жизненной емкости легких ($ФЖЕЛ$) < 70 % [11]. Из исследования были исключены пациенты, у которых в комплексном лечении туберкулеза использовалась коллапсотерапия, с резекциями легких в анамнезе, сочетанием ТЛ с другими, кроме ХОБЛ, неспецифическими заболеваниями органов дыхания, сахарным диабетом, инфицированные вирусом иммунодефицита человека.

В рамках КИ ФВД проводились спирометрия с бронхолитической пробой, бодиплетизмография и измерение диффузионной способности легких (ДСЛ) по угарному газу (СО) методом одиночного вдоха с задержкой дыхания. Тестовый газ содержал 0,25 % СО, 9 % гелия (*He*), остальное — искусственный воздух. Исследование проводилось на комплексной установке экспертной диагностики функции внешнего дыхания *MasterScreen Body Diffusion (Viasys Healthcare, Германия)* в соответствии с критериями корректности выполнения легочных функциональных тестов, предложенных совместной группой экспертов Американского торакального и Европейского респираторного обществ (ATS / ERS) [12–14]. Анализировались легочные объемы — общая емкость легких (ОЕЛ), жизненная емкость легких (ЖЕЛ), емкость вдоха ($E_{вд.}$), резервный объем выдоха ($Р_{O_{вдл.}}$), остаточный объем легких (ООЛ), отношение $ООЛ / ОЕЛ$ и параметры, характеризующие проходимость дыхательных путей — $ОФВ_1$, $ОФВ_1 / ФЖЕЛ$, средняя объемная скорость выдоха между 25 и 75 % $ФЖЕЛ$ ($СОС_{25-75}$), аэродинамическое сопротивление дыхательных путей (R_{aw}). Легочный газообмен оценивался по ДСЛ (трансфер-фактор) и трансфер-коэффициенту — отношению ДСЛ к эффективному альвеолярному объему (АО), рассчитанному по разведению *He*. Невентилируемый объем легких рассчитывался как разница между внутригрудным объемом, измеренным в кабине бодиплетизмографа, и функциональной остаточной емкостью, измеренной по разведению *He* при проведении процедуры исследования ДСЛ. Полученные параметры сопоставлялись с должными величинами, предложенными Европейским обществом угля и стали (1993) и оценивались согласно рекомендациям по интерпретации легочных функциональных тестов ATS / ERS [15].

Лучевое обследование органов грудной полости выполнено на компьютерных томографах *Toshiba Aquilion 32* и *Aquilion Prime (Toshiba, Япония)* с толщиной среза 1 мм. КТ-исследования проводилось в положении пациента лежа на спине с заведенными за голову руками. Предварительно выполнялась топография и определялась зона сканирования от

верхней апертуры грудной клетки до реберно-диафрагмальных синусов. Изучение патологических изменений в легких проводилось в стандартном «легочном окне» (–1 200 / –600 HU). «Мягкотканное окно» (+350 / +50 HU) использовалось для анализа состояния структур средостения. Дополнительно проводился анализ изменений легких с применением пакетов прикладных программ *Nodule Analysis* и *Lung Volume Analysis*. Пороговым значением для анализа повышенной воздушности ткани легких была величина –940 HU как стандартный параметр, заложенный фирмой-производителем. Оценивались следующие структурные изменения: распространенность специфического поражения, объем наиболее крупного фокуса, суммарный объем фокусов (мм³), суммарный объем зон распада (мм³), наличие эмфизематозных изменений, тип эмфиземы.

Для анализа полученных данных использовались методы описательной статистики, критерий Стьюдента, критерий согласия χ^2 и непараметрический корреляционный анализ Спирмена с помощью статистического пакета *Statistica (Statistica v. 10, statSoft Inc., США)*. Количественные данные представлены в виде средней (M) $\pm$ стандартное отклонение (SD). Достоверными считались результаты при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Большинство пациентов с ТЛ в сочетании с ХОБЛ были активными курильщиками на момент обследования, в отличие от пациентов без ХОБЛ (табл. 1). Хотя средний возраст пациентов с ХОБЛ был выше, чем в группе без сопутствующей респираторной патологии, он был близок к молодому. В группе

с ХОБЛ средний возраст начала курения оказался достоверно ниже. У пациентов с клиническими признаками ХОБЛ выявлены более тяжелые специфические туберкулезные изменения: преобладало распространенное поражение (> 3 сегментов), суммарный объем фокусов и суммарный объем распада были достоверно больше по сравнению с контрольной группой. Эмфизематозные изменения встречались у большинства пациентов с ТЛ в сочетании с ХОБЛ (61 %), но также у больных без коморбидности с ХОБЛ (30 %). Объем эмфизематозных изменений закономерно больше был в группе пациентов с ТЛ и сопутствующей ХОБЛ.

Однако характер эмфизематозных изменений в группах различался: у пациентов с ХОБЛ чаще определялся смешанный тип эмфиземы (26,1 %) и наиболее тяжелый вариант – панлобулярная эмфизема (17,4 %), центрилобулярный и парасептальный типы эмфиземы встречались реже (2 и 2 % соответственно). У пациентов без клинических признаков ХОБЛ наиболее часто визуализировались центрилобулярный (12 %) и смешанный (10 %) типы эмфиземы, реже определялась парасептальная эмфизема (6 %) и только у 2 (2 %) больных выявлен наиболее тяжелый тип – панлобулярная эмфизема. Следует отметить, что из 28 пациентов с ТЛ без функциональных признаков ХОБЛ, у которых были выявлены признаки эмфиземы на КТ, 4 (13 %) были курильщиками с индексом курения от 17 до 60 пачко-лет. Наиболее вероятно, что эмфизематозные изменения в этих случаях связаны с формированием ХОБЛ, но снижение ОФВ₁ / ФЖЕЛ еще не достигло клинически значимого уровня < 70 %. Наличие эмфиземы у молодых пациентов без факторов риска

Таблица 1
Клиническая характеристика обследованных
Table 1
Clinical characteristics of the patients

Показатель	ТЛ в сочетании с ХОБЛ, n = 23	ТЛ без сочетания с ХОБЛ, n = 93	p
Возраст, годы	48,4 $\pm$ 9,2	30,5 $\pm$ 10,0	< 0,00001
Статус курения, n (%):			
никогда не курил	0	50 (53,2)	
курильщик на момент обследования	15 (65,2)	20 (21,3)	
бывший курильщик	8 (34,8)	24 (25,5)	
Возраст начала курения, годы	18,1 $\pm$ 3,2	20,1 $\pm$ 5,4	< 0,01
Индекс курения, пачко-лет	28,2 $\pm$ 18,1	3,5 $\pm$ 9,5	< 0,00001
ОФВ ₁ , % _{долж.} :			
до введения бронхолитического препарата	63,9 $\pm$ 20,4	100,6 $\pm$ 11,8	< 0,00001
после введения бронхолитического препарата	68,7 $\pm$ 19,9	104,6 $\pm$ 12,0	< 0,00001
ОФВ ₁ / ФЖЕЛ, %:			
до введения бронхолитического препарата	61,0 $\pm$ 7,9	83,3 $\pm$ 6,5	< 0,00001
после введения бронхолитического препарата	63,2 $\pm$ 6,1	86,0 $\pm$ 6,1	< 0,00001
Характеристика специфических изменений по данным КТ, n (%):			
ограниченные изменения (до 3 сегментов)	4 (17)	53 (56)	< 0,0001
распространенные изменения	19 (83)	41 (44)	< 0,0001
Объем поражения:			
суммарный объем фокусов, мм ³	69 478 $\pm$ 69 012	19 433 $\pm$ 32 158	< 0,001
суммарный объем зоны распада, мм ³	16 022 $\pm$ 23 412	1 074 $\pm$ 4 969	< 0,001
Объем эмфизематозных изменений (% объема легочной ткани) по данным КТ	9,6 $\pm$ 7,8	0,7 $\pm$ 1,6	< 0,001

Таблица 2
Коэффициенты корреляции Спирмена показателей КИ ФВД и данных КТ ($p < 0,05$)
Table 2
Spearman's correlation coefficients for lung function and CT parameters

Параметры ФВД	Объем наиболее крупного фокуса, мм ³	Суммарный объем фокусов, мм ³	Объем зоны распада, мм ³	Объем эмфизематозных изменений, % объема легочной ткани
ОФВ ₁ , %долж.	-0,39	-0,46	-0,42	-0,68
ОФВ ₁ / ФЖЕЛ, %	-0,39	-0,37	-0,33	-0,71
СОС ₂₅₋₇₅ , %долж.	-0,42	-0,43	-0,36	-0,71
R _{ав} , кПа / л / с	0,19	0,23	–	0,51
ЖЕЛ, %долж.	-0,22	-0,32	-0,37	-0,34
Е _{вд} , %долж.	-0,21	-0,26	-0,29	–
РО _{выд} , %долж.	–	–	–	-0,33
ООЛ, %долж.	0,34	0,34	0,34	0,55
ООЛ / ОЕЛ, %долж.	0,32	0,37	0,39	0,51
Невентилируемый объем, л	0,40	0,43	0,46	0,51
ДСЛ, %долж.	-0,30	-0,34	-0,37	-0,49

развития ХОБЛ может быть обусловлено дисплазией соединительной ткани, о чем свидетельствуют данные работы [16].

Для установления взаимосвязи функциональных изменений внешнего дыхания со структурными изменениями в легких проведено сопоставление данных КИ ФВД и КТ. Для нивелирования различий по возрасту функциональные параметры дыхания анализировались в процентном отношении к должной величине, которая рассчитывается для каждого пациента индивидуально с учетом возраста. При корреляционном анализе данных всей группы обследованных выявлена средняя сила зависимости параметров механики дыхания и легочного газообмена от объема наиболее крупного фокуса, суммарного объема фокусов, суммарного объема зон распада: с увеличением объема специфических изменений ухудшалась проходимость дыхательных путей (ОФВ₁, ОФВ₁ / ФЖЕЛ, СОС₂₅₋₇₅), изменялись статические легочные объемы – ЖЕЛ и Е_{вд}. снижались, увеличивалась гиперинфляция легких (ООЛ, ООЛ / ОЕЛ), нарастал невентилируемый объем легких, ухудшался легочный газообмен (ДСЛ) (табл. 2). Однако эмфизематозные изменения оказывали более сильное влияние на параметры КИ ФВД. Увеличение объема эмфизематозных изменений оказывало среднее и сильное негативное влияние на состояние проходимости дыхательных путей не только при форсированном выдохе по данным спирометрии, но и на бронхиальное сопротивление при спокойном дыхании (R_{ав}), среднее влияние – на нарастание гиперинфляции и невентилируемого объема легких. Умеренное негативное влияние выявлено на ЖЕЛ, РО_{выд} и ДСЛ.

Учитывая, что локальный и распространенный процесс оказывают различное влияние на функциональные возможности респираторной системы, а у пациентов с ХОБЛ преобладало распространенное поражение легких туберкулезным процессом, зависимости параметров КИ ФВД и данных КТ

были проанализированы отдельно по группам пациентов без ХОБЛ с локальным и распространенным специфическим процессом в легких, а также группам больных с сопутствующей ХОБЛ. Выявлено, что объем наиболее крупного фокуса и суммарный объем фокусов оказывал умеренное негативное влияние на проходимость дыхательных путей при форсированном выдохе только у пациентов без сопутствующей ХОБЛ (табл. 3, 4). У пациентов с распространенным процессом эти параметры КТ оказывали среднее негативное влияние на ОЕЛ, ЖЕЛ и Е_{вд}, что отражает формирование рестриктивного варианта нарушений механики дыхания у этих больных, а также умеренное влияние на снижение ДСЛ. У пациентов с ХОБЛ объем наиболее крупного фокуса и суммарный объем фокусов оказывали умеренное влияние только на ухудшение легочного газообмена (снижение ДСЛ и ДСЛ / АО).

Таблица 3
Коэффициенты корреляции Спирмена показателей КИ ФВД и объема наиболее крупного фокуса по данным КТ ($p < 0,05$); мм³

Table 3
Spearman's correlation coefficients for lung function and the largest pulmonary lesion volume on CT scans (mm³)

Параметры ФВД	ТЛ с ХОБЛ, n = 23	ТЛ без ХОБЛ, локальный процесс, n = 53	ТЛ без ХОБЛ, распространенный процесс, n = 40
ОФВ ₁ , %долж.	–	–	-0,37
ОФВ ₁ / ФЖЕЛ, %	–	-0,43	–
СОС ₂₅₋₇₅ , %долж.	–	-0,29	–
ЖЕЛ, %долж.	–	–	-0,57
Е _{вд} , %долж.	–	–	-0,46
ООЛ / ОЕЛ, %долж.	–	–	0,43
Невентилируемый объем, л	–	–	0,32
ДСЛ, %долж.	-0,47	–	-0,35
ДСЛ / АО, %долж.	-0,49	–	–

Таблица 4
Коэффициенты корреляции Спирмена показателей
КИ ФВД и суммарного объема фокусов
по данным КТ ($p < 0,05$); мм³

Spearman's correlation coefficients for lung function and the total pulmonary lesion volume on CT scans (mm³)

Параметры ФВД	ТЛ с ХОБЛ, n = 23	ТЛ без ХОБЛ, локальный процесс, n = 53	ТЛ без ХОБЛ, распространенный процесс, n = 40
ОФВ ₁ , %долж.	–	–	–0,32
ОФВ ₁ / ФЖЕЛ, %	–	–0,39	–
СОС _{25–75} , %долж.	–	–0,29	–
ОЕЛ, %долж.	–	–	–0,35
ЖЕЛ, %долж.	–	–	–0,57
Е _{вд.} , %долж.	–	–	–0,43
ООЛ / ОЕЛ, %долж.	–	–	0,41
ДСЛ, %долж.	–0,51	–	–0,36
ДСЛ / АО, %долж.	–0,44	–	–

Объем зоны распада не оказывал влияния на изучаемые параметры КИ ФВД у больных ХОБЛ и локальным поражением без ХОБЛ (табл. 5). При распространенном процессе повышение объема зоны распада отмечено средней силы влияния на функциональное состояние системы дыхания: формировался рестриктивный вариант нарушений (снижение ОЕЛ, ЖЕЛ, Е_{вд.}), повышалась гиперинфляция легких (увеличение доли ООЛ / ОЕЛ) и ухудшался легочный газообмен (снижение ДСЛ); достоверного влияния на состояние проходимости дыхательных путей не выявлено.

При повышении объема эмфизематозных изменений умеренно ухудшалась проходимость дыхательных путей при форсированном выдохе у пациентов всех групп, а у больных ХОБЛ вызывало увеличение гиперинфляции легких и ухудшение легочного газообмена (табл. 6).

Таблица 5
Коэффициенты корреляции Спирмена показателей
КИ ФВД и объема зоны распада
по данным КТ ($p < 0,05$); мм³

Spearman's correlation coefficients for lung function and cavitation volumes on CT scans (mm³)

Параметры ФВД	ТЛ с ХОБЛ, n = 23	ТЛ без ХОБЛ, локальный процесс, n = 53	ТЛ без ХОБЛ, распространенный процесс, n = 40
ОФВ ₁ , %долж.	–	–	–
ОФВ ₁ / ФЖЕЛ, %	–	–	–
СОС _{25–75} , %долж.	–	–	–
R _{вн.} , кПа / л / с	–	–	–
ОЕЛ, %долж.	–	–	–0,39
ЖЕЛ, %долж.	–	–	–0,53
Е _{вд.} , %долж.	–	–	–0,51
ООЛ / ОЕЛ, %долж.	–	–	0,31
ДСЛ, %долж.	–	–	–0,32

Таблица 6
Коэффициенты корреляции Спирмена показателей
КИ ФВД и объема эмфизематозных изменений
(% объема легочной ткани)
по данным КТ ($p < 0,05$)

Spearman's correlation coefficients for lung function and emphysema volume estimated as percent of the total lung volume on CT

Параметры ФВД	ТЛ с ХОБЛ, n = 23	ТЛ без ХОБЛ, локальный процесс, n = 53	ТЛ без ХОБЛ, распространенный процесс, n = 40
ОФВ ₁ , %долж.	–0,33	–0,51	–0,69
ОФВ ₁ / ФЖЕЛ, %	–0,62	–0,49	–
СОС _{25–75} , %долж.	–0,49	–0,59	–
ООЛ, %долж.	0,45	–	–
ООЛ / ОЕЛ, %долж.	0,46	–	–
ДСЛ, %долж.	–0,59	–	–
ДСЛ / АО, %долж.	–0,48	–	–

Таким образом, при развитии туберкулезной инфекции на фоне ХОБЛ наблюдалось более тяжелое специфическое поражение легких: достоверно чаще преобладали распространенные специфические изменения, объем наиболее крупного фокуса, суммарные объемы фокусов и распада достоверно больше по сравнению с пациентами, у которых туберкулез легких не сочетался с ХОБЛ.

Выраженность эмфизематозных изменений достоверно выше определялась у пациентов с сопутствующей ХОБЛ, однако различные эмфизематозные изменения выявлялись у 1/3 пациентов без клинических признаков ХОБЛ. При этом в случае ХОБЛ преобладали смешанный и наиболее тяжелый – панлобулярный – типы эмфиземы, а без сочетанной респираторной патологии наиболее часто визуализировался центрилобулярный тип, панлобулярный вариант эмфиземы встречался в единичных случаях. Наличие эмфиземы у пациентов молодого возраста без факторов риска развития ХОБЛ может быть связано с наличием дисплазии соединительной ткани. В свою очередь у части пациентов с ХОБЛ при КТ с анализом повышенной воздушности легких при помощи программы *Lung Volume Analysis* признаки эмфиземы не выявлены. Этими данными подтвержден тезис о том, что эмфизематозные изменения не всегда сочетаются с ХОБЛ и являются одним из многих структурных изменений в легких.

Повышение объема специфического поражения оказывало умеренное негативное влияние на проходимость дыхательных путей при форсированном выдохе только у пациентов без сопутствующей ХОБЛ, у пациентов с распространенным процессом приводило к формированию рестриктивного варианта нарушений механики дыхания и ухудшению легочного газообмена. У больных ХОБЛ при повышении объема наиболее крупного фокуса и суммарного объема фокусов ухудшалось состояние легочного газообмена.

Показатель объема зоны распада не оказывал влияния на параметры КИ ФВД в случае ХОБЛ и локального поражения, при распространенном процессе увеличение объема зоны распада приводило к формированию рестриктивного варианта нарушений, повышению гиперинфляции легких и ухудшению легочного газообмена.

При повышении объема эмфизематозных изменений умеренно ухудшалась проходимость дыхательных путей при форсированном выдохе у пациентов всех групп, а у больных с ХОБЛ увеличивалась гиперинфляция легких и ухудшался легочный газообмен.

Заключение

На основании изложенного сделаны следующие выводы:

- при сочетании ТЛ с ХОБЛ достоверно чаще встречаются специфические поражения и деструкции;
- в случае специфических изменений у больных ТЛ и ХОБЛ ухудшается состояние легочного газообмена;
- при увеличении объема эмфизематозных изменений ухудшается проходимость дыхательных путей у пациентов как с ТЛ в сочетании с ХОБЛ, так и без таковой;
- у больных с ТЛ и ХОБЛ увеличение объема эмфизематозных изменений вызывает усиление гиперинфляции легких и ухудшение легочного газообмена.

Литература

1. Игнатова Г.Л., Захарова И.А. Выявление распространенности хронической обструктивной болезни легких среди лиц молодого возраста. *Пульмонология*. 2014; 1: 48–51.
2. Яблонский П.К., Суховская О.А. Табакокурение и туберкулез (обзор литературы). *Туберкулез и болезни легких*. 2012; 12: 51–56.
3. Шпрыков А.С. Клинические особенности туберкулеза легких у курящих больных. *Туберкулез и болезни легких*. 2011; 9: 24–28.
4. Inghammar M., Ekblom A., Engstrom G. COPD and the risk of tuberculosis – a population – based cohort study. *PLoS One*. 2010; 5 (4): e10138.
5. Лушников А.В., Великая О.В. Туберкулез легких и ХОБЛ. *Современные проблемы науки и образования*. 2013; 6: 1–8.
6. Chakrabarti B., Calverley P., Davies P. Tuberculosis and its incidence, special nature, and relationship with chronic obstructive pulmonary disease. *Int. J. COPD*. 2007; 2 (3): 263–272.
7. Van Zyl-Smit R.N., Brunet L., Pai M., Yew W.W. The convergence of the global smoking, COPD, tuberculosis, HIV, and respiratory infection epidemics. *Infect. Dis. Clin. North. Am.* 2010; 24 (3): 693–703.
8. Хрупенкова-Пивень М.В., Проскурина М.Ф., Юдин А.Л. Хроническая обструктивная болезнь легких. Компьютерная томография высокого разрешения в диагностике эмфиземы и облитерирующего бронхиолита. *Медицинская визуализация*. 2008; 1: 77–81.
9. Carretta A., Ciriaco P., Melloni G. et al. Correlation of computed tomography densitometry and pathological grading of emphysema with the variation of respiratory function after lobectomy for lung cancer. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2010; 10 (6): 914–918.
10. Кирюхина Л.Д., Гаврилов П.В., Савин И.Б. и др. Вентиляционная и газообменная функции легких у больных с локальными формами туберкулеза легких. *Пульмонология*. 2013; 6: 65–68.
11. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*. 2014; 3: 5–54.
12. MacIntyre N., Crapo R.O., Viegi G. et al. Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. *Eur. Respir. J.* 2005; 26: 720–735.
13. Miller M.R., Hankinson J., Brusasco V. et al. Standardisation of spirometry. *Eur. Respir. J.* 2005; 26: 319–338.
14. Wanger J., Clausen J.L., Coates A. et al. Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur. Respir. J.* 2005; 26: 511–522.
15. Pellegrino R., Viegi G., Brusasco V. et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur. Respir. J.* 2005; 26: 948–968.
16. Вершинина М.В., Скрипкин Д.А., Нечаева Г.И. и др. Компьютерная томография высокого разрешения в диагностике патологии легких при дисплазии соединительной ткани. *Пульмонология*. 2013; 2: 46–51.

Поступила 06.08.15

УДК [616.24-002.5-06:616.24-036.12]-073.756.8

References

1. Ignatova G.L., Zakharova I.A. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in young population. *Pul'monologiya*. 2014; 1: 48–51 (in Russian).
2. Yablonskiy P.K., Sukhovskaya O.A. Tobacco smoking and tuberculosis (review). *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2012; 12: 51–56 (in Russian).
3. Shprykov A.S. Clinical course of pulmonary tuberculosis in smoking patients. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2011; 9: 24–28 (in Russian).
4. Inghammar M., Ekblom A., Engstrom G. COPD and the risk of tuberculosis – a population – based cohort study. *PLoS One*. 2010; 5 (4): e10138.
5. Lushnikova A.V., Velikaya O.V. Pulmonary tuberculosis and COPD. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2013; 6: 1–8 (in Russian).
6. Chakrabarti B., Calverley P., Davies P. Tuberculosis and its incidence, special nature, and relationship with chronic obstructive pulmonary disease. *Int. J. COPD*. 2007; 2 (3): 263–272.
7. Van Zyl-Smit R.N., Brunet L., Pai M., Yew W.W. The convergence of the global smoking, COPD, tuberculosis, HIV, and respiratory infection epidemics. *Infect. Dis. Clin. North. Am.* 2010; 24 (3): 693–703.
8. Khrupenkova-Piven' M.V., Proskurina M.F., Yudin A.L. chronic obstructive pulmonary disease. High resolution computed tomography in diagnosis of emphysema and bronchiolitis obliterans. *Meditsinskaya vizualizatsiya*. 2008; 1: 77–81 (in Russian).
9. Carretta A., Ciriaco P., Melloni G. et al. Correlation of computed tomography densitometry and pathological grading of emphysema with the variation of respiratory function after lobectomy for lung cancer. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2010; 10 (6): 914–918.

10. Kiryukhina L.D., Gavrilo P.V., Savin I.B. et al. Ventilation and gas exchange in patients with limited lung tuberculosis. *Pul'monologiya*. 2013; 6: 65–68 (in Russian).
11. Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aysanov Z.R. et al. Federal clinical guidelines on diagnosis and management of chronic obstructive pulmonary disease. *Pul'monologiya*. 2014; 3: 5–54 (in Russian).
12. MacIntyre N., Crapo R.O., Viegi G. et al. Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. *Eur. Respir. J.* 2005; 26: 720–735.
13. Miller M.R., Hankinson J., Brusasco V. et al. Standardisation of spirometry. *Eur. Respir. J.* 2005; 26: 319–338.
14. Wanger J., Clausen J.L., Coates A. et al. Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur. Respir. J.* 2005; 26: 511–522.
15. Pellegrino R., Viegi G., Brusasco V. et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur. Respir. J.* 2005; 26: 948–968.
16. Vershinina M.V., Skripkin D.A., Nechaeva G.I. et al. High resolution computed tomography in detection of pulmonary involvement in patients with connective tissue dysplasia. *Pul'monologiya*. 2013; 2: 46–51 (in Russian).

Received August 06, 2015

UDC [616.24-002.5-06:616.24-036.12]-073.756.8

Информация об авторах

Кирюхина Лариса Дмитриевна – к. м. н., зав. лабораторией функциональных методов исследования ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии» Минздрава России; тел.: (812) 579-25-54, факс: (812) 579-25-73; e-mail: kiryuhina_larisa@mail.ru

Гаврилов Павел Владимирович – к. м. н., зав. отделом лучевой диагностики ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии» Минздрава России; тел.: (812) 579-25-54, факс: (812) 579-25-73; e-mail: spbniifrentgen@mail.ru

Михайлов Леонид Андреевич – врач-рентгенолог отдела лучевой диагностики ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии» Минздрава России; тел.: (812) 579-25-54, факс: (812) 579-25-73; e-mail: spbniifrentgen@mail.ru

Володич Ольга Святославовна – научный сотрудник лаборатории функциональных методов исследования ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии» Минздрава России; тел.: (812) 579-25-54, факс: (812) 579-25-73; e-mail: ovodich@mail.ru

Нефедова Наталья Григорьевна – к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории функциональных методов исследования ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии» Минздрава России; тел.: (812) 579-25-54, факс: (812) 579-25-73; e-mail: kulakovang@mail.ru

Зильбер Эльмира Курбанкадиевна – д. м. н., зам. директора по научной работе ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии» Минздрава России; тел.: (812) 579-25-54, факс: (812) 579-25-73; e-mail: zilber@spbniif.ru

Яблонский Петр Казимирович – д. м. н., профессор, заслуженный врач РФ, директор ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии» Минздрава России, декан медицинского факультета ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет»; тел.: (812) 579-25-54, факс: (812) 579-25-73; e-mail: piotr_yablonskii@mail.ru

Authors information

Kiryukhina Larisa Dmitrievna, PhD, Head of Laboratory of Functional Investigations, Saint-Petersburg Federal Research Institute of Phthysiology and Pulmonology, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (812) 579-25-54, fax: (812) 579-25-73; e-mail: kiryuhina_larisa@mail.ru

Gavrilov Pavel Vladimirovich, PhD, Head of Division of Image Diagnosis, Saint-Petersburg Federal Research Institute of Phthysiology and Pulmonology, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (812) 579-25-54, fax: (812) 579-25-73; e-mail: spbniifrentgen@mail.ru

Mikhaylov Leonid Andreevich, radiologist at Division of Image Diagnosis, Saint-Petersburg Federal Research Institute of Phthysiology and Pulmonology, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (812) 579-25-54, fax: (812) 579-25-73; e-mail: spbniifrentgen@mail.ru

Volodich Olga Svyatoslavovna, Researcher at Laboratory of Functional Investigations, Saint-Petersburg Federal Research Institute of Phthysiology and Pulmonology, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (812) 579-25-54, fax: (812) 579-25-73; e-mail: ovodich@mail.ru

Nefedova Nataliya Grigor'evna, PhD, Senior Researcher at Laboratory of Functional Investigations, Saint-Petersburg Federal Research Institute of Phthysiology and Pulmonology, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (812) 579-25-54, fax: (812) 579-25-73; e-mail: kulakovang@mail.ru

Zil'ber El'mira Kurbankadiyevna, MD, Deputy Director for Science, Saint-Petersburg Federal Research Institute of Phthysiology and Pulmonology, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (812) 579-25-54, fax: (812) 579-25-73; e-mail: zilber@spbniif.ru

Yablonskiy Petr Kazimirovich, MD, Professor, Honorary Physician of Russian Federation, Director of Saint-Petersburg Federal Research Institute of Phthysiology and Pulmonology, Healthcare Ministry of Russia; Dean of Medical Faculty at Saint-Petersburg Federal State University; tel.: (812) 579-25-54, fax: (812) 579-25-73; e-mail: piotr_yablonskii@mail.ru

Применение в комплексной терапии хронической обструктивной болезни легких низкоинтенсивного лазерного излучения для стимуляции функции надпочечников у мужчин с гормональными нарушениями

В.А.Никитин, Л.В.Васильева, Л.А.Титова

ГБОУ ВПО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н.Бурденко» Минздрава России: 394622, Воронеж, ул. Студенческая, 10

Резюме

Изучено содержание в крови кортизола, альдостерона и тестостерона у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) тяжелой степени мужчин ($n = 82$) и здоровых лиц ($n = 25$). Дизайн исследования представлен 3 группами больных: 1-я ($n = 41$) — больные ХОБЛ III степени тяжести, получавшие на фоне традиционных средств низкоинтенсивную лазерную терапию с помощью инфракрасного лазерного излучения частотой 80 Гц на область надпочечников; 2-я ($n = 26$) — больные ХОБЛ III степени тяжести, получавшие только традиционную лекарственную терапию; 3-я группа — больные ХОБЛ ($n = 15$), получавшие традиционную терапию и плацебо + облучение на выключенном лазерном аппарате «Мустанг 2000» (ПКП «Бином», Россия). Выявлен значительный дефект кортизола, альдостерона и тестостерона у больных ХОБЛ III степени. По результатам статистической обработки с использованием построения моделей выявлены нарушения гормонального статуса и подтверждено значение стимулирующей функции надпочечников у больных ХОБЛ III степени тяжести.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, кортизол, альдостерон, тестостерон, лазеротерапия.

DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-5-581-585

Application of low-intensity laser for adrenal stimulation in males with chronic obstructive pulmonary disease and hormonal disorders

V.A.Nikitin, L.V.Vasil'eva, L.A.Titova

N.N.Burdenko Voronezh State Medical Academy, Healthcare Ministry of Russia: 10, Studencheskaya str., Voronezh, 394622, Russia

Summary

The aim of this study was to investigate a role of adrenal function stimulation in patients with stage 3 chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Methods.* Blood levels of cortisol, aldosterone and testosterone were measured in 82 males with severe COPD and in 25 healthy subjects. The study involved three patient groups: 41 patients with stage 3 COPD who received low-intensity infrared laser radiation with a frequency of 80 Hz applied on the adrenal gland area additionally to the standard therapy; 26 patients with stage 3 COPD who received standard therapy only and 15 patients with COPD who received standard therapy and a placebo exposure using a switched off laser device. *Results.* A significant reduction in blood cortisol, aldosterone and testosterone levels in patients with stage 3 COPD was found. A role of adrenal function stimulation was confirmed in patients with stage 3 COPD. *Conclusion.* Severity of adrenal hormonal disorders correlates directly to severity of COPD. Treatment of male patients with stage 3 COPD should include adrenal hormone correction using both medication and non-medication on individual basis. The low-intensity laser radiation of adrenal area could significantly increase blood cortisol level and improve quality of life of the patients.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, cortisol, aldosterone, testosterone, laser therapy.

Хроническое воспаление при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) является ключевым фактором прогрессирования заболевания [1, 2]. Одним из основных компонентов патогенеза хронического воспаления является оксидативный стресс (ОС) [3]. При прогрессировании болезни постепенно утрачивается обратимый компонент бронхиальной обструкции и снижается лечебный эффект от бронходилататоров. При этом считается, что нарушение баланса между оксидантами и антиоксидантами играет значимую роль в патогенезе ХОБЛ. Образование вторичных продуктов ОС, токсичных, обладающих высокой биологической активностью «реактивных молекул», таких как свободные кислородные радикалы, малоновый диальдегид, пероксинитрит, гипохлорит, обуславливает прямое цитотоксическое

действие [4]. Ряд компенсаторных реакций организма больного, направленных на поддержание гомеостаза в условиях ОС, связан с активацией различных систем. Большой антирадикальной активностью обладают антиоксидантные ферменты: супероксиддисмутаза, глутатионпероксидаза и каталаза. Среди низкомолекулярных антиоксидантов важную роль играют витамины С и Е, каротины и стероидные гормоны (глюкокортикостероиды (ГКС), минералкортикоиды и половые гормоны) [4–6]. Известно, что во время обострений ХОБЛ циркулирующий уровень кортизола у получавших ГКС снижается. Данные об уровне кортизола у пациентов со стабильной ХОБЛ в доступной литературе единичны и противоречивы. Очевидно, что системные и, возможно, высокие дозы ингаляционных ГКС (иГКС)

при ХОБЛ повышают риск надпочечниковой недостаточности. По результатам исследований установлено, что при тяжелой обструкции дыхательных путей, гипоксемии и гиперкапнии снижается уровень тестостерона и других андрогенов, таких как надпочечниковый дегидроэпиандростерон (ДГЭА), а показатели у многих мужчин с ХОБЛ соответствуют синдрому гипогонадизма с поздним началом [7, 8].

Вопрос о комплексном влиянии хронического ОС и снижения надпочечниковых гормонов на процесс хронического воспаления и утрату обратимого компонента бронхообструкции у больных с ХОБЛ изучен мало и остается открытым для дискуссии [9]. Отсутствуют данные о методах коррекции эндокринопатий, практически нет данных о показаниях и противопоказаниях к заместительной гормональной терапии. Известно, что стимуляция собственных ГКС происходит под влиянием аскорбиновой кислоты, корня солодки, донаторов сульфгидрильных групп. Кроме того, в настоящее время становится все более понятным, что показатель объема форсированного выдоха за 1-ю секунду не в полной мере отражает сложную картину клинических проявлений ХОБЛ [3].

С целью стимуляции выработки собственных ГКС в комплексном лечении применена низкоинтенсивная лазерная терапия (ЛТ) на область надпочечников с помощью аппарата «Мустанг 2000» (ПКП «Бином», Россия). Основанием для включения ЛТ в комплексную терапию ХОБЛ послужило экспериментальное исследование, в результате которого на основе морфологических критериев, определяющих функциональное состояние надпочечников, констатируется увеличение активности пучковой и сетчатой зон коры надпочечника при использовании низкоинтенсивного инфракрасного лазерного излучения (НИЛИ) с частотой 80 Гц [7, 10].

Материалы и методы

Обследованы больные ХОБЛ мужчины ($n = 82$) в возрасте от 42 до 68 лет и здоровые лица ($n = 25$). У всех пациентов иммуноферментным методом был определен уровень гормонов – кортизола, тестостерона, альдостерона, ДГЭА-сульфата (ДГЭА-С). Больные ХОБЛ ($n = 41$) получали комплексную терапию с использованием инфракрасного лазерного излучения на фоне традиционной медикаментозной терапии (МТ) и процедуру плацебо при выключенном лазерном аппарате ($n = 15$). Контрольную группу составили пациенты с ХОБЛ ($n = 26$) III степени, получавшие традиционную МТ.

О ГКС-функции надпочечников позволяет судить именно уровень кортизола. Показано, что у всех больных ХОБЛ III степени его содержание было низким. При обследовании больных ХОБЛ ($n = 41$) III степени тяжести с низким содержанием кортизола оценены содержание других гормонов коры надпочечников и эффективность гормонопродуцирующей терапии. Во всех группах больных ХОБЛ

проводилось комплексное лечение, в основе которого лежал ступенчатый подход (ATS, 1995; Федеральная программа, 1999; GOLD, 2012). Все пациенты получали традиционную базисную терапию, включающую короткодействующие бронхолитические препараты по потребности (сальбутамол, фенотерол, ипратропия бромид, беродуал Н), ингаляционные антихолинергические препараты (тиотропия бромид 18 мкг 1 раз в сутки), ингаляционные β -агонисты длительного действия (формотерол 9–12 мкг 2 раза в сутки) по показаниям, антибактериальные препараты (сультасин 1,5 г 3 раза в сутки внутримышечно, цефтриаксон 2,0 г 1 раз в сутки внутримышечно, цефотаксим по 1,0 г 3 раза в сутки), амброксол 30 мг 3 раза в сутки, последовательность применения которых зависела от тяжести заболевания, индивидуальных особенностей его прогрессирования и наличия сопутствующей патологии.

Учитывая, что иГКС являются более безопасной альтернативой системным ГКС, всем пациентам назначался небулизированный будесонид 400 мг 2 раза в сутки, дополнительно – дексаметазон 4–8 мг 1 раз в сутки ($n = 13$), а также 30–40 мг преднизолона в день в течение 7–10 дней ($n = 6$). Назначение системных ГКС было обусловлено тяжестью обострения.

В таблице представлено содержание изучаемых гормонов в группах больных и здоровых лиц. Статистически значимых различий между группами в значениях изучаемых гормонов не выявлено ($p > 0,1$). Уровень кортизола в группе больных ХОБЛ тяжелого течения был достоверно ниже, чем у здоровых в 4,5–4,8 раза соответственно ($p < 0,05$). Уровень альдостерона также оказался достоверно ниже в группе ХОБЛ III степени в 2,6 раза, но остался у нижней границы предельно допустимых значений ($p < 0,05$). Содержание ДГЭА-С у больных было достоверно ниже в 2,6–2,4 раза соответственно ($p < 0,05$).

Также у больных ХОБЛ ($n = 41$) изучена зависимость содержания кортизола, альдостерона, ДГЭА-С от давности заболевания. Отмечено, что с увеличением продолжительности заболевания уменьшалась концентрация всех изучаемых гормонов. Отмечены достоверные изменения при сравнении продолжительности заболевания < 10 лет и > 15 лет ($p < 0,05$). У больных с давностью заболевания < 10 лет содержание кортизола оставалось у нижней границы нормы, после чего имело тенденцию к снижению практически в 2 раза у лиц с длительностью заболевания > 15 лет. Меньше менялось содержание альдостерона: его значения дольше сохранялись в пределах нормы и достоверно уменьшались у тяжелых, длительно болеющих пациентов, но все равно остались у нижней границы нормы. Содержание ДГЭА-С было низким во всех изучаемых группах и также более достоверно снизилось у больных с продолжительностью заболевания > 15 лет.

При изучении связи уровня изучаемых гормонов с частотой обострения установлено, что при малой частоте (< 2 обострений в год) низким было содержание кортизола и альдостерона, а уровень ДГЭА-С

Таблица

Динамика уровня гормонов коры надпочечников у больных ХОБЛ, получавших различные виды терапии
Table
Change in adrenal hormone levels in COPD patients treated with different regimens

Показатель	День	Больные ХОБЛ, n = 82			Здоровые, n = 25	Достоверный критерий Стьюдента, p (t)
		получавшие ЛТ, n = 41	получавшие МТ, n = 26	получавшие плацебо, n = 15		
Кортизол, нмоль / л	1–3-й	76,2 (61,4; 85,4)	71,9 (62,3; 83,5)	74,5 (68,4; 77,8)	242,3 (306,5; 382,5)	$p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$
	13–15-й	145,4* (140,4; 146,6)	92,1* (88,5; 96,4)	100,8* (98,1; 112,7)		$p_3 > 0,1$
Альдостерон, нмоль / л	1–3-й	102,5 (94,5; 112,4)	104,4 (98,5; 115,7)	104,2 (99,3; 109,1)	270,4 (235,8; 312,5)	$p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$
	13–15-й	121,3* (119,7; 126,8)	110,8* (109,1; 112,4)	112,4* (110,3; 114,8)		$p_3 > 0,1$
ДГЭА-С, мкмоль / л	1–3-й	3,4 (2,9; 3,8)	3,6 (3,1; 3,8)	3,5 (3,2; 3,8)	8,8 (8,0; 9,5)	$p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$
	13–15-й	4,5* (4,3; 4,7)	3,9 (3,6; 4,2)	4,0 (3,8; 4,3)		$p_3 > 0,1$

Примечание: достоверность критерия Стьюдента между показателями: * – $p < 0,05$ в группах на 1–3-й и 13–15-й дни; p_1 – у получавших ЛТ и МТ; p_2 – ЛТ и плацебо; p_3 – МТ и плацебо.
 Notes: * statistically significant difference between the patient groups over the 1–3 days and the 13–15 days according to the Student's test; p_1 , statistically significant t-test between patients treated with lazer or standard therapy; p_2 , statistically significant t-test between patients treated with lazer or placebo; p_3 , statistically significant t-test between patients treated with standard therapy or placebo.

оставался у нижней границы нормы. С увеличением частоты обострений в год концентрация всех гормонов уменьшилась.

Снижение уровня изучаемых гормонов выявлено также при нарастании степени одышки у больных ХОБЛ. При определении взаимосвязи уровней гормонов с клиническими признаками выявлено достоверно низкое содержание кортизола, альдостерона и ДГЭА-С (тестостерона) при тяжелой и очень тяжелой одышке у больных ХОБЛ III степени. При содержании кортизола 76,2 (61,4; 85,4), 71,9 (62,3; 83,5) и 74,5 (68,4; 77,8) нмоль / л степень одышки была 7,80 (6,71; 8,32), 7,67 (6,94; 8,25), 7,23 (6,85; 7,44) балла соответственно в группах [8].

При проведении статистического анализа выявлены признаки, имеющие большое значение в формировании заключения, и разработана математическая модель, позволяющая на основании использования этих признаков устанавливать степень тяжести ХОБЛ. Этими признаками являются уровень кортизола и ДГЭА-С. На основании выявленных признаков построена регрессивная модель, которая позволяет с высокой степенью вероятности определить степень тяжести ХОБЛ.

Выявленные различные нарушения гормонального статуса позволяют выделить среднетяжелую, тяжелую и крайне тяжелую степени тяжести ХОБЛ и скорректировать терапию согласно степени тяжести ХОБЛ. Описанная модель для практического применения представлена в виде уравнения: чтобы получить заключение о степени тяжести ХОБЛ, врачу достаточно внести в данное уравнение значения кортизола и ДГЭА-С [10].

С целью стимуляции выработки продукции собственных ГКС и ДГЭА больным ХОБЛ назначалось комплексное лечение, основанное на результатах экспериментальных и клинических исследований и включающее ЛТ, направленную на увеличение выработки гормонов коры надпочечников.

Применение ЛТ в исследуемой группе больных ХОБЛ способствовало достоверному улучшению

клинико-лабораторной и функциональной симптоматики заболевания, способствуя уменьшению продолжительности обострения заболевания на 3,9 дня на фоне достоверного увеличения содержания кортизола в 1,9 раза, альдостерона – в 1,3 раза, ДГЭА-С – в 1,3 раза по сравнению со стандартной МТ.

При анализе качества жизни больных в группах получавших ЛТ отмечено повышение физической активности с 28,5 (20,3; 31,8) до 34,2 (31,3; 36,4) балла ($p < 0,05$), достоверное увеличение общего состояния здоровья до 28,5 (26,3; 30,8) ($p < 0,05$) и жизнеспособности – до 46,6 (43,8; 49,5) балла ($p < 0,05$). При этом показатели социальной активности и психического здоровья практически не изменились. Достоверно улучшилось общее состояние здоровья и в сравниваемых группах больных, получавших МТ и плацебо-процедуры, однако этот показатель был значительно ниже – до 25,3 (24,7; 27,8) и 24,8 (23,1; 26,5) балла ($p < 0,05$) соответственно (см. рисунок).

Применение НИЛИ в комплексной терапии больных ХОБЛ путем воздействия на область надпочечников способствовало сокращению количества принимаемых медикаментозных средств.

Определение уровней гормонов в отдаленные сроки показало, что через 6 мес. достоверно сохранялось на постоянном уровне содержание кортизола и ДГЭА-С. Отмечено небольшое увеличение альдостерона, что влияло на особенности клинического течения ХОБЛ в виде достоверного уменьшения кашля, одышки, лабораторных признаков системного воспаления, улучшение показателей функции внешнего дыхания, повышения толерантности к физической нагрузке, и, как следствие, уменьшение числа обращений к врачу, повторных госпитализаций и летальных исходов.

В связи с сохранением концентрации гормонов кортизола и альдостерона и увеличением уровня ДГЭА-С после повторного курса ЛТ через 6 мес. у больных отмечено улучшение качества жизни по показателям физической и социальной активности, общего и психического здоровья.

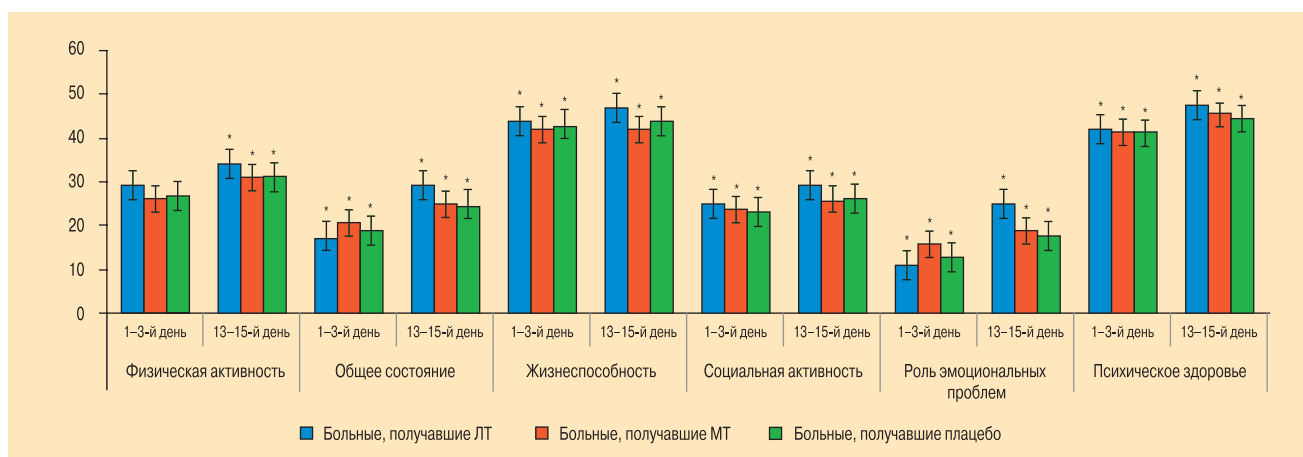


Рисунок. Динамика качества жизни больных ХОБЛ под влиянием различных видов терапии
Figure. Change in quality of life of COPD patients treated with different regimes

Полученные данные свидетельствуют о выраженном стимулирующем действии НИЛИ на гормонопродуцирующую функцию надпочечников и подтверждают клиническую эффективность выбранной методики лечения с воздействием на область надпочечников.

Показано, что длительность гормональной стимуляции у мужчин должна соответствовать тяжести гормональных нарушений при ХОБЛ. Тяжелая и крайне тяжелая степени ХОБЛ должны сопровождаться гормонпродуцирующей терапией в течение всего периода обострения заболевания, применяемой и для профилактики обострений.

Заключение

Степень нарушений гормонального статуса (уровни кортизола, тестостерона, альдостерона) прямо пропорциональна тяжести ХОБЛ.

В терапии больных мужчин ХОБЛ III степени тяжести необходимо дифференцированно применять гормонкорректирующую терапию как гормональными препаратами, так и немедикаментозными способами стимуляции собственных эндогенных гормонов.

При воздействии НИЛИ (аппарат «Мустанг 2000» (ПКП «Бином», Россия)) с частотой 80 Гц на область надпочечников достоверно увеличивается содержание кортизола и улучшается качество жизни больных.

Литература

1. Karadag F., Ozcan H., Karul A.B. et al. Sex hormone alterations and systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Int. J. Clin. Pract.* 2007; 63: 275–281.
2. Чучалин А.Г., ред. Хронические обструктивные болезни легких: Федеральная программа Министерства здравоохранения Российской Федерации, Всероссийского научного общества пульмонологов. М.: Атмосфера; 2004.
3. Зеленков Н.К. Исследование механизмов окислительного стресса при воспалении и возможностей его антиоксидантной коррекции: Дисс. ... д-ра биол. наук. Новосибирск; 2007.

4. Казимирчук В.К., Мальцев В.И. Антиоксидантная система и ее функционирование в организме человека. *Здоров'я України.* 2004; 13–14: 34–36.
5. Владимиров Ю.А. Свободные радикалы в биологических системах. *Соросовский образовательный журнал.* 2000; 6 (12): 13–19.
6. Воронцова З.А., Черкасова Ю.Б., Титова Л.А. Динамика гормонообразования периферических эндокринных желез после фракционированного γ -облучения в диапазоне малых доз. *Вестник новых медицинских технологий.* 2011; 18 (2): 45–46.
7. Никитин В.А. Нарушение гормонального статуса у больных хронической обструктивной болезнью легких и его коррекция с помощью низкоинтенсивного лазерного излучения: Дисс. ... канд. мед. наук. Воронеж; 2013.
8. Burdet L., de Muralt B., Schutz Y. et al. Administration of growth hormone to underweight patients with chronic obstructive pulmonary disease. A prospective, randomized, controlled study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 156: 1800–1806.
9. Debigare R., Marquis K., Cote C.H. et al. Catabolic / anabolic balance and muscle wasting in patients with COPD. *Chest.* 2003; 124: 83–89.
10. Титова Л.А., Никитин В.А., Васильева Л.В. Способ оценки степени тяжести хронической обструктивной болезни легких. Патент № 2516971. Опубликовано 10.06.2014; заявлен 09.12.12.

Поступила 24.10.14

УДК [616.24-036.12-06:616.45-008.6]-085.849.19

References

1. Karadag F., Ozcan H., Karul A.B. et al. Sex hormone alterations and systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Int. J. Clin. Pract.* 2007; 63: 275–281.
2. Chuchalin A.G., ed. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Federal Programme of Healthcare Ministry of Russia and Russian Respiratory Society. Moscow: Atmosfera; 2004 (in Russian).
3. Zelenkov N.K. Investigation of oxidative stress mechanisms in inflammation and antioxidant treatment: Diss. Novosibirsk; 2007 (in Russian).
4. Kazimirschuk V.K., Mal'tsev V.I. Antioxidant system and its function in human. *Zdorov'ya Ukraini.* 2004; 13–14: 34–36 (in Russian).
5. Vladimirov Yu.A. Free radicals in biological systems. *Sorosovskiy obrazovatel'nyy zhurnal.* 2000; 6 (12): 13–19 (in Russian).

6. Vorontsova Z.A., Cherkasova Yu.B., Titova L.A. Change in peripheral endocrine glands hormone production after fractionated low dose gamma-radiation. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy*. 2011; 18 (2): 45–46 (in Russian).
7. Nikitin V.A. Hormone disorders in patients with chronic obstructive pulmonary disease and therapy with low-intensity laser radiation: Diss. Voronezh, 2013 (in Russian).
8. Burdet L., de Muralt B., Schutz Y. et al. Administration of growth hormone to underweight patients with chronic obstructive pulmonary disease. A prospective, randomized, controlled study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 156: 1800–1806.
9. Debigare R., Marquis K., Cote C.H. et al. Catabolic / anabolic balance and muscle wasting in patients with COPD. *Chest*. 2003; 124: 83–89.
10. Titova L.A., Nikitin V.A., Vasil'eva L.V. A method for severity assessment in chronic obstructive pulmonary disease. Patent RF N 2516971. 2014 (in Russian).

Received October 24, 2014

UDC [616.24-036.12-06:616.45-008.6]-085.849.19

Информация об авторах

Никитин Владимир Анатольевич – к. м. н., ассистент кафедры терапии ИДПО ГБОУ ВПО «Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н.Бурденко» Минздрава России; тел.: (473) 236-68-31; e-mail: mdm112@mail.ru.

Васильева Людмила Валентиновна – д. м. н., профессор, зав. кафедрой терапии ИДПО ГБОУ ВПО «Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н.Бурденко» Минздрава России; тел.: (473) 236-68-31; e-mail: mdm112@mail.ru.

Титова Лилия Александровна – д. м. н., зав. кафедрой организации сестринского дела ИДПО ГБОУ ВПО «Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н.Бурденко» Минздрава России; тел.: (473) 236-68-31; e-mail: mdm112@mail.ru.

Author information

Nikitin Vladimir Anatol'evich, PhD, Assistant Lecturer, Department of Therapy, Institute of Postgraduate Physician Training, N.N.Burdenko Voronezh State Medical Academy, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (473) 236-68-31; e-mail: mdm112@mail.ru.

Vasil'eva Lyudmila Valentinovna, MD, Professor, Head of Department of Therapy, Institute of Postgraduate Physician Training, N.N.Burdenko Voronezh State Medical Academy, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (473) 236-68-31; e-mail: mdm112@mail.ru.

Titova Liliya Aleksandrovna, MD, Head of Department of Nursing, Institute of Postgraduate Physician Training, N.N.Burdenko Voronezh State Medical Academy, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (473) 236-68-31; e-mail: mdm112@mail.ru.

Интегральная работа внутрилегочного источника механической энергии у здоровых людей и при обструктивных заболеваниях легких

Ф.Ф.Тетенев, К.Ф.Тетенев, Т.С.Агеева, Т.Н.Бодрова, А.В.Дубоделова, П.Е.Мес'ко

ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России: 634050, Томск, Московский тракт, 2

Резюме

Впервые рассматриваются 2 уровня функционирования внутрилегочного источника механической энергии: 1-й находится в периальвеолярных структурах легких и помимо дыхательной мускулатуры обеспечивает инспираторное и экспираторное действие легких. В силу этого альвеолярное давление на вдохе ниже внутриплеврального, а на выдохе — выше внутриплеврального. Это способствует преодолению части неэластического сопротивления легких и определяется величиной работы дыхания, измеренной по площади отрицательно-го эластического гистерезиса легких. Работа самих легких по преодолению эластического сопротивления легких рассчитывается путем умножения показателей общей работы дыхания и функционального коэффициента эластичности легких (ФКЭЛ). Он определяется делением значения общей растяжимости легких (ОРЛ) на показатель динамической растяжимости легких и означает степень изменения эластического напряжения легких от уровня спонтанного дыхания до величины ОРЛ. У здоровых людей и пациентов с нормальной эластической тягой легких (ЭТЛ) ФКЭЛ близок к единице. При обструктивных нарушениях вентиляционной функции ЭТЛ снижается, увеличивается общая емкость легких. Соответственно увеличивается ОРЛ и поэтому ФКЭЛ может возрастать до 10 (при резко выраженной эмфиземе легких). В таком случае работа по преодолению эластического сопротивления легких может достигать ≥ 10 кгм / мин. В действительности эта гигантская работа дыхания не совершается благодаря 2-му уровню механической активности легких — активному расширению крупных бронхов на выдохе, противодействующему клапанной обструкции бронхов.

Ключевые слова: интегральная механическая активность легких, работа внутрилегочного источника механической энергии, общее не-эластическое сопротивление легких, отрицательный эластический гистерезис легких, эластическая тяга легких, функциональный коэффициент эластичности легких, общая растяжимость легких, динамическая растяжимость легких, активное расширение бронхов.

DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-5-586-592

Integral activity of intrapulmonary source of mechanical energy in healthy subjects and in patients with obstructive lung diseases

F.F.Tetenev, K.F.Tetenev, T.S.Ageeva, T.N.Bodrova, A.V.Dubodelova, P.E.Mes'ko

Siberian State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: 2, Moskovskiy trakt, Tomsk, 634050, Russia

Summary

Two functional levels of mechanical energy intrapulmonary source have been viewed in this article for the first time. The first level is located into the perialveolar space. This level provides inspiratory and expiratory activity of the lungs together with respiratory muscles. Due to this, the inspiratory alveolar pressure is lower than the intrapleural pressure and the expiratory alveolar pressure is higher than the intrapleural pressure. This is determined by work of breathing measured as negative elastic hysteresis area and allows overcoming some non-elastic resistance of the lungs. The lung activity on overcoming the elastic resistance is estimated by multiplying the total work of breathing by a functional coefficient of lung elasticity (FCLE). The latter is calculated by dividing the total lung compliance by the dynamic lung compliance and reflects change in the elastic lung tension from spontaneous breathing level to the total lung compliance level. FCLE approximates 1 in healthy subjects and in patients with normal lung elastic recoil (LER). LER is lower and the total lung capacity is higher in lung obstructive diseases. Consequently, the total lung compliance could increase and FCLE could grow up to 10 in such cases (for instance, in severe emphysema). This leads to increasing lung activity on overcoming the elastic resistance up to $10 \text{ kgf} \times \text{m} / \text{min}$ or higher. Actually, this huge work of breathing is not performed due to the 2nd level of lung mechanical activity that is an active dilation of the large airways on expiration; this mechanism prevents valvular bronchial obstruction.

Key words: integral mechanical activity of the lungs, intrapulmonary source of mechanical energy, total non-elastic resistance, negative elastic hysteresis, lung elastic recoil, total lung compliance, dynamic lung compliance.

Многoletние исследования механики дыхания с использованием методики классической механики позволили получить доказательства самостоятельной механической активности легких (МАЛ), опирающиеся на фундаментальные I и II законы термодинамики [1–3]. Механическая активность источника механической энергии конкретно определяется величиной работы дыхания. В связи с этим разработанные способы измерения работы внутрилегочного источника механической энергии (ВИМЭ) не вызывают критических замечаний и подчеркивают актуальность более глубокого изучения физиологии ме-

ханических движений внутренних органов, не имеющих собственного скелета [3–5].

Под интегральной МАЛ (ИМАЛ) подразумевается суммарное проявление самостоятельной МАЛ при участии их в преодолении эластического и не-эластического сопротивления легких (НСЛ) в процессе вентиляции легких. Механическая активность по преодолению общего НСЛ определяется преобладанием величины альвеолярного давления над общим неэластическим давлением в условиях прерывания воздушного потока [1, 6, 7]. При этом альвеолярное давление определяется как динамический

компонент транспульмонального давления (ТПД). Общее неэластическое давление определяется величиной динамического ТПД, измеренного до прерывания воздушного потока. Преобладание альвеолярного давления над общим неэластическим давлением создает эффект отрицательного эластического гистерезиса легких ($\text{ЭГ}_{\text{отр.}}$) как показателя работы ВИМЭ по преодолению общего НСЛ.

Механическая активность легких по преодолению их эластического сопротивления выражается в активном изменении эластического напряжения легких, которое связано с функциональным коэффициентом эластичности легких (ФКЭЛ) [8–10]. Общая растяжимость легких (ОРЛ) характеризует интегральную эластичность легких, а динамическая растяжимость легких (ДРЛ) — эластическое напряжение легких при спонтанном дыхании. ОРЛ повышена при обструктивной эмфиземе легких, а ДРЛ при этом снижена, и это вовсе не связано с неравномерностью вентиляции легких, как считалось ранее, а с активным изменением эластического напряжения легких [1]. Повышение и понижение эластического напряжения легких, очевидно, обеспечивает возможность вентиляции легких при патологии и, следовательно, является компенсаторным механизмом.

Целью исследования явился расчет суммарной работы дыхания, выполняемой внелегочным и ВИМЭ, и доли ИМАЛ в суммарной работе у здоровых, больных бронхиальной астмой (БА) и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) с резко выраженной эмфиземой легких.

Материалы и методы

Проведено проспективное когортное исследование. Когорта формировалась во время исследования, прослеживалась до его окончания. После подписания информированного согласия в исследование ($n = 39$) включены практически здоровые добровольцы ($n = 10$; средний возраст — $28,7 \pm 1,6$ года; 1-я группа), больные БА с нормальной эластической тягой легких (ЭТЛ) ($n = 9$; средний возраст — $29,3 \pm 1,5$ года; 2-я группа), больные БА со сниженной ЭТЛ ($n = 10$; средний возраст — $31,1 \pm 1,1$ года; 3-я группа), больные ХОБЛ с выраженной эмфиземой легких ($n = 10$; средний возраст — $51,1 \pm 2,1$ года; 4-я группа).

Исследование показателей вентиляции легких проводилось с помощью прибора *Masterlab pro* (*Erich Jaeger*, Германия), показателей механики дыхания — с помощью отечественного универсального пневмотахографа (СКТБ «Медфизприбор», Россия), оборудованного прерывателем воздушного потока. Методика исследования состояла в следующем: утром натощак обследуемому через нос в нижнюю треть пищевода вводился специальный зонд с латексным баллоном на конце; пациент дышал в пневмотахографическую трубку с прерывателем воздушного потока. Производилась одновременная регистрация ТПД, данных спирографии и пневмотахографии при

спонтанном дыхании, затем при спокойном дыхании глубиной $2/3$ — жизненной емкости легких. Далее при таком же маневре дыхания производилось прерывание воздушного потока на 0,5 с 3 раза на вдохе и выдохе для определения $\text{ЭГ}_{\text{отр.}}$. Далее определялось максимальное отрицательное ТПД на высоте резервного вдоха для измерения ЭТЛ. Всем обследуемым измерялась общая емкость легких методом плетизмографии для расчета ОРЛ. Измерялись следующие показатели: минутный объем дыхания, общая работа спонтанного дыхания (ОРД), ДРЛ. ОРЛ определялась по отношению показателей общей емкости легких и ЭТЛ. ФКЭЛ определялся делением значения ОРЛ на показатель ДРЛ. Интегральная работа дыхания рассчитывалась умножением значений ОРД и ФКЭЛ. Этот показатель означал суммарную работу дыхания, включающую работу дыхательной мускулатуры и работу, которая выполняется изменением ЭТЛ. При вычитании показателя ОРД из данных интегральной работы дыхания получена величина работы дыхания, совершаемая изменением ЭТЛ — механическая активность эластики. Сумма механической активности эластики и $\text{ЭГ}_{\text{отр.}}$ составляла показатель ИМАЛ. Общая затрата работы дыхания (ОЗРД) рассчитывалась сложением показателей ИМАЛ и ОРД, а доля ИМАЛ в ОЗРД — в процентах.

Полученные данные подвергались статистической обработке при помощи пакета программ *Statistica 6 for Windows*. Проверка на нормальность распределения признака определялась с помощью W-теста Шапиро–Уилка. Анализ включал расчет квартилей (Me ; $Q1$ – $Q2$) для ненормально и несимметрично распределенных параметров. Поскольку закон распределения большинства исследуемых числовых показателей отличался от нормального, достоверность различия признаков в независимых совокупностях данных определялась при помощи U-критерия Манна–Уитни. Степень взаимосвязи между признаками оценивалась при вычислении коэффициента ранговой корреляции Спирмена (R). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в исследовании задавался величиной 0,05. Все проводимые исследования были одобрены этическим комитетом ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Протокол № 552 от 23.12.11).

Результаты и обсуждение

Результаты исследований представлены в таблице. Минутный объем дыхания был повышен в группе больных БА со сниженной ЭТЛ и у пациентов с ХОБЛ с выраженной эмфиземой легких. ОРД была повышена во всех группах, особенно при ХОБЛ. ДРЛ была значительно и в среднем одинаково снижена во всех группах, а ОРЛ — снижена в группе больных БА с нормальной ЭТЛ. У больных 3-й и 4-й групп со значительным снижением ЭТЛ была существенно повышена ОРЛ, особенно при ХОБЛ. Соответственно ФКЭЛ был повышен во всех группах, особенно в 3-й и 4-й. Интегральная работа дыхания у здоровых

соответствовала ОРД, а у пациентов всех групп оказалась значительно повышенной, особенно в 4-й группе. Это увеличение произошло за счет работы, связанной с активным изменением ЭТЛ во 2-й, 3-й и 4-й группах – 0,71 (0,48–2,02); 3,27 (1,66–4,37) и 10,40 (6,02–16,42) кгм / мин соответственно, что и явилось проявлением работы ВИМЭ.

Механическая активность легких по преодолению НСЛ полностью отсутствовала в 4-й группе: у этих пациентов не было найдено $\text{ЭГ}_{\text{отр.}}$. У здоровых лиц и больных 2-й и 3-й групп $\text{ЭГ}_{\text{отр.}}$ определялся не у всех, и в среднем составлял 0,002 (0,003–0,000); 0 (0,024–0,000) и 0,006 (0,021–0,000) кгм / мин в 1-й, 2-й и 3-й группах соответственно. Приведенные показатели $\text{ЭГ}_{\text{отр.}}$ не оказали существенного влияния на ИМАЛ и ОЗРД. Величина механической активности эластики определялась нарастанием значений ИМАЛ и ОЗРД во 2-й, 3-й и 4-й группах. Соответственно нарастала и доля ИМАЛ в ОЗРД.

Теория МАЛ еще не получила широкого признания, на что указывает отсутствие сведений о ней в руководствах по физиологии и клинической физиологии дыхания [11, 12]. Представление о механике дыхания по Ф.Дондерсу пока устраивает общепринятое толкование многочисленных функциональных тестов. Сила парадигмы по Ф.Дондерсу настолько велика, что в исследованиях не учитывается, что модель по Ф.Дондерсу построена на механике изолированных легких, а механическое поведение изолированных легких не может соответствовать свойствам легких при жизни [1, 2]. К настоящему времени МАЛ доказана достаточно убедительно [1, 3, 4]. На это указывает разработка оригинальных способов измерения работы внутрилегочного источ-

ника МАЛ. Важно получение новых знаний о структуре НСЛ, регионарных изменениях механики дыхания при заболеваниях легких, регионарном и общем механическом гомеостазе легких и вопросах регуляции дыхания [13–16]. Если оставаться на позиции представления о механике дыхания по Ф.Дондерсу, то работу ВИМЭ измерить невозможно. Измерение работы ВИМЭ стало возможно уже в середине XX века в связи с изобретением методики измерения ТПД, разницы между внутригрудным (внутрипищеводным) давлением и давлением во рту обследуемого [17], а также изобретением методики прерывания воздушного потока клапаном [18]. Прерывание воздушного потока позволило разделить действие силы дыхательной мускулатуры и действие самих легких [1–3]. Однако на эту особенность методики изучения механики дыхания исследователи длительное время не обращали внимание. В настоящее время интерес к изучению механики дыхания пока не возмощен в связи со сложностью методики измерения показателей механики дыхания с одной стороны, и сложностью интерпретации отдельных результатов измерения – с другой.

В период прерывания воздушного потока дополнительное давление, связанное с усилием дыхательной мускулатуры по преодолению сопротивления клапану, действует одинаково по обе стороны дифференциального датчика давления. В связи с этим на кривой ТПД должно вычерчиваться плато, которое говорит о том, что эластическое давление легких не изменяется, т. к. не изменяется объем легких. Это требуется согласно парадигме по Ф.Дондерсу. Но она справедлива только для изолированных, мертвых легких. При жизни плато ТПД во время преры-

Таблица

Показатели механики дыхания у здоровых, пациентов с БА и ХОБЛ с выраженной эмфиземой легких, Ме (Q1–Q4), p

Table Respiratory mechanics parameters in healthy subjects, patients with brinchnial asthma and patients with COPD and severe emphysema, Me (Q1–Q4), p

Показатель	Группа				рм / гр	p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₁₋₄
	1-я	2-я	3-я	4-я				
	здоровые, n=10	БА с нормальной ЭТЛ, n=9	БА со сниженной ЭТЛ, n=10	ХОБЛ с эмфиземой легких, n=10				
Минутный объем дыхания, л / мин	8,2 (6,90–9,78)	9,6 (9,0–10,8)	10,30 (8,85–11,60)	10,45 (9,55–11,25)	0,032	0,133	0,035	0,004
ЭТЛ, см вод. ст.	26,65 (24,5–31,6)	28,0 (21,5–41,5)	12,0 (10,0–13,0)	10,2 (9,48–12,25)	<0,001	0,549	<0,001	<0,001
ДРЛ, л / см вод. ст.	0,22 (0,20–0,24)	0,09 (0,06–0,11)	0,09 (0,07–0,15)	0,07 (0,05–0,09)	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
ОРЛ, л / см вод. ст.	0,18 (0,16–0,21)	0,11 (0,09–0,13)	0,37 (0,29–0,39)	0,56 (0,49–0,91)	<0,001	<0,001	0,002	<0,001
ФКЭЛ, условный коэффициент	0 (0,00–1,02)	1,37 (1,11–1,54)	4,25 (2,06–5,70)	8,85 (6,58–10,58)	<0,001	0,010	<0,001	<0,001
ОРД, кгм / мин	0,28 (0,18–0,33)	0,52 (0,44–1,41)	0,77 (0,58–1,28)	1,18 (1,01–1,63)	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Интегральная работа дыхания, кгм / мин	0,28 (0,18–0,33)	0,71 (0,48–2,02)	3,27 (1,66–4,37)	10,40 (6,02–16,42)	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Механическая активность эластики, кгм / мин	0 (0,00–0,01)	0,19 (0,02–0,69)	2,50 (1,19–3,54)	9,22 (4,86–14,29)	<0,001	0,001	<0,001	<0,001
$\text{ЭГ}_{\text{отр.}}$, кгм / мин	0,002 (0,003–0,010)	0,004 (0,000–0,024)	0,006 (0,000–0,021)	0	0,76	0,72	0,481	–
ИМАЛ, кгм / мин	0,002 (0,00–0,01)	0,191 (0,000–0,602)	2,601 (1,010–3,001)	9,22 (4,86–14,29)	0,548	0,968	0,001	<0,001
ОЗРД, кгм / мин	0,238 (0,181–0,321)	1,314 (0,000–0,4765)	4,106 (0,000–3,310)	10,85 (8,02–10,12)	0,54	0,72	<0,001	<0,001
Доля ИМАЛ в ОЗРД, %	1,75 (0,0–7,5)	31,2 (9,5–38,7)	74,85 (51,08–82,48)	88,6 (84,53–90,48)	<0,001	0,004	<0,001	<0,001

вания воздушного потока значительно изменяется за счет присасывающего действия легких на вдохе и их сокращения на выдохе [3, 19]. Смещение плато и его деформация направлены в противоположную сторону и формирует эффект $\text{ЭГ}_{\text{отр}}$. Таким образом, альвеолярное давление, измеренное методом прерывания воздушного потока, превышает величину общего неэластического давления, рассчитанного по динамическому компоненту ТПД. Это и есть главный парадокс, который указывает на наличие самостоятельной МАЛ.

Работа дыхания, рассчитанная по величине $\text{ЭГ}_{\text{отр}}$, была наиболее надежным способом измерения МАЛ по преодолению НСЛ. Однако величина $\text{ЭГ}_{\text{отр}}$ была в среднем небольшой. Тот факт, что он определялся не у всех обследованных, давал основание считать, что при измерении $\text{ЭГ}_{\text{отр}}$ учитывается только часть МАЛ по преодолению НСЛ. В этом направлении и может быть продолжен поиск способа измерения работы ВИМЭ, наиболее вероятно расположенного в периальвеолярных структурах легких.

Парадоксальное соотношение между величиной ДРЛ и ОРЛ дало основание полагать, что ЭТЛ варьируется при различных условиях ее измерения и особенно — при обструктивных формах патологии легких. Для расчета ФКЭЛ была взята ДРЛ и ОРЛ, т. к. ДРЛ является показателем эффективной растяжимости легких и отражает состояние ЭТЛ при спонтанном дыхании. Этот показатель одинаково информативен и в нормальных условиях, и при обструктивной патологии. Старая гипотеза о влиянии нарушения перераспределения воздуха на величину растяжимости легких и присоединении к эластическому компоненту ТПД динамического компонента не подтвердилась [1]. Изменения эластического компонента ТПД на высоте вдоха являются функциональными изменениями ЭТЛ, т. е. ОРЛ, так же, как ДРЛ является объективным показателем эластичности легких. ОРЛ была взята для расчета ФКЭЛ, исходя из практической целесообразности. У здоровых людей ДРЛ и ОРЛ в большинстве случаев равны между собой или близки по величине, и ФКЭЛ при этом равен или близок к единице. При эмфиземе легких снижение эластической способности легких наиболее убедительно подтверждается резким увеличением ОРЛ. Если снижение ЭТЛ при эмфиземе является результатом анатомической утраты эластичности, то возникает вопрос, почему при спонтанном дыхании эластичность легких повышается. В равной степени допущения возможно предположение об активном снижении ЭТЛ на вдохе и повышении его на выдохе как свойстве легких при жизни, обеспечивающем функцию вентиляции альвеол. При этом по законам физики применительно для общепринятой модели легких должна совершаться работа дыхания, которая чрезвычайно велика у больных со сниженной ЭТЛ, особенно у больных ХОБЛ с выраженной эмфиземой. Общепринятое представление об эмфиземе легких никак не укладывается в гигантские величины работы ВИМЭ, которые якобы

совершает данный источник механической энергии. Тем не менее механика вентиляционной функции легких при эмфиземе вполне реальная.

Эта колоссальная по расчетам работа дыхания, вероятно, не выполняется. За счет чего же легкие способны обеспечивать механические движения при их вентиляции в нормальных и патологических условиях? Мы, очевидно, не все знаем о коллоидных свойствах легких, регионарной и интегральной механической активности легких при жизни, которые обеспечивают возможность их вентиляции в нормальных и патологических условиях.

При сравнении механических свойств изолированных нормальных и эмфизематозных легких с механическими свойствами легких при жизни показано, что минимальное превышение давления в колоколе Дондерса сверх атмосферного полностью прекращает изгнание воздуха из легких в результате срабатывания клапанного механизма закрытия бронхов [1]. Это позволило высказать гипотезу о существовании приспособительных механизмов, позволяющих обеспечивать экспираторный поток достаточно высокой мощности в нормальных условиях и при эмфиземе. Такой поток полностью отсутствует в изолированных не только патологических, но и в нормальных легких. В основе предполагаемой компенсаторной реакции лежит активное сокращение легких, которое повышает внутрилегочное давление по сравнению с внутриплевральным давлением и сохраняет открытым просвет бронхов благодаря сложению внутригрудного давления и добавочного давления в альвеолах. По результатам экспериментов показано, что давление в заклиненном бронхе превышает внутригрудное в 2–3 раза [1, 19]. Однако высокой МАЛ явно недостаточно, чтобы обеспечивать поток воздуха в экстремальных условиях. Например, при кашле скорость потока может достигать скорости звука, а внутригрудное давление может достигать 300 мм рт. ст. [20]. Правомочной при этом является гипотеза об особой роли гладкой мускулатуры бронхов, поддерживающей их просвет на выдохе благодаря активному расширению. Эта гипотеза является наиболее конструктивной [3–5].

До настоящего времени роль гладких мышц сводят к их патологической функции создавать бронхоспазм. Каков механизм расширения бронхов, когда производится медикаментозное расслабление гладких мышц? Механизм расширения бронхов представляет собой загадку. Однако только им можно объяснить способность легких противостоять клапанной обструкции бронхов и избежать фантастического повышения работы ВИМЭ при обструктивных нарушениях механики дыхания.

Предлагаемые результаты измерения показателей механики дыхания и их обсуждение в настоящем сообщении позволили выявить 2 уровня МАЛ: 1-й — механическая активность источника механической энергии, локализирующегося в структурах периальвеолярного пространства; 2-й уровень связан с активным расширением просвета преимущественно крупных бронхов на выдохе. Схематично оба уровня

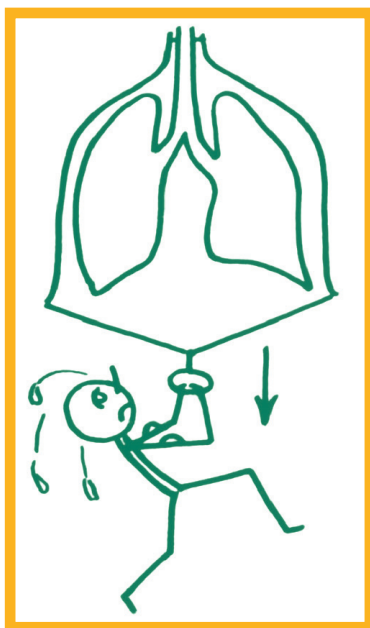


Рис. 1. Механизм дыхательных движений легких по Ф.Дондерсу
Figure 1. Respiratory movement mechanism (according to F.Donders)

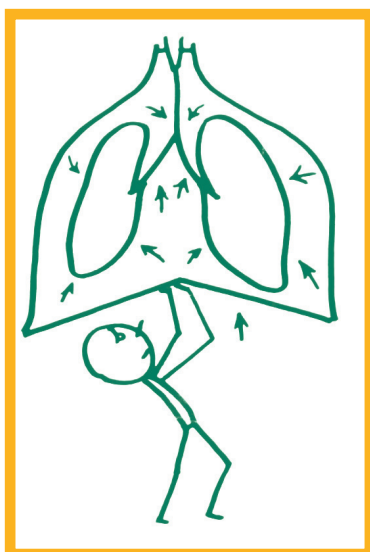


Рис. 2. Клапанная обструкция бронхов при повышении давления в колоколе Дондерса
Figure 2. A scheme of valvular bronchial obstruction under growing pressure into the Donders' bell

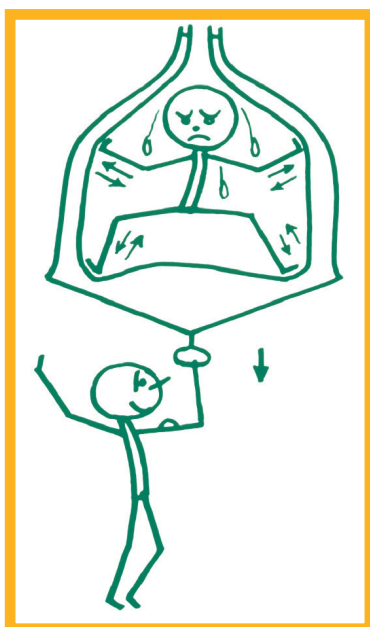


Рис. 3. Схематическое изображение работы ВИМЭ, локализирующегося в структурах периальвеолярного пространства
Figure 3. A scheme of mechanical energy intrapulmonary source that is located into the perialveolar space

МАЛ рассматриваются в сравнении с дондерсовской схемой. На рис. 1 представлена схема механики дыхания по Ф.Дондерсу. Вдох осуществляется действием дыхательной мускулатуры (на рис. 1 это диафрагма). Выдох осуществляется за счет запаса эластического напряжения, возникшего на вдохе.

На рис. 2 представлен механизм клапанного сужения бронхов на выдохе, когда давление в колоколе Дондерса слегка или значительно превышает атмосферное. В этих условиях изгнание воздуха из легких прекращается. Повышение давления в колоколе Дондерса не дает эффекта.

На рис. 3 представлена схема действия ВИМЭ, находящегося в структурах периальвеолярного пространства. Легкие осуществляют присасывающее действие на вдохе и сокращение на выдохе.

Функционируют 2 источника механической энергии. При этом давление в альвеолах колеблется с большей амплитудой по сравнению с внутриплевральным давлением, что способствует расходу воздуха по трахеобронхиальному дереву. На рис. 4 представлен вероятный механизм поддержания просвета бронхов на выдохе, заключающийся в активном расширении крупных бронхов. Известно, что на выдохе бронхи сжимаются и просвет их уменьшается. В изолированных легких бронхи закрываются полностью. При жизни просвет бронхов остается достаточным, чтобы осуществлялся необходимый экспираторный воздушный поток. Просвет бронхов поддерживается активным расширяющим действием мускулатуры бронхов. Это 2-й и, очевидно, весьма важный уровень самостоятельной МАЛ, позволяющий обеспечивать вентиляцию легких в нормальных, патологических и экстремальных условиях. Этим объясняется, почему при выраженных обструктивных нарушениях механики дыхания не совершается расчетная гигантская работа ВИМЭ. Активное расширение бронхов на выдохе, судя по приведенным данным, совершенно необходимо для полноценного обеспечения механики дыхания. Гипотеза об активном расширении бронхов, как и всех внутренних органов, не имеющих собственного скелета (сердца,



Рис. 4. Активное экспираторное действие мускулатуры, расширяющей крупные бронхи и препятствующей клапанной обструкции бронхов
Figure 4. A scheme of active muscle work on expiration that allows dilation the large airways and prevention valvular bronchial obstruction

сосудов, органов системы пищеварения), является новой для физиологии в целом [5]. Удивительным является свойство легких совершать инспираторное и экспираторное действие. Реальность 1-го уровня МАЛ доказана. Удивительно и то, что доказательства активного расширения органа получены впервые для легких, имеющих тончайшую структуру. Гипотезу об активном расширении бронхов и других внутренних органов, не имеющих собственного скелета, еще предстоит доказать. Проверка и разработка этой гипотезы составит 1-й этап дальнейшего развития физиологии механических движений внутренних органов.

Заключение

Механическая активность легких является важнейшим их свойством, позволяющим при жизни обеспечивать механическую функцию вентиляции альвеол. Механическая активность легких осуществляется 2 источниками: 1-й локализуется в периальвеолярных структурах легких и осуществляет инспираторное и экспираторное действие; 2-й локализован в крупных бронхах. Он поддерживает экспираторное действие легких активным расширением крупных бронхов, противодействуя клапанному механизму их сужения. ИМАЛ, сочетание 1-го и 2-го уровней МАЛ особенно важно для обеспечения вентиляционной функции легких при obstructивных нарушениях в аппарате внешнего дыхания.

Литература

1. Тетенов Ф.Ф. Биомеханика дыхания. Томск: Издательство Томского университета; 1981.
2. Тетенов Ф.Ф. Обструктивная теория нарушения внешнего дыхания. Состояние, перспективы развития. *Бюллетень сибирской медицины*. 2005; 4: 14–26.
3. Тетенов Ф.Ф., Тетенов К.Ф. Теория механической активности легких — история создания, настоящее и перспективы развития. *Успехи физиологических наук*. 2014; 45 (2): 77–95.
4. Тетенов Ф.Ф. Обоснование к новому пониманию физиологии механических движений внутренних органов. *Бюллетень сибирской медицины*. 2012; 4: 86–92.
5. Тетенов Ф.Ф. Для чего необходимо исследовать механику диастолы сердца, пульсовой волны и расширение внутренних органов, не имеющих скелета. *Сибирский медицинский журнал* (Томск). 2013; 28 (1): 117–123.
6. Тетенов К.Ф., Бодрова Т.Н., Агеева Т.С. и др. Варианты регистрации максимальной механической активности легких, направленной на преодоление внутрилегочного сопротивления. *Бюллетень сибирской медицины*. 2014; 5: 94–98.
7. Тетенов Ф.Ф., Тетенов К.Ф., Бодрова Т.Н. и др. Индикация внутрилегочного источника механической энергии при спонтанном дыхании. *Бюллетень сибирской медицины*. 2013; 12 (6): 67–72.
8. Тетенов Ф.Ф., Бодрова Т.Н. Способ оценки функционального состояния легочной ткани. Патент № 2295286 РФ. *Бюллетень открытий и изобретений*. 2007; 8.
9. Тетенов К.Ф., Бодрова Т.Н., Тетенов Ф.Ф. Механические свойства легких при бронхиальной астме. *Терапевтический архив*. 2007; 3: 30–33.

10. Тетенов К.Ф., Бодрова Т.Н., Тетенов Ф.Ф. Механические свойства легких у больных прогрессирующей мышечной дистрофией различной степени тяжести заболелания. *Бюллетень сибирской медицины*. 2013; 12 (6): 182–188.
11. Гриппи М.А. Патофизиология легких: пер. с англ. М.: Бином; СПб: Невский диалект; 2001.
12. Gosseling R. Stam H., eds. Lung Function Testing. European Respiratory Monograph. *Eur. Respir. Soc.* 2005; 10. Monograph 31.
13. Агеева Т.С., Тетенов Ф.Ф., Кривоногов Н.Г. и др. Характеристика и природа изменения тканевого неэластического сопротивления по регионам легких при внебольничной пневмонии. *Сибирский медицинский журнал* (Томск). 2011; 26 (4): 75–79.
14. Бодрова Т.Н., Карзилов А.И., Тетенов Ф.Ф. Значение системы плевральных листков в механике дыхания. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 1993; 1: 20–21.
15. Карзилов А.И., Тетенов Ф.Ф., Бодрова Т.Н. Оценка влияния механических свойств легких на паттерны и показатели механики дыхания и вентиляции при различных биологических состояниях. *Бюллетень сибирской медицины*. 2007; 2: 17–25.
16. Тетенов Ф.Ф., Бодрова Т.Н. Новое представление о структуре неэластического сопротивления легких. *Сибирский медицинский журнал* (Иркутск). 1999; 3: 23–27.
17. Neergard R., Wirz K. Die Messung der stromungeswiderstande in den atemwegen des menschen insbesondere bei asthma und emphyseme. *Ztschr. Klin. Med.* 1927; 105: 51–82.
18. Stead W., Fry D., Ebert R. The elastic properties of the lung in normal men and in patients with emphysema. *J. Lab. Clin. Med.* 1952; 40: 674–681.
19. Тетенов Ф.Ф., Бодрова Т.Н. Определяет ли система плевральных листков парадоксальные явления в механике дыхания. *Бюллетень экспериментальной биологии*. 1997; 124 (10): 384–387.
20. Тихонов М.А. Механика дыхания. Физиология человека и животных. М.; 1972; 9: 72–131.

Поступила 01.04.15
УДК 616.24-036.12-092

References

1. Tetenev F.F. Respiratory mechanics. Tomsk: *Izdatel'stvo Tomskogo universiteta*; 1981 (in Russian).
2. Tetenev F.F. Obstructive theory of ventilation disorders. *Byulleten' sibirskoy meditsiny*. 2005; 4: 14–26 (in Russian).
3. Tetenev F.F., Tetenev K.F. A theory of lung mechanical activity. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk*. 2014; 45 (2): 77–95 (in Russian).
4. Tetenev F.F. A basis for new view to physiology of internal mechanical activity. *Byulleten' sibirskoy meditsiny*. 2012; 4: 86–92 (in Russian).
5. Tetenev F.F. Why should we investigate mechanics of heart diastole, pulse wave and visceral dilation? *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal* (Tomsk). 2013; 28 (1): 117–123 (in Russian).
6. Tetenev K.F., Bodrova T.N., Ageeva T.S. et al. Methods for registration of maximal lung mechanical activity on overcoming the intrapulmonary resistance. *Byulleten' sibirskoy meditsiny*. 2014; 5: 94–98 (in Russian).
7. Tetenev F.F., Tetenev K.F., Bodrova T.N. et al. Detection of intrapulmonary source of mechanical energy in spontaneous breathing. *Byulleten' sibirskoy meditsiny*. 2013; 12 (6): 67–72 (in Russian).

8. Tetenev F.F., Bodrova T.N. A method for evaluation of the lung tissue function. Patent RF N 2295286. *Byulleten' otkrytiy i izobreteniy*. 2007; 8 (in Russian).
9. Tetenev K.F., Bodrova T.N., Tetenev F.F. Lung mechanical properties in bronchial asthma. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2007; 3: 30–33 (in Russian).
10. Tetenev K.F., Bodrova T.N., Tetenev F.F. Mechanical properties of the lungs in patients with progressive myodystrophy. *Byulleten' sibirskoy meditsiny*. 2013; 12 (6): 182–188 (in Russian).
11. Grippi M.A. Pulmonary pathophysiology. Translated from English. Moscow, Binom; Saint-Petersburg. *Nevskiy dialekt*; 2001 (in Russian).
12. Gosseling R. Stam H., eds. Lung Function Testing. European Respiratory Monograph. *Eur. Respir. Soc.* 2005; 10. Monograph 31.
13. Ageeva T.S., Tetenev F.F., Krivonogov N.G. et al. Characteristics and genesis of change in tissue non-elastic resistance in different parts of the lung in patients with pneumonia. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal* (Tomsk). 2011; 26 (4): 75–79 (in Russian).
14. Bodrova T.N., Karzilov A.I., Tetenev F.F. A significance of pleura in respiratory mechanics. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 1993; 1: 20–21 (in Russian).
15. Karzilov A.I., Tetenev F.F., Bodrova T.N. Evaluation of effects of lung mechanical properties on patterns and parameters of respiratory mechanics and ventilation in different biological conditions. *Byulleten' sibirskoy meditsiny*. 2007; 2: 17–25 (in Russian).
16. Tetenev F.F., Bodrova T.N. A new view to non-elastic resistance of the lungs. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal* (Irkutsk). 1999; 3: 23–27 (in Russian).
17. Neergard R., Wirz K. Die Messung der stromungeswiderstande in den atemwegen des menschen insbesondere bei asthma und emphyseme. *Ztschr. Klin. Med.* 1927; 105: 51–82.
18. Stead W., Fry D., Ebert R. The elastic properties of the lung in normal men and in patients with emphysema. *J. Lab. Clin. Med.* 1952; 40: 674–681.
19. Tetenev F.F., Bodrova T.N. Can the pleura cause paradoxical events in the respiratory mechanics? *Byulleten' eksperimental'noy biologii*. 1997; 124 (10): 384–387 (in Russian).
20. Tikhonov M.A. Respiratory mechanics. *Physiology of human and animals*. Moscow, 1972; 9: 72–131 (in Russian).

Received April 01, 2015
UDC 616.24-036.12-092

Информация об авторах

Тетенев Федор Федорович – д. м. н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; тел.: (3822) 53-07-27; e-mail: ftetenev@list.ru

Тетенев Константин Федорович – к. м. н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; тел.: (3822) 53-07-27; e-mail: ktetenev@bk.ru

Агеева Татьяна Сергеевна – д. м. н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; тел.: (3822) 53-07-27; e-mail: ts.ageeva@mail.ru

Бодрова Тамара Николаевна – д. м. н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; тел.: (3822) 53-07-27; e-mail: tn.bodrova@gmail.com

Дубоделова Анна Валентиновна – д. м. н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; тел.: (3822) 53-07-27; e-mail: anna.dubodelova@mail.ru

Месько Павел Евгеньевич – к. м. н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; тел.: (3822) 53-07-27; e-mail: mpe106@mail.ru

Authors information

Tetenev Fedor Fedorovich, MD, Professor, Head of Department of Propaeudetics of Internal Diseases, Siberian State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (3822) 53-07-27; e-mail: ftetenev@list.ru

Tetenev Konstantin Fedorovich, PhD, Associate Professor at Department of Propaeudetics of Internal Diseases, Siberian State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (3822) 53-07-27; e-mail: ktetenev@bk.ru

Ageeva Tat'yana Sergeevna, MD, Professor at Department of Propaeudetics of Internal Diseases, Siberian State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (3822) 53-07-27; e-mail: ts.ageeva@mail.ru

Bodrova Tamara Nikolaevna, MD, Professor at Department of Propaeudetics of Internal Diseases, Siberian State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (3822) 53-07-27; e-mail: tn.bodrova@gmail.com

Dubodelova Anna Valentinovna, MD, Associate Professor at Department of Propaeudetics of Internal Diseases, Siberian State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (3822) 53-07-27; e-mail: anna.dubodelova@mail.ru

Mes'ko Pavel Evgen'evich, PhD, Associate Professor at Department of Propaeudetics of Internal Diseases, Siberian State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (3822) 53-07-27; e-mail: mpe106@mail.ru

Список сокращений

БА – бронхиальной астма

ВИМЭ – внутрилегочный источник
механической энергии

ДРЛ – динамическая растяжимость легких

ИМАЛ – интегральная механическая
активность легких

МАЛ – механическая активность легких

НСЛ – неэластическое сопротивление легких

ОЗРД – общая затрата работы дыхания

ОРЛ – общая растяжимость легких

ТПД – транспульмональное давление

ФКЭЛ – функциональный коэффициент
эластичности легких

ХОБЛ – хроническая обструктивная
болезнь легких

ЭГ_{отр.} – отрицательный эластический
гистерезис легких

ЭТЛ – эластическая тяга легких

Скорость клубочковой фильтрации при различных вариантах бронхиальной астмы

В.Н.Минеев, З.А.Зеленкова, О.М.Садовникова

ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова» Минздрава России: 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6 / 8

Резюме

Цель исследования — оценка клубочковой фильтрации (КФ) при различных вариантах бронхиальной астмы (БА). **Материалы и методы.** У больных ($n = 103$) с различными вариантами БА по формуле *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (СКД-EPI) рассчитана скорость КФ (рСКФ). **Результаты.** Показано, что рСКФ при неаллергической БА (НБА) и аспириновой БА (АспБА) существенно ниже, чем при аллергической БА (АБА). У больных БА, получающих системную (пероральную) терапию глюкокортикостероидами (ГКС) (группа ГКБА) рСКФ также снижена, но различия не достигают статистически значимых значений. При этом при АБА значения рСКФ находятся в пределах нормальных значений. Наиболее обширный спектр статистически значимых корреляционных связей обнаружен при АБА. При НБА и АспБА спектр связей гораздо меньше, а при системной терапии ГКС не выявлено никаких статистически значимых корреляционных связей. При АБА выявлены прямые корреляционные связи рСКФ и показателей функции внешнего дыхания и обратные — с артериальной гипертензией и уровнем холестерина. **Заключение.** Обсуждается вопрос возможного влияния патогенетических механизмов, формирующих БА, на фильтрационную активность почек и наоборот — влияния нарушений клубочковой фильтрации на течение БА.

Ключевые слова: бронхиальная астма, клубочковая фильтрация, рСКФ по СКД-EPI.

DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-5-593-599

Glomerular filtration rate in different phenotypes of bronchial asthma

V.N.Mineev, Z.A.Zelenkova, O.M.Sadovnikova

Academician I.P.Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: 6 / 8, L'va Tolstogo str., Saint-Petersburg, 197022, Russia

Summary

The aim of the study was to estimate the glomerular filtration rate (eGFR) in patients with different phenotypes of bronchial asthma (BA). **Material and methods.** One hundred and three patients with different BA phenotypes were involved. eGFR was estimated using CKD-EPI equation. **Results.** eGFR was significantly lower in patients with non-atopic and aspirin-induced BA compared to allergic BA patients who had eGFR was within normal range. eGFR was also reduced in BA patients regularly treated with oral steroids but this difference did not reach statistical significance. A number of significant relationships pertinent to eGFR was found in patients with allergic BA; no relationships with eGFR were found in BA patients at regular therapy with oral steroids. **Conclusion.** The results rise possible effect of BA pathogenic pathways on the renal function, and vice versa.

Key words: bronchial asthma, glomerular filtration rate, CKD-EPI equation.

Общность патогенетических механизмов, прежде всего — молекулярных (биомаркеры почечного повреждения и воспаления) при бронхиальной астме (БА) и хронической болезни почек (ХБП) была постулирована авторами ранее [1]. Понимание взаимного влияния БА и ХБП в будущем поможет разработать адекватный, максимально персонализированный лечебный подход при подобной сочетанной патологии.

Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассматривается как критерий снижения функции почек и позволяет судить о повреждении клубочков и имеет важнейшее значение в диагностике ХБП [2].

Целью исследования явилась оценка клубочковой фильтрации (КФ) при различных вариантах БА. Для расчетов применялась формула *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (СКД-EPI), рекомендуемая в настоящее время к применению как наиболее пригодный в амбулаторной и клинической практике скрининговый метод оценки СКФ. Метод СКД-EPI считается универсальным и точным на любой стадии ХБП. Авторами отмечена достоверная

корреляционная связь результатов оценки КФ, полученных с помощью пробы Реберга и формулы СКД-EPI (рСКФ), ($n = 19$; p (по Спирману) = 0,634; $p = 0,004$).

Материалы и методы

У больных ($n = 103$) с различными вариантами БА рассчитана СКФ по СКД-EPI (рСКФ). При этом исключались ситуации, в которых использование расчетных методов оценки СКФ некорректно [2]: нестандартные размеры тела (пациенты с ампутацией конечностей, бодибилдеры); выраженные истощение и ожирение (индекс массы тела < 15 и > 40 кг / м² соответственно); беременность; заболевания скелетной мускулатуры (миодистрофии); параплегия и квадриплегия; вегетарианская диета; быстрое снижение функции почек (острый и быстро прогрессирующий гломерулонефрит, острое почечное повреждение); необходимость назначения токсичных препаратов, выводимых почками (например, химиотерапия) — для определения их безопасной дозы; при решении вопроса о начале

заместительной почечной терапии; больные с почечным трансплантатом.

Проводилось стандартное клиническое, лабораторное и рентгенологическое обследование больных, аллергологическое тестирование с проведением кожных проб с различными аллергенами, а также цитологическое исследование мокроты на базе Клиники госпитальной терапии им. акад. М.В.Черноруцкого ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова» Минздрава России. Диагноз БА устанавливался в соответствии с критериями Глобальной инициативы в диагностике, лечении и профилактике БА (GINA, 2012).

Статистический анализ результатов исследований выполнен с помощью программы SPSS для Windows (*Statistical Package for the Social Science*) – русифицированная версия 13.0.

Результаты и обсуждение

Результаты исследования КФ (рСКФ) с помощью формулы СКД-EPI при различных вариантах БА представлены в табл. 1.

Как видно из табл. 1, СКФ при неаллергической БА (НБА) и аспириновой БА (АспБА) существенно ниже, чем при аллергической БА (АБА). У больных БА, получающих системную (пероральную) терапию глюкокортикостероидами (ГКС) (группа ГКБА) рСКФ также снижена, но различия не достигают статистически значимых значений. При АБА значения рСКФ находятся в пределах нормальных (90 мл / мин / 1,73 м²) [2].

При сравнении значений рСКФ в зависимости от тяжести течения заболевания выявлено, что при лег-

ком течении БА ($n = 6$) рСКФ составила $98,5 \pm 8,2$, а средней тяжести ($n = 65$) рСКФ была существенно ($p = 0,026$) ниже – $81,9 \pm 2,0$. С другой стороны, рСКФ у пациентов с тяжелым течением заболевания также были ниже по сравнению с таковыми при легком течении, но не достигали статистически значимых различий ($p = 0,076$) и практически не отличались от таковых значений при среднетяжелом течении ($n = 25$) – $81,7 \pm 4,0$ ($p > 0,05$). При практически полном отсутствии различий рСКФ между группами пациентов со средним и тяжелым течением возникает вопрос о возможном влиянии на КФ терапии ГКС, которая у обследованных с тяжелым течением в целом статистически существенно не различалась ни по дозам, ни по препаратам, ни по способам применения по сравнению с терапией ГКС у пациентов со среднетяжелым течением, за исключением наличия осложнений, связанных с данной терапией у пациентов с тяжелым течением ($\chi^2 = 0,046$). В целом по группе БА рСКФ была статистически значимо ($p = 0,028$) выше у пациентов, получающих, например, симбикорт (топический комбинированный ГКС) в дозе 320 / 4,5 мкг 1 раз в день, по сравнению с группой пациентов, получающих препарат в меньших дозах ($95,3 \pm 4,3$ ($n = 6$) и $82,2 \pm 1,8$ ($n = 91$) соответственно). В данном случае уместно обратить внимание на хорошо известную возможность развития ряда системных эффектов ингаляционных ГКС, особенно применяемых в высоких дозах [3].

Таким образом, полученные данные указывают на возможное влияние ГКС, назначаемых по поводу БА, на результаты исследования КФ. Хорошо известен эффект ГКС в отношении увеличения КФ в почках, которое может быть обусловлено, по-видимому, увеличением эффективного фильтрационного давления в нефронах.

Важно отметить, что увеличение КФ за счет увеличения эффективного фильтрационного давления может быть также связано с сосудистыми (расширение артериол) эффектами простагландинов (в частности, простагландинов серии PGE₂ и PGI₂). В этом отношении наблюдаемый при т. н. АспБА дисбаланс, касающийся обмена простагландинов и лейкотриенов (LT), которые обеспечивают ауторегуляцию почечного кровотока, может, вероятно, хотя бы отчасти объяснить существенное снижение рСКФ (см. табл. 1) в этой группе пациентов.

У 2 пациентов, которые в качестве терапии получали монтелукаст, рСКФ составила 96 и 97 мл / мин / 1,73 м² (норма) соответственно. В этом случае нельзя не упомянуть данные, отраженные в работе [4]: показано, что при использовании в лечении БА антагонистов LT-рецепторов снижался риск развития ХБП.

Учитывая, что СКФ, как известно [2], зависит от возраста, тем более, что выявлена обратная корреляционная связь между рСКФ и возрастом обследованных больных при АБА и НБА (табл. 2), было решено сопоставить значения рСКФ в рандомизированных по возрасту (45–65 лет) группах пациентов с различными вариантами БА (см. табл. 1).

Таблица 1
Оценка КФ (рСКФ) при различных вариантах БА, мл / мин / 1,73 м²
Table 1
Glomerular filtration rate in different phenotypes of BA

Вариант БА	рСКФ	рСКФ в рандомизированных по возрасту группах
АБА (1)	90,0 ± 3,0 $n = 35$	85,2 ± 3,8 $n = 12$
НБА (2)	79,5 ± 2,3 $n = 50$	86,2 ± 2,4 $n = 27$
	$p_{1-2} = 0,007$	$p_{1-2} > 0,05$
АспБА (3)	77,3 ± 4,7 $n = 12$	74,8 ± 4,3 $n = 9$
	$p_{1-3} = 0,034$	$p_{1-3} = 0,091$
		$p_{2-3} = 0,028$
ГКБА (4)	83,1 ± 7,9 $n = 6$	94,0 ± 3,0 $n = 2$
	$p_{1-4} > 0,05$	$p_{1-4} > 0,05$
		$p_{2-4} > 0,05$
		$p_{3-4} = 0,011$

Примечание: цифры в скобках обозначают вариант БА; p_{1-2} , p_{1-3} , p_{2-3} , p_{1-4} , p_{2-4} , p_{3-4} – достоверность различий показателей между различными вариантами БА.

Notes: p_{1-2} , p_{1-3} , p_{2-3} , p_{1-4} , p_{2-4} , p_{3-4} , statistically significant difference between asthma phenotypes.

Статистически значимых ($p > 0,05$) различий по возрасту между обследованными мужчинами и женщинами не выявлено, так же, как и статистически значимых ($\chi^2 = 0,295$) различий и по половому составу в группах обследованных.

По результатам анализа значений рСКФ в рандомизированных по возрасту группах показано, что статистически значимые различия значений рСКФ выявлены только в группах пациентов с АспБА и ГКБА. При этом при АспБА значения рСКФ самые низкие, а при ГКБА — самые высокие (группу пациентов с ГКБА в возрасте 45–65 лет составили только 2 человека).

Таким образом, у пациентов с АспБА отмечено самое низкое значение рСКФ как в целом по группе, так в рандомизированной по возрасту группе, что позволяет предполагать при этом варианте БА патогенетическое участие упомянутого дисбаланса в обмене простагландинов и ЛТ в нарушении ауторегуляции почечного кровотока. К настоящему времени

имеются прямые указания на участие ЛТ В₄ в прогрессировании ХБП [5].

Согласно недавно полученным данным [4], в случае применения в лечении БА антагонистов ЛТ-рецепторов снижался риск развития ХБП. В этом же исследовании показано, что при использовании ГКС также снижался риск развития ХБП у больных БА.

Для выяснения возможных патогенетических факторов, участвующих в формировании ХБП у пациентов с БА, проведен анализ корреляционных зависимостей значений рСКФ и ряда показателей функции внешнего дыхания (ФВД), а также некоторых других методов дополнительного обследования (лабораторных, эхокардиографических — ЭхоКГ) при различных вариантах заболевания (табл. 2).

Как видно из табл. 2, значения рСКФ достоверно коррелируют с рядом показателей. Наиболее важными корреляционными связями кажутся следующие: во-первых, наиболее обширный спектр статистически

Таблица 2
Корреляционные связи значений рСКФ и ряда клиничко-функциональных и лабораторных показателей при различных вариантах БА (коэффициент корреляции Кендалла τ)

Table 2
Relationships between some clinical, functional and laboratory parameters and eGFR in different phenotypes of BA (according to Kendall rank correlation coefficient τ)

Показатель	Коэффициент корреляции τ					
	АБА	n	НБА	n	АспБА	ГКБА
ЖЕЛ до ингаляции БЛП	–		0,202	48	–	–
ЖЕЛ после ингаляции БЛП	0,426**	31	–		–	–
ООЛ после ингаляции БЛП	–0,307*	24	–		–	–
ФЖЕЛ до ингаляции БЛП	0,465**	31	–		–	–
ФЖЕЛ после ингаляции БЛП	0,452**	31	0,214*	48	–	–
ОФВ ₁ до ингаляции БЛП	0,480**	31	–		–	–
ОФВ ₁ после ингаляции БЛП	0,461**	31	–		–	–
СОС _{25–75} выд.:						
до ингаляции БЛП	0,405**	31	–		–	–
после ингаляции БЛП	0,411**	31	–		–	–
Индекс Тиффно после ингаляции БЛП	0,300*	31	–		–	–
ПОС _{выд.} до ингаляции БЛП	0,454**	31	–		–	–
ПОС _{выд.} после ингаляции БЛП	0,453**	31	–		–	–
МОС ₅₀ выд. до ингаляции БЛП	0,366**	31	–		–	–
МОС ₅₀ выд. после ингаляции БЛП	0,378**	31	–		–	–
МОС ₇₅ выд. до ингаляции БЛП	0,364**	31	–		–	–
МОС ₇₅ выд. после ингаляции БЛП	0,406**	31	–		–	–
ПОС _{вд.} до ингаляции БЛП	0,313*	31	–		–	–
ПОС _{вд.} после ингаляции БЛП	0,265*	31	–		–	–
МОС ₅₀ вд. до ингаляции БЛП	0,317*	31	–		–	–
Raw после ингаляции БЛП, см вод. ст. × с / л	–0,303*	24	–		–	–
Raw _{выд.} до ингаляции БЛП	–0,328*	24	–		–	–
Raw _{выд.} после ингаляции БЛП	–0,315*	24	–		–	–
СОС, % _{долж.} до ингаляции	0,274*	31	–		–	–
СОС, % _{долж.} после ингаляции	0,287*	31	–		–	–
Индекс Тиффно после ингаляции БЛП, % _{долж.}	0,261*	31	–		–	–
МОС ₅₀ после ингаляции БЛП, % _{долж.}	0,261*	31	–		–	–
МОС ₇₅ до ингаляции БЛП, % _{долж.}	0,267*	31	–		–	–
МОС ₇₅ после ингаляции БЛП, % _{долж.}	0,280*	31	–		–	–
ОЕЛ до ингаляции БЛП, % _{долж.}	–		–		–0,506*	10
ООЛ до ингаляции БЛП, % _{долж.}	–		–		–0,506*	10
РаО ₂ после ингаляции БЛП	0,373*	19	–		0,781*	7

Клинический анализ крови:						
эритроциты, 10^{12} / л	0,248*	35	–	–	–	–
гемоглобин, г / л	0,324**	35	–	–	–	–
гематокрит, %	0,266*	35	–	–	–	–
среднее содержание гемоглобина в эритроците, пг	0,306*	35	–	–	–	–
Клинический анализ крови (формула), %:						
базофилы	0,275*	34	–	–	–	–
моноциты	–	–	–	–0,563*	12	–
СОЭ	–	–	–0,200*	50	–	–
Коагулограмма:						
фибриноген, г / л	–0,326*	30	–	–	–	–
тромбиновое время, с	–	–	–	–0,652*	9	–
Содержание в крови, ммоль / л:						
калия	–	–	–0,199*	50	–	–
натрия	–	–	–0,251*	50	–	–
Цитограмма мокроты: эозинофилы, %	–	–	–	–	0,728**	12
Общий холестерин крови, ммоль / л	–0,529*	13	–	–	–	–
ЭхоКГ: диастолический размер правого желудочка	–0,616*	8	–	–	–	–
Аллергический ринит (нет / есть)	0,407**	35	–	–	–	–
Сочетание БА и кардиологической патологии (нет / есть)	–0,372**	35	–	–	–	–
ИБС: стенокардия напряжения (нет / есть)	–0,490**	35	–	–	–	–
Артериальная гипертензия (нет / есть)	–0,364**	35	–	–	–	–
Индекс курения, пачко-лет	–	–	–	0,316**	50	–
Возраст менархе	–0,394**	35	–	–	–	–

Примечание: ЖЕЛ – жизненная емкость легких; БЛП – бронхолитический препарат; ООЛ – остаточный объем легких; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; СОС_{25–75} – средняя объемная скорость выдоха, определяемая в процессе выдоха от 25 до 75 % ФЖЕЛ; ПОС_{выд} – пиковая объемная скорость форсированного выдоха; МОС – максимальная объемная скорость выдоха на уровне 50, 75 % ФЖЕЛ; Р_{ам} – величина альвеолярного давления, необходимого для обеспечения потока воздуха, равного 1 л / с; ОЕЛ – общая емкость легких; РаО₂ – парциальное давление кислорода в альвеолах; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; ИБС – ишемическая болезнь сердца; в таблице приведены только показатели, имеющие достоверные значения; * – достоверные значения коэффициента корреляции Кендала τ ($p < 0,05$); ** – $p < 0,01$.

Notes. Statistically significant correlations are shown: *, $p < 0,05$; **, $p < 0,01$.

значимых корреляционных связей обнаружен при АБА. С другой стороны, при НБА и АспБА спектр связей гораздо меньше, а при ГКБА (т. е. у пациентов, получающих системные (пероральные) ГКС) не выявлено никаких статистически значимых корреляционных связей из аналогичного спектра показателей. Феномен отсутствия корреляционных связей ряда клинико-функциональных параметров, прежде всего с показателями ФВД в группе пациентов с БА, получающих терапию системными (пероральными) препаратами, замечен ранее.

Данный феномен отражает, по-видимому, представление профессора С.С.Жихарева, высказанное еще в 1984 г. [6] на основе анализа функционирования различных сигнальных систем при БА, о таящейся опасности уменьшения адекватных адаптивных реакций клеточных структур, в первую очередь мембранорецепторных, обусловленной универсальностью действия ГКС. Возникает своего рода разобщение регуляторных связей как на уровне клеток, так и на уровне органа.

Что касается корреляционных связей рСКФ и показателей ФВД при АБА, то выявленные связи касаются как параметров рестрикции, так и бронхиальной обструкции. При этом, как следует из анализа, низкие значения рСКФ соответствуют низким показателям объемных и скоростных (бронхиальная проходимость) характеристик ФВД. Уместно отметить, что показатели ФВД, так же, как и показатели

СКФ, в значительной мере зависят от пола и возраста обследуемого.

Таким образом, выявленные корреляционные связи при АБА отражают, по-видимому, некие общие механизмы, лежащие в основе формирования нарушений ФВД при БА и формирования ХБП. Возможные общие патогенетические механизмы, прежде всего молекулярные, при БА и ХБП рассмотрены ранее [1].

Подчеркивается, что именно при АБА обнаружены корреляционные связи рСКФ и показателей ФВД. Важными представляются также некоторые корреляции рСКФ при этом варианте заболевания и с некоторыми клинико-лабораторными показателями. Так, именно при АБА выявлена прямая корреляционная связь рСКФ с наличием аллергического ринита, а также с процентным содержанием базофилов в клиническом анализе крови. Создается впечатление, что наличие аллергического механизма коррелирует с высокими значениями рСКФ, однако думается, что это не так. По-видимому, подобная прямая корреляция скорее отражает те опосредуемые механизмы, которые лежат в основе постулируемого (на основе изучения ряда механизмов программируемой гибели клеток воспаления – мононуклеаров и гранулоцитов периферической крови, а также эпителия бронхов, эндотелия) представления, что оба заболевания – АБА и атеросклероз являются в определенной мере альтернативными [7]. Эти контрассоциа-

тивные [8] механизмы рассматриваются в рамках континуума формирования БА, когда существует закономерная динамика развития данного заболевания от этапа врожденных или приобретенных биологических дефектов до этапа присоединения атеросклероза и связанных с ним заболеваний, когда БА уходит на второй план — т. н. IV этап развития БА [9] и наступает «смерть с астмой», а не «от астмы» [10].

Постулированная дистрофия, конечно, требует дополнительных исследований, включая молекулярно-генетические: исследование общих генов и перекрывающихся метаболических путей [8].

Именно при АБА обнаружены достоверные обратные корреляционные связи рСКФ с проявлениями сердечно-сосудистой патологии, связанной с атеросклерозом (ИБС, артериальная гипертензия). Также достоверная обратная связь обнаружена с уровнем общего холестерина в крови именно при АБА. Все эти корреляционные связи в полной мере отражают известный кардиоренальный синдром [2].

Вполне понятны обратные корреляционные связи рСКФ с СОЭ и уровнем фибриногена крови, которые отражают системный воспалительный ответ. Стоит отметить, что, по данным *М.П.Васильевой* [11], уровень фибриногена крови отражает прогрессирование ХБП.

Более того, в данной работе [11] показана возможная роль фибриногена в ремоделировании миокарда, включая правые отделы, у пациентов с ХБП без признаков сердечной недостаточности. По данным настоящего исследования (см. табл. 2), значения рСКФ у пациентов с АБА со статистической достоверностью обратно коррелируют с диастолическим размером правого желудочка. Интересно, что по данным [11] у пациентов с ХБП при корреляционном анализе достоверной связи между индексом размера правого желудочка и СКФ не получено. В данном исследовании нельзя исключить влияние на указанную взаимосвязь бронхолегочной патологии.

Представляют интерес выявленные корреляционные связи рСКФ с таким показателем гемостаза, как тромбиновое время. Как известно [12], тромбиновое время, наряду с другими коагуляционными характеристиками крови (активированным частичным тромбопластиновым временем, протромбиновым временем и т. п.) позволяет прогнозировать течение ХБП с большей долей вероятности без проведения нефробиопсии, что очень важно в случаях, когда ее проведение невозможно, или для динамического наблюдения с целью оценки эффективности проводимой терапии.

Также представляет интерес важная статистически достоверная корреляция — корреляционная связь рСКФ с процентным содержанием эозинофилов в мокроте при АспБА, для которой характерно эозинофильное воспаление бронхов [13–15].

Указанная корреляционная связь имеет прямую направленность. Подобный характер связи может отражать обсуждаемую в работе [16], в частности, резистентность больных ХБП к кортизолу и, соответственно, эозинофилию. Как показано в проспектив-

ном 10-летнем исследовании [16], повышение содержания эозинофилов в периферической крови больных ХБП может быть плохим прогностическим признаком развития хронической почечной недостаточности и даже смерти, причем причина этих исходов неясна [16].

При АспБА выявлена обратная статистически достоверная корреляционная связь рСКФ с содержанием моноцитов в периферической крови. Хорошо известно, что моноциты принимают участие в развитии фиброза, включая фиброз почечной ткани. По этой причине можно отчасти допустить, что при АспБА выявлено наиболее выраженное снижение СКФ по сравнению с другими вариантами заболевания.

Выявленная при НБА обратная корреляционная связь рСКФ с содержанием натрия и калия в крови, по-видимому, отражает нарушение регуляции этих ионов при снижении СКФ.

Весьма важно, что рСКФ достоверно прямо коррелирует с такими факторами прогрессирования и риска развития ХБП, как табакокурение и содержание гемоглобина в эритроцитах (анемия) (см. табл. 2). Отмечено, что связь рСКФ с табакокурением выявлена при НБА.

Отдельно обсуждается обратная достоверная корреляционная связь рСКФ с возрастом начала менструаций, хотя, как известно, имеется связь функционального состояния почек (СКФ) и балансом половых гормонов (эстрогена и прогестерона) [17]. Кстати, по данным *Е.С.Оленко и соавт.* (2012) [18] женщины детородного возраста имеют больший риск развития ХБП.

Еще один важный аспект корреляций — это прямая достоверная связь рСКФ с PaO_2 (см. табл. 2). Как известно, гипоксемия в случаях обострения или тяжелого персистирующего течения БА приводит к повреждению почек [19].

Заключение

По результатам исследования сделаны следующие выводы:

- использование рСКФ для оценки КФ при БА дает дополнительную характеристику заболевания;
- каждый из изученных вариантов БА имеет свои особенности, которые проявляются не только в спектре корреляционных связей рСКФ с клинико-функциональными показателями, но и с их характером. Так, наиболее широкий спектр достоверных связей выявлен при АБА.

Совсем не выявлено связей при ГКБА, т. е. у больных, получающих системные (пероральные) ГКС. Вполне возможно, что узкий спектр корреляционных связей при НБА и АспБА, в отличие от АБА, обусловлен применением системных внутривенных и ингаляционных ГКС в высоких дозах, влияющих как на бронхиальную проходимость, так и на КФ.

В группе АспБА также выявлены особенности корреляционных связей, отражающих специфику патогенеза заболевания.

При НБА корреляционные связи отражают наличие системного воспалительного ответа и возможный риск табакокурения.

Полученные данные дают пищу для размышлений, в частности при решении вопроса о возможном влиянии патогенетических механизмов, формирующих БА, на фильтрационную активность почек и наоборот — влиянии нарушений КФ на течение БА.

Литература

1. Минеев В.Н., Трофимов В.И., Садовникова О.М. Бронхиальная астма и хроническая болезнь почек (общие механизмы). *Нефрология*. 2015; (2): 27–32.
2. Смирнов А.В., Шилов Е.М., Добронравов В.А. и др. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. СПб: *Левша*; 2012.
3. Pandya D., Puttanna A., Balagopal V. Systemic effects of inhaled corticosteroids: an overview. *Open Respir. Med. J.* 2014; 8: 59–65.
4. Huang H.L., Ho S.Y., Li C.H. et al. Bronchial asthma is associated with increased risk of chronic kidney disease. *BMC Pulm. Med.* 2014; 14: 80.
5. Maaløe T., Schmidt E.B., Svensson M. et al. The effect of n-3 polyunsaturated fatty acids on leukotriene B₄ and leukotriene B₂ production from stimulated neutrophil granulocytes in patients with chronic kidney disease. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2011; 85 (1): 37–41.
6. Жихарев С.С. Субклеточные механизмы в регуляции проходимости бронхов / Физиологические и патофизиологические механизмы проходимости бронхов. Л.: *Наука*; 1984: 180–210.
7. Минеев В.Н., Нестерович И.И., Трофимов В.И., Рыбакова М.Г. Апоптоз клеток-мишеней при бронхиальной астме. СПб: *ВВМ*; 2014.
8. Пузырев В.П. Генетические основы коморбидности у человека. *Генетика*. 2015; 51 (4): 491–502.
9. Федосеев Г.Б. Частная аллергология. СПб: *Нордмед-Издам*; 2001. Т. 2.
10. Батагов С.Я. Особенности течения бронхиальной астмы в пожилом и старческом возрасте: Дисс. ... д-ра мед. наук. СПб; 1999.
11. Васильева М.П. Роль биологических маркеров в ранней диагностике поражения сердца при хронической болезни почек на додиализной стадии: Дисс. ... канд. мед. наук. М.; 2015.
12. Калюжин В.В., Сибирева О.Ф., Уразова О.И. и др. Панель лабораторных маркеров патологии гемостаза в прогнозировании скорости прогрессирования хронической болезни почек. *Клиническая нефрология*. 2012; 3:13–16.
13. Федосеев Г.Б., Трофимов В.И., Петрова М.А., ред. Многоликая бронхиальная астма, диагностика, лечение и профилактика. СПб: *Нордмедиздат*; 2011.
14. Nasser S.M., Pfister R., Christie P.E. et al. Inflammatory cell populations in bronchial biopsies from aspirin-sensitive asthmatic subjects. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 153 (1): 90–96.
15. Laidlaw T.M., Boyce J.A. Pathogenesis of aspirin-exacerbated respiratory disease and reactions. *Immunol. Allergy Clin. North Am.* 2013; 33 (2): 195–210.
16. Agarwal R., Light R.P. Patterns and prognostic value of total and differential leukocyte count in chronic kidney disease. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2011; 6: 1393–1399.

17. Осипова Н.А., Зиятдинова Г.М., Ниаури Д.А. Функциональное состояние почек и нижних мочевыводящих путей в динамике достаточного двухфазного менструального цикла. *Вестник СПбГУ*. Сер. 11. 2008; 4: 174–180.
18. Оленко Е.С., Кодочигова А.И., Киричук В.Ф. и др. Факторы риска развития хронической болезни почек. *Вестник ТГУ*. 2012; 4: 1293–1299.
19. Liu D.-W., Zhen X.-G., Liang Y. et al. Persistent asthma increases the risk of chronic kidney disease: a retrospective cohort study of 2354 patients with asthma. *Chin. Med. J.* 2013; 126 (21): 4093–4099.

Поступила 18.08.15

УДК 616.248-07:616.61-092

References

1. Mineev V.N., Trofimov V.I., Sadovnikova O.M. Bronchial asthma and chronic kidney disease: common mechanisms. *Nefrologiya*. 2015; (2): 27–32 (in Russian).
2. Smirnov A.V., Shilov E.M., Dobronravov V.A. et al. National guidelines. Chronic kidney disease: general approach to screening, diagnosis, prevention and treatment. Saint-Petersburg: *Levsha*; 2012 (in Russian).
3. Pandya D., Puttanna A., Balagopal V. Systemic effects of inhaled corticosteroids: an overview. *Open Respir. Med. J.* 2014; 8: 59–65.
4. Huang H.L., Ho S.Y., Li C.H. et al. Bronchial asthma is associated with increased risk of chronic kidney disease. *BMC Pulm. Med.* 2014; 14: 80.
5. Maaløe T., Schmidt E.B., Svensson M. et al. The effect of n-3 polyunsaturated fatty acids on leukotriene B₄ and leukotriene B₂ production from stimulated neutrophil granulocytes in patients with chronic kidney disease. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2011; 85 (1): 37–41.
6. Zhikharev S.S. Subcellular regulatory mechanisms of bronchial lumen. Leningrad: *Nauka*; 1984: 180–210 (in Russian).
7. Mineev V.N., Nesterovich I.I., Trofimov V.I., Rybakova M.G. Targeted cell apoptosis in bronchial asthma. Saint-Petersburg: *VVM*; 2014 (in Russian).
8. Puzyrev V.P. Genetic basis of human comorbidity. *Genetika*. 2015; 51 (4): 491–502 (in Russian).
9. Fedoseev G.B. Allergic semiotics. Saint-Petersburg: *Nordmed-Izdat*; 2001. V. 2 (in Russian).
10. Batagov S.Ya. Bronchial asthma course in elderly and senile age: Diss. Saint-Petersburg; 1999 (in Russian).
11. Vasil'eva M.P. A role of biomarkers for early diagnosis of heart disorders in patients with predialysis chronic kidney disease: Diss. Moscow; 2015 (in Russian).
12. Kalyuzhin V.V., Sibireva O.F., Urazova O.I. et al. Laboratory biomarker panel of hemostasis disorders in predicting rate of chronic kidney disease progression. *Klinicheskaya nefrologiya*. 2012; 3:13–16 (in Russian).
13. Fedoseev G.B., Trofimov V.I., Petrova M.A., eds. Multi-faced bronchial asthma, diagnosis, treatment, prevention. Saint-Petersburg: *Nordmedizdat*; 2011 (in Russian).
14. Nasser S.M., Pfister R., Christie P.E. et al. Inflammatory cell populations in bronchial biopsies from aspirin-sensitive asthmatic subjects. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 153 (1): 90–96.
15. Laidlaw T.M., Boyce J.A. Pathogenesis of aspirin-exacerbated respiratory disease and reactions. *Immunol. Allergy Clin. North Am.* 2013; 33 (2): 195–210.
16. Agarwal R., Light R.P. Patterns and prognostic value of total and differential leukocyte count in chronic kidney disease. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2011; 6: 1393–1399.

17. Osipova N.A., Ziyatdinova G.M., Niauri D.A. Renal and lower urinary tract function during a sufficient biphasic menstrual period. *Vestnik SPbGU*. Ser. 11. 2008; 4: 174–180 (in Russian).
18. Olenko E.S., Kodochigova A.I., Kirichuk V.F. et al. Risk factors for chronic kidney disease. *Vestnik TGU*. 2012; 4: 1293–1299 (in Russian).
19. Liu D.-W., Zhen X.-G., Liang Y. et al. Persistent asthma increases the risk of chronic kidney disease: a retrospective cohort study of 2354 patients with asthma. *Chin. Med. J.* 2013; 126 (21): 4093–4099.

Received August 18, 2015

UDC 616.248-07:616.61-092

Информация об авторах

Минеев Валерий Николаевич – д. м. н., профессор кафедры госпитальной терапии им. акад. М.В.Черноруцкого ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова» Минздрава России; тел.: (812) 450-71-63; e-mail: vnmineev@mail.ru

Зеленкова Зоя Александровна – интерн кафедры госпитальной терапии им. акад. М.В.Черноруцкого ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова» Минздрава России; тел.: (921) 378-05-65; e-mail: zelenkova.zoja@yandex.ru

Садовникова Оксана Михайловна – студентка V курса лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова» Минздрава России; тел.: (953) 345-32-04; e-mail: oksanasadovnikova@mail.ru

Authors information

Mineev Valeriy Nikolaevich, MD, Professor at M.V.Chernorutskiy Department of Hospital Internal Medicine, Academician I.P.Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia, tel.: (812) 450-71-63; e-mail: vnmineev@mail.ru

Zelenkova Zoya Aleksandrovna, Junior Physician at M.V.Chernorutskiy Department of Hospital Internal Medicine, Academician I.P.Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia, tel.: (921) 378-05-65; e-mail: zelenkova.zoja@yandex.ru

Sadovnikova Oksana Mikhaylovna, the 5th-year student of Medical Faculty, Academician I.P.Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia, tel.: (953) 345-32-04; e-mail: oksanasadovnikova@mail.ru

Идиопатический легочный фиброз

С.Н.Авдеев

ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России: 105077, Москва, ул. 11-я Парковая, 32, корп. 4

Резюме

Идиопатический легочный фиброз (ИЛФ) встречается преимущественно у лиц среднего и пожилого возраста, являясь наиболее частым заболеванием из группы интерстициальных заболеваний легких. На протяжении последнего десятилетия произошли значительные изменения в подходах не только к диагностике, но и в определении ИЛФ. В данной статье представлены современные данные об эпидемиологии данного заболевания, приведены результаты новых исследований о патогенезе и основные подходы к диагностике заболевания. Кроме того, представлены новые данные о течении ИЛФ и наиболее часто встречающихся сопутствующих заболеваниях.

Ключевые слова: интерстициальные заболевания легких, идиопатический легочный фиброз, классификация, диагностика, сопутствующие заболевания.

DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-5-600-612

Idiopathic pulmonary fibrosis

S.N.Avdееv

Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia: 32, build. 4, 11th Parkovaya str., Moscow, 105077, Russia

Summary

Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is the most common interstitial lung disease which is prevalently diagnosed in older patients. The last decade, significant change took place not only in diagnostic approach to IPF, but also in definition of this disease. Recent data on epidemiology of IPF are described in this article, results of new studies on pathogenesis, natural course of IPF, comorbidity and principal approaches to diagnosis are discussed.

Key words: interstitial lung disease, idiopathic pulmonary fibrosis, classification, diagnosis, comorbidity.

Идиопатический легочный фиброз (ИЛФ) встречается преимущественно у лиц среднего и пожилого возраста и является наиболее частым заболеванием из группы интерстициальных заболеваний легких (ИЗЛ) [1–4]. В среднем на долю ИЛФ приходится 20–30 % всех случаев ИЗЛ. Заболевание, как правило, имеет неуклонно прогрессирующее течение, в результате развивается дыхательная недостаточность и наступает смерть. ИЛФ является одной из форм идиопатических интерстициальных пневмоний (ИИП), являясь, в свою очередь, наиболее распространенным среди них заболеванием [5–8].

Развитие определения ИЛФ

На протяжении последнего десятилетия произошли значительные изменения не только в подходах к диагностике, но и в определении ИЛФ [1, 2, 9].

Возможно, самое первое описание ИЛФ (синонимы — идиопатический фиброзирующий альвеолит, криптогенный фиброзирующий альвеолит) было представлено G.E.Rindfleisch (1897) как кистозный цирроз легких (*Cirrhosis cystica Pulmonum*) [10]. В течение многих лет ИЛФ [3, 11, 12] определялся как прогрессирующее фиброзное воспалительное заболевание легочной паренхимы неясной природы, включающее ряд сходных клинико-патологических состояний, которые в настоящее время рассматриваются как отдельные заболевания [1, 5]. В результате широкого внедрения в клиническую практику компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР) получено

более детальное описание картины изменения легочной паренхимы, внесены уточнения в морфологическую классификацию ИИП, проведена дифференциальная диагностика различных ИЗЛ, что позволило более точно определить ИЛФ [1, 2, 5].

В конце 1990-х гг. в нескольких исследованиях продемонстрированы взаимосвязи между прогнозом и различными гистопатологическими паттернами ИИП [13–15]. Гистопатологический паттерн обычной интерстициальной пневмонии (ОИП) был ассоциирован с самым плохим прогнозом по сравнению с остальными формами ИИП, такими как неспецифическая и десквамативная интерстициальная пневмония. ОИП — морфологический тип повреждения легких с вариегатным паттерном, при котором в паренхиме легких чередуются участки нормальной и патологически измененной ткани, т. е. временная гетерогенность фиброза, состоящего из очагов фибробластических фокусов, расположенных среди ацеллюлярной плотной фиброзной ткани, что приводит к развитию деформации архитектоники паренхимы и формированию «сотового легкого» [1, 8] (рис. 1). Данные изменения преобладают в субплевральных и парасептальных зонах легких. Фибробластические фокусы обычно находятся на границе между участками с фибротически измененной и нормальной легочной паренхимой.

В 2000 г. в международном согласительном документе ИЛФ был определен как гистопатологический паттерн ОИП неизвестной природы, т. е. при отсутствии известной причины повреждения легких (прием

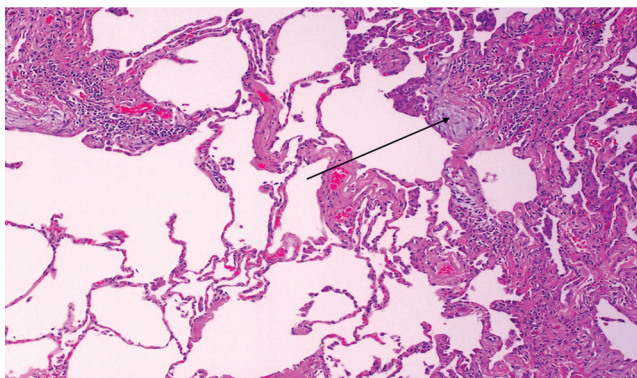


Рис. 1. ИЛФ: гистологическая картина ОИП
Figure 1. IPF: histological features of usual interstitial pneumonia

лекарственных препаратов, контакт с ингаляционными и профессиональными факторами, лучевая терапия и системные заболевания соединительной ткани) [3]. Данное определение используется и в настоящее время [1].

Эпидемиология

В США заболеваемость ИЛФ составляет от 7 до 17 человек на 100 000 в год, в то время как распространенность ИЛФ в общей популяции варьируется от 20 до 60 человек на 100 000 [16, 17]. Средний возраст больных на момент установления диагноза ИЛФ колеблется от 50 до 85 лет [1, 3, 4, 18, 19]. ИЛФ достаточно редко встречается у лиц моложе 50 лет, общая доля которых среди больных ИЛФ составляет 2–15 % [16, 17, 20]. Среди пациентов с ИЛФ преобладают мужчины (соотношение мужчин и женщин составляет приблизительно 1,5 : 1,0) [21, 22]. У 1–4 % всех больных ИЛФ имеется семейный анамнез легочного фиброза [23–26]. По сравнению со спорадическими формами ИЛФ, семейные формы легочного фиброза встречаются у пациентов более молодого возраста [26].

Согласно данным эпидемиологических исследований, показана ассоциация ИЛФ с курением, экспозицией органических и неорганических видов пыли, фармакологической терапией, инфекционными факторами (вирус Эпштейна–Барр) [27]. Несмотря на большое число исследований, в которых продемонстрированы данные ассоциации, роль этих агентов в этиологии ИЛФ неясна.

Патогенез

Причины ИЛФ по-прежнему остаются неизвестными. Неэффективность противовоспалительной терапии при лечении ИЛФ, в т. ч. высоких доз глюкокортикостероидов (ГКС), явилась причиной сомнений о ведущей роли хронического воспаления в развитии фиброза паренхимы. В настоящее время принято считать, что основным механизмом, приводящим к развитию прогрессирующего легочного фиброза, являются повторные и персистирующие повреждения альвеолярного эпителия с их последующим диз-

регулируемым восстановлением [21, 22, 28]. Основными клетками, ответственными за развитие фиброзной перестройки легких, являются миофибробласты и их предшественники [29–31]. Механизмы, лежащие в основе рекрутирования и пролиферации данных клеток, нуждаются в уточнении, однако уже сейчас известно, что они опосредуются с помощью большого количества медиаторов, включающих цитокины, хемокины, фиброгенные факторы, протеины коагуляции, оксиданты и регуляторы апоптоза [32, 33]. Вероятно, что интегральным звеном в фибротическом процессе является депозиция компонентов экстрацеллюлярного матрикса [34]. С учетом того, что ИЛФ обычно поражает людей среднего и пожилого возраста, можно предположить, что определенную роль в развитии ИЛФ также играют и возрастные биологические изменения, например, изменение функции теломер [35]. Данные процессы могут привести к преждевременному клеточному старению альвеолярных клеток и истощению клеток-предшественников, необходимых для альвеолярной регенерации, что приводит к aberrантному восстановлению через развитие фиброза [36]. Также рассматриваются гипотезы, согласно которым большую роль в развитии легочного фиброза играет механический стресс, например повторяющееся влияние тракционных сил на периферию стареющих легких [37].

Определенный прогресс достигнут в идентификации генетических детерминант легочного фиброза. В недавно выполненных геномных исследованиях выявлена ассоциация ИЛФ с однонуклеотидным аллельным вариантом промотора гена MUC5B, который присутствует у 38 % лиц с ИЛФ [38]. Интересно, что наличие аллельного варианта промотора гена MUC5B было связано с лучшим прогнозом у больных ИЛФ [39]. В дополнение к этому в ряде исследований показано, что варианты генов компонентов теломераз были ассоциированы с развитием как семейных форм легочного фиброза, так и ИЛФ [40–42]. К другим генам, вовлеченным в развитие семейного легочного фиброза, относятся гены протеинов сурфактанта С и А2 [43, 44].

Клиническая картина

Основными жалобами у большинства больных ИЛФ являются прогрессирующая одышка и сухой кашель [1, 3, 4]. Более редкими симптомами являются дискомфорт в грудной клетке или т. н. конституциональные признаки (утомляемость, субфебрильная лихорадка и снижение массы тела). У некоторых пациентов с ИЛФ первыми находками являются не респираторные симптомы, а изменение легочных функциональных параметров.

Почти во всех случаях ИЛФ при аускультации выслушивается инспираторная крепитация в задне-базальных отделах легких, которая описывается как «хрипы *Velcro*»*, а у примерно 50 % всех пациентов отмечаются изменения концевых фаланг пальцев

* — застеежка-липучка.

в виде барабанных палочек [1, 3, 4]. У больных с далеко зашедшими изменениями могут присутствовать физикальные признаки легочной гипертензии и легочного сердца: акцент II тона над легочной артерией, систолический шум трикуспидальной регургитации, периферические отеки [45, 46]. Цианоз и периферические отеки также относятся к поздним признакам ИЛФ.

Лабораторные тесты

В общем анализе крови может быть увеличение скорости оседания эритроцитов, однако, как правило, уровень гемоглобина и общее число лейкоцитов крови находятся в пределах нормальных значений [1, 3, 4]. У некоторых пациентов с ИЛФ обнаруживаются повышенные титры антинуклеарных антител, ревматоидного фактора или другие аутоантитела, однако выявить наличие системных заболеваний соединительной ткани не удается [1, 3, 4]. В течение последних лет идентифицированы потенциальные диагностические и прогностические биомаркеры периферической крови, характерные для ИЛФ — металлопротеиназы (ММР-1 и -7), хемокин CCL-18, протеин сурфактанта А, хитиназаподобный протеин YKL-40, свободно циркулирующая ДНК, периостин и остеопонтин [47, 48]. Фактор *Krebs von den Lungen-6* (KL-6) является муциновым высокомолекулярным гликопротеином, который экспрессируется в основном на пневмоцитах 2-го типа и эпителиальных клетках респираторных бронхоиол. Сывороточный уровень KL-6 является маркером повреждения альвеолярных эпителиальных клеток и может быть использован для оценки тяжести ИЗЛ, в т. ч. ИЛФ [49, 50]. Близким по структуре KL-6 является маркер альвеоломуцин (3EG5) [51].

Рентгенологическая картина ИЛФ

На рентгенограмме грудной клетки у пациентов с ИЛФ чаще всего выявляются двусторонние ретикулярные изменения (усиление легочного рисунка) в нижних и периферических зонах легких. Однако у $\leq 10\%$ больных ИЛФ встречается абсолютно нормальная рентгенологическая картина [1–4]. По мере прогрессирования заболевания ретикулярные изменения становятся грубее, легочные объемы уменьшаются, в ряде случаев становятся различимы периферические изменения по типу «сотового легкого» и признаки легочной гипертензии — расширение диаметра легочной артерии и кардиомегалия.

Одним из основных методов диагностики ИЛФ является КТВР, позволяющая получить более детальную картину изменений интраторакальных структур, что часто является достаточным для подтверждения некоторых форм ИЗЛ [4, 52, 53]. КТВР — более чувствительный метод по сравнению с рентгенографией грудной клетки, а также более точный при проведении дифференциальной диагностики различных форм ИЗЛ.

Достоверный рентгенологический диагноз ОИП может быть установлен при наличии двусторонних

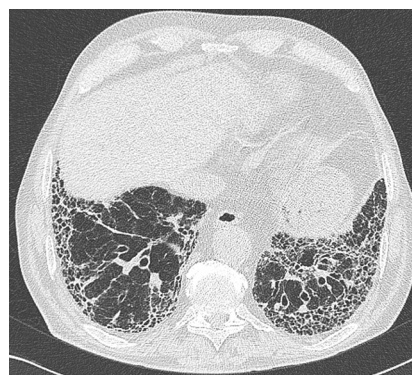


Рис. 2. ИЛФ: КТВР-картина ОИП (ретикулярные, «сотовые» изменения, тракционные бронхоэктазы)
Figure 2. IPF: CT features of usual interstitial pneumonia (reticular changes, traction bronchiectasis, honeycombing)

ретикулярных затемнений в сочетании с тракционными бронхо- / бронхиолоэктазами, преимущественно в субплевральных отделах, а также при наличии субплевральных «сотовых» изменений [4, 52, 53] (рис. 2). Однако необходимо отметить, что в ряде случаев «сотовые» изменения бывает очень сложно отличить от тракционных бронхиолоэктазов, субплевральных кист и парасептальной эмфиземы [54]. Если присутствуют изменения по типу матового стекла, то их протяженность должна быть меньше ретикулярных изменений. Также при ИЛФ возможно наличие небольшого увеличения размеров лимфатических узлов, но изменения со стороны плевры обычно отсутствуют. При наличии данных характеристик рентгенологический диагноз ОИП соответствует морфологическому в $> 90\%$ случаев [4, 52, 53].

Легочные функциональные тесты

При проведении легочных функциональных тестов у пациентов с ИЛФ обычно выявляются рестриктивные изменения с уменьшением легочных объемов и снижением диффузионной способности легких [1–4, 55]. На ранних стадиях ИЛФ может быть выявлено изолированное снижение диффузионной способности легких при нормальных легочных объемах. Одним из ранних признаков нарушения газообмена является увеличение альвеолоартериального градиента по кислороду. Даже при нормальных уровнях насыщения крови кислородом в условиях покоя физическая нагрузка приводит к десатурации, т. е. снижению показателей оксигенации, что также характерно для ИЛФ.

При сочетании ИЛФ и эмфиземы наблюдается относительная нормализация легочных объемов и потоков [56]. Таким образом, у больного с выраженной одышкой при физической нагрузке на спиро- и бодиплетизмограмме демонстрируются практически неизмененные функциональные показатели. В таких ситуациях, как правило, обнаруживается значительное снижение диффузионной способности легких, а КТВР позволяет выявить в одном и том же легком фиброз (в базальных отделах) и эмфизему (в верхних отделах) [57, 58].

Критерии диагноза ИЛФ

При определении диагноза ИЛФ требуется свидетельство наличия паттерна ОИП по данным либо КТВР, либо хирургической биопсии легких (при на-

личии изменений на КТВР, нехарактерных для ОИП, например: преимущественное поражение верхних отделов, мозаичное уплотнение, диффузные микроузелки) и при условии исключения известных причин заболевания (таких как ингаляционные факторы — хронический экзогенный аллергический альвеолит и асбестоз) и системных заболеваний соединительной ткани [1–5, 59] (см. табл. 1). КТВР позволяет поставить точный диагноз ОИП приблизительно в $\frac{2}{3}$ случаев ИЛФ [4, 60]. У больных с нетипичными КТВР-изменениями требуется проведение дополнительных исследований для подтверждения ИЛФ или других форм ИЗЛ. Несмотря на то, что трансбронхиальная биопсия в целом считается неадекватным методом морфологической верификации ОИП, с ее помощью, а также при проведении бронхоальвеолярного лаважа подтверждаются другие заболевания из группы ИЗЛ, например саркоидоз, экзогенный аллергический альвеолит, эозинофильная пневмония, лангергансочлечный гистиоцитоз и легочный альвеолярный протеиноз [4, 5, 61, 62]. Например, при лимфоцитозе жидкости бронхоальвеолярного лаважа (≥ 30 % лимфоцитов) у пациента с подозрением на ИЛФ можно предположить наличие альтернативного диагноза — неспецифическая интерстициальная пневмония или экзогенный аллергический альвеолит [63]. С появлением нового метода забора материала легких — трансбронхиальной криобиопсии, дающей возможность получения большего объема кусочков легочной ткани при их меньшей деформации, по сравнению с использованием традиционных биопсийных щипцов, появляется надежда, что бронхоскопические методы биопсии будут играть более значимую роль в диагностическом алгоритме ИЛФ [64].

При необходимости для подтверждения диагноза ИЛФ выполняется хирургическая биопсия легких либо при помощи видеоассистированной торакоскопии, либо путем торакотомии. Для получения репрезентативных образцов легочной ткани хирургическая биопсия легких производится из разных долей легких. Несмотря на то, что хирургическая биопсия легких считается наиболее точным методом определения гистопатологического паттерна ИЗЛ, сама процедура связана с определенным риском нежелательных явлений, особенно у пациентов с тяжелыми функциональными изменениями, быстрым ухудшением состояния и при сопутствующей патологии [65–69]. Таким образом, решение о проведе-

нии хирургической биопсии легких должно приниматься индивидуально, с учетом клинической картины, диагностических возможностей, потенциальных преимуществ от достижения достоверного диагноза, учета риска данной процедуры и предпочтений пациента.

Для установления диагноза ИЛФ требуются клинические, рентгенологические и морфологические данные, поэтому при мультидисциплинарном соответствии данных находок повышается диагностическая точность [4, 70]. В недавнем международном консенсусе по диагностике и ведению ИЛФ подчеркивается, что наряду с получением критериев ОИП по данным КТВР и биопсии легких для более точного диагноза ИЛФ необходимо мнение мультидисциплинарного консилиума [4]. При любых КТВР-находках, нетипичных для ИЛФ, даже несмотря на то, что при хирургической биопсии легких выявлен морфологический паттерн ОИП, должен подниматься вопрос о вероятности диагноза ИЛФ. Такие заболевания, как хронический экзогенный аллергический альвеолит, лекарственно-индуцированные поражения легких, системные заболевания соединительной ткани и асбестоз, по данным хирургической биопсии легких могут иметь морфологический паттерн ОИП [4, 59, 71].

Клиническое течение ИЛФ

Средняя выживаемость пациентов с ИЛФ составляет около 3 лет [3, 4, 13, 19]. Несмотря на то, что у многих больных обычно отмечается постепенное неуклонное прогрессирование заболевания в виде нарастания одышки при физической нагрузке и ухудшения функциональных легочных параметров, индивидуально предсказать течение ИЛФ практически невозможно [72]. У некоторых пациентов в течение месяцев, а то и лет не происходит ухудшения клинических и функциональных параметров, в то время как у других больных может наблюдаться неожиданно быстрое ухудшение в виде развития прогрессирующей дыхательной недостаточности. Более того, при ИЛФ описаны различные паттерны прогрессирования заболевания — «медленное» и «быстрое», причем по данным пилотного исследования [73], существуют определенные генетические детерминанты быстрого прогрессирования ИЛФ.

Для улучшения прогноза у пациентов с ИЛФ предлагается несколько систем определения степени тяжести или стадии ИЛФ, однако ни одна из них пока не получила широкого клинического одобрения [74–76]. Прогрессирующая дыхательная недостаточность является причиной смерти около 50 % больных ИЛФ, в то время как к другим причинам относятся пневмония, аспирация, инфаркт миокарда, инсульт и другие внелегочные причины [77–78].

Современные подходы к терапии ИЛФ

В последнее десятилетие в связи с улучшением понимания патогенеза ИЛФ подходы к медикаментозной

Таблица 1
Диагностические критерии ИЛФ
Table 1
IPF diagnostic criteria

1. Исключение известных причин ИЗЛ (например, экспозиция профессиональных или средовых фиброгенных агентов, системные заболевания соединительной ткани, прием лекарственных препаратов, лучевая терапия)
2. Паттерн ОИП по данным:
 - КТВР
 - хирургической биопсии легких при наличии КТВР-изменений, нехарактерных для ОИП

терапии заболевания претерпели значительные изменения [79]. В течение многих лет считалось, что при персистирующем воспалительном процессе в легких развиваются легочный фиброз и необратимые изменения паренхимы легких [80]. Вследствие этого в качестве основной терапии ИЛФ рассматривались средства, подавляющие воспалительный и иммунный ответы — ГКС и цитостатические препараты [79]. В настоящее время предпочтение отданы препаратам с антифибротическими свойствами.

Противовоспалительные и иммуномодулирующие препараты

Основными препаратами для терапии ИЛФ во многих странах длительное время являлись, и, вероятно, еще остаются ГКС [79].

В первом систематическом обзоре, посвященном эффективности ГКС при ИЛФ, опубликованном в библиотеке Кохрейна (2003), не обнаружено ни одного исследования высокого качества, т. к. все доступные на тот момент исследования имели нерандомизированный ретроспективный дизайн [81], т. е. не оказалось формальных доказательств эффективности ГКС при ИЛФ. В обновленном систематическом анализе (2010) [82] не выявлено ни одного нового рандомизированного клинического исследования (РКИ) по использованию ГКС при ИЛФ, чем вновь подтверждено отсутствие доказательной базы их роли при ИЛФ.

В исследовании PANTHER-IPF показано, что при тройной терапии (комбинация преднизолона, азатиоприна и N-ацетилцистеина — NAC), популярной ранее в странах Европы, у больных ИЛФ отмечен повышенный риск летальных исходов, госпитализаций и серьезных побочных эффектов (рис. 3) [83]. Таким образом, стратегия, направленная на уменьшение легочного воспаления, при ИЛФ оказалась неэффективной [79].

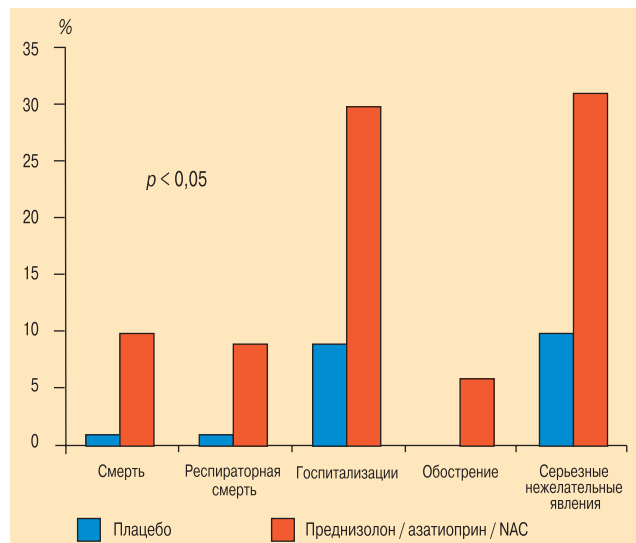


Рис. 3. Исследование PANTHER-IPF: влияние тройной терапии и плацебо на смертность, госпитализации, обострения и серьезные нежелательные явления у больных ИЛФ [83]

Figure 3. PANTHER-IPF trial: effects of triple combination therapy vs placebo on mortality, hospitalizations, acute exacerbations and serious adverse events in IPF patients [83]

В недавно опубликованных Международных рекомендациях по диагностике и ведению пациентов с ИЛФ [1] также высказаны весомые аргументы против назначения ГКС при ИЛФ. В данных рекомендациях было подчеркнуто, что возможный риск при назначении длительной терапии ГКС намного превышает их пользу, таким образом, ГКС не должны использоваться при ИЛФ.

В литературе отмечен очень низкий уровень доказательств эффективности при ИЛФ нестероидных иммуномодулирующих препаратов, таких как циклофосамид, азатиоприн, циклоспорин А и колхицин в виде монотерапии или при их сочетании с ГКС [84]; как следствие этого, в международных рекомендациях высказана точка зрения против применения этих препаратов при ИЛФ [1, 2].

Антифибротические и антипролиферативные препараты

В течение последнего десятилетия значительно изменились представления о патогенезе ИЛФ [85], хотя он изучен недостаточно, как и причина, остающаяся по-прежнему неизвестной. Недавно полученные данные говорят в пользу того, что заболевание, вероятно, является результатом aberrантного репаративного механизма, который следует за первичным повреждением эпителия легких. Таким образом, заболевание характеризуется пролиферацией и аккумуляцией фибробластов / миофибробластов в легких, с избыточной депозицией экстрацеллюлярного матрикса, что приводит к фибротической деформации архитектоники легких, которая обычно наблюдается рентгенологами и морфологами при обследовании пациентов с ИЛФ. В настоящее время изучаются различные звенья патогенеза ИЛФ, под прицелом находятся ключевые молекулярные медиаторы и потенциальные предшественники миофибробластов, а также механизмы, ответственные за развитие инициального повреждения.

Отражением изменений в понимании механизмов развития легочного фиброза является повышенный интерес к препаратам с антифибротическими и антипролиферативными эффектами. Пока число клинических исследований по изучению таких препаратов относительно невелико. Сдерживающим фактором является недостаток доклинических данных — при ИЛФ отсутствуют приемлемые модели заболевания на животных [86]. Основанием для проведения многих клинических исследований служат *post hoc*-анализы предыдущих исследований [87].

Интерферон (IFN)- γ -1b явился одним из первых агентов с антифибротическими и иммуномодулирующими свойствами, который изучался у пациентов с ИЛФ. Первое небольшое пилотное исследование [88] (1999) практически открыло эру контролируемых РКИ при ИЛФ, т. к. неожиданные положительные результаты этого исследования явились основанием для последующего проведения 2 крупных РКИ по изучению эффективности IFN- γ -1b при ИЛФ [88–90]. Несмотря на первые обнадеживающие данные, в обоих исследованиях не удалось

показать влияния препарата на важные конечные точки, в т. ч. на выживаемость, прогрессирование заболевания и легочные функциональные показатели; в последующем метаанализе также сделан вывод об отсутствии эффективности IFN- γ -1b при ИЛФ [84]. Таким образом, в современных руководствах приведены обоснованные рекомендации против назначения IFN- γ -1b при ИЛФ [91, 92].

При ИЛФ изучались препараты с уже доказанной клинической эффективностью при других заболеваниях, но имеющие антифибротический потенциал действия. Примером являются антагонисты рецепторов эндотелина — препараты, которые с большим успехом используются при легочной артериальной гипертензии. В 1-м РКИ II фазы продемонстрированы некоторые положительные эффекты, влияющие на вторичные конечные точки антагониста рецепторов эндотелина А и В бозентана [93], однако в последующем исследовании III фазы его эффективность не подтвердилась [94]. Исследование ARTEMIS-IPF, в котором изучалась эффективность другого селективного антагониста рецепторов эндотелина А — амбризентана, было завершено преждевременно после проведения промежуточного анализа, т. к. возникли вопросы о безопасности использования препарата при ИЛФ. Таким образом, в настоящее время антагонисты рецепторов эндотелина не рекомендованы для использования при ИЛФ [1, 2].

Этанерцепт — антагонист фактора некроза опухоли- α — широко используется в ревматологии. Однако в хорошо спланированном РКИ терапия этанерцептом не привела к каким-либо положительным эффектам у пациентов с ИЛФ [95], поэтому опять же в современных руководствах приводятся сильные рекомендации против назначения данного препарата при ИЛФ [1, 2].

Иматиниба месилат — специфический ингибитор тирозинкиназы с активностью против Bcr-Abl, рецепторов фактора роста тромбоцитов (*Platelet-derived growth factor* — PDGF) — и *c-kit*, используемый в онкологии, также был изучен у больных ИЛФ. Ингибиторная активность рецепторов PDGF предполагала активность препарата при ИЛФ, т. к. PDGF

играет большую роль в реализации процессов пролиферации и фиброза. Однако в недавно опубликованном контролируемом РКИ не удалось показать положительного влияния иматиниба месилата на функциональные легочные показатели при ИЛФ и период, свободный от прогрессирования заболевания [96].

В исследовании II фазы продемонстрированы положительные результаты использования при ИЛФ нинтеданиба — множественного ингибитора тирозинкиназ [97, 98], что послужило основанием для проведения масштабных исследований III фазы по изучению эффективности этого препарата у больных ИЛФ — INPULSIS-1 и INPULSIS-2. Нинтеданиб — внутриклеточный ингибитор различных тирозинкиназ, включая сосудистый эндотелиальный фактор роста (*Vascular endothelial growth factor* — VEGF), фактор роста фибробластов (*Fibroblast Growth Factor* — FGF) и PDGF.

Целью 2 клинических исследований III фазы INPULSIS-1 и INPULSIS-2 являлась оценка эффективности и безопасности лечения больных ИЛФ нинтеданибом [99]. В исследования включались больные ИЛФ не моложе 40 лет, показатели форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) которых составили ≥ 50 % долж., а диффузионная способность легких по монооксиду углерода (DL_{CO}) — 30–79 % долж. Больные, получавшие высокие дозы преднизолона (> 15 мг в сутки), азатиоприн, NAC и другие препараты, были исключены из исследований. После скрининга пациенты в рандомизированном порядке (3 : 2) получали в течение 52 нед. либо нинтеданиб в дозе 150 мг 2 раза в день, либо плацебо. Основным конечным показателем в обоих исследованиях было среднегодовое снижение ФЖЕЛ (мл / год) [99].

В исследования INPULSIS-1 и INPULSIS-2 рандомизированы 1 066 больных ($n = 515$ и $n = 551$ соответственно). Досрочно прекратили лечение 25,2 % больных в группе нинтеданиба и 17,6 % — в группе плацебо.

В обоих исследованиях скорректированная скорость снижения ФЖЕЛ была достоверно меньше в группе нинтеданиба: $-114,7$ мл / год vs $-239,9$ мл / год

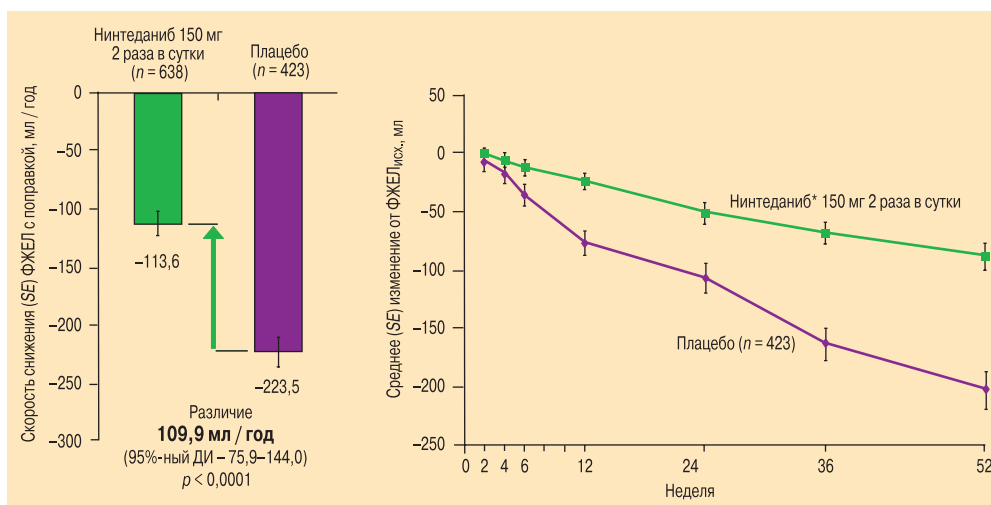


Рис. 4. Исследования INPULSIS: скорость снижения ФЖЕЛ на фоне терапии нинтеданибом и плацебо [99]
Figure 4. INPULSIS study: annual rate of decline in FVC under therapy with nintedanib [99]

в группе плацебо в исследовании INPULSIS-1 (различие между группами — 125,3 мл / год; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) — 77,7–172,8) и –113,6 мл / год vs –207,3 мл / год в исследовании INPULSIS-2 соответственно (различие между группами — 93,7 мл; 95%-ный ДИ — 44,8–142,7) (рис. 4).

В исследовании INPULSIS-1 время до ближайшего обострения ИЛФ достоверно не различалось между группами (отношение рисков (HR) неблагоприятного исхода — 1,15; 95%-ный ДИ — 0,54–2,42). В исследовании INPULSIS-2 в группе нинтеданиба время до ближайшего обострения было достоверно больше (HR — 0,38; 95%-ный ДИ — 0,19–0,77). В суммарном анализе обоих исследований время до ближайшего обострения достоверно не различалось между группами (HR — 0,64; 95%-ный ДИ — 0,39–1,05) [99].

По результатам суммарного анализа не выявлено достоверных различий между группами по общему числу летальных исходов, числу летальных исходов по респираторным причинам и в период от рандомизации до 28-го дня после приема последней дозы препарата. Доля больных, умерших в течение 52 нед., составила 5,5 % в группах нинтеданиба и 7,8 % в группах плацебо (HR — 0,70 в пользу нинтеданиба; 95%-ный ДИ — 0,43–1,12).

Самым частым нежелательным явлением в группах нинтеданиба в обоих исследованиях была диарея, чаще легкая или умеренно выраженная (93,7 % — в INPULSIS-1 и 95,2 % — в INPULSIS-2). Диарея стала причиной досрочного прекращения лечения у 4,5 и 4,3 % пациентов в группах нинтеданиба и у 0 и 0,5 % — в группах плацебо соответственно. Доли больных, испытывавших серьезные нежелательные явления, были сходными в группах нинтеданиба и плацебо: 31,1 и 27,0 % — в INPULSIS-1 и 29,8 и 32,9 % — в INPULSIS-2 соответственно [99].

Таким образом, по результатам исследований INPULSIS показано, что у больных ИЛФ при приеме нинтеданиба замедляется снижение ФЖЕЛ, что означает замедление прогрессирования заболевания. Влияние нинтеданиба на частоту обострений ИЛФ и качество жизни неоднозначное. Нинтеданиб достаточно часто вызывает побочные эффекты, но

они существенно не влияют на продолжительность лечения [99].

В 2014–2015 гг. нинтеданиб зарегистрирован для лечения ИЛФ в США и ряде стран Европы. В августе 2015 г. нинтеданиб зарегистрирован для лечения ИЛФ в России под торговым наименованием Варгатеф. Стандартный режим терапии нинтеданибом при ИЛФ — по 1 таблетке 150 мг 2 раза в сутки. В случае необходимости (при возникновении нежелательных явлений) возможно уменьшение дозы нинтеданиба — по 1 таблетке 100 мг 2 раза в сутки.

Пирфенидон является небольшой синтетической непептидной молекулой с антифибротическими, противовоспалительными и антиоксидантными свойствами, обладающей способностью блокировать синтез коллагена, индуцированный трансформирующим фактором роста- β . Обнадеживающие данные, полученные в открытом исследовании II фазы, способствовали дальнейшему изучению пирфенидона при ИЛФ [100]. После этого были проведены 2 многоцентровых РКИ в Японии и 2 международных многоцентровых РКИ [101–103]. Все данные имели достаточно качественный методологический уровень, что позволило включить их в систематический обзор библиотеки Кохрейна [84]. На основании результатов данного метаанализа сделаны выводы, что терапия пирфенидоном при ИЛФ по сравнению с плацебо позволяет снизить риск прогрессирования заболевания на 30 % и стабилизировать легочные функциональные показатели.

Необходимо отметить некоторые ограничения данных исследований, например, различные подходы к сбору и анализу данных функциональных легочных тестов. Для получения более надежной информации об эффективности пирфенидона при ИЛФ американским агентством *Food and Drug Administration* инициировано новое исследование ASCEND (*Assessment of Pirfenidone to Confirm Efficacy and Safety in IPF*). Целью данного двойного слепого плацебо-контролируемого РКИ было подтверждение влияния пирфенидона на прогрессирование ИЛФ [104]. Пациенты с ИЛФ (ФЖЕЛ — 50–90 %_{долж.}; DL_{CO} — 30–90 %_{долж.}; отношение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду к показателю ФЖЕЛ — $\leq 0,80$;

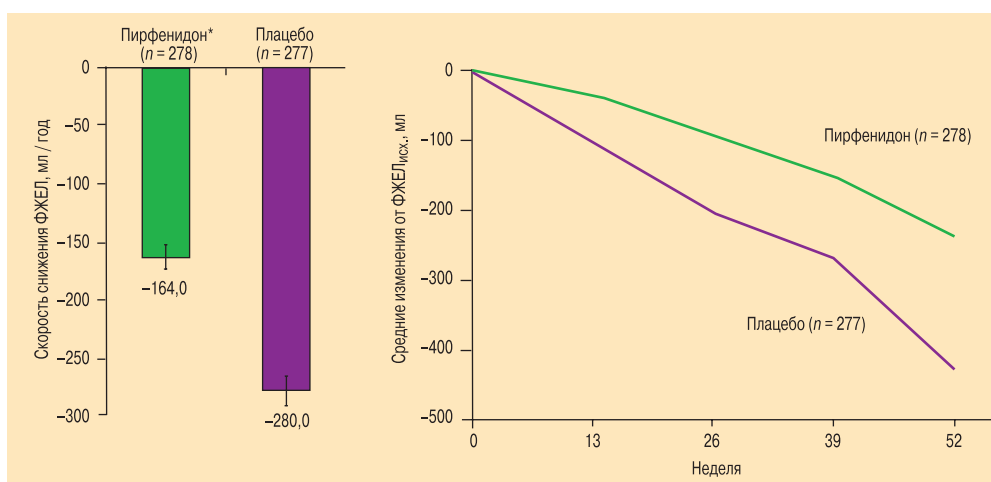


Рис. 5. Исследование ASCEND: скорость снижения ФЖЕЛ на фоне терапии пирфенидоном [104]
Figure 5. ASCEND trial: annual rate of decline in FVC under therapy with pirfenidone [104]

дистанция, пройденная при проведении теста с 6-минутной ходьбой (6-МШТ) — ≤ 150 м) в течение 52 нед. в рандомизированном порядке получали либо пирфенидон *per os* в дозе 2 403 мг в сутки в 3 приема, либо плацебо. Основным показателем эффективности была динамика ФЖЕЛ (%_{долж.}) в течение 52 нед. [104].

В исследование включены больные ($n = 555$), получавшие пирфенидон ($n = 278$) и плацебо ($n = 277$). Исследование закончили 93,9 % больных в группе пирфенидона и 94,2 % — в группе плацебо. Среднее снижение ФЖЕЛ (%_{долж.}) составило 235 мл в группе пирфенидона и 428 мл — в группе плацебо (абсолютная разница — 193 мл, относительная — 45,1 %). Линейная скорость снижения ФЖЕЛ за 52 нед. в группе пирфенидона составила -122 мл, в группе плацебо -262 мл (абсолютная разница — 140 мл, относительная — 53,5 %) (рис. 5).

В суммарной популяции больных в исследованиях ASCEND и CAPACITY ($n = 1\,247$) при приеме пирфенидона достоверно снизился риск летального исхода в течение 1 года на 48 % по сравнению с плацебо (HR — 0,52; 95%-ный ДИ — 0,31–0,87), риск смерти от ИЛФ — на 68 % (HR — 0,32; 95%-ный ДИ — 0,14–0,76) [104].

Желудочно-кишечные и кожные побочные эффекты чаще развивались в группе пирфенидона, чем в группе плацебо (5,4 % vs 1,4 % и 1,8 % vs 0,4 % соответственно), в целом были обратимыми, легкими либо среднетяжелыми и без клинически значимых последствий. Длительно прекратили лечение из-за побочных эффектов 14,4 % больных в группе пирфенидона и 10,8 % — в группе плацебо, чаще из-за ухудшения ИЛФ (1,1 и 5,4 % больных соответственно) [104].

Таким образом, в исследовании ASCEND лечение больных ИЛФ пирфенидоном в течение 52 нед. привело к существенному замедлению прогрессирования заболевания (скорость снижения легочной функции и физической толерантности) и увеличению выживаемости без прогрессирования [104]. Терапевтический эффект пирфенидона проявляется вскоре после начала лечения и к концу года почти вдвое замедляет скорость прогрессирования заболевания.

Антиоксидантная терапия

Традиционным подходом к терапии ИЛФ является применение антиоксидантной терапии, т. к. дисбаланс в системе оксиданты / антиоксиданты играет важную роль в процессах повреждения и воспаления легких [105]. NAC является предшественником естественного экстрацеллюлярного антиоксиданта — глутатиона. В РКИ IFIGENIA проводилось сравнение эффективности терапии NAC в дозе 1 800 мг в сутки *per os* и стандартной терапии (все больные также получали преднизолон в дозе 0,5 мг / кг массы тела в сутки и азатиоприн в дозе 2 мг на 1 кг массы тела в сутки) в течение 1-го года [105]. На фоне терапии NAC у больных ИЛФ было отмечено замедление ухудшения функциональных показателей. Различия между группами через 12 мес. исследования по пока-

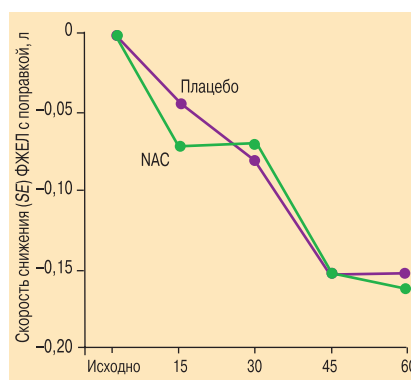


Рис. 6. Исследование PANTHER-IPF: скорость снижения ФЖЕЛ при назначении NAC и плацебо [106]
Figure 6. PANTHER-IPF trial: annual rate of decline in FVC under therapy with NAC vs placebo [106]

зателю жизненной емкости легких составило 9 % ($p = 0,02$), а по показателю DL_{CO} — 24 % ($p = 0,003$). У принимавших NAC отмечено меньшее число миелотоксичных эффектов: (4 % vs 13 %; $p = 0,03$), что, возможно, отражает протективный эффект NAC при приеме азатиоприна. В недавно опубликованном исследовании PANTHER-IPF проведено прямое сравнение эффективности терапии NAC ($n = 133$) и плацебо ($n = 131$) [106]. Достоверных различий между группами по большинству конечных показателей, включая DL_{CO}, не получено. Значения ФЖЕЛ понизились на 0,18 л в группе NAC и на 0,19 л — в группе плацебо (лечебный эффект — 0,01 л; 95%-ный ДИ — 0,06–0,09) (рис. 6).

В группе NAC выявлена тенденция к увеличению дистанции 6-МШТ ($p = 0,08$), улучшению качества жизни по опроснику EuroQol-5D ($p = 0,07$), ментальному разделу шкалы The Short Form-36 ($p = 0,03$). Через 60 нед. лечения не выявлено различий между группами в частоте летальных исходов (4,9 и 2,5 % в группах NAC и плацебо соответственно; $p = 0,30$), обострений ИЛФ (по 2,3 % в каждой группе), летальных исходов по респираторным причинам, общей частоте госпитализаций, госпитализаций по респираторным причинам, доле больных с прогрессированием заболевания. Частота серьезных побочных эффектов не различалась между группами за исключением кардиологических нарушений (6,8 % в группе NAC и 1,5 % — в группе плацебо) и гастроэнтерологических нарушений (0 и 4,6 % соответственно). Таким образом, NAC не способствует замедлению снижения ФЖЕЛ у больных ИЛФ и при легком либо умеренном снижении легочной функции [106].

Антикоагулянты

Определенные надежды в качестве возможной терапии при ИЛФ возложены и на антикоагулянтные препараты. В небольшом открытом клиническом исследовании, проведенном в Японии, показано, что при антикоагулянтной терапии улучшается выживаемость пациентов с ИЛФ в основном за счет снижения летальности во время госпитализации по поводу обострения ИЛФ или прогрессирования заболевания [107]. Но эти результаты не удалось воспроизвести в крупном исследовании ACE-IPF (Anti-coagulant Effectiveness in Idiopathic Pulmonary Fibrosis), проведенном в США, более того, при терапии варфарином у больных ИЛФ повышалась летальность [108].

Таблица 2
Рекомендации по фармакологической терапии ИЛФ
Table 2
Recommendation for pharmacological therapy of IPF

Рекомендовано не назначать	Терапия не рекомендована	Терапия возможна	Терапия рекомендована
Тройная комбинация	ГКС	НАС	Нинтеданиб
Антикоагулянты	Цитостатические препараты		Пирфенидон*
Амбризентан	Колхицин		
	Циклоспорин А		
	IFN- γ -1b		
	Бозентан		
	Мацитентан		
	Этанерцепт		
	Силденафил		
	Иматиниб		

Примечание: * – в России не зарегистрирован.

Суммарные международные рекомендации по фармакологической терапии ИЛФ представлены в табл. 2.

Нефармакологическая терапия ИЛФ

Несмотря на отсутствие хорошо спланированных РКИ, продемонстрировавших преимущество длительной кислородотерапии у пациентов с ИЛФ, данный вид терапии традиционно назначается лицам с гипоксемией в покое или с выраженной десатурацией во время физических нагрузок [1, 2]. Обычно пациентам с ИЛФ назначаются более высокие потоки кислорода, чем при ХОБЛ. При длительной кислородотерапии у больных ИЛФ уменьшается выраженность симптомов, улучшается качество жизни [109], а у пациентов без гипоксемии повышается физическая выносливость во время тренировок [110]. Однако на сегодня пока нет доказательств, что при кислородотерапии улучшается выживаемость пациентов с ИЛФ [111]. Длительная кислородотерапия является важным компонентом терапии ИЛФ, и в современных руководствах рекомендуется назначать ее при гипоксемии в покое [1, 2].

Слабость и утомляемость являются частыми проблемами, волнующими пациентов с ИЛФ. Легочная реабилитация (ЛР), определяемая как мультидисциплинарная программа для пациентов с хроническими респираторными заболеваниями, симптомами заболеваний и снижением уровня повседневной активности, направлена на облегчение симптомов и оптимизацию функционального статуса путем стабилизации и / или обратного развития экстралегочных проявлений заболеваний. В стандартные программы ЛР включены физические тренировки, коррекция питательного статуса, образование, психосоциальное консультирование, начальный интенсивный (длительностью 6–10 нед.) и последующий поддерживающий компоненты [112]. В настоящее время накоплена достаточная доказательная база, подтверждающая возможности ЛР в улучшении качества жизни и физической выносливости

в основном у больных ХОБЛ, однако подобная стратегия может быть распространена и на другие хронические респираторные заболевания, в т. ч. ИЛФ [113]. A.E.Holland et al. изучена эффективность 8-недельного курса ЛР у пациентов с ИЗЛ ($n = 57$), среди которых были больные ИЛФ ($n = 34$). Отмечено, что положительные эффекты ЛР, такие как повышение дистанции 6-МШТ и снижение одышки и утомляемости, были меньше выражены у больных ИЛФ по сравнению с другими ИЗЛ [114]. Кроме того, все положительные эффекты ЛР при ИЛФ были выявлены непосредственно после курса ЛР и полностью нивелировались через 6 мес. после курса [114]. Как правило, пациенты с ИЛФ склонны к прекращению своей рутинной физической активности вследствие прогрессирования одышки, что, в свою очередь, приводит к физическому декондиционированию, еще более усиливающему одышку. Поэтому актуальны советы врача по поддержанию достаточного уровня физической активности в виде ежедневных прогулок, улучшающих мышечную силу и чувство благополучия.

Клиническое течение ИЛФ (прогрессирование или обострение заболевания) часто осложняется развитием дыхательной недостаточности, при которой может потребоваться госпитализация в отделение интенсивной терапии для проведения респираторной поддержки. Однако летальность пациентов с ИЛФ при интенсивной терапии очень высока [115, 116]. Следует отметить, что пациенты с терминальными стадиями ИЛФ являются очень сложной категорией при проведении искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и еще более сложной – для отлучения от ИВЛ [115–117]. В данной ситуации необходимо принять решение о возможности инициации респираторной поддержки на основе тщательного анализа ее потенциальной эффективности и возможного прогноза ИЛФ, а также, возможно, и желания самого больного. В современных руководствах проведение ИВЛ при ИЛФ не рекомендовано [1]. Трансплантация легких может быть последним возможным спасательным методом терапии для пациентов с обострением ИЛФ, особенно молодых. В данной ситуации респираторная поддержка и экстракорпоральная мембранная оксигенация могут быть использованы как «мостик» к трансплантации [118].

При развитии терминальных стадий ИЛФ в ряде случаев целесообразно обсуждение с пациентами и членами их семей методов паллиативной терапии. Одышка при ИЛФ часто является чрезвычайно стрессовым событием, приводя к нарушению физической активности и качества жизни. У некоторых больных с тяжелой одышкой в ряде центров используются наркотические анальгетики (морфий). В небольшом исследовании S.Allen et al. [119] показано, что у больных ИЛФ при низких дозах диаморфина уменьшаются одышка, тревога, кашель без значительного отрицательного влияния на насыщение крови кислородом. Более того, при кислородотерапии также уменьшается одышка у больных ИЛФ

с гипоксемией. При прогрессировании ИЛФ пациенты часто жалуются на страх, тревогу и депрессию, по поводу чего может быть предложена фармакологическая терапия. В недавно проведенном исследовании *C.J.Ryerson et al.*, в которое были включены пациенты с ИЗЛ, в т. ч. ИЛФ, показано, что уровень одышки был ассоциирован с выраженностью депрессии, функциональным статусом (тест с 4-минутной ходьбой) и функцией легких [120]. Также отмечено, что одышка и депрессия вносят свой самостоятельный вклад в снижение качества жизни, поэтому предполагается, что при лечении депрессии (которая была отмечена у 23 % больных) могут улучшиться одышка и качество жизни.

Трансплантация легких

В настоящее время ИЛФ является 2-м по частоте показанием (после эмфиземы) для проведения трансплантации легких [121, 122]. Показаниями к трансплантации легких при ИЛФ служит гистологический или КТ-паттерн ОИП в сочетании с хотя бы одним из признаков:

- $DL_{CO} \leq 39$ %_{долж.};
- снижение ФЖЕЛ на ≥ 10 % в течение 6 мес. наблюдения;
- снижение $SpO_2 < 88$ % во время 6-МШТ;
- «сотовое» легкое на КТ (за счет фиброза > II стадии).

Пятилетняя выживаемость больных ИЛФ после трансплантации легких составляет 50–56 % [119, 123, 124]. В последние годы отмечается тенденция к улучшению исходов трансплантации легких при ИЛФ по сравнению с другими заболеваниями легких [125].

Заключение

ИЛФ является наиболее частым заболеванием из группы ИЗЛ и встречается преимущественно у лиц среднего и пожилого возраста. В течение последнего десятилетия значительно изменились представления о патогенезе ИЛФ: считается, что ИЛФ является результатом aberrантного репаративного механизма, который следует за первичным повреждением эпителия легких. Этим можно объяснить, что стратегия, направленная на уменьшение легочного воспаления (ГКС и иммуносупрессанты), оказалась неэффективной при ИЛФ. Отражением изменений в понимании механизмов развития ИЛФ является повышенный интерес к препаратам с антифибротическими и антипролиферативными эффектами. В клинических исследованиях продемонстрирована способность нинтеданиба и пирфенидона замедлять прогрессирование заболевания. Данные препараты на сегодняшний день являются наиболее перспективными. В России в 2015 г. был зарегистрирован первый препарат для лечения ИЛФ — нинтеданиб (Варгатеф). Среди нефармакологических методов лечения ИЛФ большое значение имеют длительная кислородотерапия в домашних условиях, легочная реабилитация и трансплантация легких.

Литература / References

1. Raghu G., Collard H.R., Egan J.J. et al. An official ATS / ERS / JRS / ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis; evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 183: 788–824.
2. Raghu G., Rochwerf B., Zhang Y. et al. An Official ATS / ERS / JRS / ALAT Clinical Practice Guideline: Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: Executive summary. An update of the 2011 Clinical Practice Guideline. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2015; 192: e3–e19.
3. American Thoracic Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment; international consensus statement. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161: 646–664.
4. Ryu J.H., Moua T., Daniels C.E. et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: Evolving concepts. *Mayo. Clin. Proc.* 2014; 89: 1130–1142.
5. Travis W.D., Costabe U., Hansell D.M. et al. An official American Thoracic Society / European Respiratory Society statement: update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 188: 733–748.
6. Collard H.R., King T.E. Demystifying idiopathic interstitial pneumonia. *Arch. Intern. Med.* 2003; 163: 17–29.
7. American Thoracic Society. European Respiratory Society. American Thoracic Society / European Respiratory Society international multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 165: 277–304.
8. Katzenstein A.L., Myers J.L. Idiopathic pulmonary fibrosis: clinical relevance of pathologic classification. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 157: 1301–1315.
9. Richeldi L., Spier Rubin A., Avdeev S. et al. Idiopathic pulmonary fibrosis in BRIC countries: the cases of Brazil, Russia, India, and China. *BMC Medicine.* 2015; 13: 237.
10. Rindfleisch G.E. Ueber cirrhosis cystica pulmonum. *Zentralbl. Pathol.* 1897; 8: 864–865.
11. Илькович М.М., Новикова Л.Н., Королева М.Г. Идиопатический фиброзирующий альвеолит: противоречия в современных представлениях. *Пульмонология.* 2003; 3: 98–101. / Il'kovich M.M., Novikova L.N., Koroleva M.G. Idiopathic pulmonary fibrosis: controversies in the current view. *Pul'monologiya.* 2003; 3: 98–101 (in Russian).
12. Илькович М.М., Новикова Л.Н., Сперанская А.А. Идиопатический фиброзирующий альвеолит: современные представления. *Consilium Medicum.* 2009; 11: 24–29. / Il'kovich M.M., Novikova L.N., Speranskaya A.A. Idiopathic pulmonary fibrosis: the current view. *Consilium Medicum.* 2009; 11: 24–29 (in Russian).
13. Bjoraker J.A., Ryu J.H., Edwin M.K. et al. Prognostic significance of histopathologic subsets in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 157: 199–203.
14. Nagai S., Kitaichi M., Itoh H. et al. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia / fibrosis: comparison with idiopathic pulmonary fibrosis and BOOP. *Eur. Respir. J.* 1998; 12: 1010–1019.
15. Daniil Z.D., Gilchrist F.C., Nicholson A.G. et al. A histologic pattern of nonspecific interstitial pneumonia is associated with a better prognosis than usual interstitial pneumonia in patients with cryptogenic fibrosing alveolitis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160: 899–905.
16. Fernández Pérez E.R., Daniels C.E., Schroeder D.R. et al. Incidence, prevalence, and clinical course of idiopathic pulmonary fibrosis: a population-based study. *Chest.* 2010; 137: 129–137.

17. Raghu G., Weycker D., Edelsberg J. et al. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 174: 810–816.
18. Douglas W.W., Ryu J.H., Schroeder D.R. Idiopathic pulmonary fibrosis: impact of oxygen and colchicine, prednisone, or no therapy on survival. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161: 1172–1178.
19. King T.E., Tooze J.A., Schwarz M.I. et al. Predicting survival in idiopathic pulmonary fibrosis: scoring system and survival model. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164: 1171–1181.
20. Nadrous H.F., Myers J.L., Decker P.A., Ryu J.H. Idiopathic pulmonary fibrosis in patients younger than 50 years. *Mayo. Clin. Proc.* 2005; 80: 37–40.
21. Selman M., King T.E., Pardo A. American Thoracic Society; European Respiratory Society; American College of Chest Physicians. Idiopathic pulmonary fibrosis: prevailing and evolving hypotheses about its pathogenesis and implications for therapy. *Ann. Intern. Med.* 2001; 134: 136–151.
22. du Bois R.M. Strategies for treating idiopathic pulmonary fibrosis. *Nat. Rev. Drug. Discov.* 2010; 9: 129–140.
23. Allam J.S., Limper A.H. Idiopathic pulmonary fibrosis: is it a familial disease? *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2006; 12: 312–317.
24. Steele M.P., Speer M.C., Loyd J.E. et al. Clinical and pathologic features of familial interstitial pneumonia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 172: 1146–1152.
25. Lee H.-L., Ryu J.H., Wittmer M.H. et al. Familial idiopathic pulmonary fibrosis: clinical features and outcome. *Chest.* 2005; 127: 2034–2041.
26. Wahidi M.M., Speer M.C., Steele M.P. et al. Familial pulmonary fibrosis in the United States. *Chest.* 2002; 121: 30.
27. Taskar V., Coultas D. Exposures and idiopathic lung disease. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 29: 670–679.
28. Blackwell T.S., Tager A.M., Borok Z. et al. Future directions in idiopathic pulmonary fibrosis research: an NHLBI workshop report. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2014; 189: 214–222.
29. Rosas I.O., Kottman R.M., Sime P.J. New light is shed on the enigmatic origin of the lung myofibroblast. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 188: 765–766.
30. Phan S.H. Genesis of the myofibroblast in lung injury and fibrosis. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2012; 9: 148–152.
31. Xia H., Bodempudi V., Benyumov A. et al. Identification of a cell-of-origin for fibroblasts comprising the fibrotic reticulum in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Pathol.* 2014; 184: 1369–1383.
32. Noble P.W., Barkauskas C.E., Jiang D. Pulmonary fibrosis: patterns and perpetrators. *J. Clin. Invest.* 2012; 122: 2756–2762.
33. Maher T.M. Beyond the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis: the growing role of systems biology and stratified medicine. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2013; 19: 460–465.
34. Shimbori C., Gauldie J., Kolb M. Extracellular matrix microenvironment contributes actively to pulmonary fibrosis. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2013; 19: 446–452.
35. Alder J.K., Chen J.J., Lancaster L. et al. Short telomeres are a risk factor for idiopathic pulmonary fibrosis. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2008; 105: 13051–13056.
36. Chilosi M., Carloni A., Rossi A., Poletti V. Premature lung aging and cellular senescence in the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis and COPD / emphysema. *Transl. Res.* 2013; 162: 156–173.
37. Leslie K.O. Idiopathic pulmonary fibrosis may be a disease of recurrent, tractional injury to the periphery of the aging lung: a unifying hypothesis regarding etiology and pathogenesis. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2012; 136: 591–600.
38. 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: 1503–1512.
39. Peljto A.L., Zhang Y., Fingerlin T.E. et al. Association between the MUC5B promoter polymorphism and survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *JAMA.* 2013; 309: 2232–2239.
40. Armanios M.Y., Chen J.J., Cogan J.D. et al. Telomerase mutations in families with idiopathic pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356: 1317–1326.
41. Cronkhite J.T., Xing C., Raghu G. et al. Telomere shortening in familial and sporadic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 178: 729–737.
42. Liu T., Ullenbruch M., Young Choi Y. et al. Telomerase and telomere length in pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2013; 49: 260–268.
43. Thomas A.Q., Lane K., Phillips J. et al. Heterozygosity for a surfactant protein C gene mutation associated with usual interstitial pneumonitis and cellular nonspecific interstitial pneumonitis in one kindred. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 165: 1322–1328.
44. Wang Y., Kuan P.J., Xing C. et al. Genetic defects in surfactant protein A2 are associated with pulmonary fibrosis and lung cancer. *Am. J. Hum. Genet.* 2009; 84: 52–59.
45. Behr J., Ryu J.H. Pulmonary hypertension in interstitial lung disease. *Eur. Respir. J.* 2008; 31: 1357–1367.
46. Nathan S.D., Noble P.W., Tuder R.M. Idiopathic pulmonary fibrosis and pulmonary hypertension: connecting the dots. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 175: 875–880.
47. Zhang Y., Kaminski N. Biomarkers in idiopathic pulmonary fibrosis. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2012; 18: 441–446.
48. Vij R., Noth I. Peripheral blood biomarkers in idiopathic pulmonary fibrosis. *Transl. Res.* 2012; 159: 218–227.
49. Tzouvelekis A., Kouliatsis G., Anevlavis S., Bouros D. Serum biomarkers in interstitial lung diseases. *Respir. Res.* 2005; 6: 78.
50. Prasse A., Müller-Quernheim J. Non-invasive biomarkers in pulmonary fibrosis. *Respirology.* 2009; 14: 788–795.
51. Авдеева О.Е., Лебедин Ю.С., Авдеев С.Н. и др. Гликозилированный муцин-антиген 3EG5 – сывороточный маркер активности и тяжести при интерстициальных заболеваниях легких. *Пульмонология.* 1998; 2: 22–27. / Avdeeva O.E., Lebedin Yu.S., Avdeev S.N. et al. 3EG5 glycosylated mucin antigen is a serum biomarker of activity and severity of interstitial lung disease. *Pul'monologiya.* 1998; 2: 22–27 (in Russian).
52. Silva C.I., Müller N.L. Idiopathic interstitial pneumonias. *J. Thorac. Imaging.* 2009; 24: 260–273.
53. Lynch D.A., Godwin J.D., Safran S. et al. High-resolution computed tomography in idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and prognosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 172: 488–493.
54. Arakawa H., Honma K. Honeycomb lung: history and current concepts. *Am. J. Roentgenol.* 2011; 196: 773–782.
55. Martinez F.J., Flaherty K. Pulmonary function testing in idiopathic interstitial pneumonias. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2006; 3: 315–321.
56. Cottin V., Nunes H., Brillet P.Y. et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct underrecognised entity. *Eur. Respir. J.* 2005; 26: 586–593.
57. Jankowich M.D., Rounds S.I. Combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome: a review. *Chest.* 2012; 141: 222–231.

58. Ryerson C.J., Hartman T., Elicker B.M. et al. Clinical features and outcomes in combined pulmonary fibrosis and emphysema in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2013; 144: 234–240.
59. Trahan S., Hanak V., Ryu J.H., Myers J.L. Role of surgical lung biopsy in separating chronic hypersensitivity pneumonia from usual interstitial pneumonia / idiopathic pulmonary fibrosis: analysis of 31 biopsies from 15 patients. *Chest*. 2008; 134: 126–132.
60. Misumi S., Lynch D.A. Idiopathic pulmonary fibrosis / usual interstitial pneumonia: imaging diagnosis, spectrum of abnormalities, and temporal progression. *Proc. Am. Thorac. Soc*. 2006; 3: 307–314.
61. Ryu J.H., Daniels C.E., Hartman T.E., Yi E.S. Diagnosis of interstitial lung diseases. *Mayo. Clin. Proc*. 2007; 82: 976–986.
62. Leslie K.O., Gruden J.F., Parish J.M., Scholand M.B. Transbronchial biopsy interpretation in the patient with diffuse parenchymal lung disease. *Arch. Pathol. Lab. Med*. 2007; 131: 407–423.
63. Ohshimo S., Bonella F., Cui A. et al. Significance of bronchoalveolar lavage for the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2009; 179: 1043–1047.
64. Casoni G.L., Tomassetti S., Cavazza A. et al. Transbronchial lung cryobiopsy in the diagnosis of fibrotic interstitial lung diseases. *PLoS One*. 2014; 9: e86716.
65. Maldonado F., Ryu J.H. Surgical biopsy for diffuse parenchymal lung diseases: are we causing more harm than good? *J. Bronchology Interv. Pulmonol*. 2009; 16: 227–228.
66. Riley D.J., Costanzo E.J. Surgical biopsy: its appropriateness in diagnosing interstitial lung disease. *Curr. Opin. Pulm. Med*. 2006; 12: 331–336.
67. Sharma S. Diagnosing idiopathic pulmonary fibrosis: to biopsy or not to biopsy [editorial]. *Curr. Opin. Pulm. Med*. 2012; 18: 528–529.
68. Utz J.P., Ryu J.H., Douglas W.W. et al. High short-term mortality following lung biopsy for usual interstitial pneumonia. *Eur. Respir. J*. 2001; 17: 175–179.
69. Park J.H., Kim D.K., Kim D.S. et al. Mortality and risk factors for surgical lung biopsy in patients with idiopathic interstitial pneumonia. *Eur. J. Cardiothorac. Surg*. 2007; 31: 1115–1119.
70. Flaherty K.R., King T.E., Raghu G. et al. Idiopathic interstitial pneumonia: what is the effect of a multidisciplinary approach to diagnosis? *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2004; 170: 904–910.
71. Smith M., Dalurzo M., Panse P. et al. Usual interstitial pneumonia-pattern fibrosis in surgical lung biopsies: clinical, radiological and histopathological clues to aetiology. *J. Clin. Pathol*. 2013; 66: 896–903.
72. Ley B., Collard H.R., King T.E. Clinical course and prediction of survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2011; 183: 431–440.
73. Selman M., Carrillo G., Estrada A. et al. Accelerated variant of idiopathic pulmonary fibrosis: clinical behavior and gene expression pattern. *PLoS One*. 2007; 2: e482.
74. Wells A.U., Desai S.R., Rubens M.B. et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: a composite physiologic index derived from disease extent observed by computed tomography. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2003; 167: 962–969.
75. Ley B., Ryerson C.J., Vittinghoff E. et al. A multidimensional index and staging system for idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann. Intern. Med*. 2012; 156: 684–691.
76. du Bois R.M., Weycker D., Albera C. et al. Ascertainment of individual risk of mortality for patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2011; 184: 459–466.
77. Daniels C.E., Yi E.S., Ryu J.H. Autopsy findings in 42 consecutive patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur. Respir. J*. 2008; 32: 170–174.
78. Panos R.J., Mortenson R.L., Niccoli S.A., King T.E. Clinical deterioration in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: causes and assessment. *Am. J. Med*. 1990; 88: 396–404.
79. Spagnolo P., Wells A.U., Collard H.R. Pharmacological treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: an update. *Drug Discovery Today*; 2015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.drudis.2015.01.001>
80. Wolters P.J., Collard H.R., Jones K.D. Pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann. Rev. Pathol*. 2014; 9: 157–179.
81. Richeldi L., Davies H.R., Ferrara G. et al. Corticosteroids for idiopathic pulmonary fibrosis. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2003; 3: CD002880.
82. Richeldi L., Davies H.R., Spagnolo P. et al. Corticosteroids for idiopathic pulmonary fibrosis. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2010; 2: CD002880.
83. Raghu G., Anstrom K.J., King T.E. et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network. Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med*. 2012; 366: 1968–1977.
84. Spagnolo P., Del Giovane C., Luppi F. et al. Non-steroid agents for idiopathic pulmonary fibrosis. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2010; 9: CD003134.
85. King T.E., Pardo A., Selman M. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet* 2011; 378: 1949–1961.
86. Gauldie J., Kolb M. Animal models of pulmonary fibrosis: how far from effective reality? *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol*. 2008; 294: L151.
87. Noble P.W., Richeldi L., Kaminski N. End of an ERA: lessons from negative clinical trials in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2011; 184: 4–5.
88. Ziesche R., Hofbauer E., Wittmann K. et al. A preliminary study of long-term treatment with interferon gamma-1b and low-dose prednisolone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med*. 1999; 341: 1264–1269.
89. Raghu G., Brown K.K., Bradford W.Z. et al. A placebo-controlled trial of interferon gamma-1b in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med*. 2004; 350: 125–133.
90. King T.E., Albera C., Bradford W.Z. et al. Effect of interferon gamma-1b on survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (INSPIRE): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2009; 374: 222–228.
91. Luppi F., Losi M., D'Amico R. et al. Endogenous blood maximal interferon-gamma production may predict response to interferon-gamma 1beta treatment in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis*. 2009; 26: 64–68.
92. Casoni G.L., Chilosi M., Romagnoli M. et al. Another «chance» for interferon gamma-1b? *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis*. 2011; 28: 79–80.
93. King T.E., Behr J., Brown K.K. et al. BUILD-1: a randomized placebo-controlled trial of bosentan in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2008; 177: 75–81.
94. King T.E., Brown K.K., Raghu G. et al. BUILD-3: a randomized, controlled trial of bosentan in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2011; 184: 92–99.
95. Raghu G., Brown K.K., Costabel U. et al. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with etanercept: an exploratory,

- placebo-controlled trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 178: 948–955.
96. Daniels C.E., Lasky J.A., Limper A.H. et al. Imatinib treatment for idiopathic pulmonary fibrosis: Randomized placebo-controlled trial results. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 181: 604–610.
 97. Richeldi L., Brown K.K., Costabel U. et al. The oral triple kinase inhibitor BIBF 1120 reduces decline in lung function in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF): results from the tomorrow study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 183: A5303.
 98. Richeldi L., Costabel U., Selman M. et al. Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365: 1079–1087.
 99. Richeldi L., du Bois R.M., Raghu G. et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2014; 370: 2071–2082.
 100. Raghu G., Johnson W.C., Lockhart D. et al. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with a new antifibrotic agent, pirfenidone: Results of a prospective, open-label phase II study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 159: 1061–1069.
 101. Horita A., Nukiwa T., Tsuboi E. et al. Double-blind, placebo-controlled trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 171: 1040–1047.
 102. Taniguchi H., Ebina M., Kondoh Y. et al. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur. Respir. J.* 2010; 35: 821–829.
 103. Noble P.W., Albera C., Bradford W.Z. et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet.* 2011; 377: 1760–1769.
 104. King T.E., Bradford W.Z., Castro-Bernardini S. et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2014; 370: 2083–2092.
 105. Demedts M., Behr J., Buhl R. et al. High-dose acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353: 2229–2242.
 106. Martinez F.J., de Andrade J.A., Anstrom K.J. et al. Randomized trial of N-cetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2014; 370: 2093–2101.
 107. Kubo H., Nakayama K., Yanai M. et al. Anticoagulant therapy for idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest.* 2005; 128: 1475–1482.
 108. Noth I., Anstrom K.J., Calvert S.B. et al. A placebo-controlled randomized trial of warfarin in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 186: 88–95.
 109. De Vries J., Kessels B.L., Drent M. Quality of life of idiopathic pulmonary fibrosis patients. *Eur. Respir. J.* 2001; 17: 954–961.
 110. Ries A.L., Bauldoff G.S., Carlin B.W. et al. Pulmonary rehabilitation: Joint ACCP/AACVPR evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2007; 131 (Suppl. 5): 4S–42S.
 111. Douglas W.W., Ryu J.H., Schroeder D.R. Idiopathic pulmonary fibrosis: Impact of oxygen and colchicine, prednisone, or no therapy on survival. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161: 1172–1178.
 112. Nici L., Donner C., Wouters E. et al. American Thoracic Society / European Respiratory Society statement on pulmonary rehabilitation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 173: 1390–1413.
 113. Spruit M.A., Janssen D.J., Franssen F.M. et al. Rehabilitation and palliative care in lung fibrosis. *Respirology.* 2009; 14: 781–787.
 114. Holland A.E., Hill C.J., Conron M. et al. Short term improvement in exercise capacity and symptoms following exercise training in interstitial lung disease. *Thorax.* 2008; 63: 549–554.
 115. Saydain G., Islam A., Afessa B. et al. Outcome of patients with idiopathic pulmonary fibrosis admitted to the intensive care unit. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166: 839–842.
 116. Stern J.B., Mal H., Groussard O. et al. Prognosis of patients with advanced idiopathic pulmonary fibrosis requiring mechanical ventilation for acute respiratory failure. *Chest.* 2001; 120: 213–219.
 117. Mallick S. Outcome of patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) ventilated in intensive care unit. *Respir. Med.* 2008; 102: 1355–1359.
 118. Beckmann A., Benk C., Beyersdorf F. et al. Position article for the use of extracorporeal life support in adult patients. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2011; 40: 676–680.
 119. Allen S., Raut S., Woollard J. et al. Low dose diamorphine reduces breathlessness without causing a fall in oxygen saturation in elderly patients with end-stage idiopathic pulmonary fibrosis. *Palliat. Med.* 2005; 19: 128–130.
 120. Ryerson C.J., Berkeley J., Carrieri-Kohlman V.L. et al. Depression and functional status are strongly associated with dyspnea in interstitial lung disease. *Chest.* 2011; 139: 609–616.
 121. Trulock E.P., Edwards L.B., Taylor D.O. et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twentieth official adult lung and heart-lung transplant report-2003. *J. Heart Lung. Transplant.* 2003; 22: 625–635.
 122. Yusen R.D., Shearon T.H., Qian Y. et al. Lung transplantation in the United States, 1999–2008. *Am. J. Transplant.* 2010; 10: 1047–1068.
 123. Mason D.P., Brizzio M.E., Alster J.M. et al. Lung transplantation for idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann. Thorac. Surg.* 2007; 84: 1121–1128.
 124. Keating D., Levvey B., Kotsimbos T. et al. Lung transplantation in pulmonary fibrosis: challenging early outcomes counterbalanced by surprisingly good outcomes beyond 15 years. *Transplant. Proc.* 2009; 41: 289–291.
 125. Algar F.J., Espinosa D., Moreno P. et al. Results of lung transplantation in idiopathic pulmonary fibrosis patients. *Transplant. Proc.* 2010; 42: 3211–3213.

Поступила 18.11.15

УДК 616.24-004

Received November 18, 2015

UDC 616.24-004

Информация об авторе

Авдеев Сергей Николаевич – д. м. н., профессор, руководитель клинического отдела ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России, тел. / факс: (495) 465-52-64; e-mail: serg_avdeev@list.ru

Author information

Avdeev Sergey Nikolaevich, MD, Professor, Head of Clinical Division, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel. / fax: (495) 465-52-64; e-mail: serg_avdeev@list.ru

Полимодальные эффекты тиотропия бромид в терапии хронической обструктивной болезни легких

Н.А.Кузубова, Е.С.Лебедева, О.Н.Титова

НИИ пульмонологии ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова» Минздрава России: 197022, Санкт-Петербург, ул. Рентгена, 12

Резюме

М-холинолитик длительного действия тиотропия бромид относится к лекарственным средствам первого выбора для пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Высокая эффективность тиотропия бромид в лечении больных ХОБЛ основана не только на блокировании парасимпатической холинергической бронхоконстрикции, но связана с его полимодальными эффектами не-нейрональной природы. По результатам исследований последних лет доказана полимодальность тиотропия бромид, обусловленная его влиянием на М-рецептор-опосредованные внутриклеточные сигнальные системы, участвующие в регуляции клеточно-молекулярных взаимодействий, вовлеченных в процессы воспаления, пролиферации и ремоделинга легочных структур. Противовоспалительный, антипролиферативный, антиремоделлирующий, противовирусный, антиоксидантный эффекты тиотропия бромид в сочетании с новым усовершенствованным устройством для его доставки (Респимат) определяют его преимущества перед другими длительно действующими антихолинергическими препаратами и делают терапию пациентов с ХОБЛ более эффективной и безопасной.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, тиотропия бромид, мускариновый рецептор, ацетилхолин, ванилоидный рецептор, воспаление, ремоделинг.

DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-5-613-621

Multiple effects of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease

N.A.Kuzubova, E.S.Lebedeva, O.N.Titova

Research Pulmonology Institute, Academician I.P.Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: 12, Rentgena str., Saint-Petersburg, 197022, Russia

Summary

Tiotropium is a long-acting anticholinergic drug and the first-line therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). High efficacy of tiotropium in COPD is based not only on inhibition of parasympathetic cholinergic bronchoconstriction, but also is associated with multiple non-neuronal effects. Recent studies demonstrated polymodality of tiotropium due to influence on M-receptor-mediated intracellular signaling pathways participating in regulation of cell-molecular interactions involved in inflammation, proliferation, and remodeling of pulmonary structures. Anti-inflammatory, anti-proliferative, anti-remodeling, antiviral, and antioxidant effects of tiotropium delivered via the new improved device Respimat determine advantages of this drug over other long-acting anticholinergics and increase efficacy and safety of therapy in patients with COPD.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, tiotropium, muscarinic receptor, acetylcholine, vanilloid receptor, inflammation, remodeling.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) — одно из наиболее распространенных заболеваний бронхолегочной системы, приводящее к тяжелой инвалидизации и преждевременной смерти, характеризующееся прогрессирующей, частично обратимой бронхиальной обструкцией [1]. Патофизиологической основой нарушений бронхиальной проходимости является персистирующее воспаление в ответ на длительную ингаляционную экспозицию раздражителей (табачного дыма, поллютантов, взвешенных частиц), вследствие чего происходит ремоделирование легочной ткани [1]. Обратимые звенья патофизиологических процессов при ХОБЛ представлены воспалением, отеком, бронхоспазмом, гиперсекрецией слизи, мукоцилиарной недостаточностью, необратимые — эмфиземой, структурной перестройкой стенок бронхов и легочных сосудов. Все эти процессы в той или иной степени способствуют нарушению бронхиальной проходимости, доминирующим нейрогенным механизмом регуляции которой является парасимпатическая холинергическая иннервация. Сеть пара-

симпатических волокон пронизывает стенки дыхательных путей, управляя тонусом гладкой мускулатуры и слизеобразующей функцией подслизистых желез и бокаловидных клеток. Холинергическая иннервация наиболее распространена в бронхах крупного и среднего калибра и в меньшей степени — на уровне периферических бронхов.

Ацетилхолин (АцХ) и мускариновые холинорецепторы. Эндогенным нейротрансмиттером холинергических нервных окончаний блуждающего нерва является АцХ, действие которого опосредуется через никотиновые и мускариновые (М) рецепторы по аутокринному / паракринному механизму [2]. М-рецепторы находятся преимущественно на эффекторных клетках, иннервируемых постганглионарными парасимпатическими нервными волокнами. В легких человека экспрессированы 3 из 5 известных подтипа мускариновых (М) рецепторов (рис. 1).

М₁-рецепторами перибронхиальных парасимпатических ганглиев контролируется нейротрансмиссия, в эпителиоцитах регулируется секреция элект-

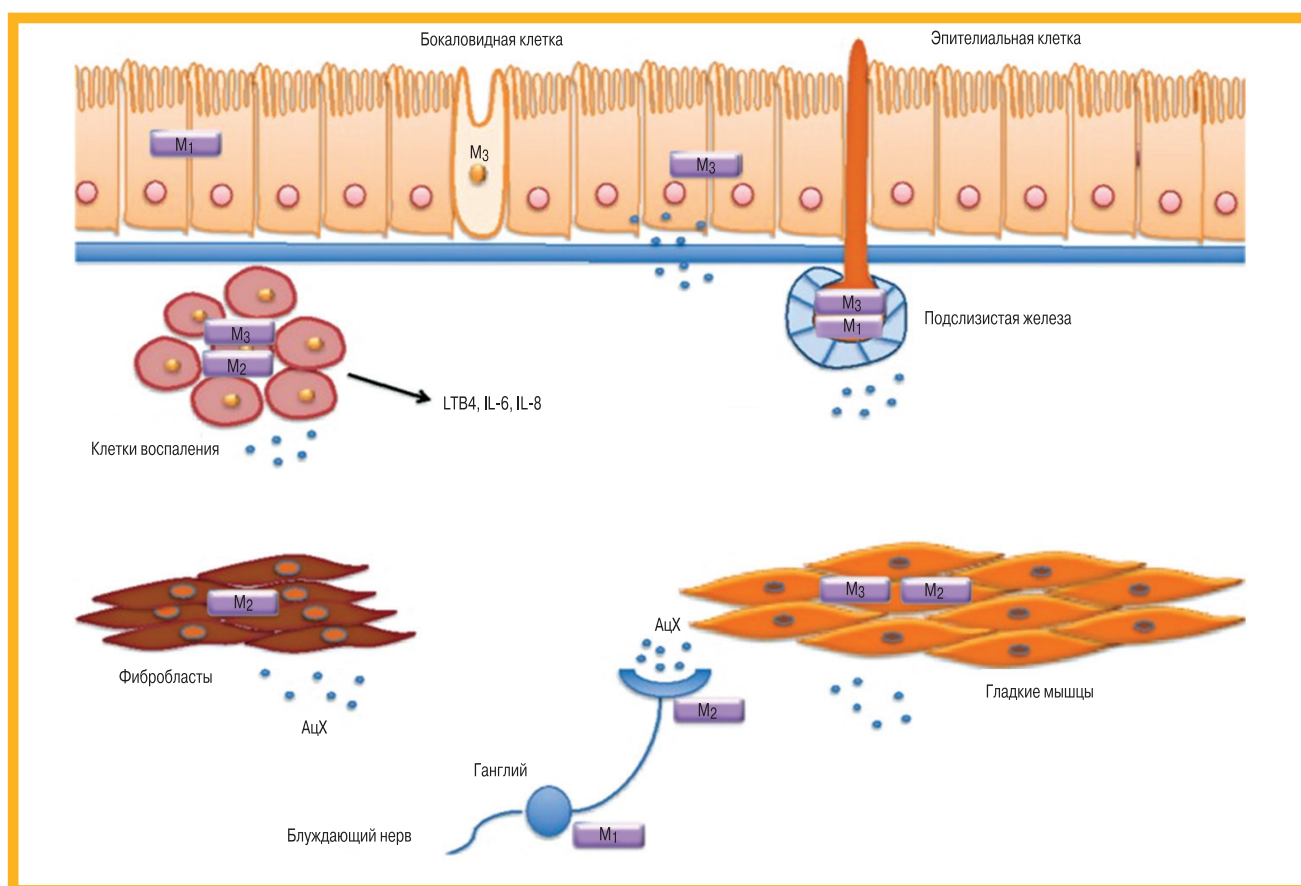


Рис. 1. Схема локализации М-рецепторов в стенке бронхов [4]

Примечание: LTB₄ — лейкотриен В₄; IL — интерлейкин.

Figure 1. Muscarinic (M) receptors localization in the bronchial wall [4]

ролитов и воды. М₁-рецепторы обнаружены также на клетках воспаления — макрофагах, Т-лимфоцитах, эозинофилах, тучных клетках. М₂-рецепторы представлены на окончаниях постганглионарных нервных волокон, гладких мышцах и фибробластах [3]. М₃-рецепторы экспрессируются клетками воспаления, гладкомышечными (ГМК), секреторными и эпителиальными клетками [4]. Активация М₁- и М₃-рецепторов природным лигандом АцХ и его аналогами стимулирует секрецию трахеобронхиальных желез и вызывает бронхоконстрикцию. При активации М₂-ауторецепторов по механизму обратной связи подавляется высвобождение АцХ из холинергических волокон, ограничивая бронхоконстрикторный эффект парасимпатической стимуляции. Плотность М₃-холинорецепторов максимальна в бронхах и снижается в паренхиме легких [5].

Поскольку парасимпатикотония является ведущим механизмом бронхиальной обструкции при ХОБЛ, то основополагающим направлением терапии этого заболевания является назначение длительно действующих ингаляционных антихолинергических препаратов — М-холинолитиков. Эти препараты относятся к лекарственным средствам первого выбора для пациентов групп В, С, D (GOLD) и является альтернативой для пациентов группы А [1]. К числу наиболее перспективных и востребованных представителей длительно действующих антихолинергических препаратов относится тиотропия бромид

(Спирива®). Тиотропий обладает кинетической селективностью в отношении М-рецепторов, диссоциируя от М₁- и М₃-рецепторов ГМК и подслизистых желез в десятки раз медленнее, чем от М₂-рецепторов, что позволяет использовать препарат 1 раз в сутки. Доказано, что холиноблолирующее действие тиотропия бромид примерно в 10 раз превосходит таковое ипратропия бромид и является дозозависимым: например, при ингаляции 40 мкг лекарственного средства оно достигает 48 ч [6].

Клиническая эффективность тиотропия. При длительном применении тиотропия бромид стабильно сокращается феномен легочной гиперинфляции у больных ХОБЛ и как следствие, уменьшается одышка и повышению физической работоспособности [7, 8]. Положительное влияние тиотропия бромид на течение ХОБЛ не ограничивается бронходилатацией и улучшением функции внешнего дыхания (уменьшение остаточной емкости легких, увеличение дыхательного объема, объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁), диффузионной способности легких) [9]. При использовании тиотропия бромид уменьшается частота обострений ХОБЛ, замедляется прогрессирование заболевания [10], на 12–16 % снижается показатель летальности больных ХОБЛ от любых причин, в т. ч. сердечно-сосудистых [11, 12]. Механизмы снижения риска смертности больных ХОБЛ от сердечно-сосудистых причин в условиях длительной терапии тиотропия бромидом могут

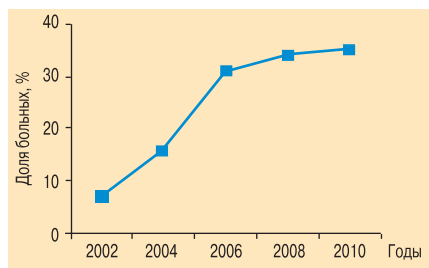


Рис. 2. Доля больных ХОБЛ, получающих тиотропия бромид [14]
Figure 2. Proportion of COPD patients treated with tiotropium bromide [14]

быть связаны с уменьшением гиперинфляции легких и, как следствие, улучшением диастолической функции левого желудочка [12]. Уменьшение эндотелиальной дисфункции при лечении этим препаратом [13] также может опосредовать сердечно-сосудистую безопасность. Безупречная доказательная база и высокая клиническая эффективность, с которой постоянно сталкиваются врачи в повседневной практической деятельности, способствуют увеличению год от года числа больных ХОБЛ, получающих Спириву (рис. 2).

Широкий спектр эффективного влияния терапии тиотропия бромидом на течение и прогноз ХОБЛ, качество жизни и физическую работоспособность пациентов обусловлен полимодальностью его эффектов, к которым наряду с бронходилатацией следует отнести противовоспалительный, антипролиферативный и антире моделирующий эффекты [15]. Полимодальность тиотропия бромида может быть обусловлена широким представителем М-рецепторов практически на всех типах клеток и их участием в регуляции различных внутриклеточных сигнальных путей, контролирующих транскрипцию генов, метаболизм, клеточную пролиферацию, апоптоз и другие патофизиологические процессы.

Ненейрональная холинергическая система и противовоспалительный эффект тиотропия бромида. АцХ в дыхательных путях имеет не только вагусное происхождение, но и продуцируется ненейрональными клетками, включая клетки эпителия и воспаления [16]. Исследованиями последних лет установлено, что АцХ проявляет провоспалительное, пролиферативное и профибротическое действие, в которое могут быть вовлечены мускариновые рецепторы на мезенхимальных, эпителиальных и воспалительных клетках [17]. Высказано предположение, что ненейрональная холинергическая система играет регуляторную роль в легочном воспалении, а М-рецепторы экспрессируются независимо от холинергической иннервации [15]. АцХ является не просто нейротрансмиттером, он может модифицировать фенотип и функцию клеток дыхательных путей, включая эпителиальные, эндотелиальные, мезенхимальные (ГМК и фибробласты) и иммунные клетки, такие как мононуклеарные лейкоциты [2], моноциты и макрофаги [18], обеспечивая тем самым работу т. н. иммунных синапсов. Ненейрональный АцХ, выделяемый эпителием дыхательных путей, может участвовать в сокращении гладких мышц бронхов [19]. Кроме того, АцХ (нейрональный и ненейрональный) может модулировать воспалительный процесс и ремоделирование бронхолегочных структур [20]. По

результатам исследования участия ненейрональной холинергической системы в контроле выработки цитокинов линией альвеолярных эпителиальных клеток человека A549 показано, что индуцированная фактором некроза опухоли- α (TNF- α) секреция интерлейкина-8 (IL-8) подавлялась антагонистом М-рецепторов тиотропия бромидом [21]. Таким образом, тиотропия бромид может блокировать провоспалительные механизмы, запущенные эндогенным, ненейрональным АцХ. Повышенное присутствие М₃-рецепторов было выявлено на лейкоцитах мокроты больных ХОБЛ, а при добавлении АцХ к культуре клеток усиливался хемотаксис нейтрофилов и повышалась продукция мощного провоспалительного медиатора лейкотриена В₄ (LTB₄) [22]. Это дает основание предполагать наличие связи между рецептор-опосредованными эффектами АцХ, ростом продукции лейкотриенов и индукцией воспалительного фенотипа лейкоцитов.

В данном исследовании, выполненном на лейкоцитах крови больных ХОБЛ, выявлена достоверная положительная корреляционная связь между экспрессией генов М₃-холинорецепторов (CHRM3) и циклооксигеназы-2 ($r = 0,631$; $n = 72$; $p < 0,0001$) [23]. Показано снижение уровней мРНК CHRM3 в лейкоцитах крови на фоне холинолитической терапии после завершения эпизода обострения ХОБЛ. При этом выявлена обратная корреляционная связь между значением ОФВ₁ и уровнем экспрессии CHRM3, что может отражать специфический бронходилатационный эффект тиотропия бромида у больных ХОБЛ, а также взаимосвязь активности лейкоцитарных М₃-холинорецепторов и степени регрессии обостренного заболевания (рис. 3).

Среди популяций лимфоцитов, участвующих в патогенезе ХОБЛ, важная роль отводится Th17-клеткам, что подтверждается высоким уровнем IL-17A в сыворотке и мокроте больных ХОБЛ, а также повышенным содержанием нейтрофилов в мокроте [24]. Установлено, что эти лимфоциты способны реагировать на воздействие АцХ. В исследовании

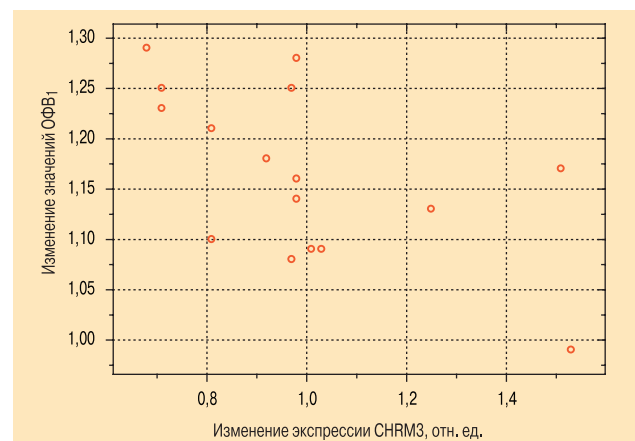


Рис. 3. Зависимость между изменениями значений ОФВ₁ и величинами экспрессии мРНК CHRM3 после курса холинолитической терапии ($r = -0,662$; $n = 16$; $p = 0,003$ по критерию Спирмена)
Figure 3. A relationship between FEV₁ change and mRNA CHRM3 expression after treatment with anticholinergic drugs ($r = -0.662$; $n = 16$; $p = 0.003$ according to Spearman's test)

in vitro показано, что число периферических лимфоцитов, коэкспрессирующих АцХ-IL17А и АцХ-IL22, было значительно выше у пациентов с ХОБЛ по сравнению с курильщиками и здоровыми лицами [25]. При инкубации с тиотропия бромидом доля клеток, экспрессирующих АцХ, существенно снижалась. АцХ способствует росту популяции Th17-клеток при системном воспалении у больных ХОБЛ.

Важной клеточной популяцией, несущей холинорецепторы, являются моноциты и макрофаги. А.Коарай *et al.* [18] определена экспрессия М-холинорецепторов в моноцитах крови, легочных и альвеолярных макрофагах, полученных от некурящих, курильщиков и больных ХОБЛ, при использовании полимеразной цепной реакции в реальном времени и иммуноцитохимических методов. Все клетки моноцитарно-макрофагального ряда экспрессировали мРНК компонентов ненейрональной холинергической системы, при этом легочные и альвеолярные макрофаги экспрессировали самые высокие уровни мРНК М₃-рецепторов. Их стимуляция аналогом АцХ карбахолом приводила к секреции LTB₄, которая блокировалась под действием антагониста М₃-рецепторов [18].

В модельной системе рекомбинантных клеток U2OS активация М₃-рецепторов агонистом карбахолом сопровождалась увеличением экспрессии IL-8, которое полностью устранялось введением тиотропия бромида [26]. S.Kolahian *et al.* [27] в опытах на кошках с индуцированным ингаляцией табачного дыма воспалительным процессом в легких показано, что при применении тиотропия бромида снижалось содержание IL-8 в бронхоальвеолярной жидкости. Также отмечено снижение общего содержания клеток воспаления в бронхоальвеолярной жидкости и концентрации таких провоспалительных цитокинов, как IL-6, TNF- α , моноцитарный хемотаксический протеин-1, уменьшение периваскулярной и перибронхиальной инфильтрации, нормализация показателей пероксидации липидов и восстановление общего антиоксидантного статуса. В исследованиях *in vitro* при использовании тиотропия бромида на 70 % подавлялась секреция альвеолярными макрофагами человека хемотаксически активных медиаторов (преимущественно LTB₄), стимулируемая инкубацией с АцХ [28]. Супернатант альвеолярных макрофагов, стимулированных липополисахаридом (ЛПС), вызывал миграцию нейтрофилов, которая дозозависимо снижалась при добавлении тиотропия бромида [29]. При блокировании М-рецепторов тиотропия бромидом уменьшалось выделение TNF- α на 19 %, а активных форм кислорода макрофагами, стимулированными ЛПС и карбахолом, — на 36 и 46 % соответственно, при этом клеточное воспаление ослабевало [29]. У пациентов, страдающих ХОБЛ, после 4-недельного курса формотерола или тиотропия бромида сравнивалась противовоспалительная эффективность этих лекарственных средств по уровню снижения продукции супероксидного аниона и LTB₄ нейтрофилами периферической крови больных ХОБЛ: лучший профиль противовос-

палительной активности показал тиотропия бромид [30].

Течение ХОБЛ осложняется частыми эпизодами обострений, причиной которых нередко становится риновирусная (РВ) инфекция. M.Yamaya *et al.* [31] изучалось влияние тиотропия бромида на РВ-индуцированное воспаление. Инфицирование РВ типа 14 эпителиоцитов трахеи человека вызывало рост титра вируса и увеличение концентрации провоспалительных цитокинов (IL-1 β и IL-6) в супернатанте и РНК вируса в клетках. При добавлении тиотропия бромида эти эффекты устранялись, снижалась чувствительность эпителиоцитов к вирусу, уменьшалась экспрессия молекулы межклеточной адгезии (ICAM-1) и рецептора к РВ14, а также количество клеточных кислых эндосом, с помощью которых вирусная РНК проникает в цитоплазму.

Внутриклеточные сигнальные пути, опосредующие противовоспалительные эффекты тиотропия бромида. Мускариновые холинорецепторы относятся к классу метаботропных рецепторов, осуществляющих передачу сигнала через G-белки и систему вторичных мессенджеров. Связываясь с широким спектром G-белков, они модулируют различные пути внутриклеточной передачи сигнала, включающие стимуляцию фосфолипаз С, А2 и D, деградацию циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), продукцию циклического гуанозинмонофосфата, ослабление синтеза цАМФ и регулирование нескольких ионных каналов [32]. Противовоспалительный эффект блокирования М₃-рецепторов тиотропия бромида реализуется посредством митоген-активируемых протеинкиназных (МАРК) сигнальных путей (экстраклеточной сигнал-регулируемой киназы, ERK1 / 2, p38) и NF- κ B-сигналинга [21, 26, 33]. I.Suzaki *et al.* [34] изучены возможные механизмы ингибирующего эффекта тиотропия бромида на стимулированную ЛПС продукцию IL-8 бронхиальными эпителиоцитами и легочными фибробластами человека. При взаимодействии ЛПС с клетками-мишенями образуется комплекс с мембранным Toll-подобным рецептором (TLR4), сигнал от которого передается через МАРК-сигнальные пути к ядерным факторам транскрипции. После этого развивается клеточный ответ, характеризующийся увеличением генерации активных форм кислорода, факторов адгезии, синтезом провоспалительных цитокинов. Ингибируя активацию сигнальных путей NF- κ B, ERK1 / 2 и цитозольной тирозинкиназы Рук2, при использовании тиотропия бромида подавлялась экспрессия мРНК IL-8, снижая тем самым уровень нейтрофильного воспаления [34], а также блокировалась индуцированная АцХ секреция LTB₄ эпителиоцитами бронхов человека [35]. В культуре клеток бронхиального эпителия человека при приеме тиотропия бромида снижался оксидативный / нитрозативный стресс, вызванный АцХ или супернатантом мокроты больных ХОБЛ и инициированный через активацию STAT-1 сигнального пути [36].

При добавлении тиотропия бромида к терапии пациентов с ХОБЛ, получавших только формотерол,

существенно улучшались показатели легочной функции (ОФВ₁, легочные объемы, диффузионная способность легких) не только за счет нейронального эффекта, но и благодаря влиянию на гистоновую сигнальную систему и увеличение экспрессии индуцибельной NO-синтазы [37]. В цитозольной и ядерной фракциях клеток, изолированных из мокроты пациентов с ХОБЛ, *A. Holownia et al.* [38] оценена активность 2 важных элементов внутриклеточного сигналинга, участвующих в регуляции воспаления — рецептор-активатора пролиферации пероксисом- γ (PPAR- γ), проявляющего противовоспалительные и иммуномодулирующие свойства, и транскрипционного фактора CREB, увеличивающего ацетилирование гистонов и транскрипционную активацию хроматина. При дополнении к терапии формотеролом тиотропия бромидом ядерная экспрессия PPAR- γ возрастала до 180 %, а уровни CREB в цитозоле и ядрах снижались на 30 %. Механизм терапевтической эффективности тиотропия бромида связан не только со стойким улучшением дыхательной функции и сниженной гиперинфляцией, но и с противовоспалительным действием препарата, опосредованном активацией PPAR- γ и торможением CREB-сигналинга [38].

Антиремоделирующий эффект тиотропия бромида. Основными структурными аномалиями бронхолегочного аппарата при ХОБЛ, формирующими необратимый компонент обструктивных нарушений, являются ремоделирование дыхательных путей, эмфизема и сосудистое ремоделирование, ведущее к развитию легочной гипертензии. Нейрональный и ненейрональный АцХ и М-холинорецепторы играют существенно более важную роль в процессе ремоделинга дыхательных путей и патофизиологии обструктивных заболеваний легких, чем считалось ранее [16, 20, 39]. АцХ регулирует пролиферативные и профибротические реакции эпителия бронхов по ауто-, паракринному механизму [20]. Стимуляция М-рецепторов способствует пролиферации ГМК и фибробластов, усиливая продукцию этими клетками цитокинов, хемокинов и экстраклеточного мат-

рикса, что обуславливает гладкомышечный рост, фиброз и воспаление. Все более очевидно, что ГМК стенки бронхов являются мультипотентными, способными обратимо принимать гиперконтрактивный, пролиферативный и синтетический фенотипы, которые находятся под контролем М-рецепторов и избирательно вовлекаются в бронхоконстрикцию, ремоделирование дыхательных путей и воспаление [16]. Эпителиоциты бронхов больных ХОБЛ отличаются высокой экспрессией гена муцин-5АС [20]. На модели ЛПС-индуцированной ХОБЛ у морских свинок продемонстрированы антиремоделирующие эффекты тиотропия бромида, включающие подавление гипертрофии слизистых желез и бокаловидных клеток, снижение экспрессии муцин-5АС, отложения коллагена в интерстиции и мускуляризации микрососудов без влияния на эмфизему [40]. При добавлении тиотропия бромида снижается проявление метаплазии бокаловидных клеток, индуцированной нейтрофильной эластазой у мышей [41], ингибируются ремоделинг гладкой мускулатуры бронхов и экспрессия контрактильных белков у морских свинок [42].

В процессе формирования и прогрессирования ремоделинга легочной ткани критическая роль принадлежит экстраклеточным ферментам — матричным металлопротеиназам (MMPs). М-рецепторы влияют на гомеостаз гликозаминогликанов и MMPs, по этой причине эти молекулы могут быть мишенью противовоспалительного и антиремоделирующего эффекта мускариновых ингибиторов. Повышенный уровень MMP-1, -2, -9 обнаружен в мокроте и паренхиме легких больных ХОБЛ [20]. *K. Asano et al.* [43] выявлен ингибирующий эффект тиотропия бромида на продукцию MMP-1, -2 легочными фибробластами, вызванную TGF- β -стимуляцией, при отсутствии влияния на тканевые ингибиторы MMPs. Тиотропия бромид подавлял экспрессию мРНК MMPs, блокируя активацию сигнальных путей Smad, ERK1 / 2 и c-Jun N-терминальной киназы [43]. Существующие на сегодняшний день данные свидетельствуют о том, что М-холино-

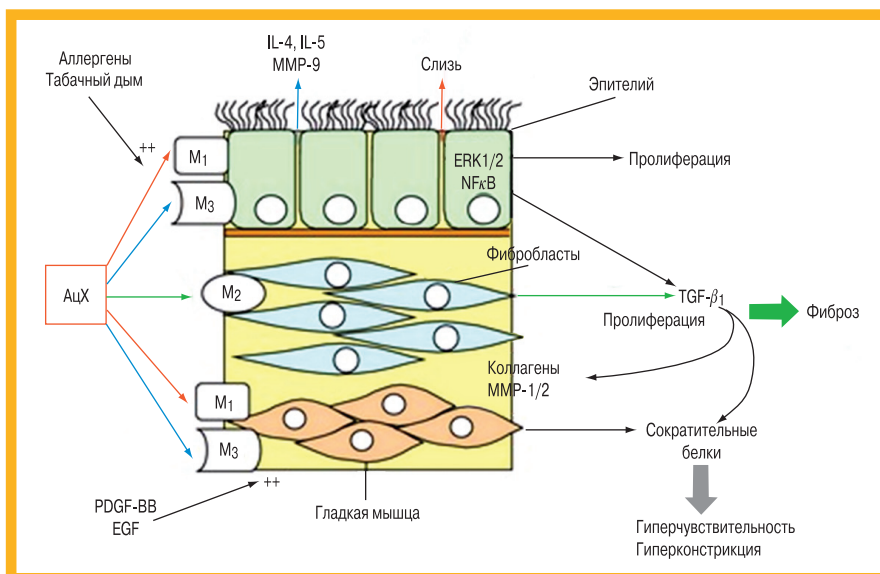


Рис. 4. Специфические эффекты мускариновых рецепторов на ремоделирование стенки бронхов [15]

Примечание: TGF- β 1 — трансформирующий фактор роста- β 1; PDGF-BB — тромбоцитарный фактор роста; EGF — эпидермальный фактор роста; ERK1 / 2 и NF- κ B — внутриклеточные сигнальные системы.

Figure 4. Specific effects of muscarinic (M) receptors on bronchial wall remodeling [15]

рецепторы опосредуют экспрессию MMPs при обструктивных заболеваниях легких. Специфические эффекты М-холинорецепторов на процесс ремоделирования стенки дыхательных путей представлены на рис. 4 [15].

Нейрональные эффекты тиотропия бромида, опосредованные мускариновыми и ванилоидными рецепторами. Аfferентная (сенсорная) иннервация легких представлена ирритантными рецепторами и свободными окончаниями капсаицин-чувствительных С-волокон. Активация этих рецепторов может вызывать рефлекторное повышение активности парасимпатической нервной системы, провоцируя бронхоконстрикцию. При высвобождении АцХ в этих участках через стимуляцию М-рецепторов сокращаются гладкие мышцы бронхов и повышается секреция подслизистыми железами. Н.А.Кузубовой и соавт. [44] на модели ХОБЛ, создаваемой у крыс путем 60-дневного воздействия диоксида азота, изучался эффект применения в течение 1 мес. различных вариантов противовоспалительной и бронходилатационной терапии на сократительную активность препаратов бронхов, вызванную стимуляцией нервов или мышцы. В отличие от монотерапии глюкокортикоидом беклометазоном при использовании тиотропия бромида улучшалось функциональное состояние гладкомышечного аппарата бронхов и пол-

ностью восстанавливалась сократительная активность стенки бронха. Помимо этого, при 30-дневном применении тиотропия бромида устранялись морфологические проявления воспалительного ремоделирования легочной ткани. По результатам гистологического исследования показано, что выстилка бронхов крыс, получавших тиотропия бромид, соответствовала типичному однорядному эпителию без признаков бокаловидноклеточной гиперплазии, плоскоклеточной метаплазии и воспаления. Для животных контрольной группы, не получавших лечения, были характерны разрывы межальвеолярных перегородок, умеренно выраженный перибронхиальный склероз, присутствие макрофагов в просвете альвеол (рис. 5А, В).

В недавнем исследовании *M.A.Birrell et al.* [45] впервые описаны нейрональные эффекты тиотропия бромида, не связанные с его антихолинергической активностью. Механизм ингибирующего действия тиотропия бромида на афферентные капсаицин-чувствительные С-волокна дыхательных путей опосредован не мускариновыми рецепторами, а ванилоидным рецептором TRPV1 (*transient receptor potential vanilloid-1*). TRPV1 — полимодальный рецептор, который интегрирует множественные сигналы о физических и химических стимулах во время воспаления или повреждения тканей. TRPV1 является катион-селективным ионным каналом, который отвечает на присутствие капсаицина кратковременным деполяризующим входящим током. Подавление тиотропия бромидом индуцированного капсаицином притока ионов кальция и потенциала действия в С-волокнах дыхательных путей отражает его взаимодействие с TRPV1 ионными каналами на С-волокнах бронхов. На изолированном препарате блуждающего нерва показано, что тиотропия бромид блокирует деполяризацию сенсорных волокон, вызванную не только капсаицином, но и другими стимулами, активирующими афферентные нервы через ванилоидный рецептор TRPV1 (например, простагландин E2) [45]. Возможно, обнаруженный в данном исследовании эффект восстановления сократительной активности гладких мышц бронхов у крыс с ХОБЛ после курса тиотропия бромида в течение 1 мес. [44] также может быть опосредован взаимодействием тиотропия бромида с ванилоидными рецепторами на С-терминалах дыхательных путей.

Заключение

По результатам исследований последних лет, выполненных на клиническом и экспериментальном материале, доказано, что высокая эффективность тиотропия бромида при лечении больных ХОБЛ основана не только на блокировании усиленного вагусного тонуса и парасимпатической холинергической бронхоконстрикции, но связана с его влиянием на М-рецептор-зависимые внутриклеточные сигнальные системы, участвующие в регуляции клеточно-молекулярных взаимодействий, вовлеченных в процессы воспаления, пролиферации и ремоделинга. Сове-

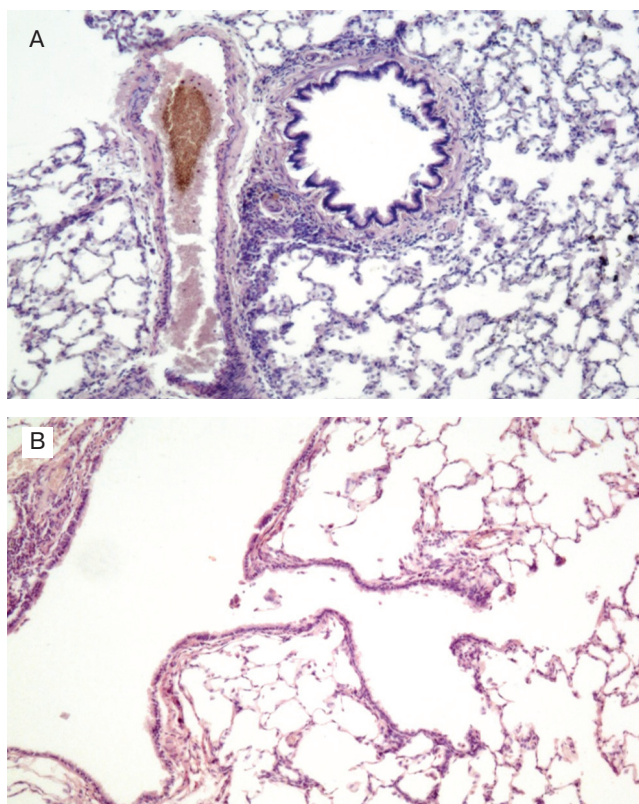


Рис. 5. А — модель ХОБЛ. Разрывы межальвеолярных перегородок, периваскулярный склероз, макрофаги в просвете альвеол. Окраска гематоксилином-эозином; В — модель ХОБЛ + 30-дневный курс тиотропия бромида. Дилатация бронхиолы, отсутствие воспаления. Окраска гематоксилином-эозином; $\times 100$
Figure 5. A, COPD model: destruction of interalveolar septae, perivascular sclerosis, macrophages in the intraalveolar space; B, COPD model after 30-day treatment with tiotropium: dilation of bronchiole, no inflammation. Hematoxylin and eosin staining (magnification 100 $\times$)

Таблица
Полимодальные эффекты тиотропия бромид
Table
Multiple effects of tiotropium bromide

Эффекты	Механизм действия	Терапевтический эффект
Нейрональные		
Бронходилатация	Блокада М-холинорецепторов перибронхиальных парасимпатических ганглиев	Улучшение легочной функции, уменьшение гиперинфляции легких и одышки, повышение толерантности к физической нагрузке, улучшение качества жизни
		Блокада деполяризации сенсорных волокон и входа ионов кальция через взаимодействие с ванилоидными рецепторами С-волокон дыхательных путей
Ненейрональные		
Противовоспалительный	Снижение продукции провоспалительных цитокинов и медиаторов (IL-8, -6, -17, -1 β , TNF- α , LTB4 и т. п.) путем блокады сигнальных путей, запускаемых АцХ, продуцируемых клетками воспаления и эпителием бронхов	Уменьшение локального нейтрофильного и системного воспаления
Антиоксидантный	Снижение продукции активных форм кислорода и интенсивности перекисидации липидов вследствие блокады М-рецептор-зависимых сигнальных путей иммунокомпетентных клеток	Уменьшение локального и системного воспаления, замедление процессов деструкции легочной ткани
Противовирусный	Уменьшение внутриклеточной интернализации вирусной РНК вследствие снижения экспрессии молекул межклеточной адгезии, М-рецепторов и рецептор-опосредованного эндоцитоза	Повышение устойчивости к вирусной инфекции, уменьшение частоты обострений
Антиремоделирующий и антипролиферативный	Угнетение пролиферации фибробластов, ГМК, эпителиально-мезенхимальной трансформации за счет блокады М-рецептор-зависимых сигнальных путей и снижения генной экспрессии сократительных белков, муцина-5АС, коллагена, матриксных металлопротеиназ	Уменьшение фиброза, гипертрофии гладких мышц стенки бронхов и легочных сосудов, гиперплазии бокаловидных клеток и слизистых желез

менные представления о мультимодальных эффектах тиотропия бромид суммированы в таблице.

Вероятно, широкий спектр полимодальных эффектов, доказанный исключительно для тиотропия, дает ему такие важные преимущества перед другими бронхолитическими препаратами длительного действия, как снижение риска обострений ХОБЛ, связанных с ними госпитализаций и летальности [1]. На протяжении последних 3 лет тиотропия бромид все активнее завоевывает новые позиции в связи с появлением в клинической практике более совершенного способа его доставки в легкие через ингаляционное устройство Респимат. Ингалятор Респимат значительно удобнее дозированных аэрозольных ингаляторов, т. к. в нем отсутствуют какие-либо особые требования к дыхательному маневру, который осуществляет пациент (скорость и координация выдоха, контроль использования дозы и т. д.). Ингалятор Респимат имеет преимущества и перед порошковыми ингаляторами, при использовании которых скорость вдоха должна составлять ≥ 30 л / мин [46], а для некоторых устройств (Аэролайзер) — > 60 л / мин, что далеко не всегда достижимо для больных ХОБЛ [47]. Кроме того, при использовании ингалятора капсульного типа продолжительность вдоха для полного опорожнения капсулы должна быть ≥ 3 с, что требует дополнительного контроля со стороны больного и создает определенные неудобства [48]. При этом 98 % пациентов утверждают, что использовать Респимат «очень просто» или «просто», чем, по всей ве-

роятности, и объясняются указанные преимущества устройства Респимат перед другими типами ингаляторов [49]. Высокая степень легочной депозиции при использовании устройства Респимат позволяет рассчитывать на более выраженный полимодальный эффект тиотропия бромид и использовать его в значительно меньшей дозировке (5 мкг), обеспечивая при этом не менее значимый клинический эффект, чем при назначении 18 мкг препарата через Ханди-Халер при том же уровне безопасности [50]. По результатам проведенного недавно крупномасштабного исследования TIOSPIR убедительно доказана высокая эффективность и безопасность терапии больных ХОБЛ тиотропия бромидом при использовании устройства Респимат [14, 48].

Литература / References

1. Global initiative for chronic obstructive lung disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Update 2014. www.goldcopd.com
2. Wessler I., Kirkpatrick C.J. Acetylcholine beyond neurons: the non-neuronal cholinergic system in humans. *Br. J. Pharmacol.* 2008; 154 (8): 1558–1571.
3. Gosens R., Zaagsma J., Meurs H., Halayko A. Muscarinic receptor signaling in the pathophysiology of asthma and COPD. *Respir. Res.* 2006; 7: 73.
4. Alagha K., Palot A., Sofalvi T. et al. Long-acting muscarinic receptor antagonists for the treatment of chronic airway diseases. *Ther. Adv. Chronic. Dis.* 2014; 5 (2): 85–98.

5. Ikeda T., Anisuzzaman A.S.M., Yoshiki H. et al. Regional quantification of muscarinic acetylcholine receptors and b-adrenoceptors in human airways. *Br. J. Pharmacol.* 2012; 166: 1804–1814.
6. Bateman E.D., Rennard S., Barnes P.J. et al. Alternative mechanisms for tiotropium. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2009; 22 (6): 533–542.
7. Celli B., ZuWallack R., Wang S., Kesten S. Improvement in resting inspiratory capacity and hyperinflation with tiotropium in COPD patients with increased static lung volumes. *Chest.* 2003; 124 (5): 1743–1748.
8. O'Donnell D.E., Fluge T., Gerken F. et al. Effects of tiotropium on lung hyperinflation, dyspnoea and exercise tolerance in COPD. *Eur. Resp. J.* 2004; 23 (6): 832–840.
9. Buels K.S., Fryer A.D. Muscarinic receptor antagonists: effects on pulmonary function. *Handb. Exp. Pharmacol.* 2012; 208: 317–341.
10. Tashkin D.P., Celli B., Senn S. et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359 (15): 1543–1554.
11. Celli B., Decramer M., Leimer I. et al. Cardiovascular safety of tiotropium in patients with COPD. *Chest.* 2010; 137 (1): 20–30.
12. Авдеев С.Н. Вопросы сердечно-сосудистой безопасности длительной терапии тиотропием пациентов с ХОБЛ. *Consilium Medicum.* 2012; 14 (3): 34–39. / Avdeev S.N. Issued of cardiovascular safety of long-term therapy with tiotropium in COPD patients. *Consilium Medicum.* 2012; 14 (3): 34–39 (in Russian).
13. Barnes P.J. Cellular and molecular mechanisms of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin. Chest Med.* 2014; 35 (1): 71–86.
14. Wise R.A., Anzueto A., Cotton D. et al. Tiotropium Respirimat inhaler and the risk of death in COPD. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369 (16): 1491–501.
15. Karakiulakis G., Roth M. Muscarinic receptors and their antagonists in COPD: anti-inflammatory and antiremodeling effects. *Mediators Inflamm.* 2012; 2012: 409580.
16. Pieper M.P. The non-neuronal cholinergic system as novel drug target in the airways. *Life Sci.* 2012; 91 (21–22): 1113–1118.
17. Meurs H., Dekkers B.G., Maarsingh H. et al. Muscarinic receptors on airway mesenchymal cells: novel findings for an ancient target. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2013; 26 (1): 145–155.
18. Koarai A., Traves S.L., Fenwick P.S. et al. Expression of muscarinic receptors by human macrophages. *Eur. Respir. J.* 2012; 39 (3): 698–704.
19. Moffatt J.D., Cocks T.M., Page C.P. Role of the epithelium and acetylcholine in mediating the contraction to 5-hydroxytryptamine in the mouse isolated trachea. *Br. J. Pharmacol.* 2004; 141 (7): 1159–1166.
20. Kistemaker L.E., Oenema T.A., Meurs H., Gosens R. Regulation of airway inflammation and remodeling by muscarinic receptors: perspectives on anticholinergic therapy in asthma and COPD. *Life Sci.* 2012; 91 (21–22): 1126–1133.
21. Xu Z.P., Devillier P., Xu G.N. et al. TNF- α -induced CXCL8 production by A549 cells: involvement of the non-neuronal cholinergic system. *Pharmacol. Res.* 2013; 68 (1): 16–23.
22. Profita M., Giorgi R.D., Sala A. et al. Muscarinic receptors, leukotriene B4 production and neutrophilic inflammation in COPD patients. *Allergy.* 2005; 60: 1361–1369.
23. Елшин Н.Д., Чухловин А.Б., Кузубова Н.А., Титова О.Н. Определение экспрессии генов CHRM3 и ADRB2 в лейкоцитах крови в процессе комплексного лечения хронической обструктивной болезни легких. / Мультидисциплинарные аспекты молекулярной медицины. СПб: Издательство Санкт-Петербургского государственного экономического университета; 2015: 71–72. / Elshin N.D., Chukhlov A.B., Kuzubova N.A., Titova O.N. CHRM3 and ADRB2 gene expression in blood leukocytes during treatment of chronic obstructive pulmonary disease. / Multidisciplinary aspects of molecular medicine. Saint-Petersburg: *Izdatel'stvo Sankt-Peterburgskogo gosudarstvennogo ekonomicheskogo universiteta*; 2015: 71–72 (in Russian).
24. Zhang L., Cheng Z., Liu W., Wu K. Expression of interleukin (IL)-10, IL-17A and IL-22 in serum and sputum of stable chronic obstructive pulmonary disease patients. *COPD.* 2013; 10 (4): 459–465.
25. Profita M., Albano G.D., Riccobono L. et al. Increased levels of Th17 cells are associated with non-neuronal acetylcholine in COPD patients. *Immunobiology.* 2014; 219 (5): 392–401.
26. Xu Z.P., Song Y., Yang K. et al. M3 mAChR-mediated IL-8 expression through PKC/NF- κ B signaling pathways. *Inflamm. Res.* 2014; 63 (6): 463–473.
27. Kolahian S., Shahbazfar A.A., Tayefi-Nasrabadi H. et al. Tiotropium effects on airway inflammatory events in the cat as an animal model for acute cigarette smoke-induced lung inflammation. *Exp. Lung Res.* 2014; 40 (6): 272–287.
28. Bühling F., Lieder N., Kühlmann U.C. et al. Tiotropium suppresses acetylcholine-induced release of chemotactic mediators in vitro. *Respir. Med.* 2007; 101 (11): 2386–2394.
29. Vacca G., Randerath W.J., Gillissen A. Inhibition of granulocyte migration by tiotropium bromide. *Respir. Res.* 2011; 12 (1): 24–29.
30. Santus P., Buccellati C., Centanni S. et al. Bronchodilators modulate inflammation in chronic obstructive pulmonary disease subjects. *Pharmacol. Res.* 2012; 66 (4): 343–348.
31. Yamaya M., Nishimura H., Hatachi Y. et al. Inhibitory effects of tiotropium on rhinovirus infection in human airway epithelial cells. *Eur. Respir. J.* 2012; 40 (1): 122–132.
32. van Koppen C.J., Kaiser B. Regulation of muscarinic acetylcholine receptor signaling. *Pharmacol. Ther.* 2003; 98 (2): 197–220.
33. Oenema T.A., Kolahian S., Nanninga J.E. et al. Pro-inflammatory mechanisms of muscarinic receptor stimulation in airway smooth muscle. *Respir. Res.* 2010; 11: article 130.
34. Suzuki I., Asano K., Shikama Y. et al. Suppression of IL-8 production from airway cells by tiotropium bromide in vitro. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulm. Dis.* 2011; 6: 439–448.
35. Profita M., Bonanno A., Montalbano A.M. et al. Cigarette smoke extract activates human bronchial epithelial cells affecting non-neuronal cholinergic system signalling in vitro. *Life Sci.* 2011; 89 (1–2): 36–43.
36. Profita M., Albano G.D., Montalbano A.M. et al. Acetylcholine leads to signal transducer and activator of transcription 1 (STAT-1) mediated oxidative / nitrosative stress in human bronchial epithelial cell line. *Biochim. Biophys. Acta.* 2013; 1832 (12): 1949–1958.
37. Holownia A., Mroz R.M., Wielgat P. et al. Altered histone deacetylase activity and iNOS expression in cells isolated from induced sputum of COPD patients treated with tiotropium. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2013; 788: 1–6.
38. Holownia A., Mroz R.M., Skopinski T. et al. Tiotropium increases PPAR γ and decreases CREB in cells isolated from induced sputum of COPD patients. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2013; 756: 9–14.
39. Kistemaker L.E., Gosens R. Acetylcholine beyond bronchoconstriction: roles in inflammation and remodeling. *Trends Pharmacol. Sci.* 2015; 36 (3): 164–171.

40. Pera T., Zuidhof A., Valadas J. et al. Tiotropium inhibits pulmonary inflammation and remodelling in a guinea pig model of COPD. *Eur. Respir. J.* 2011; 38 (4): 789–796.
41. Arai N., Kondo M., Izumo T. et al. Inhibition of neutrophil elastase-induced goblet cell metaplasia by tiotropium in mice. *Eur. Respir. J.* 2010; 35 (5): 1164–1171.
42. Gosens R., Bos I.S., Zaagsma J., Meurs H. Protective effects of tiotropium bromide in the progression of airway smooth muscle remodeling. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 171 (10): 1096–1102.
43. Asano K., Shikama Y., Shoji N. et al. Tiotropium bromide inhibits TGF- β -induced MMP production from lung fibroblasts by interfering with Smad and MAPK pathways in vitro. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulm. Dis.* 2010; 5: 277–286.
44. Кузубова Н.А., Федин А.Н., Лебедева Е.С., Платонова И.С. Влияние различных вариантов терапии на сокращение бронхов крыс с моделированной обструктивной болезнью легких. *Российский физиологический журнал им. И.М.Сеченова.* 2014; 100 (9): 1049–1058. / Kuzubova N.A., Fedin A.N., Lebedeva E.S., Platonova I.S. Effects of different treatments on bronchial constriction in rat models of obstructive lung disease. *Rossiyskiy fiziologicheskiy zhurnal im. I.M.Sechenova.* 2014; 100 (9): 1049–1058 (in Russian).
45. Birrell M.A., Bonvini S.J., Dubuis E. et al. Tiotropium modulates transient receptor potential V1 (TRPV1) in airway sensory nerves: A beneficial off-target effect? *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014; 133 (3): 679–687.e9.
46. Laube B.L., Janssens H.M., de Jongh F.H. et al. What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies. *Eur. Respir. J.* 2011; 37 (6): 1308–1331.
47. Malmberg L.P., Ryttilä P., Happonen P., Haahela T. Inspiratory flows through dry powder inhaler in chronic obstructive pulmonary disease: age and gender rather than severity matters. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulm. Dis.* 2010; 5: 257–262.
48. Архипов В.В., Абросимов А.Г., Архипова Д.Е. Спирива Респимат – новое направление в лечении ХОБЛ. *Русский медицинский журнал.* 2013; 7: 379–383. / Arkhipov V.V., Abrosimov A.G., Arkhipova D.E. Spiriva Respimat is a novel approach to therapy of COPD. *Russkiy meditsinskiy zhurnal.* 2013; 7: 379–383 (in Russian).
49. Barczok M., Perleberg C., Kardos P., Hodder R. Presented at VIII Deutsches Aerosol Therapie Seminar, Marburg, Germany, November 2003. http://experts.respimat.com/presentation_kit/patient_preference.html
50. van Noord J.A., Cornelissen P.J., Aumann J.L. et al. The efficacy of tiotropium administered via Respimat Soft Mist Inhaler or HandiHaler in COPD patients. *Respir. Med.* 2009; 103 (1): 22–29.

Поступила 02.11.15

УДК 616.24-036.12-085.23

Received November 02, 2015

UDC 616.24-036.12-085.23

Информация об авторах

Кузубова Наталья Анатольевна – д. м. н., зам. директора НИИ пульмонологии ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова» Минздрава России; тел.: (812) 338-66-16; e-mail: kuzubova@mail.ru

Лебедева Елена Сергеевна – к. б. н., зав. лабораторией НИИ пульмонологии ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова» Минздрава России; тел.: (812) 338-78-20; e-mail: osmelena@mail.ru

Титова Ольга Николаевна – д. м. н., директор НИИ пульмонологии ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова» Минздрава России; тел.: (812) 338-67-18; e-mail: titovaon@spb-gmu.ru

Author information

Kuzubova Natal'ya Anatol'evna, MD, Deputy Director, Research Pulmonology Institute, Academician I.P.Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (812) 338-66-16; e-mail: kuzubova@mail.ru

Lebedeva Elena Sergeevna, PhD in Biology, Head of Laboratory, Research Pulmonology Institute, Academician I.P.Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (812) 338-78-20; e-mail: osmelena@mail.ru

Titova Ol'ga Nikolaevna, MD, Director of Research Pulmonology Institute, Academician I.P.Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (812) 338-67-18; e-mail: titovaon@spb-gmu.ru

Комбинация вилантерол / флутиказона фууроат (Релвар Эллипта®) при бронхиальной астме: обзор клинических исследований

С.Ю. Чикина

ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА: 105077, Москва, ул. 11-я Парковая, 32, корп. 4

Резюме

Представлен обзор литературы о клинической эффективности и безопасности новой комбинации ингаляционного глюкокортикостероида флутиказона фууроата (ФФ) и длительно действующего β_2 -агониста вилантерола в лечении бронхиальной астмы (БА). При комбинированной терапии вилантеролом / ФФ эффективно снижаются риск и частота тяжелых обострений БА, улучшаются легочная функция, качество жизни больных и степень контроля над БА, уменьшаются частота симптомов и потребность в быстродействующих бронхолитических препаратах (БП) для купирования симптомов, повышается число бессимптомных дней и дней без потребности в быстродействующих БП при применении 1 раз в сутки. Одинаковая клиническая эффективность и безопасность комбинации вилантерол / ФФ при утреннем и вечернем назначении позволяет выбрать наиболее удобный для пациента режим терапии, что потенциально может улучшить приверженность лечению. Переносимость комбинированной терапии у пациентов с БА вилантеролом / ФФ достоверно не отличается от плацебо. ФФ в комбинации с вилантеролом выпускается в новом, простом и удобном в использовании ингаляционном устройстве Эллипта®.

Ключевые слова: бронхиальная астма, ингаляционные глюкокортикостероиды, длительно действующие β_2 -агонисты, флутиказона фууроат, вилантерол, Эллипта®.

DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-5-622-627

Fluticasone furoate / vilanterol combination (Relvar Ellipta®) in bronchial asthma: a review of clinical trials

S. Yu. Chikina

Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia: 32, build. 4, 11th Parkovaya str., Moscow, 105077, Russia

Summary

This review has summarized clinical trials data on efficacy and safety of new combination of inhaled steroid fluticasone furoate (FF) and long-acting beta-2-agonist vilanterol in patients with bronchial asthma. Treatment with this combination could effectively reduce a risk and frequency of severe asthma exacerbations, improve lung function, quality of life and control of asthma, improve asthma symptoms and need in relief medications, increase number of days without asthma symptoms and without use of as-needed bronchodilators. This combination was equally effective being administered both in the morning and in the evening that, in turn, allowed the most convenient treatment regimen for the patient and could additionally improve control of the disease. Tolerability of the FF / vilanterol combination is similar to that of placebo. The FF / vilanterol combination is delivered via a new inhalation device Ellipta® which is ease and convenient to use.

Key words: bronchial asthma, inhaled steroids, long-acting beta-2-agonists, vilanterol, fluticasone furoate, Ellipta®.

Ингаляционные глюкокортикостероиды (иГКС) являются наиболее мощными противовоспалительными препаратами для лечения персистирующей бронхиальной астмы (БА) любой степени тяжести [1]. При использовании иГКС улучшаются контроль над симптомами БА и легочная функция, снижается частота обострений [1]. Практически все современные иГКС (флутиказона пропионат (ФП), беклометазон, мометазон, будесонид) назначаются 2 раза в день. Вместе с тем доказано, что при использовании ингалятора 1 раз в сутки повышается комплаенс и улучшается эффективность терапии [2].

Единственным иГКС с возможностью назначения 1 раз в сутки сегодня является флутиказона фууроат* (ФФ). Химическая структура ФФ отличается от структуры ФП, благодаря чему ФФ обладает более высоким сродством к ГКС-рецепторам и способен

дольше, чем ФП, задерживаться в легочной ткани [3].

Преимущества иГКС 12-часового действия (прием 2 раза в сутки) хорошо изучены, однако о влиянии нового иГКС с 24-часовым действием на легочную функцию, контроль над заболеванием, потребность в препаратах для быстрого купирования симптомов и частоту обострений БА пока известно мало.

В данном обзоре литературы представлена информация о клинической эффективности и безопасности комбинации новых ингаляционных лекарственных препаратов для лечения БА — ФФ и вилантерола*. Вилантерол представляет собой новый, длительно действующий β_2 -агонист (ДДБА), продолжительность действия которого, как и ФФ, составляет 24 ч.

ФФ быстро абсорбируется из легких, достигая максимальной концентрации в плазме крови через

* — Флутиказона фууроат и вилантерол в виде монопрепаратов в Российской Федерации не зарегистрированы.

30 мин после ингаляции (дозозависимый показатель). Вилантерол также быстро абсорбируется с достижением максимальной концентрации в крови через 5 мин после ингаляции и быстрой элиминацией из плазмы крови [4].

Противовоспалительная активность ФФ продемонстрирована в нескольких клинических исследованиях как в виде монотерапии, так и в комбинации с вилантеролом.

Клинические эффекты комбинации вилантерол / ФФ

Способность ФФ и вилантерола снижать бронхиальную гиперреактивность и уменьшать ранний и поздний астматический ответ на воздействие аллергена у больных БА была изучена в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом перекрестном исследовании II фазы *A. Oliver et al.* [5]. В этом исследовании больные атопической БА легкого течения ($n = 26$) в возрасте 18–65 лет получали в рандомизированном порядке ФФ, вилантерол, их комбинацию либо плацебо; каждый вариант лечения продолжался 21 день. Больные ингалировали вилантерол и ФФ 1 раз в сутки в дозах 22 и 92 мкг соответственно. В конце каждого 21-дневного периода пациенты подвергались воздействию аллергена, к которому конкретный больной был наиболее чувствителен (клещ домашней пыли, шерсть / перхоть кошки, пыльца березы и трав), а затем выполнялся бронхопровокационный тест с метахолином для оценки степени бронхиальной гиперреактивности на фоне каждого варианта терапии. Основным конечным показателем в исследовании была динамика объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$); ранний астматический ответ оценивался в первые 2 ч после воздействия аллергена, поздний астматический ответ — через 4–10 ч.

На фоне аллергенной провокации (ранний астматический ответ) через 21 день лечения $ОФВ_1$ снизился по сравнению с исходным уровнем в группе плацебо на 1,091 л (95%-ный доверительный интервал (ДИ) — (–1,344)–(–0,837)); в группе ФФ 92 мкг в сутки — на 0,826 л (95%-ный ДИ — (–1,070)–(–0,581)); в группе вилантерола 22 мкг в сутки — на 0,955 л (95%-ный ДИ — (–1,209)–(–0,702)); в группе комбинации вилантерол / ФФ — на 0,614 л (95%-ный ДИ — (–0,858)–(–0,370)) с достоверной разницей между всеми вариантами лечения. Среднее изменение $ОФВ_1$ в первые 2 ч после воздействия аллергена составило –28,05 % — в группе плацебо; –22,33 % — в группе ФФ; –23,10 % — в группе вилантерола; –16,10 % — в группе комбинации вилантерол / ФФ. Динамика $ОФВ_1$ в течение 4–10 ч после воздействия аллергена (поздний астматический ответ) составила –0,466 (95%-ный ДИ — (–0,589)–(–0,343)); +0,018 (95%-ный ДИ — (–0,089)–0,125); –0,298 (95%-ный ДИ — (–0,415)–(–0,181)); +0,018 (95%-ный ДИ — (–0,089)–0,124)) — в группах плацебо, ФФ, вилантерола и комбинации вилантерол / ФФ соответственно с достоверной разницей между всеми вариантами лечения. Среднее изменение $ОФВ_1$ в течение 4–10 ч

после воздействия аллергена составило –21,08; –5,02; –14,30 и –5,83 соответственно. Бронхиальная гиперреактивность на 22-й день после каждого варианта лечения (концентрация метахолина, вызывавшая снижение $ОФВ_1$ на 20 %_{исх.}) соответствовала 0,191 мг / мл (95%-ный ДИ — 0,110–0,331) в группе плацебо; 0,585 / мл / мг (0,342–1,000) — в группе ФФ; 0,228 мг / мл (0,133–0,393) — в группе вилантерола и 1,028 мг / мл (0,610–1,732) — в группе комбинированной терапии; разница была достоверной для групп монотерапии ФФ и комбинации ФФ + вилантерол по сравнению с плацебо; монотерапия вилантеролом по влиянию на бронхиальную гиперреактивность не отличалась от плацебо. При сравнении бронхиальной гиперреактивности на фоне комбинированной терапии с монотерапией каждым из компонентов показано, что в случае комбинации вилантерол / ФФ бронхиальная гиперреактивность снижалась в достоверно большей степени, чем каждый из компонентов в отдельности [5].

Сделан вывод, что и ФФ, и вилантерол обладают способностью уменьшать астматическую реакцию бронхиального дерева, однако комбинация этих препаратов оказывает более выраженный протективный эффект. Это связано с разными механизмами действия ИГКС и ДДБА, эффекты обоих препаратов суммируются [5].

В рамках клинической программы исследований III фазы *E.R. Bleeker et al.* проведено клиническое исследование похожего дизайна, но с конечными показателями, ориентированными на пациента [6]. В многоцентровом (64 центра в 6 странах) рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании в параллельных группах больные персистирующей БА ($n = 609$), не контролируемой низкими дозами ИГКС, получали в течение 12 нед. комбинированное лечение вилантеролом / ФФ в дозах 22 / 92 мкг 1 раз в сутки либо ФФ 92 мкг 1 раз в сутки, либо плацебо. Основными конечными показателями являлись изменение минимального доингаляционного $ОФВ_1$ и динамика средневзвешенного $ОФВ_1$ в течение 24 ч после ингаляции препаратов, дополнительными конечными показателями — число бессимптомных дней, динамика качества жизни и частота досрочного прекращения лечения из-за его неэффективности.

За время лечения доингаляционный $ОФВ_1$ достоверно улучшился во всех группах активного лечения: на 136 мл — в группе ФФ и на 172 мл — в группе вилантерол / ФФ с незначительной разницей между этими группами. Повышение $ОФВ_1$ сохранялось в течение 1 суток после ингаляции. Средневзвешенный $ОФВ_1$ в течение 24 ч после ингаляции также достоверно улучшился в обеих группах активного лечения с увеличением по сравнению с исходным уровнем на 186 мл — в группе ФФ и на 302 мл — в группе вилантерол / ФФ без достоверных различий между группами.

При мониторинговании $ОФВ_1$ в течение 1 суток выявлено, что наиболее выраженное улучшение этого показателя наблюдалось через 1 ч после инга-

ляции вилантерол / ФФ по сравнению с плацебо (122 мл) и ФФ (103 мл).

Утренняя и вечерняя пиковая скорость выдоха (ПСВ) за период исследования снизились в группе плацебо и повысились в группах активной терапии, причем в группе вилантерол / ФФ это повышение было несколько более выраженным, чем в группе ФФ.

Число дней без потребности в быстродействующих бронхолитических препаратах (БП) составило $26,5 \pm 2,25$ % в группе ФФ и $37,1 \pm 2,26$ — в группе вилантерол / ФФ по сравнению с $17,8 \pm 2,26$ % — в группе плацебо; бессимптомных дней — $20,4 \pm 2,13$; $32,5 \pm 2,14$ и $14,6 \pm 2,15$ % соответственно, что означало 9 дополнительных дней без использования быстродействующих БП, и 10 бессимптомных дней за 12 нед. — при лечении вилантеролом / ФФ по сравнению с монотерапией ФФ.

Клинически значимое улучшение качества жизни от исходного по вопроснику AQLQ + 12 отмечалось во всех группах с разницей в 0,3 балла между больными, получавшими вилантерол / ФФ и плацебо.

Число больных, досрочно прервавших лечение в связи с неэффективностью, в группах активной терапии было значительно меньше, чем в группе плацебо: по 3 % в группах вилантерол / ФФ и ФФ и 16 % — в группе плацебо.

Таким образом, комбинированная терапия вилантеролом / ФФ по влиянию на легочную функцию и значимым для пациента клиническим показателям превосходила плацебо. Результаты лечения были несколько лучше в группе комбинированной терапии по сравнению с монотерапией ФФ, но без статистической достоверности различий.

У больных неконтролируемой БА при комбинированной терапии вилантеролом / ФФ снижался риск тяжелых обострений. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании III фазы в параллельных группах, выполненном E.D. Bateman et al., больные БА ($n = 2\ 019$), получавшие ранее ФП в дозе ≥ 200 мкг в сутки или комбинацию салметерол / ФП в дозе 100 / 200–100 / 500 мкг в сутки, или эквивалентные дозы других препаратов и переносившие ≥ 1 обострения БА в течение предшествующего года, были переведены на терапию комбинацией вилантерол / ФФ в дозе 22 / 92 мкг 1 раз в сутки или ФФ 92 мкг 1 раз в сутки на срок 24–78 нед. [7]. Основным конечным показателем было время наступления 1-го тяжелого обострения БА и среднегодовая частота тяжелых обострений БА, а также динамика ОФВ₁ в течение 36 нед. лечения. В результате при комбинированной терапии вилантерол / ФФ 1-е тяжелое обострение БА развилось достоверно позже, чем при монотерапии ФФ, с вероятностью тяжелого обострения БА в течение 52 нед. $12,8$ % (95%-ный ДИ — $10,7$ – $14,9$ %) и $15,9$ % (95%-ный ДИ — $13,5$ – $18,2$ %) соответственно. Риск тяжелых обострений для группы вилантерол / ФФ составил $0,795$ (95%-ный ДИ — $0,642$ – $0,985$;

$p = 0,036$) по сравнению с группой ФФ, что соответствует снижению риска тяжелых обострений БА на фоне комбинированной терапии на 28 % (РР-популяция**).

Частота тяжелых обострений составила 0,14 на 1 пациента в год в группе вилантерол / ФФ и 0,19 — в группе ФФ, что соответствовало снижению частоты тяжелых обострений на 25 % в группе вилантерол / ФФ (95%-ный ДИ — 5 – 40 %; $p = 0,014$). Число больных, перенесших тяжелые обострения БА за время лечения, составило 18 % в группе ФФ и 15 % — в группе вилантерол / ФФ. Средняя продолжительность обострений в обеих группах была одинаковой. Доингалиционное значение ОФВ₁ за время лечения значительно повысилось в обеих группах при статистически достоверной разнице в пользу комбинации вилантерол / ФФ в 83 – 95 мл ($p < 0,001$).

Качество жизни у больных, получавших вилантерол / ФФ, было выше, чем у получавших ФФ в течение всего периода лечения ($p < 0,001$). Число больных с хорошо контролируемой БА в начале исследования был одинаков в обеих группах (2 %), а к концу исследования составил 44 % в группе вилантерол / ФФ и 36 % — в группе ФФ. Вероятность достижения хорошего контроля над БА к концу лечения (отношение шансов) составила 1,5 (95%-ный ДИ — $1,23$ – $1,82$) в пользу комбинированного лечения.

В исследовании P.M. O'Byrne et al. сравнивалась клиническая эффективность высокой дозы вилантерол / ФФ с монотерапией ФФ и активным контролем в виде хорошо известного ФП у больных среднетяжелой и тяжелой БА ($n = 587$) [8]. Это многоцентровое рандомизированное двойное слепое с двойным плацебо-контролем исследование III фазы в параллельных группах было выполнено в 2010–2011 гг. в 6 странах мира, в т. ч. в России. Больные среднетяжелой и тяжелой БА в возрасте не моложе 12 лет в течение 24 нед. в рандомизированном порядке получали вилантерол / ФФ в дозе 22 / 184 мкг 1 раз в сутки, либо монотерапию ФФ в дозе 184 мкг 1 раз в сутки, либо монотерапию ФП 500 мкг 2 раза в сутки. Все лекарства назначались в виде порошковых ингаляторов (ПИ). Эффективность лечения оценивалась по динамике доингалиционного ОФВ₁ и утренней и вечерней ПСВ, числу дней без потребности в быстродействующих БП для купирования симптомов БА и числу бессимптомных дней, контролю над БА, динамике качества жизни больных, частоте досрочного прекращения лечения в связи с недостаточной эффективностью, частоте внеплановых обращений за медицинской помощью, связанных с БА, включая обострения заболевания.

При всех вариантах лечения повышался доингалиционный ОФВ₁ к концу исследования с достоверной разницей между группами вилантерол / ФФ и ФФ (разница 193 (198–277) мл) и вилантерол / ФФ и ФП (разница 210 (127–294) мл); эффективность ФФ и ФП была одинаковой.

** — Популяция больных, выполнивших протокол исследования.

Число дней без потребности в быстродействующих БП для купирования симптомов БА увеличилось по сравнению с исходным уровнем на 2,7 в группе вилантерола / ФФ; на 1,9 — в группе ФФ и на 2,2 — в группе ФП; число бессимптомных дней — на 2,1, 1,5 и 1,7 дня соответственно. Доля больных, достигших хорошего контроля над БА, в группе вилантерола / ФФ повысилась с 2 до 50 %, в группе ФФ — с 6 до 51 %, в группе ФП — с 8 до 48 %. Качество жизни улучшилось во всех группах без достоверности различий между ними. Процент больных, досрочно прекративших лечение в связи с недостаточной эффективностью, к концу исследования составил 3, 11 и 9 % соответственно.

Таким образом, не отмечено достоверных различий клинической эффективности ФФ и ФП, тогда как комбинированная терапия вилантерол / ФФ превосходила эффективность монотерапии иГКС без нарастания частоты побочных эффектов.

Суточная вариабельность эффектов комбинации вилантерол / ФФ

Известно, что циркадные ритмы оказывают влияние на течение БА, для которой характерно повышение бронхиальной гиперреактивности в ночные часы. Учитывая возможность назначать вилантерол / ФФ однократно в сутки и хронобиологию этого заболевания, в литературе встречаются вопросы об оптимальном времени ингаляции данной комбинации. Для разрешения этой проблемы было выполнено специальное одноцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое перекрестное исследование, в котором участвовали больные клинически стабильной персистирующей БА ($n = 26$) в возрасте 18–70 лет, получавшие вилантерол / ФФ в дозе 22 / 92 мкг 1 раз в сутки (утром либо вечером) или плацебо 1 раз в сутки в течение 14 дней [9]. В первый и последний дни лечения в течение 24 ч мониторировался ОФВ₁; во время всего исследования у больных ежедневно утром и вечером измерялась ПСВ. К концу исследования суточный профиль ОФВ₁ не отличался у пациентов, ингалировавших вилантерол / ФФ в утренние либо вечерние часы, но в обеих группах этот показатель был достоверно выше, чем в группе плацебо: увеличение средневзвешенного ОФВ₁ в 14-й день лечения по сравнению с исходным уровнем составило 377 мл (90%-ный ДИ — 293–462) и 422 мл (90%-ный ДИ — 337–507) при утреннем или вечернем приеме вилантерола / ФФ соответственно с разницей между этими группами — 44 мл (90%-ный ДИ — (–125)–36)). Утренняя и вечерняя ПСВ с 1-го по 14-й дни лечения также были достоверно выше в обеих группах, чем в группе плацебо. Утренняя ПСВ после вечернего приема вилантерола / ФФ была выше, чем после утреннего приема с разницей в 25 л / мин. Однако вечерняя ПСВ была одинаковой как после утренней, так и после вечерней ингаляции вилантерола / ФФ с разницей < 4 л / мин. Сделан вывод, что эффективность вилантерола / ФФ при персистирующей БА

одинакова как при утреннем, так и при вечернем назначении.

Безопасность комбинации вилантерол / ФФ у пациентов с БА

В исследовании *A. Oliver et al.* побочные эффекты зарегистрированы у 74 % больных группы комбинированной терапии вилантеролом / ФФ, 70 % — группы ФФ, 85 % — группы монотерапии вилантеролом и у 74 % — группы плацебо. Серьезные побочные эффекты отсутствовали. Никто из пациентов не прекратил исследование досрочно в связи с развитием побочных эффектов. Ни один вариант терапии не вызвал отклонений лабораторных показателей, данных электрокардиографии или жизненно важных клинических параметров [5].

При сравнении безопасности комбинированного лечения вилантеролом / ФФ с монотерапией ФФ или ФП частота побочных эффектов была одинакова во всех группах и составила от 46 до 50 %; среди них преобладали назофарингит (13–20 %) и головная боль (6–8 %) [8], орофарингеальный кандидоз [6]. В исследовании *E.D. Bateman et al.* частота побочных эффектов, связанных с исследуемыми препаратами, составила 7 % в обеих группах, из которых серьезные побочные эффекты возникали у 3 % больных группы ФФ и у 4 % — группы вилантерола / ФФ; наиболее частым из побочных эффектов также был назофарингит (13 и 15 % соответственно) [7].

В исследовании *P.M. O'Byrne et al.* побочные эффекты стали причиной досрочного прекращения лечения у 4 % пациентов группы комбинированной терапии, у 2 % — группы ФФ, у 1 % — группе ФП [8] и у 2 % — в каждой из групп (ФФ или вилантерол / ФФ) — в исследовании *E.D. Bateman et al.* [7]. В исследовании *E.R. Bleecker et al.* ни один пациент не прервал лечение из-за побочных эффектов [6].

В исследовании *E.R. Bleecker et al.* не зарегистрировано тяжелых обострений БА и связанных с ними госпитализаций, а также пневмоний [6]. *E.D. Bateman et al.* установлено, что частота госпитализаций, связанных с тяжелым обострением БА, составила < 1 % в группах ФФ и вилантерола / ФФ [7].

Более высокая аффинность ФФ к ГКС-рецепторам и более длительная ретенция препарата в легочной ткани вызывала справедливые опасения по поводу усиления системного эффекта.

По результатам клинических исследований, в которых оценивались наряду с клинической эффективностью и безопасностью лечения ФФ или комбинацией вилантерол / ФФ, суточная экскреция кортизола с мочой была несколько выше в группах ФФ и комбинированной терапии, чем в группе ФП, но без статистической достоверности различий [6, 8]. Влияние ФФ на функцию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы было изучено в исследовании *A. Allen et al.* [4]. В этом рандомизированном многоцентровом двойном слепом исследовании III фазы в параллельных группах с двойным плацебо-контролем сравнивалась 24-часовая сывороточная

концентрация кортизола и 24-часовая экскреция кортизола с мочой на фоне 42-дневного лечения комбинацией вилантерол / ФФ в 2 разных дозировках (22 / 92 мкг и 22 / 184 мкг) с приемом перорального преднизолона в дозе 10 мг в сутки или плацебо у больных БА ($n = 185$) в возрасте от 12 до 65 лет. Через 42 дня лечения средневзвешенная 24-часовая сывороточная концентрация кортизола по отношению к этому же показателю в группе плацебо составила в группах, получавших вилантерол / ФФ в дозах 22 / 92 мкг и 22 / 184 мкг, 0,98 и 0,96 соответственно и 0,33 – в группе преднизолона. Динамика сывороточной 24-часовой концентрации кортизола за время лечения (отношение концентрации в конце лечебного периода к исходной концентрации) составила 0,31 (95%-ный ДИ – 0,21–0,46) для преднизолона; 0,89 (95%-ный ДИ – 0,69–1,15) для вилантерол / ФФ в дозе 22 / 92 мкг в сутки и 0,76 (95%-ный ДИ – 0,59–0,97) для вилантерол / ФФ в дозе 22 / 184 мкг в сутки. Суточная экскреция кортизола к 42-му дню лечения не отличалась в группах вилантерол / ФФ и плацебо, но была достоверно ниже в группе преднизолона (0,43 (95%-ный ДИ – 0,28–0,66 по отношению к плацебо; $p < 0,001$).

Частота побочных эффектов за 42 дня терапии составила 38 % в группе вилантерол / ФФ в дозе 22 / 184 мкг в сутки, 41 % в группе вилантерол / ФФ в дозе 22 / 92 мкг в сутки, 28 % в группе плацебо и 33 % в группе преднизолона, чаще всего наблюдалась головная боль. Серьезных побочных эффектов не было зарегистрировано. Ни в одном случае побочные эффекты не стали причиной досрочного прекращения исследования. Клинические и биохимические показатели крови, а также жизненно важные параметры были сходными во всех группах и достоверно не менялись за время исследования [4].

Сывороточный уровень кортизола также подвержен циркадным изменениям с пиковой концентрацией в ранние утренние часы и минимальной – ночью. В то же время в нескольких исследованиях доказано, что ФФ в суточной дозе до 600 мкг, ингалируемый в вечерние часы, а также в суточных дозах 200 и 400 мкг, назначаемый как утром, так и вечером, не влияли на суточную экскрецию кортизола у больных БА [10, 11].

Эллипта® – новое устройство ингаляционной доставки

Комбинация вилантерол / ФФ выпускается в виде сухой пудры, доставляемой в дыхательные пути с помощью нового вида ПИ – Эллипта®. Отличительной чертой устройства Эллипта® является простота использования, которая заключается в одноэтапной активации ингалятора. Известно, что в случае ошибки ингаляционной техники снижается эффективность терапии. Чем проще ингаляционное устройство, тем меньше ошибок совершает пациент при его использовании [12].

Простота использования ингалятора Эллипта® оценивалась H.Svedsater et al., объединившими для

этой цели результаты 3 многоцентровых рандомизированных клинических исследований эффективности ФФ в разных дозах, фиксированной комбинации вилантерол / ФФ и плацебо. Все изучаемые субстанции, в т. ч. плацебо, доставлялись с помощью ингаляционного устройства Эллипта® [13]. Перед началом лечения пациентам однократно была продемонстрирована правильная техника ингаляции через устройство Эллипта®. Оценка применения ингалятора проводилась путем анкетирования спустя 4 нед. лечения. Больным предлагалось оценить, насколько легко им было использовать устройство Эллипта® и определить число оставшихся в ингаляторе доз. Для ответа на каждый вопрос больные выбирали ответ «очень легко», «легко», «ни легко, ни трудно», «трудно» или «очень трудно». В опросе участвовали пациенты с БА ($n = 1\,050$), из них 65 % ответили, что им было очень легко использовать новое ингаляционное устройство; ответы «очень легко» и «легко» в целом выбрали 94 % опрошенных. Только 1 % больных указали, что им было «трудно» или «очень трудно» пользоваться ингалятором Эллипта®. Число оставшихся в ингаляторе доз 74 % обследуемых определяли «очень легко», 96 % – «легко» или «очень легко» и только в 1 % случаев отмечен ответ «трудно» либо «очень трудно».

В начале лечения после демонстрации правильной ингаляционной техники 95 % больных выполняли ингаляции правильно, не нуждаясь в дополнительных разъяснениях. Через 4 нед. лечения число больных, по-прежнему правильно использовавших ингалятор, достоверно не изменилось. Наиболее частыми ошибками применения устройства Эллипта® были неправильные снятие крышки (1,9 %), ингаляция лекарства (1,4 %) и закрывание крышки (0,3 %). Через 2 и 4 нед. лечения число больных, совершавших ошибки при использовании ингалятора Эллипта®, составило по 0,4 % для каждой ситуации.

Способность пациентов, не пользовавшихся ранее ПИ, освоить технику ингаляций через устройство Эллипта® также изучалась в одноцентровом открытом перекрестном исследовании R.Sharma et al., проведенном у взрослых ($n = 149$; возраст $56,3 \pm 16,9$ года) [14]. Пациентам предлагалось освоить 3 ПИ: Эллипта®, Мультидиск и Турбухалер®. Перед 1-й попыткой ингаляции пациенты читали инструкцию, затем им демонстрировали правильную технику ингаляции с помощью каждого устройства без устных пояснений, после чего они делали 2-ю попытку ингаляции. В конце пациенты заполняли анкету о своих предпочтениях в использовании разных видов ПИ. Число больных, совершивших хотя бы 1 ошибку при 1-й попытке использования ПИ, составило 2,7 % при использовании ингалятора Эллипта®, 38,3 % – при использовании Мультидиска и 83,2 % – при использовании ингалятора Турбухалер®. При 2-й попытке доля таких больных снизилась до 1,3; 11,4 и 42,3 % соответственно. Частота совершаемых ошибок при использовании ингалятора Эллипта® была настолько низка, что не позволила сравнить этот показатель у больных разных возраста и пола. В 81,2 %

случаев устройство Эллипта® было выбрано как наиболее простое в использовании устройство доставки по сравнению с 16,1 % выбравших Мультидиск и 2,7 % – Турбухалер®.

Заключение

Таким образом, комбинация вилантерола / ФФ обладает выраженным протективным действием на бронхиальное дерево у больных БА при контакте с аллергенами. При комбинированной терапии вилантероном / ФФ более эффективно, чем при монотерапии ФФ, снижается риск и частота тяжелых обострений БА. Кроме того, в случае комбинированной терапии вилантероном / ФФ значительно улучшаются легочная функция, качество жизни больных и степень контроля над БА, снижается частота симптомов и потребность в быстродействующих БП для купирования симптомов, повышается число бессимптомных дней и дней без потребности в быстродействующих БП.

Одинаковая клиническая эффективность и безопасность комбинации вилантерол / ФФ при утреннем и вечернем назначении позволяет выбрать наиболее удобный для пациента режим терапии в зависимости от времени преобладания симптомов БА и образа жизни. При дополнительном удобстве в лечении могут повыситься приверженность пациента терапии и контроль над заболеванием.

Переносимость комбинированной терапии вилантероном / ФФ не уступает таковой при лечении ФП и достоверно не отличается от плацебо. Несмотря на более высокое сродство ФФ к ГКС-рецепторам и более длительную ретенцию в легочной ткани, в случае использования комбинации вилантерол / ФФ в терапевтических дозах не нарушается функция гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, и по этому критерию безопасности не было выявлено отличий от хорошо изученного ФП и от плацебо.

Комбинация вилантерол / ФФ доставляется при помощи простого и удобного в использовании ингалятора Эллипта®.

Публикация осуществлена при финансовой поддержке компании ГлаксоСмитКляйн. Мнение автора может не совпадать с позицией компании. Компания ГлаксоСмитКляйн не несет ответственности за возможные нарушения авторских прав и иных прав третьих лиц в результате публикации и распространения данной информации.

This publication is supported by GlaxoSmithKline. The author's opinion could differ from the position of the company. GLaxoSmithKline Company is not responsible for any possible piracy and other violations of stakeholders' rights resulted from the publication and the information spread.

Литература / References

1. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. Updated 2015.
2. Cazzola M., Matera M.G. Emerging inhaled bronchodilators: an update. *Eur. Respir. J.* 2009; 34: 757–769.

3. Biggadike K., Bledsoe R.K., Hassell A.M. et al. X-ray crystal structure of the novel enhanced-affinity glucocorticoid agonist fluticasone furoate in the glucocorticoid receptor-ligand binding domain. *J. Med. Chem.* 2008; 51 (12): 3349–3352.
4. Allen A., Schenkenberger I., Trivedi R. et al. Inhaled fluticasone furoate / vilanterol does not affect hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in adolescent and adult asthma: randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Clin. Respir. J.* 2013; 7 (4): 397–406.
5. Oliver A., Bjermer L., Quinn D. et al. Modulation of allergen-induced bronchoconstriction by fluticasone furoate and vilanterol alone or in combination. *Allergy.* 2013; 68 (9): 1136–1142.
6. Bleecker E.R., Lötvall J., O'Byrne P.M. et al. Fluticasone furoate-vilanterol 100–25 mcg compared with fluticasone furoate 100 mcg in asthma: a randomized trial. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2014; 2 (5): 553–561.
7. Bateman E.D., O'Byrne P.M., Busse W.W. et al. Once-daily fluticasone furoate (FF) / vilanterol reduces risk of severe exacerbations in asthma versus FF alone. *Thorax.* 2014; 69 (4): 312–319.
8. O'Byrne P.M., Bleecker E.R., Bateman E.D. et al. Once-daily fluticasone furoate alone or combined with vilanterol in persistent asthma. *Eur. Respir. J.* 2014; 43 (3): 773–782.
9. Kempford R.D., Oliver A., Bal J. et al. The efficacy of once-daily fluticasone furoate / vilanterol in asthma is comparable with morning or evening dosing. *Respir. Med.* 2013; 107 (12): 1873–1880.
10. Woodcock A., Bateman E.D., Busse W.W. et al. Efficacy in asthma of once-daily treatment with fluticasone furoate: a randomized, placebo-controlled trial. *Respir. Res.* 2011; 12: 132.
11. Busse W.W., Bleecker E.R., Bateman E.D. et al. Fluticasone furoate demonstrates efficacy in patients with asthma symptomatic on medium doses of inhaled corticosteroid therapy: an 8-week, randomised, placebo-controlled trial. *Thorax.* 2012; 67 (1): 35–41.
12. Laube B.L., Janssens H.M., de Jongh F.H. et al. What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies. *Eur. Respir. J.* 2011; 37 (6): 1308–1331.
13. Svedater H., Jacques L., Goldfrad C., Bleecker E.R. Ease of use of the Ellipta dry powder inhaler: data from three randomized controlled trials in patients with asthma. *Primary Care Respir. Med.* 2014; 24: 14019. DOI: 10.1038/npjpcrm.2014.19.
14. Sharma R., Komase Y., Akimoto A., Kobayashi A. Operability of the Ellipta™ dry powder inhaler: a comparative evaluation of handling technique in inhalation therapy-naïve subjects. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2014; 189: A5693.

Поступила 20.11.15

УДК 616.24-085:234

Received November 20, 2015

UDC 616.24-085:234

Информация об авторе

Чикина Светлана Юрьевна – к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории функциональных и ультразвуковых методов исследования ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА; тел.: (495) 967-77-44; e-mail: svch@list.ru

Author information

Chikina Svetlana Yur'evna, PhD, Senior Researcher at Laboratory of Functional and Ultra-sound Investigations; Federal Institution «Pulmonology Research Institute», Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 967-77-44; e-mail: svch@list.ru

Интрапульмональная перкуссионная вентиляция при ателектазе легкого: случай из клинической практики

М.Н.Горенкова, М.А.Белов, О.Л.Горшколепова, А.М.Белов

ФГБУ «Объединенная больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации: 119285, Москва, Мичуринский пр-т, 6

Резюме

Представлен клинический случай эффективного применения интрапульмональной перкуссионной вентиляции у пациентки 75 лет с ателектазом средней доли, который развился на фоне внебольничной пневмонии. В амбулаторных условиях использовался преимущественно перкуссионатор НС (*Percussionaire® Corporation*, США). Динамика разрешения ателектаза подтверждена динамическими исследованиями органов грудной клетки с использованием компьютерной томографии.

Ключевые слова: интрапульмональная перкуссионная вентиляция, ателектаз, внебольничная пневмония.

DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-5-628-632

Intrapulmonary percussive ventilation

M.N.Gorenkova, M.A.Belov, O.L.Gorshkolepova, A.M.Belov

Federal Combined Hospital, Department of Presidential Affairs of Russian Federation: 6, Michurinskiy av., Moscow, 119285, Russia

Summary

Intrapulmonary percussive ventilation (IPV) is a therapeutic method of small-volume high-rate airflow delivery into the airways ('percussion'). IPV allows involving small airways in the breathing (alveolar recruitment) that provides better drainage of the airways. Currently, IPV is a preferable method for treatment of lung atelectasis irrespectively of its origin. A clinical case of 75-year old outpatient female with the right middle-lobe atelectasis complicating community-acquired pneumonia is reported in this article. The effect of the treatment was confirmed by computed tomography. This case demonstrates that IPV is a safe, simple and effective therapeutic method for patients with lung diseases which could additionally reduce treatment cost.

Key words: intrapulmonary percussive ventilation, lung atelectasis, community-acquired pneumonia.

В настоящее время основной подход в диагностике и лечении заболеваний строится на стандартах, основанных на доказательной медицине. Однако в повседневной медицинской практике приходится сталкиваться с патологиями, для которых нет четко аргументированных и эффективных стандартов, а имеется набор рекомендательных мероприятий и процедур. Одной из подобных проблем является лечение ателектазов легких, возникших на фоне воспалительного процесса, когда основная терапия направлена на эффективный дренаж и адекватный антибактериальный контроль.

Процесс развития медицины — это процесс развития и внедрения новых технологий, расширяющих возможности врачей. Безусловно, при использовании той или иной новой технологии медицинский персонал должен быть хорошо подготовлен, а технология сертифицирована и максимально безопасна. Эффективное использование подобных технологий и клинические примеры являются источником для появления новых стандартов.

Интрапульмональная перкуссионная вентиляция (ИППВ) представляет собой интересную медицинскую технологию для лечения бронхолегочных заболеваний. ИППВ — метод респираторной терапии, осуществляемый посредством высокоскоростного воздушного потока, при котором маленькие объемы воздуха (перкуссии) подаются пациенту с высокой

регулируемой частотой и управляемым, относительно низким уровнем давления через специальный открытый контур (фазитрон), реагирующий на изменения легочного импеданса. Основным механизмом действия ИППВ включает вовлечение в процесс дыхания периферических легочных структур (рекрутирование альвеол) и обеспечение хорошей дренажной функции. На уровне бронхов пульсирующий поток воздуха создает колебательные движения в стенке бронха, при помощи которых улучшается бронхиальный кровоток, а на уровне альвеол колебания перкуссий выполняют функцию дополнительной помпы для капиллярного кровотока и оказывают позитивное влияние на лимфоток. Более детальная информация о механизмах действия ИППВ представлена в работе [1].

В проспективных ретроспективных рандомизированных контролируемых клинических исследованиях показана высокая эффективность ИППВ в лечении ателектазов у детей [2, 3]. Имеются данные об эффективности и безопасности ИППВ в лечении компрессионных ателектазов у лиц с избыточной массой тела и острой дыхательной недостаточностью, у которых отсутствовал должный ответ на традиционную вентиляцию в течение 12 ч [4]. Бельгийскими исследователями была показана высокая эффективность ИППВ при лечении пациентов, у которых после вдыхания дыма и ожога легких

развился респираторный дистресс-синдром, ассоциированный с сегментарными, лобарными ателектазами легких и полным односторонним ателектазом [5]. Результаты, представленные в клинических исследованиях, позволяют рассматривать ИППВ как метод выбора для лечения ателектазов легких различной этиологии.

Приводится клиническое наблюдение.

Пациентка Н. 75 лет. Заболела остро 20.11.14. Ночью возник озноб, температура тела повысилась до 39 °С, появился слабый сухой кашель. Предшествующие дни на работе контактировала с коллегами, у которых был кашель и явления острой респираторно-вирусной инфекции. Начала прием терафлю и амброксола. 22.11.14 температура понизилась до субфебрильных цифр, а 23.11.14 нормализовалась. 24.11.14 отмечены появление малопродуктивный кашель с отделением слизистой мокроты, общая слабость, понижение температуры до 35,1 °С и пациентка обратилась в поликлинику ФГБУ «Объединенная больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации (ФГБУ «Объединенная больница с поликлиникой» УДП РФ). Выполнена рентгенография (РГ) органов грудной клетки (ОГК). На РГ ОГК в прямой и левой боковой проекциях (рис. 1) в средней доле правого легкого отмечается понижение прозрачности легочной ткани за счет инфильтрации, местами сливного характера с уплотнением плевры междолевой борозды. **Заключение:** РГ-признаки правосторонней полисегментарной пневмонии. С диагнозом внебольничная правосторонняя среднедолевая пневмония пациентка была госпитализирована в терапевтическое отделение ФГБУ «Объединенная больница с поликлиникой» УДП РФ.

При поступлении жалобы на малопродуктивный кашель с отделением слизистой мокроты, общую слабость. В анамнезе: гипертоническая болезнь II стадии (в течение 12 лет), постоянная форма фибрилляции предсердий. Регулярно принимает эпросатран 600 мг, соталол 60 мг, розувастин 10 мг, варфарин 5 мг с контролем международного нормализованного отношения (МНО).

При осмотре: состояние удовлетворительное; сознание ясное; кожные покровы нормальной окраски, чистые, умеренная гиперемия кожи щек. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Костно-мышечная система без видимой патологии. Периферических отеков нет. Частота дыхания — 16 в минуту. Дыхание через нос свободное. Перкуторный звук над легкими легочный. Аускультативно в легких — везикулярное дыхание с жестким оттенком, хрипы не выслушиваются. Границы относительной сердечной тупости не изменены. Тоны сердца приглушены, аритмичные. Пульс аритмичный, 70 в минуту, удовлетворительного наполнения и напряжения. Частота сердечных сокращений (ЧСС) — 70 в минуту; артериальное давление — 130 / 75 мм рт. ст. Язык чистый, влажный. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень не увеличена, безболезненная, край гладкий, ровный. Селезенка не пальпируется. Симптом поколачивания — отрицательный с обеих сторон. Мочеиспускание свободное, безболезненное.

На основании клинических и рентгенологических данных и анамнеза выставлен предварительный диагноз: внебольничная

правосторонняя полисегментарная пневмония. Гипертоническая болезнь II стадии, 3-й степени, риск III. Постоянная форма фибрилляции предсердий. Назначен план обследования и следующая программа лечения: антибактериальная терапия (цефтриаксон 1 г внутривенно капельно на 100 мл физиологического раствора, кларитромицин СР 500 мг утром); линекс по 2 капсулы 3 раза в день; инфузионная терапия (глюкоза 5 % 500 мл + аскорбиновая кислота 5 мл); небулайзерная терапия (амброксола гидрохлорид по 2 мл 2 раза в день); ацетилцистеин 600 мг 1 раз утром; продолжен регулярный прием варфарина 5 мг в сутки, эпросатран 600 мг, соталол 60 мг в сутки, розувастин 10 мг.

Результаты обследования: общий анализ крови и динамика представлены в табл. 1.

Результаты биохимического анализа крови от 25.11.14: холестерин — 6,47 ммоль / л (норма — 3,6–5,2), липопротеиды низкой плотности — 4,31 ммоль / л (норма — 0,0–3,4), γ -глутамилтрансфераза — 54,0 Ед / л (норма для женщин — 5,0–29,0), С-реактивный белок (СРБ) — 6,01 мг / дл (норма — 0,00–0,75). В динамике от 01.12.14 СРБ нормализовался и составил 0,73 мг / дл.

Результаты коагулографии и ее динамика представлены в табл. 2.

Инфекционная иммунология крови от 26.11.14: *Chlamidia pneumoniae* IgG — 1,34 (слабоположительный результат).

Общий анализ мочи от 25.11.14: без отклонений от нормы.

Анализ мокроты от 25.11.14: характер — гнойный; лейкоциты — > 50 в поле зрения; эозинофилы — единичные; эритроциты — не найдены; альвеолярные макрофаги — единичные; липиды в альвеолярных макрофагах — не найдены; спирали Куршмана — не найдены; кристаллы Шарко-Лейдена — не найдены; микобактерии туберкулеза — не найдены; флора — грамположительная в умеренном количестве.

Таблица 1
Показатели общего анализа крови в динамике
Table 1
Serial complete blood cell count measurements

Показатель	Результат		Референсные значения для женщин
	25.11.14	01.12.14	
Гемоглобин, г / л	146	145	120–150
Эритроциты, E ¹² / л	4,79	4,77	3,90–5,0
Гематокрит, %	43,6	44	35–42
Лейкоциты, E ⁹ / л	5,9	7,4	4,0–9,0
Нейтрофилы палочкоядерные, %	2,0	2,0	1,0–6,0
Нейтрофилы сегментоядерные, %	57,0	62,0	47,0–2,0
Эозинофилы, %	1,0	2,0	0,5–5,0
Лимфоциты, %	30,0	28,0	19,0–37,0
Моноциты, %	10,0	6,0	3,0–11,0
Скорость оседания эритроцитов, мм / ч	48	10	2–30
Тромбоциты, E ⁹ / л	239	184	180–320



Рис. 1. РГ ОГК пациентки Н. от 24.11.14
Figure 1. Chest X-ray of the patient N., Nov. 24, 2014

Таблица 2
Результаты коагулограммы в динамике
Table 2

Serial measurement of the blood coagulation parameters

Показатель	Норма	24.11.14	25.11.14	26.11.14	29.11.14	01.12.14	11.12.14
Протромбин, %	> 70	40	–	43	42	30	73
МНО	0,85–1,25	1,76	–	1,79	1,83	2,43	1,23
Фибриноген, г / л	2,0–4,0	5,9	5,0	–	–	3,7	–

Функция внешнего дыхания от 27.11.14: форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) – 2,52 (98,6 %), ФЖЕЛ за 1-ю секунду – 1,78 л (83,9 %); максимальная объемная скорость (МОС) после выдоха 75 % ФЖЕЛ – 2,78 л / с (54,4 %), МОС₅₀ – 1,46 л / с (43,4 %), МОС₂₅ – 0,28 л / с (28,1 %), общее сопротивление дыхательных путей – 0,17 кПа × с / л (55,9 %). Заключение: выявляются обструктивные нарушения на уровне дистальных бронхов в пределах 28–43 % при нормальном значении объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (84 %). Бронхиальное сопротивление не повышено.

Результаты электрокардиографии (ЭКГ) от 25.11.14: фибрилляция предсердий, нормосистолическая форма.

Результаты эхокардиографии от 01.12.14: умеренно расширено левое предсердие. Миокард не утолщен. Сократимость миокарда левого желудочка (ЛЖ) не снижена. Фракция выброса ЛЖ – 67 %. Клапаны значительно не изменены, небольшие атриовентрикулярные регургитации. Аорта не расширена, слабо кальцинирована. Начальные дегенеративные изменения аортального клапана. Признаки слабой легочной гипертензии.

Цветовое дуплексное сканирование сосудов шеи от 27.11.14: признаки атеросклероза магистральных сосудов шеи без стенозирующего поражения с максимальным уплотнением и утолщением интимы сонных артерий в области бифуркации до 1,2–1,4 мм.

Холтеровское мониторирование ЭКГ от 26.11.14: в течение 19 ч регистрировался ритм фибрилляции предсердий со средней ЧСС 60 в минуту. Зарегистрированы 3 R–R паузы продолжительностью > 3 с (максимально 3,2 с), 74 изолированных политопных желудочковых экстрасистол (ЖЭС) и 2 эпизода спаренных ЖЭС. Патологических смещений сегмента ST не отмечено.

Исходя из диссонанса между аускультативной картиной со стороны легких и признаками активной воспалительной реакции в анализах крови была назначена компьютерная томография (КТ) ОГК. При мультиспиральной КТ (МСКТ) ОГК от 25.11.14. (рис. 2) отмечалось неоднородное субтотальное снижение пневматизации S₄ правого легкого за счет наличия протяженной зоны консолидации инфильтративного генеза. На остальном протяжении легких очаговых и инфильтративных изменений не выявлено. Просвет трахеи и главных бронхов свободный. Заключение: пневмония в S₄ правого легкого.

27.11.14 отменены розувастин, соталол, ацетилцистеин и для стимуляции иммунитета назначен внутривенно капельно иммунонин.

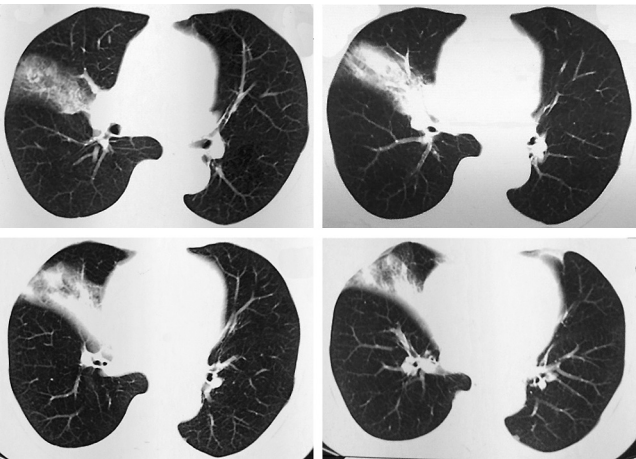


Рис. 2. МСКТ ОГК пациентки Н. от 25.11.14
Figure 2. Chest CT scans of the patient N., Nov. 25, 2014

28.11.14 кашель уменьшился, отделяется небольшое количество слизистой мокроты, в легких везикулярное дыхание. Отменена инфузионная дезинтоксикационная терапия.

02.12.14 на фоне удовлетворительного состояния и нормализации показателей воспалительного процесса со стороны крови выполнено контрольное РГ-исследование легких. В проекции средней доли правого легкого выявлено гомогенное полосовидное уплотнение с четкими контурами, характерное для ателектаза средней доли. Назначена контрольная КТ.

При МСКТ ОГК от 02.12.14 (рис. 3) по сравнению с КТ от 25.11.14 отмечается отрицательная динамика: средняя доля легкого уменьшена в размерах, частично ателектазирована.

03.12.14 проведен консилиум. Намечена следующая тактика лечения: смена антибактериальной терапии на левофлоксацин (500 мг 1 раз внутривенно капельно), отмена варфарина и назначение надропарина (0,3 Ед 2 раза в день подкожно) для проведения бронхоскопии. В программу лечения включена ИППВ.

Для ИППВ был использован стационарный перкуссионатор IPV 2 С (Percussionaire® Corporation, США). Процедуры по 20 минут 3 раза в день по специальной программе [1] проводились подготовленной медицинской сестрой. До выписки из стационара было выполнено 23 процедуры. После процедур пациентка отмечала более свободное дыхание и отделение умеренного количества слизистой желтоватой мокроты.

Для оценки эффективности ИППВ 10.12.14 выполнена контрольная РГ ОГК. По сравнению с исследованием от 02.12.14 тень ателектаза стала менее гомогенной. В остальном РГ-картина прежняя.

11.12.14 выполнена диагностическая бронхофиброскопия. Голосовая щель и трахея – без признаков патологии. Бронхиальное дерево осмотрено с обеих сторон до уровня устьев субсегментарных бронхов. Деформаций просвета доступных для осмотра бронхов не выявлено. В просвете бронхов скудное количество слизистого тягучего секрета. Отмечается гиперемия и умеренный отек слизистой оболочки среднедолевых, а также сегментарных и субсегментарных бронхов средней доли правого легкого. Устья бронхов незначительно сужены, вероятно, за счет отека слизистой. Стенки бронхов подвижны. Внутрипросветных образований не выявлено. Взята браш-биопсия из IV и V сегментарных бронхов, смыв из бронхов для цитологического и бактериологического исследования. Заключение: деформирующий, ограниченный среднедолевой правосторонний бронхит. I степень интенсивности воспаления. Эндоскопическая картина атрофии слизистой оболочки трахеи и бронхов.

При исследовании бронхоальвеолярного смыва от 11.12.14 микобактерий туберкулеза не найдено.

С учетом результатов бронхоскопии 11.12.14 антибактериальная терапия отменена, пациентка переведена на надропарина на регулярный прием варфарина и выписана для амбулаторного лечения с рекомендацией по проведению ИППВ с учетом положительного РГ-эффекта от короткого курса лечения.



Рис. 3. МСКТ ОГК пациентки Н. от 02.12.14
Figure 3. Chest CT scans of the patient N., Dec. 02, 2014

29.12.14 для амбулаторного проведения ИППВ-процедур был предоставлен портативный перкуSSIONатор НС (*Percussionaire® Corporation, США*). Пациентка обучена правильному применению работающего от электросети прибора. Процедуры ИППВ рекомендовано проводить 2 раза в день по 20 мин по специальной методике [1]. Первые 15 мин для рекрутирования легких использовалась частота ≈ 500 циклов / мин, последующие 5 мин для обеспечения дренажной функции — ≈ 200 циклов / мин. В небулайзер на 20 мл физиологического раствора добавлялись 10–15 капель беродуала. Первые 2 недели на фоне ИППВ процедур отмечено усиленное отделение умеренного количества желтоватой густой мокроты. В последующем мокрота стала светлой, количество ее постепенно уменьшилось и продуктивный кашель прекратился. Весь период проведения терапии пациентка была активна, ходила на работу и смогла навестить дочь, работающую за границей.

30.01.15 выполнено контрольное МСКТ ОГК (рис. 4). При сравнении с КТ-данными от 02.12.14 определяется положительная динамика: пневматизация средней доли легкого значительно улучшилась, объемное уменьшение доли частично разрешилось, сохраняются единичные участки линейных фиброзов поствоспалительного генеза. С учетом положительной динамики ИППВ терапия была прекращена.

30.03.15 при контрольном визите к терапевту жалоб не предъявляет, перкуторная и аускультативная картина со стороны легких — в пределах нормы. С учетом остаточных изменений на МСКТ ОГК от 30.01.15 принято решение о проведении профилактического амбулаторного курса ИППВ с последующим КТ-контролем. Пациентке предоставлен перкуSSIONатор НС и рекомендованы 2-разовые 20-минутные процедуры в течение 3–4 нед.

28.04.15 по завершении курса ИППВ пациентка консультирована терапевтом. Жалобы отсутствуют. При осмотре патологии со стороны легких не выявлено. Со слов пациентки, ИППВ-процедуры проводила регулярно, значимого увеличения отделения мокроты не отмечалось. Выполнена контрольная МСКТ ОГК (рис. 5).

При сравнении с КТ-данными предыдущего исследования от 30.01.15 определяется положительная динамика в виде дальнейшего улучшения пневматизации средней доли легкого, увеличение ее в объеме и уменьшение протяженности участков уплотнения фиброзного характера.

Заключение

По данным приведенного клинического наблюдения подтверждена эффективность ИППВ при лече-

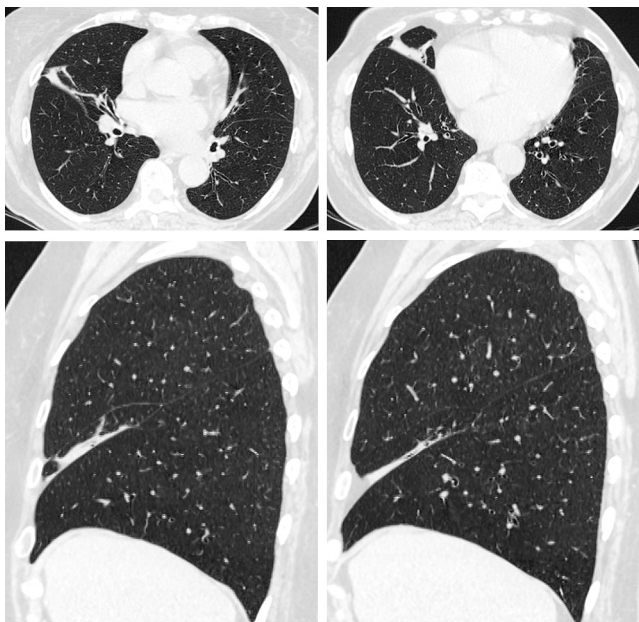


Рис. 4. МСКТ ОГК пациентки Н. от 30.01.15
Figure 4. Chest CT scans of the patient N., Jan. 30, 2015

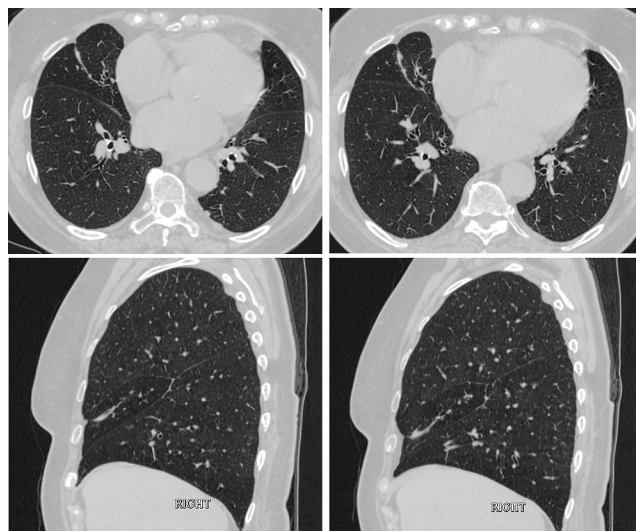


Рис. 5. МСКТ ОГК пациентки Н. от 28.04.15
Figure 5. Chest CT scans of the patient N., Apr. 28, 2015

нии ателектазов легких поствоспалительного характера у взрослых. Поскольку ИППВ при выявлении ателектаза проводилась в виде монотерапии, то позитивная динамика КТ-легких позволяет говорить о наличии причинно-следственной связи. Следует отметить, что в данном случае ИППВ процедуры в основном проводились в амбулаторных условиях самой пациенткой. При правильном обучении пациента ИППВ представляет собой не только безопасный и легко воспроизводимый метод терапии легочных заболеваний, но также позволяет существенно сократить экономические расходы и ускорить перевод больного на амбулаторное лечение.

Исходя из полученных данных, целесообразно продолжить изучение клинических эффектов ИППВ при бронхолегочных заболеваниях с отработкой эффективных методик.

Литература

1. Белов А.М. Интрапульмональная перкуSSIONная вентиляция. *Доктор.ру*. 2014; 9 (97): 7–14.
2. Deakins K., Chatburn R.L. A comparison of intrapulmonary percussive ventilation and conventional chest physiotherapy for the treatment atelectasis in the pediatric patient. *Respir. Care*. 2002; 47 (10): 1162–1167.
3. Yen Ha T.K., Bui T.D., Tran A.T. et al. Atelectatic children treated with intrapulmonary percussive ventilation via a face mask: Clinical trial and literature overview. *Pediatr. Int*. 2007; 49 (4): 502–507.
4. Tsuruta R., Kasaoka S., Okabayashi K., Maekawa T. Efficacy and safety of intrapulmonary percussive ventilation superimposed on conventional ventilation in obese patients with compression atelectasis. *J. Crit. Care*. 2006; 21 (4): 328–332.
5. Reper P., van Looy K. Chest physiotherapy using intrapulmonary percussive ventilation to treat persistent atelectasis in hypoxic patients after smoke inhalation. *Burns*. 2013; 39 (1): 192–193.

Поступила 15.05.15
УДК 616.24-007.288-085

References

1. Belov A.M. Intrapulmonary percussive ventilation. *Doktor.ru*. 2014; 9 (97): 7–14 (in Russian).
2. Deakins K., Chatburn R.L. A comparison of intrapulmonary percussive ventilation and conventional chest physiotherapy for the treatment atelectasis in the pediatric patient. *Respir. Care*. 2002; 47 (10): 1162–1167.
3. Yen Ha T.K., Bui T.D., Tran A.T. et al. Atelectatic children treated with intrapulmonary percussive ventilation via a face mask: Clinical trial and literature overview. *Pediatr. Int*. 2007; 49 (4): 502–507.
4. Tsuruta R., Kasaoka S., Okabayashi K., Maekawa T. Efficacy and safety of intrapulmonary percussive ventilation superimposed on conventional ventilation in obese patients with compression atelectasis. *J. Crit. Care*. 2006; 21 (4): 328–332.
5. Reper P., van Looy K. Chest physiotherapy using intrapulmonary percussive ventilation to treat persistent atelectasis in hypoxic patients after smoke inhalation. *Burns*. 2013; 39 (1): 192–193.

Received May 15, 2015
UDC 616.24-007.288-085

Информация об авторах

Горенкова Марина Николаевна – зав. терапевтическим отделением № 2 ФГБУ «Объединенная больница с поликлиникой» Управления делами Президента РФ; тел.: (499) 147-05-84; e-mail: gmarina1953@gmail.com
Белов Михаил Александрович – врач-рентгенолог отделения рентгеновской компьютерной томографии ФГБУ «Объединенная больница с поликлиникой» Управления делами Президента РФ; тел.: (499) 147-83-45; e-mail: manlean@gmail.com
Горшколепова Ольга Леонидовна – врач-терапевт отделения неотложной кардиологии ФГБУ «Объединенная больница с поликлиникой» Управления делами Президента РФ; тел.: (499) 147-92-72; e-mail: 89036214053@mail.ru
Белов Александр Михайлович – д.м.н., профессор зав. кабинетом сомнологии ФГБУ «Объединенная больница с поликлиникой» Управления делами Президента РФ; тел.: (499) 147-82-65; e-mail: belovalex@gmail.com

Authors information

Gorenkova Marina Nikolaevna, Head of Therapeutic Department N2, Federal Combined Hospital, Department of Presidential Affairs of Russian Federation; tel.: (499) 147-05-84; e-mail: gmarina1953@gmail.com
Belov Mikhail Aleksandrovich, radiologist at Department of Computed Tomography, Federal Combined Hospital, Department of Presidential Affairs of Russian Federation; tel.: (499) 147-83-45; e-mail: manlean@gmail.com
Gorshkolepova Ol'ga Leonidovna, therapist at Department of Emergent Cardiac Care, Federal Combined Hospital, Department of Presidential Affairs of Russian Federation; tel.: (499) 147-92-72; e-mail: 89036214053@mail.ru
Belov Aleksandr Mikhaylovich, MD, Professor, Head of Department of Somnology, Federal Combined Hospital, Department of Presidential Affairs of Russian Federation; tel.: (499) 147-82-65; e-mail: belovalex@gmail.com

В статье А.А.Бобылева, С.А.Рахиной, С.Н.Авдеева, Р.С.Козлова, Н.Н.Дехнич «Внебольничная пневмония у пациентов пожилого и старческого возраста», опубликованной в № 3 / 2015, на с. 267 (правая колонка, последний абзац, 1-е предложение) была допущена ошибка. Следует читать:

При сравнительном анализе двух когорт пациентов пожилого возраста с двусторонними инфильтративными изменениями в легких кардиогенного ($n = 60$) и некардиогенного ($n = 50$, из которых 40 (80 %) с ВП) генеза *Y.J.Lee et al.* не выявлено статистически значимых различий по данному показателю гемограммы [84].

Редакция приносит извинения за неточность.

Резолюция Форума экспертов «Российские и международные подходы к вакцинации против пневмококковой инфекции детей и взрослых из групп риска»

Resolution of Expert Forum Russian and International Approaches to Vaccination against Pneumococcal Disease in High-Risk Children and Adults

В рамках программы XXV Национального конгресса по болезням органов дыхания 14.10.15 состоялся Форум экспертов «Формирование подходов к вакцинации различных категорий населения против пневмококковой инфекции. Рекомендации к разработке региональных программ по профилактике пневмококковой инфекции», организатором которого выступила Межрегиональная общественная организация «Российское респираторное общество».

В работе Форума приняли участие главные специалисты-эксперты Минздрава России — академик РАН, д. м. н., профессор *А.Г.Чучалин*; академик РАН, д. м. н., профессор *Н.И.Брико*; д. м. н. профессор *В.А.Аксенова*; представители следующих организаций: ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России — д. м. н. *Т.Н.Биличенко*; ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И.Мечникова» РАН — д. м. н., профессор *М.П.Костинов*; ФГБУ «Научно-исследовательский институт детских инфекций» ФМБА России — д. м. н., профессор *С.М.Харит*; ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова» Минздрава России — д. м. н., профессор *А.Б.Малахов*; Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека — д. м. н. *Ю.В.Демин*; Главного командования внутренних войск МВД России — главный терапевт военно-медицинского управления ГКВВ МВД России, к. м. н. *И.В.Шубин*; а также специально приглашенный международный консультант-эксперт по вопросам вакцинации против гриппа и пневмококковой инфекции, член Целевой группы по иммунизации взрослого населения Американского колледжа врачей, США-Франция, доктор медицины, профессор *Дэвид Федсон* и главные специалисты-пульмонологи и терапевты различных регионов Российской Федерации.

Основная задача Форума заключалась в выработке консолидированного мнения по вопросам стратегии и тактики вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции (ПИ) с использованием 2 типов вакцин — у детей и взрослых в рамках Календаря прививок по эпидемическим показаниям и региональных программ иммунизации. Экспертами обсуждались клинические рекомендации «Вакцинопрофилактика болезней органов дыхания в рамках первичной медико-санитарной помощи населению» (Москва, 2015) [1], «Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции» (Москва, 2015) [2], «Рекомендации по пневмококковой вакцинации детей, взрослых и пожилых в США и Западной Европе» [3, 4], опыт региональных программ вакцинопрофилактики в России.

Участниками Форума отмечено, что стратегическая задача сохранения здоровья нации, снижения уровня смертности, увеличения продолжительности активной жизни людей — приоритетные направления государственной политики в области медицин-

ской науки в России. Одним из путей решения этой задачи является массовая иммунопрофилактика детей и взрослых, открывающая широкие возможности защиты от инфекционных заболеваний при рациональном использовании ресурсов.

Болезни органов дыхания занимают ведущее место в структуре общей заболеваемости взрослых и детей в РФ. В структуре болезней органов дыхания лидирует пневмония, зарегистрированы также высокие показатели смертности, связанные с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) и пневмонией. Кроме того, пневмония также является одной из чрезвычайно актуальных проблем для военной медицины, т. к. скученность и формирование новых организованных коллективов являются факторами риска развития внебольничной пневмонии [1].

Пневмококковая инфекция — одна из доминирующих причин острых заболеваний органов дыхания и обострения хронических (пневмония, ХОБЛ, бронхиальная астма, хронический бронхит и т. д.).

В Российской Федерации внебольничная пневмококковая пневмония у детей 6 мес. — 5 лет составляет до 90 % этиологически расшифрованных случаев, у детей старше 5 лет — до 40 % случаев. По данным выборочных исследований, проведенных в Приволжском (Самара, Пермь), Северо-Западном (Новгородская область) и Дальневосточном (Якутск) федеральных округах, пневмококковая этиология внебольничной пневмонии была подтверждена у 10,6–35,4 % госпитализированных взрослых разных возрастных групп [1, 5].

В 2014 г. вакцинация против ПИ включена в Национальный календарь профилактических прививок РФ для детей 1-го года жизни (с ревакцинацией на 2-м году) и в Календарь прививок по эпидемическим показаниям (дети в возрасте 2–5 лет, взрослые из групп риска, в т. ч. лица, подлежащие призыву на военную службу). Подчеркивается, что для детей 1–2-го лет жизни вакцина поставляется за счет средств федерального бюджета, а вакцинация против пневмококковой инфекции в рамках Календаря по эпидемическим показаниям обеспечивается за счет средств регионов и внебюджетных источников.

Роль вакцинопрофилактики ПИ в снижении смертности взрослого населения была подчеркнута Министром здравоохранения РФ В.И.Скворцовой на селекторном совещании с регионами 06.04.15. Отмечено, что здравоохранение может и должно достаточно оперативно повлиять на процесс организации иммунизации уязвимых групп населения. Росздравнадзору дано поручение осуществлять контроль за организацией медицинской помощи по данному приоритетному направлению. Анализ данных влияния ПИ на состояние здоровья населения послужил причиной включения показателя прививочности населения против ПИ, наряду с вакцинацией против гриппа, в показатели оценки качества работы Федерального фонда обязательного медицинского страхования.

В настоящее время на территории РФ зарегистрированы 3 вакцины для профилактики ПИ:

- 13-валентная пневмококковая конъюгированная вакцина (13-ПКВ) для детей в возрасте 2 мес.;
- 10-ПКВ — для детей в возрасте 2 мес. — 5 лет;
- 23-валентная пневмококковая полисахаридная вакцина (23-ППВ) для лиц старше 2 лет.

Экспертным сообществом отмечено, что комплексные подходы к вакцинации против ПИ детей достаточно полно отражены в методических рекомендациях Роспотребнадзора [6], Союза педиатров России [2] и в информационных письмах профильных институтов. В рамках Национального календаря профилактических прививок дети до 2 лет прививаются 13-ПКВ, детям старше 2 лет из групп риска рекомендована последовательная вакцинация 13-ПКВ и 23-ППВ с целью расширения охвата серотипов. На сегодня представляется актуальным систематизировать подходы к вакцинопрофилактике ПИ у взрослых из групп риска и пожилых.

Для оптимизации схем вакцинации против ПИ взрослых ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России и ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И.Мечникова» РАН (2015) выпущены совместные клинические рекомендации «Вакцинопрофилактика болезней органов дыхания в рамках первичной медико-санитарной помощи населению» [1] в которых в т. ч. представлены российские данные по клинической эффективности пневмококковой вакцинации взрослых и пожилых, тактики вакцинации против ПИ с применением 13-ПКВ и 23-ППВ. Рекомендована однократная вакцинация 23-ППВ всех лиц призывного возраста, а также взрослых с 18 лет с наличием хронических заболеваний, а также последовательное применение 13-ПКВ и 23-ППВ у взрослых с иммунокомпрометированным статусом и пожилых лиц с 65 лет.

Последовательная вакцинация 13-ПКВ и 23-ППВ иммунокомпрометированных пациентов является стандартной международной практикой [4], однако применение 13-ПКВ для вакцинации пожилых лиц находится в рамках продолжающейся дискуссии международных экспертов [7, 8].

С учетом того, что у пожилых наблюдается существенное снижение циркуляции серотипов пневмококков, входящих в 13-ПКВ, которое происходит за счет массовой вакцинации детей первых лет жизни (популяционный эффект), в большинстве стран Западной Европы (в т. ч. Германия [9], Франция [10], Великобритания [11]) в рамках календарей вакцинации пожилых людей (неиммунокомпрометированных) используется только 23-ППВ. В США Рекомендации по последовательной вакцинации пожилых людей 13-ПКВ и 23-ППВ (2014) планируются к пересмотру в 2018 г. [3] в связи с изменяющейся эпидемиологией ПИ у пожилых. Как отметил профессор Дэвид Федсон, около 40 % инвазивных ПИ у пожилых вызвано серотипами, входящими только в 23-ППВ, т. к. вакцина содержит 12 серотипов, общих с 13-ПКВ, и 11 дополнительных, а популяционный эффект вакцинации детей 13-ПКВ приводит к выраженному снижению заболеваемости ПИ у пожилых, вызванной данными серотипами, в связи с чем стратегия вакцинации 13-ПКВ пожилых, по видимому, не будет клинически и экономически эффективной.

Таким образом, вакцинация 23-ППВ взрослых из групп риска и пожилых остается стандартной международной практикой. В России и за рубежом накоплено достаточно данных о клинической эффективности вакцинации 23-ППВ детей, взрослых из групп риска и пожилых.

Российскими исследователями показана хорошая переносимость и терапевтический эффект в отношении снижения заболеваемости инфекциями дыхательных путей при использовании 23-ППВ в комплексе лечебно-профилактических мероприятий у часто болеющих детей, детей с бронхиальной астмой, латентной туберкулезной инфекцией, гломерулонефритом и хронической почечной недостаточностью, сахарным диабетом, ревматическими

заболеваниями, а также инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) [12].

В РФ имеется и собственный позитивный опыт применения 23-ППВ у взрослых. Главным терапевтом военно-медицинского управления Главного командования внутренних войск МВД России отмечен положительный опыт вакцинации 23-ППВ в организованных коллективах военнослужащих и подчеркнута необходимость проведения полного комплекса иммунизации лиц призывного возраста до их поступления в воинские коллективы.

В Кохрановском метаанализе (2013) подтверждена эффективность 23-ППВ в отношении инвазивных ПИ у взрослых, в т. ч. молодого возраста, которая составила 74 % [13]. По данным зарубежных источников также указано на способность 23-ППВ предотвращать не только инвазивную, но и неинвазивную пневмококковую пневмонию. По опыту вакцинации 23-ППВ взрослых и пожилых людей с ХОБЛ продемонстрировано снижение числа и длительности обострений, а также положительная динамика параметров качества жизни [14–16].

Обсуждались также результаты внедрения региональных программ иммунизации 23-ППВ детей и взрослых из различных групп риска в Москве, Санкт-Петербурге, Тюмени, Челябинске и других регионах.

По результатам обсуждения Форумом экспертов принята следующая резолюция:

1. Специфическая вакцинопрофилактика является наиболее доступным и экономически обоснованным способом влияния на заболеваемость ПИ, прежде всего в группах риска.
2. Пневмококковая вакцинация взрослых из групп риска и пожилых лиц в рамках региональных программ позволит улучшить показатели первичной заболеваемости, инвалидизации и смертности, связанные с болезнями органов дыхания; при этом ожидается снижение финансовых затрат системы здравоохранения на лечение пневмоний и тяжелых ПИ, повышение качества жизни пациентов с хроническими заболеваниями, улучшение санитарно-эпидемиологической ситуации по пневмококковым пневмониям на территориях, в т. ч. в организованных коллективах.
3. Применение 23-ППВ у детей и взрослых из групп риска является стандартной международной и российской практикой, рекомендованной для использования в региональных программах здравоохранения.
4. С целью расширения спектра защиты целесообразно рекомендовать введение 23-ППВ детям из групп риска в возрасте от 2 до 18 лет, в т. ч. ранее привитым любой пневмококковой конъюгированной вакциной. При наличии иммунокомпрометирующих состояний таким детям рекомендуется ревакцинация 23-ППВ.
5. При организации программ иммунизации взрослых против ПИ необходимо руководствоваться Национальным календарем прививок, инструк-

циями по применению 13-ПКВ и 23-ППВ и Клиническими рекомендациями «Вакцинопрофилактика болезней органов дыхания в рамках первичной медико-санитарной помощи населению» (Москва, 2015) в отношении схем, интервалов, последовательности введения 13-ПКВ и 23-ППВ:

- лицам 18–64 лет из групп риска при отсутствии иммунокомпрометирующего статуса (в т. ч. лицам за 1–2 мес. до призыва на военную службу) рекомендуется ведение 1 дозы 23-ППВ без ревакцинации;
 - лицам с 18 лет из групп риска при наличии иммунокомпрометирующих состояний рекомендуется последовательная вакцинация 13-ПКВ и 23-ППВ и последующей ревакцинацией 23-ППВ;
 - как здоровым, так и лицам из групп риска старше 65 лет рекомендуется однократная вакцинация 13-ПКВ и однократная вакцинация 23-ППВ. При наличии иммунокомпрометирующих состояний таким лицам рекомендуется также ревакцинация 23-ППВ.
6. Вакцинация против ПИ детей и взрослых может проводиться в течение всего года, а также одновременно с сезонной вакцинацией против гриппа с учетом инструкции по применению вакцин.
 7. Национальный календарь прививок (раздел «Прививки по эпидемическим показаниям — пневмококковая инфекция») необходимо дополнить разъяснениями о патологических состояниях, позволяющих относить детей и взрослых к группам риска по реализации ПИ (перечень заболеваний).
 8. Вакцинация против ПИ детей и взрослых из групп риска рекомендуется осуществлять в рамках региональных программ вакцинопрофилактики с целью снижения заболеваемости.
 9. Клинические рекомендации и стандарты оказания медицинской помощи в области терапии, кардиологии, неврологии, онкологии, онкогематологии, нефрологии, пульмонологии, аллергологии, иммунологии, эндокринологии, трансплантологии, инфекционных заболеваний (ВИЧ-инфекция) следует дополнить сведениями о вакцинации против ПИ пациентов групп риска.
 10. В связи с внедрением массовой вакцинации детей конъюгированной пневмококковой вакциной следует осуществлять мониторинг распространенности серотипов пневмококка и динамики серотипового пейзажа с целью оценки популяционного эффекта, эффекта «сдвига серотипов» и необходимости оптимизации рекомендаций по пневмококковой вакцинации взрослых и пожилых.
 11. Необходимо развитие просветительской работы о вакцинации против гриппа и ПИ с пациентами и родителями пациентов, имеющих риск развития бронхообструктивных заболеваний и пневмоний, а также других сопутствующих хронических заболеваний, при которых повышается вероятность тяжелого течения ПИ.

Председатели форума экспертов

- Чучалин А.Г. — д. м. н., академик РАН, профессор, директор ФГБУ «НИИ пульмонологии ФМБА» России, главный терапевт России
- Н.И.Брико — д. м. н., академик РАН, профессор, зав. кафедрой эпидемиологии и доказательной медицины ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Минздрава России
- Федсон Д. — доктор медицины, профессор, международный консультант-эксперт по вопросам вакцинации против гриппа и пневмококковой инфекции, член Целевой группы по иммунизации взрослого населения Американского колледжа врачей
- Костинов М.П. — д. м. н., профессор, зав. лабораторией вакцинопрофилактики иммунотерапии ФГБУ «НИИ вакцин и сывороток им. И.И.Мечникова» РАН
- Харит С.М. — д. м. н., профессор, руководитель Центра вакцинопрофилактики инфекционных заболеваний на базе ФГБУ «НИИ детских инфекций» ФМБА России, главный специалист по вакцинопрофилактике Комитета по здравоохранению Администрации Санкт-Петербурга
- Малахов А.Б. — д. м. н., профессор кафедры детских болезней ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Минздрава России

Chairmen of Expert Forum

- Chuchalin A.G., MD, Academician of Russian Science Academy, Professor, Director of Federal Institution "Pulmonology Research Institute", Federal Medical and Biological Agency of Russia; Chief Therapist and Pulmonologist of Healthcare Ministry of Russia
- Briko N.I., MD, Academician of Russian Science Academy, Professor, Head of Department of Epidemiology and Evidence-Based Medicine, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia
- Fedson D., MD, Professor, International Consultant and Expert on Vaccination against Influenza and Pneumococcal Disease, Member of ACCP Target Group on Immunization of Adults
- Kostinov M.P., MD, Professor, Head of Laboratory of Preventive Vaccination and Immune Therapy of Allergic Diseases, Federal institution «I.I.Mechnikov Scientific and Research Vaccine and Serum Institute», Russian Science Academy
- Kharit S.M., MD, Professor, Head of Center of Preventive Vaccination against Infectious Disease on the base of Federal Research Institute of Pediatric Infectious Diseases, Federal Medical and Biological Agency of Russia; Chief Specialist on Preventive Vaccination at Committee on Healthcare, Saint-Petersburg City Authorities
- Malakhov A.B., MD, Professor at Department of Pediatric Diseases, M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia

Литература

1. Чучалин А.Г., Биличенко Т.Н., Костинов М.П. и др. Вакцинопрофилактика болезней органов дыхания в рамках первичной медико-санитарной помощи населению. Клинические рекомендации. *Пульмонология*: прил.; 2015; 25 (2).
2. Министерство здравоохранения Российской Федерации, Союз педиатров России, Национальная ассоциация специалистов по контролю инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (НАСКИ) Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции. Федеральные клинические рекомендации. Москва; 2015.
3. Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine among adults aged ≥ 65 years: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Morb. Mortal. Wkly Rep.* 2014; 63 (37): 822–825.
4. Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine for adults with immunocompromising conditions: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Morb. Mortal. Wkly Rep.* 2012; 61 (40): 816–819.
5. Николенко В.В., Фельдблюм И.В., Воробьева Н.Н. и др. Опыт использования иммунохроматографического теста для диагностики пневмококковой пневмонии. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.* 2015; 3: 18–24.
6. Методические рекомендации «Иммунизация полисахаридной поливалентной вакциной для профилактики пневмококковой инфекции», утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 08.02.08. № 01/816-8-34.
7. Bonten M.J., Huijts S.M., Bolkenbaas M. et al. Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. *N. Engl. J. Med.* 2015; 372 (12): 1114–1125.
8. Weinberger D.M., Bruhn C.A., Shapiro E.D. Vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. *N. Engl. J. Med.* 2015; 373 (1): 91–93.
9. Empfehlung zur Indikationsimpfung gegen Pneumokokken. www.rki.de/EN/Content/Prevention/Vaccination/recommendations/34_2014_engl_19215.pdf?_blob=publicationFile
10. Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2015. www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Calendrier_vaccinal_2015.pdf
11. Green Book. Immunisation against infectious disease. Pneumococcal: the green book, chapter 25. www.gov.uk/government/publications/pneumococcal-the-green-book-chapter-25
12. Малахов А.Б., Харит С.М., Крамарь Л.В. и др. Эффективность региональных программ вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции в детском возрасте. *Здравоохранение.* 2014; 1: 113–126.
13. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013; 1: CD000422.
14. Протокол ведения больных «Хроническая обструктивная болезнь легких» (утв. Минздравсоцразвития России 04.07.05). М., 2005.

15. Родионова О.В., Игнатова Г.Л., Блинова Е.В. и др. Опыт применения вакцины Пневмо 23 у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с пневмоконйозами. *Медицина труда и промышленная экология*. 2014; 10: 20–24.
16. Белевский А.С., Мешчерякова Н.Н. Эффективность вакцинации полисахаридной пневмококковой вакциной Пневмо-23 пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в городских поликлиниках г. Москвы. *Практическая пульмонология*. 2014; 3: 32–36.

Поступила 19.11.15
УДК [615.371:579.862.2].035

References

1. Chuchalin A.G., Bilichenko T.N., Kostinov M.P. et al. Preventive vaccination against respiratory diseases in primary care. Clinical guidelines. *Pul'monologiya*: pril.; 2015; 25 (2).
2. Preventive Vaccination Against Pneumococcal Infection. Federal guidelines of Healthcare Ministry of Russia, The Union of Pediatricians of Russia, National Association of Specialists of Healthcare-related Infection Control. Moscow; 2015 (in Russian).
3. Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine among adults aged ≥ 65 years: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Morb. Mortal. Wkly Rep*. 2014; 63 (37): 822–825.
4. Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine for adults with immunocompromising conditions: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Morb. Mortal. Wkly Rep*. 2012; 61 (40): 816–819.
5. Nikolenko V.V., Fel'dblyum I.V., Vorob'eva N.N. et al. An experience of diagnosing pneumococcal disease using immunochromatographic test. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 2015; 3: 18–24 (in Russian).
6. Methodological guidelines 'Immunization with polysaccharide polyvalent vaccine for preventing pneumococcal infection'. Approved by Chief Medical Officer of Health of Russian Federation, Feb. 02, 2008, N 01/816-8-34 (in Russian).
7. Bonten M.J., Huijts S.M., Bolkenbaas M. et al. Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. *N. Engl. J. Med.* 2015; 372 (12): 1114–1125.
8. Weinberger D.M., Bruhn C.A., Shapiro E.D. Vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. *N. Engl. J. Med.* 2015; 373 (1): 91–93.
9. Empfehlung zur Indikationsimpfung gegen Pneumokokken. www.rki.de/EN/Content/Prevention/Vaccination/recommendations/34_2014_engl_19215.pdf?_blob=publicationFile
10. Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2015. www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Calendrier_vaccinal_2015.pdf
11. Green Book. Immunisation against infectious disease. Pneumococcal: the green book, chapter 25. www.gov.uk/government/publications/pneumococcal-the-green-book-chapter-25
12. Malakhov A.B., Kharit S.M., Kramar' L.V. et al. Effectiveness of regional programmes of preventive vaccination against pneumococcal infection in children. *Zdravookhranenie*. 2014; 1: 113–126 (in Russian).
13. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013; 1: CD000422.
14. Chronic obstructive pulmonary disease. A protocol of management (approved by Healthcare Ministry of Russia, July 04, 2005). Moscow; 2005 (in Russian).
15. Rodionova O.V., Ignatova G.L., Blinova E.V. et al. An experience of vaccination with Pnevmo-23 vaccine in patients with chronic obstructive pulmonary disease and pneumoconiosis. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2014; 10: 20–24 (in Russian).
16. Belevskiy A.S., Meshcheryakova N.N. Efficacy of vaccination with polysaccharide pneumococcal vaccine Pnevmo-23 in patients with chronic obstructive pulmonary disease in Moscow city outpatient clinics. *Prakticheskaya pul'monologiya*. 2014; 3: 32–36 (in Russian).

Received November 19, 2015
UDC [615.371:579.862.2].035

СПИРИВА® РЕСПИМАТ®

БОЛЬШЕ, ЧЕМ ЛЕКАРСТВО

Опыт, которому Вы доверяете

- Снижение риска обострений ХОБЛ на 31% *
- Более 2 лет без обострений ХОБЛ **
- Снижение общей смертности на 13% ***



СПИРИВА® РЕСПИМАТ® улучшает прогноз у больных ХОБЛ
с высоким риском, снижая частоту обострений и смертность

SPIRIVA®
RESPIMAT®
(tiotropium)

* В исследовании [1] (длительность 1 год, 3991 пациент) отношение рисков обострений ХОБЛ в группах тиотропия (Спирива Респимат) и плацебо составило 0,69 (95% ДИ 0,63–0,77, $p < 0,0001$).

** В исследовании TIOSPIR (длительность 2,3 года, 17 135 пациентов) медиана времени до первого обострения ХОБЛ составила 756 и 719 дней в группах Спиривы Респимат 5 мкг/сут и Спиривы Хандихалер [2].

*** В исследовании UPLIFT (длительность 4 года, 5993 пациента) отношение рисков смертности от всех причин в группах тиотропия (Спирива Хандихалер) и плацебо за определенный протоколом период исследования (1440 дней) составило 0,87 (95% ДИ 0,76–0,99) [3]. В исследовании TIOSPIR смертность от всех причин в группах Спиривы Респимат 5 мкг/сут и Спиривы Хандихалер достоверно не различалась – отношение рисков 0,96 (95% ДИ 0,84–1,09) [2].

Список литературы

1. Bateman E.D., Tashkin D., Siafakas N. et al. A one-year trial of tiotropium Respimat plus usual therapy in COPD patients // *Respir Med.* 2010; 104 (10): 1460-72.
 2. Wise R.A., Anzueto A., Cotton D. et al. Tiotropium Respimat inhaler and the risk of death in COPD. // *N Engl J Med.* 2013; 369 (16): 1491-501.
 3. Tashkin D.P., Celli B., Senn S. et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease // *N Engl J Med.* 2008. 359 (15): 1543-54.
- ДИ – доверительный интервал; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

Краткая инструкция по применению лекарственного препарата **Спирива® Респимат®**. Перед назначением ознакомьтесь с полной инструкцией по применению. **Регистрационный номер:** ЛП-000890. **Торговое название:** Спирива Респимат. **Международное название:** тиотропия бромид. **Лекарственная форма:** раствор для ингаляций. **Состав:** одна ингаляционная доза содержит тиотропий - 2,5 мкг (тиотропия бромид моногидрат – 3,1235 мкг). **Фармакотерапевтическая группа:** М-холиноблокатор. **Показания:** - для поддерживающего лечения пациентов с ХОБЛ, хроническим бронхитом, эмфиземой легких; поддерживающей терапии при сохраняющейся одышке; улучшения качества жизни, нарушенного вследствие ХОБЛ, и снижения частоты обострений; - в качестве дополнительной поддерживающей терапии у пациентов с бронхиальной астмой, с сохраняющимися симптомами заболевания на фоне приема, по крайней мере, ингаляционных глюкокортикостероидов; для уменьшения симптомов бронхиальной астмы, улучшения качества жизни и снижения частоты обострений. **Противопоказания:** препарат противопоказан больным, у которых ранее отмечалась гиперчувствительность к атропину или его производным, например, ипратропию бромиду, окситропию бромиду или к любому компоненту этих препаратов. Препарат не рекомендуется к применению у детей до 18 лет (ввиду отсутствия данных по эффективности и безопасности). Препарат не должен применяться у беременных или кормящих грудью женщин, если только потенциальная польза для матери не превышает потенциальный риск для плода и ребенка. **С осторожностью:** закрытоугольная глаукома, гиперплазия предстательной железы, обструкция шейки мочевого пузыря. **Способ применения и дозы:** рекомендуемая терапевтическая доза составляет две ингаляционные дозы (по 2,5 мкг) спрея из ингалятора Респимат один раз в день, в одно и то же время дня. **Побочное действие:** часто (1–10%): незначительная преходящая сухость слизистой оболочки глотки. Нечасто (0,1–1%): головокружение; мерцательная аритмия; тахикардия (включая суправентрикулярную тахикардию), ощущение сердцебиения; кашель, носовое кровотечение, фарингит, дисфония; запор, кандидоз полости рта, дисфагия; сыпь, зуд; дизурия, задержка мочи (чаще у мужчин с наличием predisposing факторов). С полным списком побочных действий можно ознакомиться в полной инструкции по применению. **Срок годности:** 3 года.

ООО «Берингер Ингельхайм»
125171, Москва, Ленинградское шоссе, 16А, стр. 3
Тел.: +7 (495) 544 50 44, факс: +7 (495) 544 56 20
www.boehringer-ingenlheim.ru

 **Boehringer
Ingelheim**

A&D

Эй энд Ди, Япония

ИНГАЛЯТОРЫ ДЛЯ ВСЕЙ СЕМЬИ

Для профилактики и
лечения заболеваний
дыхательных путей

ОРВИ?

Бронхит?

Пневмония?



Ингаляция —
это быстрый,
эффективный
и точный способ
доставки лекарств
в органы дыхания!



2 года
гарантия

на основной блок
в корпусе

A&D UN-233

Современный портативный ультразвуковой
ингалятор с MESH (МЕШ) технологией



5 лет
гарантия

на основной блок
в корпусе

A&D CN-231

Компрессорный ингалятор
для всей семьи

Приборы произведены в соответствии с Европейским стандартом **EN13544-1**

Быстро. Легко. Качественно.

Бесплатный телефон горячей линии Эй энд Ди РУС 8 800 200-03-80 | www.and-rus.ru

На всю продукцию, подлежащую обязательному подтверждению соответствия на территории РФ, в установленном порядке приняты декларации о соответствии.

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ ИЛИ ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ.



РЕЛВАР ЭЛЛИПТА®

вилантерол/флутиказона фуруат

РАБОТАЕТ КРУГЛОСУТОЧНО

- Новое поколение комбинированных препаратов ИГКС/ДДБА
- Эффективно действует 24 часа
- Применяется 1 раз в сутки

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА РЕЛВАР ЭЛЛИПТА® №ПН 002451 от 06.05.2014 г. **СОСТАВ ПРЕПАРАТА.** Действующие вещества: вилантерол трифенатат + флутиказона фуруат. Вспомогательные вещества: магния стеарат, лактозы моногидрат **ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА.** Порошок для ингаляций дозированных. Каждая дозированная доза содержит 22 мкг + 92 мкг/доза, 22 мкг + 184 мкг/доза действующих веществ соответственно. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ.** Препарат Релвар Эллипта® применяется в качестве поддерживающей терапии бронхиальной астмы и в качестве поддерживающей терапии обструкции дыхательных путей у пациентов с хронической обструктивной болезнью лёгких (ХОБЛ), включая хронический бронхит и/или эмфизему лёгких. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** Препарат Релвар Эллипта® противопоказан: пациентам, имеющим в анамнезе тяжёлые аллергические реакции на молочный белок или повышенную чувствительность к действующим веществам или любому другому компоненту, входящему в состав препарата; детям до 12 лет для лечения бронхиальной астмы. Препарат Релвар Эллипта® в дозе 22 мкг + 184 мкг/доза не показан для лечения ХОБЛ. **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ.** Пациентам, страдающим тяжёлыми формами сердечно-сосудистых заболеваний, туберкулезом лёгких, а также пациентам с хроническими или невылеченными инфекциями препарат Релвар Эллипта® следует назначать с осторожностью. **ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И ЛАКТАЦИИ.** Применение препарата Релвар Эллипта® у беременных женщин допустимо только в том случае, если потенциальная польза для матери превышает возможный риск для плода. Риск прерывания беременности вместе с молоком в организм новорожденного или ребенка не может быть исключен. Принимая во внимание соотношение пользы терапии для матери и грудного вскармливания для ребенка, необходимо принять решение либо об отмене препарата, либо о прекращении грудного вскармливания. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.** Препарат Релвар Эллипта® предназначен только для ингаляционного применения. Препарат следует применять ежедневно в одно и то же время один раз в сутки. Для лечения бронхиальной астмы рекомендуемая доза препарата для взрослых и подростков 12 лет и старше составляет одна ингаляция 22 мкг вилантерола и 92 мкг флутиказона фуруата один раз в сутки или одна ингаляция 22 мкг вилантерола и 184 мкг флутиказона фуруата один раз в сутки. Безопасность и эффективность применения препарата Релвар Эллипта® для лечения бронхиальной астмы у детей младше 12 лет не установлена. Для лечения взрослых пациентов с ХОБЛ рекомендуемая доза препарата Релвар Эллипта® одна ингаляция 22 мкг вилантерола и 92 мкг флутиказона фуруата один раз в сутки. Дозировка 22 мкг вилантерола и 184 мкг флутиказона фуруата не показана для лечения пациентов с ХОБЛ. Препарат по показанию ХОБЛ у детей не применяется. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** Очень часто: головная боль, назофарингит. Часто: пневмония, инфекции верхних дыхательных путей, бронхит, грипп, кандидоз полости рта и глотки, орофарингеальная боль, синусит, фарингит, ринит, кашель, дисфония, боль в животе, артралгия, боль в спине, переломы, лихорадка. Нечасто: экстрасистолия. Исключая такие нежелательные явления, как пневмония и переломы, профили безопасности препарата у пациентов с ХОБЛ и бронхиальной астмой были схожи. По данным клинических исследований пневмония и переломы более часто наблюдались у пациентов, страдающих ХОБЛ. **ПЕРЕДОЗИРОВКА.** Передозировка препаратом Релвар Эллипта® может вызывать развитие симптомов и признаков, обусловленных действием отдельных компонентов препарата и характерных для передозировки бета2-агонистами и ингаляционными глюкокортикостероидами. Специфическое лечение передозировки отсутствует. Назначается симптоматическая терапия и, при необходимости, обеспечивается соответствующее наблюдение за больным. **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ПРЕПАРАТАМИ.** Следует избегать одновременного приема неселективных и селективных бета-блокаторов, исключая случаи, когда их назначение строго необходимо. При одновременном назначении препарата с сильными ингибиторами изофермента цитохрома СУР3А4 (например, кетоконазол, ритонавир) следует соблюдать осторожность, поскольку возможно повышение системного воздействия вилантерола и флутиказона фуруата. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ.** Препарат не предназначен для купирования острых симптомов бронхиальной астмы или обострения ХОБЛ. Пациентам с бронхиальной астмой или ХОБЛ не следует прекращать лечение препаратом Релвар Эллипта® без наблюдения врача. После приема препарата может развиваться парадоксальный бронхоспазм, сопровождающийся быстрым нарастанием свистящих хрипов. В этом случае показаны неотложное назначение ингаляционного бронходилататора короткого действия и немедленная отмена препарата Релвар Эллипта®. На фоне лечения препаратом могут развиваться нежелательные явления, связанные с течением бронхиальной астмы или обострением заболевания. У пациентов с ХОБЛ, получающих препарат Релвар Эллипта®, наблюдалось повышение частоты развития пневмонии. У пациентов с бронхиальной астмой случаи развития пневмонии наблюдались нечасто. В ходе проведения клинических исследований у пациентов, страдающих ХОБЛ, была выявлена низкая частота возникновения переломов костей во всех лечебных группах, но при этом во всех группах, получавших комбинацию вилантерола и флутиказона фуруата, она была несколько выше (2 %), чем в группе, получавших монотерапию вилантеролом 22 мкг (< 1 %). **ФОРМА ВЫПУСКА.** Порошок для ингаляций дозированных, 22 мкг + 92 мкг/доза, 22 мкг + 184 мкг/доза. По 30 доз в пластиковый ингалятор. **УСЛОВИЯ ВЫПИСКИ.** По рецепту.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Релвар Эллипта
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ: ИГКС - ингаляционный глюкокортикостероид, ДДБА - длительно действующий бета 2-агонист

Перед назначением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полной версией инструкции по медицинскому применению препарата Релвар Эллипта®

Для получения дополнительной информации и для сообщения о нежелательном явлении на препарат ГСК обращайтесь в ЗАО «ГласкоСмитКляйн Трейдинг» по адресу: 121614, Москва, ул. Крылатская, д. 17, стр. 3, либо по тел.: (495) 777-89-00, факсу: (495) 777-89-01, электронной почте: ru.safety@gsk.com.

RU/OTN/0039/14 22.10.2015

На правах рекламы

