



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 читатели!

От имени редакционной коллегии журнала «Пульмонология» позвольте поздравить вас с юбилеем – 25 лет со дня выхода первого номера журнала!

Осенью 1990 г. на I Всесоюзном конгрессе по болезням органов дыхания в Киеве было принято решение об учреждении печатного органа общества пульмонологов – научно-практического журнала «Пульмонология». За 25 лет журнал зарекомендовал себя в качестве одного из лучших изданий в России, приоритетом которого является соблюдение баланса между научной составляющей и практической направленностью публикаций.

Номер открывает передовая статья главного редактора журнала *А.Г.Чучалина* «Инновационные лекарственные средства XXI века», в которой обсуждаются перспективы развития лекарственной терапии в XXI веке. Рассматривается проблема фармакотерапии атеросклероза, сердечно-сосудистых заболеваний, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), онкологических заболеваний, играющих все более важную роль в структуре заболеваемости и смертности. Обсуждаются современные подходы к разработке лекарств с использованием геномных исследований, достижений протеомики и липидомики, отмечена выдающаяся роль отечественных ученых в формировании основных научных направлений современной фармакологии.

В обзоре *С.К.Соодаевой и соавт.* «Механизмы развития оксидативного стресса под воздействием аэрополлютантов окружающей среды: потенциал средств антиоксидантной защиты» обсуждается влияние на дыхательную систему повреждающих эффектов агрессивных факторов внешней среды, с которым связан значительный рост респираторных заболеваний, развития опухоли легких и повышение смертности. Приводятся результаты экспериментальных исследований влияния аэрополлютантов на поверхность дыхательных путей (структурная перестройка, субэпителиальный фиброз и т. п.), механизмы активации апоптоза, повреждения митохондрий, онкогенеза. Очень важным в статье является ответ на вопрос – что делать? Продемонстрировано убедительное протективное воздействие муколитического препарата N-ацетилцистеина, обладающего антиоксидантной, антитоксической и иммуномодулирующей активностью.

Легочная гипертензия является тяжелым осложнением ХОБЛ, в связи с этим большое значение имеет выявление новых биомаркеров ее прогрессирования. В оригинальном исследовании *В.В.Гайнитдиновой и соавт.* «Диагностическая и прогностическая ценность N-концевого предшественника натрийуретического пептида С-типа у больных ХОБЛ с легочной гипертензией» показано, что предшественник одного из вазоактивных пептидов эндотелия – NT-proCNP – является биомаркером тяжести легочной гипертензии при ХОБЛ и позволяет прогнозировать течение данного осложнения и госпитальную летальность при обострениях.

Респираторные нарушения – неблагоприятный прогностический фактор у больных с кардиоваскулярной патологией. В работе *Е.Д.Баздырева и соавт.* «Комплексная оценка респираторного статуса пациентов с ишемической болезнью сердца перед проведением планового коронарного шунтирования» респираторные нарушения оценивались по 8 параметрам, на основании которых вычислялся интегральный показатель дыхательной функции. Установлены параметры, оказывающие наибольшее влияние на развитие дыхательных расстройств, а также факторы риска респираторных нарушений в группе больных ИБС перед проведением коронарного шунтирования.

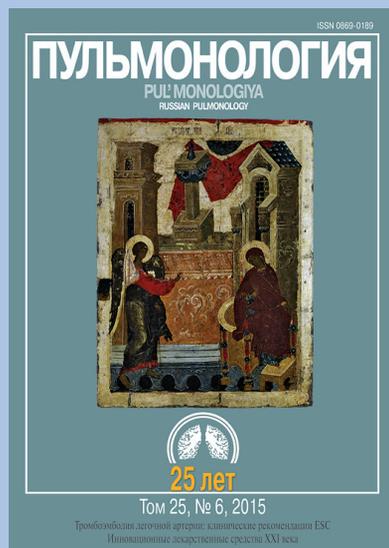
Гранулематоз с полиангиитом, ранее известный как гранулематоз Вегенера, представляет собой полиморфное заболевание, проявления которого в некоторых случаях ограничиваются легочной симптоматикой, не всегда укладывающейся в классические описания. В статье *А.Ю.Третьякова и соавт.* приводится описание необычного клинического случая «Гранулематоз с полиангиитом: астмаподобное и псевдопневмоническое начало болезни».

В данном номере публикуются клинические рекомендации Европейского респираторного общества «Тромбоэмболия легочной артерии», а также ряд других интересных оригинальных статей и заметок из практики.

Зам. главного редактора

Н.А.Дидковский

25 лет



Благовещение из праздничного чина. Середина XVI века.

Псковский государственный объединенный историко-архитектурный и художественный 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., Гуцин И.С., Дворецкий Л.И.,
Зайцева О.В., Илькович М.М., Козлов Р.С.,
Косовос 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

Чучалин А.Г.
Инновационные лекарственные средства XXI века 645

Клинические рекомендации

Тромбоземболия легочной артерии: клинические рекомендации Европейского общества кардиологов (2014). Окончание 649

Оригинальные исследования

Савченко А.А., Гринштейн Ю.И., Дресвянкина Л.Б., Аристов А.И.
Особенности взаимосвязей хемилюминесцентной и ферментативной активности нейтрофилов крови у больных с разной степенью тяжести внебольничной пневмонии 685

Гайнитдинова В.В., Авдеев С.Н., Шарафутдинова Л.А., Губайдуллина Р.Я.
Диагностическая и прогностическая ценность N-концевого предшественника натрийуретического пептида С-типа у больных хронической обструктивной болезнью легких легочной гипертензией 693

Петросян М.А., Товмасын Н.Т., Нариманян М.З.
Структурно-функциональные показатели сердца у больных с синдромом обструктивного апноэ сна 698

Баздырев Е.Д., Поликутина О.М., Каличенко Н.А., Слепынина Ю.С., Хрячкова О.Н., Каган Е.С., Барбараш О.Л.
Комплексная оценка респираторного статуса пациентов с ишемической болезнью сердца перед проведением планового коронарного шунтирования 704

Куликов А.Ю., Макарова Е.И.
Фармакоэкономический анализ применения лекарственного средства Бретарис Джезуэйр в лечении хронической обструктивной болезни легких 713

Наумцева М.С., Белов Б.С., Александрова Е.Н., Тарасова Г.М., Новиков А.А., Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л., Черкасова М.В., Муравьев Ю.В.
Оценка клинической эффективности, иммуногенности и безопасности 23-валентной пневмококковой вакцины у больных ревматоидным артритом 720

Обзоры

Авдеев С.Н., Трушенко Н.В.
Новые перспективы в лечении хронической обструктивной болезни легких: в фокусе — аклидиния бромид 725

Соодаева С.К., Никитина Л.Ю., Климанов И.А.
Механизмы развития оксидативного стресса под воздействием аэрополлютантов окружающей среды: потенциал средств антиоксидантной защиты 736

Заметки из практики

Садчиков Д.В., Богородский А.Ю., Зеулина Е.Е.
Случай успешной интенсивной терапии у больного с рецидивирующей тромбоэмболией мелких ветвей легочной артерии 743

Загидуллин Н.Ш., Зулкарнеев Р.Х., Сафина Ю.Ф., Азнабаева Ю.Г., Загидуллин Ш.З.
Влияние комбинированной терапии индакатеролом и гликопиррония бромидом на состояние респираторной и сердечно-сосудистой систем у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких 747

Третьяков А.Ю., Захарченко С.П., Шиленок В.Н.
Гранулематоз с полиангиитом: астмаподобное и псевдопневмоническое начало болезни 753

Мартынов В.Л., Хайрдинов А.Х., Казарина Н.В.
Случай успешного хирургического лечения рефлюкс-ассоциированной бронхиальной астмы 757

Юбилей

Анатолий Петрович Зильбер. К 85-летию со дня рождения 763

Новости ERS

..... 768

Contents

Editorial

- Chuchalin A.G.**
Innovative drugs at the 21st century645

Clinical guidelines

- Pulmonary embolism: clinical guidelines of European Society of Cardiology (2014). Completion649

Original studies

- Savchenko A.A., Grinshteyn Yu.I., Dresvyankina L.B., Aristov A.I.**
Relationship between chemiluminescent and enzymatic activity of blood neutrophils interactions in patients with community-acquired pneumonia685

- Gaynitdinova V.V., Sharafutdinova L.A., Avdeev S.N., Gubaydullina R.Yu.**
Diagnostic and prognostic values of N-terminal pro-C type natriuretic peptide in patients with COPD and pulmonary hypertension693

- Petrosyan M.A., Tovmasyan N.T., Narimanyan M.Z.**
Structural and functional heart parameters in patients with obstructive sleep apnea syndrome698

- Bazdyrev E.D., Polikutina O.M., Kalichenko N.A., Slepynina Yu.S., Khryachkova O.N., Kagan E.S., Barbarash O.L.**
A comprehensive evaluation of respiratory status in patients with coronary artery disease undergoing coronary artery bypass surgery704

- Kulikov A.Yu., Makarova E.I.**
Pharmacoeconomic analysis of treatment with Bretaris Genuair for chronic obstructive pulmonary disease713

- Naumtseva M.S., Belov B.S., Aleksandrova E.N., Tarasova G.M., Novikov A.A., Karateev D.E., Luchikhina E.L., Cherkasova M.V., Murav'ev Yu.V.**
Assessment of clinical and immunological efficacy and safety of 23-valent pneumococcal vaccine in patients with rheumatoid arthritis720

Review

- Avdeev S.N., Trushenko N.V.**
New perspectives in therapy of chronic obstructive pulmonary disease: revolving around acridinium bromide725

- Soodaeva S.K., Nikitina L.Yu., Klimanov I.A.**
Mechanisms of antioxidative stress caused by environmental air pollution: possibility of antioxidant defense736

Practical notes

- Sadchikov D.V., Bogorodskiy A.Yu., Zeulina E.E.**
A case of successful intensive care for a patient with recurrent non-massive pulmonary embolism743

- Zagidullin N.Sh., Zulkarneev R.Kh., Safina Yu.F., Aznabaeva Yu.G., Zagidullin Sh.Z.**
Respiratory and cardiovascular effects of combined therapy with indacaterol and glycopyrronium bromide in chronic obstructive pulmonary disease747

- Tret'yakov A.Yu., Zakharchenko S.P., Shilenok V.N.**
Granulomatosis with polyangiitis manifested with asthma-like syndrome followed by pneumonia-like syndrome753

- Martynov V.L., Khayrdinov A.Kh., Kazarina N.V.**
A case of successful surgical treatment of reflux-associated bronchial asthma757

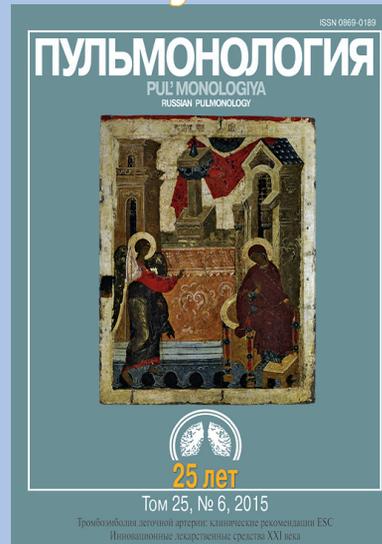
Anniversaries

- Anatoliy P. Zil'ber. To the 85th birthday763

ERS news

-768

25 years



The Feast of Annunciation.
The mid-16th century.
Pskov State Joint Historical,
Architectural and Art Museum
and Reserve

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.II'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

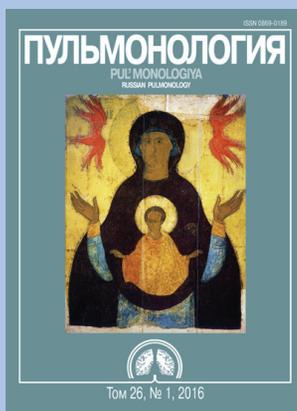
tel / fax: (495) 465-48-77
e-mail: pulmo@pulmonology.ru
<http://journal.pulmonology.ru>

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:

Оценка нутритивного статуса и его коррекция при хронической
обструктивной болезни легких
Клинические рекомендации ERS

Геномные технологии в пульмонологии: роль микроРНК в развитии
бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких
**Миронова Ж.А., Дьяченко Н.А., Улитина А.С., Трофимов В.И.,
Пчелина С.Н., Дубина М.В.**

Вакцинация против вирусного гриппа беременных – неизученные
вопросы
Пахомов Д.В., Костинов М.П., Хромова Е.А., Семёнова С.С.



Инновационные лекарственные средства XXI века

А.Г. Чучалин

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

Резюме

В последние годы ведется активная работа по разработке и внедрению новых лекарственных средств (ЛС) при принципиально новой организации научных исследований, основанных на изучении генома человека. При разработке нового поколения ЛС основное внимание уделяется прежде всего группе хронических неинфекционных заболеваний, среди которых преобладают сердечно-сосудистые, онкологические и бронхолегочные заболевания. Возросла роль фундаментальных исследований по поиску биологических «мишеней» и разработке молекул целевого назначения. Появляются новые регуляторы липидного обмена, антикоагулянты и фибринолитические препараты. Широко внедряется в практику терапия моноклональными антителами, которые рассматриваются как таргетные (целевые) ЛС в онкологии, кардиологии, дерматологии, ревматологии, алергологии, пульмонологии, офтальмологии. Одним из важных направлений современных научных исследований является создание орфанных ЛС. Требуются новые научные знания, основанные на фундаментальных исследованиях, которые могли бы лечь в основу создания нового поколения ЛС.

гуляторы липидного обмена, антикоагулянты и фибринолитические препараты. Широко внедряется в практику терапия моноклональными антителами, которые рассматриваются как таргетные (целевые) ЛС в онкологии, кардиологии, дерматологии, ревматологии, алергологии, пульмонологии, офтальмологии. Одним из важных направлений современных научных исследований является создание орфанных ЛС. Требуются новые научные знания, основанные на фундаментальных исследованиях, которые могли бы лечь в основу создания нового поколения ЛС.

Ключевые слова: инновационные лекарственные средства, хронические неинфекционные заболевания, моноклональные антитела, таргетная терапия, орфанные лекарственные средства.

DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-6-645-648

Innovative drugs at the 21st century

A.G. Chuchalin

Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia: 32, build. 4, 11th Parkovaya str., Moscow, 105077, Russia

Summary

Currently, new drugs have been developed with a conceptually new research design based on human genome findings. Mainly, new drugs are intended for treatment of chronic non-infectious diseases, primarily, cardiovascular diseases, malignancies and respiratory diseases. One of the fundamental research directions is searching for target molecules including lipid metabolism regulators, anticoagulants, fibrinolytics, and monoclonal antibodies. The former are considered as target therapy in cardiology, dermatology, oncology, rheumatology, allergology, pulmonology, ophthalmology, etc. Another important direction is development of orphan drugs. Further basic knowledge is needed for development of new drug generations.

Key words: innovative drugs, chronic non-infectious diseases, monoclonal antibodies, target therapy, orphan drugs.

Ожидаемая продолжительность жизни человека в ближайшие 20–30 лет превысит 100-летний рубеж. Данный научный прогноз основан на достижениях, которые окажут существенное влияние на качество жизни человека. Такого рода научные исследования связаны с разными областями знаний – информационными технологиями, новыми альтернативными методами энергетики, системами транспортных коммуникаций, технологиями по сохранению окружающей среды и многими другими. В настоящее время наблюдается беспрецедентная научная активность по разработке и внедрению нового поколения лекарственных средств (ЛС). Достаточно сказать, что в 2015 г. число клинических исследований I, II и III фаз превысило 190 000. Практически все научные центры мира в той или иной степени являются участниками этого процесса. Объем проводимых клинических исследований действительно поражает воображение, при том что каждый год число этих исследований продолжает возрастать. Следует сказать, что для того чтобы провести клиническое исследование, должна изначально появиться теория по разработке новой молекулы, которая, возможно, в будущем станет новым ЛС. Таким образом, XXI век потребовал принципиально новой организации на-

учных исследований. Как никогда возросла историческая роль фундаментальных исследований по поиску биологических «мишеней» и разработке молекул целевого назначения, способных эффективно и безопасно вмешиваться в патобиологический процесс. Стремительное развитие технологий в области конструирования новых ЛС основано на достижениях в первую очередь в исследовании генома человека и современных знаний в области протеома, липидома и микробиома, которые тесно связаны с результатами исследований по геному человека. Те или иные направления в значительной степени вытекают из современных исследований генома человека.

Современная медицинская наука исходит из принципа четырех «П»: профилактика, прогноз, перцепция и персонализация – понятий, которые предьявляются к созданию ЛС нового поколения.

Таким образом, научный прогноз в увеличении средней ожидаемой продолжительности жизни человека основан на многих направлениях современной науки, но, пожалуй, центральное место занимает создание новых ЛС, с помощью которых можно было эффективно и безопасно осуществить первичную, вторичную и третичную профилактику социально значимых заболеваний. Приоритетным

направлением в разработке нового поколения ЛС принадлежит группе хронических неинфекционных заболеваний (ХНЗ). Согласно стратегии Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), на долю ХНЗ приходится > 50 % всех смертельных исходов. Научный прогноз свидетельствует о том, что в ближайшие 20 лет доля ХНЗ в структуре смертности вырастет до 65–70 %, т. е. формируется своеобразная эпидемия ХНЗ. В рубрику ХНЗ входят сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), включая сосудистые заболевания головного мозга, рак, сахарный диабет 2-го типа (СД-2) и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ). Если экстраполировать стратегию ВОЗ на Российскую Федерацию, то демографические показатели сегодняшней российской действительности свидетельствуют о чрезвычайной актуальности концепции ХНЗ для нашей страны.

У истоков формирования концепции эпидемиологии неинфекционных заболеваний стоял академик РАН *Н.Н.Блохин*, который впервые в мире инициировал сессию Академии медицинских наук СССР по проблеме эпидемиологии ХНЗ, состоявшуюся под его председательством. На основании данных материалов в ВОЗ был сделан доклад, который в определенной степени позволил современному руководству ВОЗ сформировать стратегию по борьбе с ХНЗ. С именем *Н.Н.Блохина* связаны также новые подходы по разработке противоопухолевых ЛС.

В 2014 и в 2015 гг. в Российской Федерации отмечено > 1,9 млн летальных исходов, среди которых на группу ССЗ и инсульт приходится > 1 млн. А если еще добавить > 300 тыс. смертей, связанных с раковыми заболеваниями, то становится понятно, насколько остро стоит проблема разработки современных ЛС для лечения больных с ХНЗ.

В настоящее время в области ССЗ проводится свыше 10 000 клинических исследований, по результатам анализа которых и формируются научные направления, которые в ближайшие 3–5 лет станут реальной врачебной практикой.

Одно из самых перспективных направлений, разрабатываемых в настоящее время, относится к области липидома. В этом случае необходимо сослаться на приоритетные исследования, проведенные в бывшем СССР. Безусловно, речь идет о липидно-инфильтрационной теории атеросклероза, разработанной академиком *Н.Н.Аничковым* и студентом *С.С.Халатовым*. Установлено, что природа атеросклероза связана с процессом отложения в стенке сосудов избыточного холестерина, входящего в комплекс липопротеидов низкой плотности (ЛПНП). Многими учеными дана высокая оценка работам *Н.Н.Аничкова*. Так, *W.Dock* проведено сравнение открытия *Н.Н.Аничкова* и *С.С.Халатова* с работами *У.Гарвея* (кровообращение) и *А.Лавуазье* (транспорт кислорода и элиминация углекислоты). *Н.Н.Аничков* и его ученики предвидели необходимость создания специализированных клиник по лечению дислипидемии. Эта идея была блестяще реализована *В.В.Кухарчуком* и *Г.А.Коноваловым*, впервые в мире осу-

ществившими специфическую иммуносорбцию при семейной гиперхолестеринемии. В настоящее время этот метод получил распространение во многих клиниках мира. Последним достижением в области липидологии является внедрение моноклональных антител против рецептора ЛПНП. Пропропротеинконвертаза кексин-9 регулирует метаболизм холестерина в комплексе ЛПНП. Экспрессия рецептора происходит на поверхность гепатоцитов. Процесс ингибирования рецептора достигается за счет связывания его моноклональными антителами. В клинических исследованиях II и III фазы продемонстрирована их высокая эффективность при лечении семейной гиперхолестеринемии, а также у больных, у которых развилась резистентность липидного обмена на прием статинов. Предполагается, что область внедрения моноклональных антител, мишенью которых являются рецепторы ЛПНП, будет значительно расширена. Данная группа биологических ЛС в будущем в определенной степени станет конкурентом терапии статинами. Высказано предположение, что моноклональные антитела найдут свое применение при лечении ожирения, а также определенных форм миеломной болезни.

Таким образом, на всем протяжении предшествующего столетия инфилтративно-липидная теория атеросклероза находилась в центре многих исследований. В XXI в. сформировалась принципиально новое направление — липидомика, в рамках которого генотипированы липидные нарушения, разработана базисная терапия и внедрено в клиническую практику выделение отдельных фенотипов ССЗ. Можно прогнозировать существенное изменение практики современных кардиологических отделений. *Н.Н.Аничков* и его ученики предвидели появление клиник, в которых будет проводиться корректирующая терапия дислипидемических расстройств.

В базисной терапии при лечении ССЗ в первую очередь используются β -блокаторы, которые назначаются в качестве монотерапии или в сочетании с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, тиазидовыми диуретиками. Эта группа ЛС применяется также при лечении хронической ишемии сосудов головного мозга, они назначаются в офтальмологической практике, при портальной гипертензии. В современной клинической практике проводится 1 153 клинических исследования по оценке эффективности β -блокаторов как короткого, так и пролонгированного действия при различных ситуациях. Необходимо подчеркнуть, что в отечественной фармакологической школе не уделяется достаточного внимания поиску и разработке современного поколения β -блокаторов. В то же время ЛС, регулирующие функцию β -рецепторов как агонистов, так и антагонистов β -блокаторов, являются областью не только фундаментальных исследований. Данные препараты также имеют и большое практическое значение, оказывая влияние на течение болезни, ее обострения и исход; с ними связывают снижение летальности, значительное улучшение качества жизни больного.

Когда речь заходит о преждевременной смерти, причиной которой являются ССЗ, всегда возникает вопрос о том, насколько индивидуально была подобрана медикаментозная терапия: β -блокаторы, антикоагулянты и ЛС с антиаритмическим эффектом.

Тромбозы и геморрагические осложнения всегда относятся к жизнеугрожающим состояниям. В настоящее время проводится 1 752 клинических исследования в области антикоагулянтов. Активно ведется поиск новых антагонистов витамина К: варфарин, флуиндион, асенокумарол; проводятся новые клинические исследования, направленные на изучение их эффективности и безопасности. Особая перспектива связана с внедрением в широкую клиническую практику прямых ингибиторов Ха-фактора, а также тромбина. Это новый класс антикоагулянтов, активно влияющих на гемостаз человека. Актуальной проблемой применения терапии с фибринолитическим и антикоагулянтным эффектом является оценка рисков геморрагических осложнений. И если таковые возникли, то при лечении жизнеугрожающих осложнений чрезвычайно важным является применение эффективных антидотов. Данное положение относится также к гепарину – как низкомолекулярному, так и нефракционному. В ряде клинических ситуаций может развиваться массивная кровопотеря ятрогенного характера. Так, описаны массивные кровотечения, возникшие после введения гепарина или приема современных антикоагулянтов.

Основная роль при разработке современного подхода к фибринолитической терапии принадлежит *Е.И. Чазову*. Им был разработан фибринолизин, который он испытал на себе, продемонстрировав его безопасность. Затем наступил этап интенсивной работы по применению данной группы ЛС в клинике неотложных состояний, а также по их назначению с профилактической целью. В настоящее время российские ученые ведут исследования по разработке нового поколения антикоагулянтных ЛС.

Таким образом, современная стратегия первичной, вторичной и третичной профилактики ССЗ построена на создании ЛС, конструирование которых основано на фундаментальных данных по изучению генома, протеома, липидома человека, а также молекулярно-генетических механизмов патобиологии этой группы заболеваний. По данным ВОЗ, около 30 % смертельных исходов, причиной которых являются ССЗ, могут быть предотвращены при условии приема современных ЛС.

Интенсивные научные исследования проводятся также в области онкологии. Среди многообразной группы онкологических заболеваний особое место занимает рак легких, молочной и предстательной желез, а также колоректальный рак. В последние годы повысилась частота заболеваемости раком желудка, гепатобилиарной зоны. Предельно актуальной темой остается лейкоз и его разнообразные формы. В XXI в. лечебные алгоритмы при онкологических заболеваниях претерпели существенные изменения.

Сегодня проводятся многочисленные клинические исследования в онкологии, в частности: рака легкого – 6 044 исследования, рака молочной железы – 6 911, колоректального рака – 3 559, рака гепатобилиарной зоны – 1 748, рака предстательной железы – 3 288. Доминирующей темой в этой области является апробация моноклональных антител, которые рассматриваются как таргетные (целевые) ЛС.

Впервые моноклональные антитела в клинической практике были применены в середине 1980-х годов для лечения больных тяжелой формой бронхиальной астмы. Панель моноклональных антител против иммуноглобулина класса Е была приготовлена в институте биоорганической химии (директор – *Р.Г. Васильев*); их иммобилизация осуществлена на колонке сефадекса (*С.Н. Покровский*), а специфическая иммуносорбция – в ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России (*Ю.С. Лебедин, А.Г. Чучалин*). Следует отметить, что практическому применению моноклональных антител предшествовали фундаментальные исследования *Ц. Милштейна* и *Г. Келера*, показавшие прикладное назначение моноклональных антител при онкологических заболеваниях. За это открытие вместе с *Н. Джерне* им присуждена Нобелевская премия (1984). Сегодня трудно назвать область онкологических заболеваний, в которой не применялись бы моноклональные антитела. Так, при раке уrogenитальной области и аденокарциноме поджелудочной железы панель моноклональных антител включает > 10 типов. Определенные успехи достигнуты при лечении рака молочной железы, легких и лимфомах. Относительно новым направлением является конструирование противораковых вакцин. Клинические исследования проведены со стимулятором TF-3512676, с помощью которого можно вызвать активацию дендритных клеток. Вакцины апробировались при далеко зашедших стадиях мелкоклеточного рака.

При клиническом применении моноклональных антител достигнуты определенные успехи в таких направлениях, как онкология, кардиология, дерматология, ревматология, аллергология, пульмонология, офтальмология. Сегодня можно утверждать, что потенциально все направления внутренней медицины составят область, в которой моноклональные антитела найдут применение в качестве базисной терапии.

Очередная биологическая проблема, которая рассматривается на современном этапе – это поиск путей предотвращения резистентности к биологическим препаратам, которая в ряде случаев может формироваться достаточно быстро. Эти вопросы особенно актуальны в практике ревматологов и онкологов, чем и объясняется предлагаемая панель моноклональных антител для создания условий при индивидуальном подходе к лечению.

В структуру ХНЗ входит также ХОБЛ; ее включение в данную группу социально обусловленных заболеваний основано на эпидемиологических исследованиях. Так, по данным *С. Murray* и *А. Lopez*, в ближайшие 20 лет ХОБЛ займет одно из лидиру-

ющих мест в структуре смертности и распространенности заболеваний. Факторы риска столь стремительного роста ХОБЛ связаны с экологической обстановкой и высоким уровнем потребления табачных изделий. Современная фармакотерапия легочных заболеваний включает новое поколение ЛС, влияющих на функциональную активность β - и мускариновых рецепторов. «Золотым стандартом» считается комбинация этой группы препаратов, к которым следует добавить ингаляционные глюкокортикостероиды. В настоящее время ведется активный поиск ЛС, обладающих противовоспалительной активностью, но лишенных нежелательных побочных действий, отмечаемых при терапии стероидными препаратами. При этом достигнуты первые успехи.

С конца прошлого столетия отмечается неуклонный рост числа больных, страдающих СД-2. Постоянно проводится поиск инновационных ЛС, обеспечивающих эффективный контроль над течением болезни. Проводятся клинические исследования с котранспортером 2 глюкозы-натрия (SGLT2), ингибирующего экскрецию глюкозы почками. Эта группа ЛС позволяет удерживать фон эугликемии. Однако относительно часто нарастают признаки ацидоза, что является противопоказанием к дальнейшему продолжению терапии SGLT2. Другим направлением в лечении СД-2 является исследование дипептидилпептидазы-4. Предполагается, что при использовании данной группы ЛС снижается риск кардиоваскулярных заболеваний. Однако для заключения необходимо получить результаты длительной терапии ингибиторами дипептидилпептидазы-4. Определенный интерес представляют ингибиторы эндотелиального роста сосудов, при воздействии которых может быть снижено число случаев ретинопатии. Основные перспективы при лечении СД связывают с разработкой новых форм пролонгированного инсулина.

В научном прогнозе по глобальному здоровью определена роль современной трансплантологии. Необходимо подчеркнуть, трансплантология как наука основана в России и связана с именем *В.П.Демикова*. В 1951 г. на сессии Академии наук он продемонстрировал результаты успешно проведенной трансплантации комплекса легкие–сердце у собаки и в своем коротком выступлении очертил границы новой медицины, связанной с пересадкой органов и тканей. В настоящее время в области трансплантации в стране достигнуты определенные успехи. Однако из всех достижений хотелось бы выделить трансплантацию легких. В настоящее время она осуществлена более чем у 35 пациентов с разными заболеваниями респираторной системы. В процессе накопления опыта возник ряд вопросов, связанных в первую очередь с дисрегуляцией иммунного ответа при пересадке и в условиях активной иммуносупрессивной терапии.

Совместно с группой *С.Д.Варфоломеева* проводится исследование протеома в конденсате выдыхаемого воздуха. Получена принципиально новая информация, позволяющая говорить о новых биологических «мишенях» в раннем и позднем периодах трансплантации. Так, интерес вызван динамикой кератинов, появлением в конденсате выдыхаемого воздуха пероксиредоксина на 10-е сутки после трансплантации. С этим белком связаны механизмы защиты слизистой дыхательных путей. Современная трансплантология как никогда за всю свою историю нуждается в проведении фундаментальных исследований для решения вопроса о защите донорских органов от отторжения и осложнений инфекционной природы (грибы, грамотрицательные микроорганизмы, ассоциация с вирусами и формированием новой среды микробиома человека).

Большое внимание уделяется исследованиям в области редких (орфанных) болезней. В настоящее время их описано свыше 15 000 и процесс неуклонно продолжается. Создание орфанных ЛС является одним из приоритетов современных научных исследований. Эффект такого подхода демонстрируется на примере муковисцидоза. В Российской Федерации проведено генотипирование всех взрослых больных муковисцидозом, осуществляется неонатальный скрининг по выявлению факта генетической предрасположенности к данной форме заболевания. В совокупности принятых мер за короткий промежуток времени удалось более чем на 20 лет продлить жизнь таких больных.

Заключение

Подчеркиваются высокие приоритеты российской науки в формировании таких направлений, как атеросклероз, трансплантология, регуляция иммунного ответа организма человека. На современном этапе требуются новые научные знания, основанные на фундаментальных исследованиях, которые могли бы лечь в основу создания нового поколения ЛС.

Поступила 19.01.16
Received January 19, 2016

УДК 615.2
UDC 615.2

Информация об авторе

Чучалин Александр Григорьевич – д. м. н., академик РАН, профессор, директор ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России, председатель правления РРО, главный внештатный специалист терапевт-пульмонолог Минздрава России; тел. / факс: (495) 465-52-64; e-mail: pulmo_fmba@mail.ru

Author information

Chuchalin Aleksandr Grigor'evich, MD, Professor, Academician of Russian Science Academy, Director of Federal Institution «Pulmonology Research Institute», Federal Medical and Biological Agency of Russia; Head of Department of Hospital Internal Medicine, Pediatric Faculty, State Institution «N.I.Pirogov Russian National Research Medical University», Healthcare Ministry of Russia; President of Russian Respiratory Society; Chief Therapist and Pulmonologist of Healthcare Ministry of Russia; tel. / fax: (495) 465-52-64; e-mail: pulmo_fmba@mail.ru

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

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 тромболитису 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, тромболитис.

DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-6-649-684

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

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.

Лечение острой фазы

Гемодинамическая и респираторная поддержка

Острая недостаточность правого желудочка (ПЖ), приводящая к снижению системного выброса, является основной причиной смерти больных с тромбоэмболией легочной артерии (ТЭЛА) с высоким риском ранней летальности. Таким образом, этим больным крайне необходима поддержка жизненно важных функций. В экспериментальных исследованиях показано, что агрессивное увеличение объема циркулирующей крови не несет пользы и может ухудшить состояние ПЖ из-за его механического растяжения или за счет рефлекторного снижения сократимости [263]. С другой стороны, умеренные (500 мл) инфузии жидкости могут повысить сердечный индекс у пациентов с ТЭЛА и исходным снижением этого показателя на фоне нормального артериального давления (АД) [264].

Нередко возникает необходимость использования вазопрессоров одновременно с фармакологической, хирургической или интервенционной реперфузией (или перед ней). При воздействии нор-

адреналина улучшается не только функция ПЖ за счет прямого положительного инотропного эффекта, но и коронарный кровоток в ПЖ за счет стимуляции α -адренорецепторов периферических сосудов и повышения системного АД. Использование норадреналина, возможно, должно ограничиваться только при наличии артериальной гипотензии. По результатам небольших серийных наблюдений добу-тамин и / или допамин также могут применяться при ТЭЛА с низким сердечным индексом и нормальным АД, однако повышение сердечного индекса выше физиологического уровня может усугубить вентиляционно-перфузионный дисбаланс из-за перераспределения кровотока из (частично) обтурированных в неповрежденные сосуды [265]. Адреналин (эпинефрин) сочетает в себе положительные свойства норадреналина и добутамина, не обладая системными вазодилатирующими эффектами последнего, что может иметь преимущества у больных с ТЭЛА и шоком.

* – Окончание. Начало см. в № 5 / 2015

При использовании вазодилататоров снижается давление в легочной артерии (ЛА) и легочное сосудистое сопротивление (ЛСС), но основные побочные эффекты связаны с недостаточной специфичностью этих препаратов для легочного кровотока при системном (внутривенном) назначении. По результатам небольших клинических исследований у больных с ТЭЛА при ингаляции оксида азота может улучшиться гемодинамика и газообмен [266, 267]. Предварительно показано, что при использовании левосимендана может восстановиться баланс между ЛА и ПЖ при острой ТЭЛА за счет сочетания вазодилатации легочных сосудов и повышения сократимости ПЖ [268].

У пациентов с острой ТЭЛА нередко развиваются гипоксемия и гипокапния, но в большинстве случаев они выражены умеренно. При открытом овальном окне может усиливаться гипоксемия за счет шунтирования крови, если давление в правом предсердии превосходит давление в левом предсердии [80]. Гипоксемия обычно исчезает при назначении кислорода. Если требуется искусственная вентиляция легких (ИВЛ), следует отслеживать ее нежелательное влияние на гемодинамику. В частности, положительное внутригрудное давление, создаваемое при ИВЛ, может уменьшить венозный возврат и усугубить недостаточность ПЖ у больных с массивной ТЭЛА. Таким образом, следует осторожно пользоваться положительным конечным экспираторным давлением. Для удержания постоянного конечного экспираторного давления (плато) < 30 мм вод. ст. следует поддерживать низкий дыхательный объем (примерно 6 мл на 1 кг тощей массы тела).

Доказательства, полученные в экспериментальных исследованиях, свидетельствуют, что при массивной ТЭЛА может дать эффект экстракорпоральная сердечно-легочная поддержка [269]. Это мнение подтверждается отдельными описаниями клинических случаев и серийными наблюдениями [270–272].

Антикоагулянты

Пациентам с острой ТЭЛА показана антикоагулянтная терапия (АКТ), цель которой – предотвращение раннего летального исхода и рецидивов клинически значимой или фатальной венозной тромбоэмболии (ВТЭ). Стандартная длительность АКТ составляет ≤ 3 мес. (см. также раздел «Длительность АКТ»). В течение этого периода острофазовое лечение состоит из назначения парентеральных антикоагулянтов (нефракционированного гепарина – НФГ, низкомолекулярного гепарина – НМГ или фондапаринукса) в первые 5–10 дней. Парентеральный гепарин должен перекрывать начало действия антагониста витамина К (АВК) либо продолжать терапию одним из новых пероральных антикоагулянтов – дабигатраном или эдоксабаном. Если вместо них можно использовать пероральные ривароксабан или апиксабан, они должны назначаться сразу или через 1–2 дня от начала терапии НФГ, НМГ или фондапаринуксом. В этом случае острофазовая терапия со-

стоит из увеличенной дозы перорального антикоагулянта в течение первых 3 нед. (для ривароксабана) или первых 7 нед. (для апиксабана).

Иногда после оценки индивидуального риска рецидивов по сравнению с риском кровотечений для вторичной профилактики ТЭЛА может проводиться длительная АКТ – дольше 3 мес. или бессрочно.

Парентеральная АКТ

У больных с высокой или средней клинической вероятностью ТЭЛА (см. раздел «Диагностика ТЭЛА») парентеральная АКТ должна начинаться еще до получения результатов диагностических исследований. Можно достичь немедленной антикоагуляции с помощью парентеральных антикоагулянтов, таких как внутривенный НФГ, подкожное введение НМГ или фондапаринукса. Для начальной АКТ при ТЭЛА НМГ и фондапаринукс предпочтительнее НФГ, т. к. они несут меньший риск серьезных кровотечений и гепарин-индуцированной тромбоцитопении [273–276]. С другой стороны, НФГ рекомендуется лицам, у которых планируется первичная реперфузия, пациентам с тяжелыми нарушениями функции почек (клиренс креатинина < 30 мл / мин) и тяжелым ожирением. Эти рекомендации связаны с коротким периодом полужизни НФГ, простотой мониторингования его антикоагулянтного эффекта и быстрой обратимостью его действия с помощью протамина. Доза НФГ подбирается по величине активированного частичного тромбопластинового времени [277].

НМГ, разрешенные для лечения острой ТЭЛА, приведены в табл. 12. При приеме НМГ не требуется частый контроль, но во время беременности следует периодически измерять активность антифактора Ха [279]. Пиковые значения антифактора Ха измеряются через 4 ч после последней инъекции, мини-

Таблица 12
НМГ и пентасахарид (фондапаринукс),
используемые для лечения ТЭЛА
Table 12
Low-molecular-weight heparins and pentasaccharide
(fondaparinux) approved for the treatment
of pulmonary embolism

Препарат	Доза	Интервалы между введением
Эноксапарин	1,0 мг / кг или 1,5 мг / кг ^a	Каждые 12 ч 1 раз в день ^a
Тинзапарин	175 Ед / кг	1 раз в день
Далтепарин	100 МЕ / кг ^b или 200 МЕ / кг ^b	Каждые 12 ч ^b 1 раз в день ^b
Надропарин ^c	86 МЕ / кг или 171 МЕ / кг	Каждые 12 ч 1 раз в день
Фондапаринукс	5 мг (при массе тела < 50 кг) 7,5 мг (при массе тела 50–100 кг) 10 мг (при массе тела > 100 кг)	1 раз в день

Примечание: ^a – введение эноксапарина 1 раз в сутки в дозе 1,5 мг / кг разрешено при стационарном лечении пациентов с ТЭЛА в США и в некоторых странах Европы; ^b – у онкологических больных далтепарин назначается в дозе 200 МЕ / кг массы тела (максимально 18 000 МЕ) 1 раз в сутки в течение 1 мес., затем 150 МЕ / кг 1 раз в день в течение 5 мес. [278]. Затем назначают АВК или низкомолекулярный гепарин неопределенно долго либо до излечения онкологического заболевания; ^c – надропарин разрешен для лечения больных ТЭЛА в некоторых странах Европы.

мальные значения – непосредственно перед приемом очередной дозы НМГ. Целевой уровень составляет 0,6–1,0 МЕ / мл для введения препарата 2 раза в сутки и 1,0–2,0 МЕ / мл – для введения 1 раз в сутки [280].

Фондапаринукс – селективный ингибитор фактора Ха, который назначается 1 раз в сутки подкожно в дозе, скорректированной по массе тела больного, без необходимости контроля коагуляции (см. табл. 12). У больных с острой ТЭЛА и отсутствием показаний к тромболитической терапии частота рецидивов ВТЭ и серьезных кровотечений на фоне терапии фондапаринуксом аналогична этим показателям на фоне лечения внутривенным НФГ [281]. Для фондапаринукса нет доказанных случаев гепарининдуцированной тромбоцитопении [282]. Подкожное введение фондапаринукса противопоказано больным с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина < 30 мл / мин), поскольку он может накапливаться и повышать риск кровотечений. Аккумуляция фондапаринукса также возможна у больных с умеренно выраженной почечной недостаточностью (клиренс креатинина 30–50 мл / мин), следовательно, у таких больных доза фондапаринукса должна быть снижена на 50 % [283].

Антагонисты витамина К

Пероральная АКТ должна быть начата как можно раньше, желательно в тот же день, что и парентеральная АКТ. АВК считались «золотым стандартом» пероральной антикоагуляции в течение > 50 лет, и сейчас варфарин, аценокумарол, фенпросумон, фениндион и флунидион остаются основными антикоагулянтами, назначаемыми при ТЭЛА [284]. АКТ с использованием НФГ, НМГ и фондапаринукса должна продолжаться как минимум 5 дней, пока международное нормализованное отношение (МНО) не установится на уровне 2,0–3,0 в течение 2 дней подряд [285].

Лечение варфарином можно начинать в дозе 10 мг у амбулаторных больных моложе 60 лет без серьезных сопутствующих заболеваний и в дозе 5 мг – у пожилых пациентов и госпитализированных. Суточная доза корректируется по уровню МНО в течение 5–7 последующих дней до достижения целевого уровня МНО (2,0–3,0). Фармакогенетический экспресс-тест позволяет повысить точность дозирования варфарина [286, 287]. Вариабельность дозирования варфарина обусловлена полиморфизмом 2 генов в > 1/3 случаев. Один ген определяет активность цитохрома СЕР2С9 – печеночного изофермента, который метаболизирует S-энантиомер варфарина в его неактивную форму, тогда как другой ген определяет активность витамин-К-эпоксидредуктазы – фермента, продуцирующего активную форму витамина К [288]. Фармакогенетические алгоритмы объединяют генотип и клиническую информацию и позволяют подобрать дозу варфарина в соответствии с этими данными. В исследовании [289] (2012) показано, что по сравнению со стандартным лечением при подборе дозы варфарина снижается частота

эпизодов выхода МНО за пределы целевых значений на 10 % в месяц, прежде всего благодаря уменьшению числа эпизодов снижения МНО < 1,5. Эти показатели сопровождаются снижением частоты тромбоза глубоких вен (ТГВ) на 66 %. В 2013 г. опубликованы 3 крупных рандомизированных исследования [290–292], в которых основным конечным показателем был процент времени удержания МНО в терапевтических пределах (суррогатный маркер качества антикоагуляции) в течение первых 4–12 нед. лечения. У больных ($n = 455$) генотипически ориентированная «у постели больного» дозировка варфарина привела к достоверному, хотя и умеренному увеличению времени удержания МНО в терапевтических пределах в течение первых 12 нед. лечения по сравнению с фиксированным 3-дневным режимом «нагрузочного дозирования» (67,4 % vs 60,3 %; $p < 0,001$). Среднее время для достижения терапевтического МНО сократилось с 29 до 21 дня [292]. В исследовании [291] у больных ($n = 1\,015$) сравнивался подбор доз варфарина на основании генотипирования в сочетании с клиническими данными с подбором доз только на основании клинических данных. Ни в одной из групп не выявлено достоверного увеличения времени удержания МНО в терапевтических пределах в период между 4-м и 28-м днями терапии. Отсутствие достоверной разницы также продемонстрировано в исследовании [290] ($n = 548$) при сравнении аценокумарола и фенпрокумона, дозы которых подбирались с помощью генотипирования «у постели больного» в сочетании с клиническими данными (возраст, пол, рост, масса тела, прием амиодарона) либо только по клиническим данным.

Таким образом, по результатам последних исследований показано, что при фармакогенетическом тестировании в сочетании с клиническими показателями качество антикоагуляции не улучшается. Результаты исследований позволяют предположить, что подбор дозы на основании клинических показателей может быть более эффективным, чем режим фиксированных доз; также подчеркивается необходимость улучшения обратной связи между измерением МНО и индивидуальной коррекцией доз.

Новые пероральные антикоагулянты

В табл. 13 суммированы дизайн и основные результаты клинических исследований III фазы, посвященных АКТ острого периода ТЭЛА и ВТЭ с использованием новых пероральных антикоагулянтов, не связанных с метаболизмом витамина К. В исследовании RE-COVER прямой ингибитор тромбина дабигатран сравнивался с варфарином при лечении ВТЭ [293]. Основным конечным показателем была частота рецидивов клинически значимой и подтвержденной объективными методами ВТЭ в течение 6 мес. В исследовании ($n = 2\,539$) у 21 % больных отмечены только ТЭЛА и 9,6 % – ТЭЛА + ВТЭ. В обеих группах в первые 10 дней назначались парентеральные антикоагулянты. По эффективности дабигатран не уступал варфарину (*hazard ratio* (отно-

Таблица 13

Обзор клинических исследований III фазы новых пероральных антикоагулянтов, не относящихся к АВК, для лечения острой фазы и стандартной продолжительности АКТ после ВТЭ

Table 13

Overview of phase III clinical trials with non-vitamin K-dependent new oral anticoagulants (NOACs) for the acute-phase treatment and standard duration of anticoagulation after VTE

Препарат	Исследование	Дизайн	Лечение и дозы	Длительность лечения, мес.	n	Показатель эффективности (результат)	Показатель безопасности (результат)
Дабигатран	RE-COVER [293]	Двойное слепое с двойным плацебо-контролем	Эноксапарин / дабигатран (150 мг 2 раза в день)* по сравнению с эноксапарином / варфарином	6	2 539 (острая ВТЭ)	Рецидив ВТЭ или фатальная ТЭЛА: 2,4 % на фоне терапии дабигатраном vs 2,1 % на фоне терапии варфарином	Серьезные кровотечения: 1,6 % на фоне терапии дабигатраном vs 1,9 % на фоне терапии варфарином
	RE-COVER II [294]	Двойное слепое с двойным плацебо-контролем	Эноксапарин / дабигатран (150 мг 2 раза в день)* по сравнению с эноксапарином / варфарином	6	2 589 (острая ВТЭ)	Рецидив ВТЭ или фатальная ТЭЛА: 2,3 % на фоне терапии дабигатраном vs 2,2 % на фоне терапии варфарином	Серьезные кровотечения: 15 больных на фоне терапии дабигатраном vs 22 больных на фоне терапии варфарином
Ривароксабан	EINSTEIN-DVT [295]	Открытое	Ривароксабан (15 мг 2 раза в день в течение 3 нед., затем 20 мг 1 раз в день) по сравнению с эноксапарином / варфарином	3, 6, 12	3 449 (острый ТГВ)	Рецидив ВТЭ или фатальная ТЭЛА: 2,1 % на фоне терапии ривароксабаном vs 3,0 % на фоне терапии варфарином	Серьезные или небольшие клинически значимые кровотечения: 8,1 % на фоне терапии ривароксабаном vs 8,1 % на фоне терапии варфарином
	EINSTEIN-PE [296]	Открытое	Ривароксабан (15 мг 2 раза в день в течение 3 нед., затем 20 мг 1 раз в день) по сравнению с эноксапарином / варфарином	3, 6, 12	4 832 (острая ТЭЛА)	Рецидив ВТЭ или фатальная ТЭЛА: 2,1 % на фоне терапии ривароксабаном vs 1,8 % на фоне терапии варфарином	Серьезные или небольшие клинически значимые кровотечения: 10,3 % на фоне терапии ривароксабаном vs 11,4 % на фоне терапии варфарином
Апиксабан	AMPLIFY [297]	Двойное слепое с двойным плацебо-контролем	Апиксабан (10 мг 2 раза в день в течение 7 дней, затем 5 мг 2 раза в день) по сравнению с эноксапарином / варфарином	6	5 395 (острые ТГВ или ТЭЛА)	Рецидив ВТЭ или фатальная ТЭЛА: 2,3 % на фоне терапии апиксабаном vs 2,7 % на фоне терапии варфарином	Серьезные кровотечения: 0,6 % на фоне терапии апиксабаном vs 1,8 % на фоне терапии варфарином
Эдоксабан	Hokusai-VTE [298]	Двойное слепое с двойным плацебо-контролем	НМГ / эдоксабан (60 мг 1 раз в день; 30 мг 1 раз в день, если клиренс креатинина 30–50 мл / мин или масса тела < 60 кг) по сравнению с НФГ или НМГ / варфарином	3–12	8 240 (острые ТГВ и / или ТЭЛА)	Рецидив ВТЭ или фатальная ТЭЛА: 3,2 % на фоне терапии эдоксабаном vs 3,5 % на фоне терапии варфарином	Серьезные или небольшие клинически значимые кровотечения: 8,5 % на фоне терапии эдоксабаном vs 10,3 % на фоне терапии варфарином

Примечание: * – разрешенные дозы дабигатрана составляют 150 мг 2 раза в день или 110 мг 2 раза в день.
Note: * Approved doses of dabigatran are 150 mg b.i.d. and 110 mg b.i.d.

сительный риск), рассчитанный для кривых выживания – HR) – 1,10; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) – 0,65–1,84). Частота эпизодов серьезных кровотечений достоверно не различалась между группами (см. табл. 13), но на фоне терапии дабигатраном во всех случаях кровотечения возникали реже (HR – 0,71; 95%-ный ДИ – 0,59–0,85). Эти результаты были подтверждены в исследовании-«двойнике» RE-COVER II ($n = 2\ 589$) [294] (основной конечный показатель: HR – 1,08; 95%-ный ДИ – 0,64–1,80; риск серьезных кровотечений: HR – 0,69; 95%-ный ДИ – 0,36–1,32) (см. табл. 13). В целом в популяции участников обоих исследований RE-COVER HR эффективности дабигатрана составил 1,09 (95%-ный ДИ – 0,76–1,57), для серьезных кровотечений – 0,73 (95%-ный ДИ – 0,48–1,11) [294].

В исследованиях EINSTEIN-DVT и EINSTEIN-RE [295, 296] сравнивалась монотерапия пероральным прямым ингибитором фактора Ха ривароксабаном (15 мг 2 раза в сутки в течение 3 нед., затем 20 мг 1 раз в сутки) и терапия эноксапарином / варфарином у больных ВТЭ; исследования были рандомизированными открытыми с дизайном меньшей эффективности. В исследовании EINSTEIN-RE прини-

мали участие пациенты ($n = 4\ 832$) с острой клинически значимой ТЭЛА с ТГВ или без такового. Ривароксабан был не менее эффективным, чем стандартная терапия (основной конечный показатель – рецидивы клинически значимой ВТЭ; HR – 1,12; 95%-ный ДИ – 0,75–1,68). Основным показателем безопасности были серьезные или небольшие, но клинически значимые кровотечения, которые возникали с одинаковой частотой в обеих группах (для ривароксабана HR – 0,90; 95%-ный ДИ – 0,76–1,07) (см. табл. 13), однако серьезные кровотечения были реже в группе ривароксабана, чем в группе стандартной терапии (1,1 % vs 2,2 %; HR – 0,49; 95%-ный ДИ – 0,31–0,79).

В исследовании AMPLIFY сравнивалась монотерапия пероральным прямым ингибитором фактора Ха апиксабаном (10 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней, затем 5 мг 1 раз в сутки) с традиционной терапией (эноксапарин / варфарин) у пациентов с острой ВТЭ ($n = 5\ 395$) [297]. Основным конечным показателем была частота рецидивов клинически значимой ВТЭ или летальных исходов, связанных с ВТЭ. Основным показателем безопасности была частота серьезных кровотечений и серьезных +

небольших, но клинически значимых кровотечений. Апиксабан был не менее эффективен, чем традиционная терапия (относительный риск – отношение вероятности появления событий (*relative risk* – RR) – 0,84; 95%-ный ДИ – 0,60–1,18). Серьезные кровотечения возникали реже на фоне терапии апиксабаном, чем при традиционной терапии (RR – 0,31; 95%-ный ДИ – 0,17–0,55; $p < 0,001$ для превосходящей эффективности) (см. табл. 13). Комбинированный конечный показатель частоты серьезных + небольших, но клинически значимых кровотечений составил 4,3 % в группе апиксабана и 9,7 % – в группе традиционной терапии (RR – 0,44; 95%-ный ДИ – 0,36–0,55; $p < 0,001$).

В исследование Hokusai-VTE сравнивалась терапия пероральным прямым ингибитором фактора Ха эдоксабаном и традиционная терапия у больных с острой ВТЭ ($n = 8\ 240$) (из них у 3 319 установлена ТЭЛА), которые сначала получали терапию гепарином ≥ 5 дней (см. табл. 13) [298]. Больные получали эдоксабан в дозе 60 мг 1 раз в сутки, которая при клиренсе креатинина 30–50 мл / мин или массе тела < 60 кг снижалась до 30 мг 1 раз в сутки, либо варфарин. Длительность терапии составила 3–12 мес. Все пациенты наблюдались в течение 12 мес. Эдоксабан был не менее эффективным, чем варфарин: для рецидивов клинически значимой ВТЭ или фатальной ТЭЛА (основной конечный показатель) RR – 0,89; 95%-ный ДИ – 0,70–1,13. Основной показатель безопасности – серьезные + небольшие, но клинически значимые кровотечения – был ниже в группе эдоксабана (HR – 0,81; 95%-ный ДИ – 0,71–0,94; $p = 0,004$ для превосходящей эффективности) (см. табл. 13). У больных с острой ТЭЛА ($n = 938$) и повышением NT-proBNP ≥ 500 пг / мл частота рецидивов ВТЭ составила 3,3 % в группе эдоксабана и 6,2 % – в группе варфарина (HR – 0,52; 95%-ный ДИ – 0,28–0,98).

Таким образом, по результатам исследований новых пероральных антикоагулянтов, не связанных с метаболизмом витамина К, показано, что при ВТЭ эти препараты не менее эффективны и, вероятно, более безопасны (особенно с точки зрения серьезных кровотечений), чем стандартная терапия гепарином / АВК [299]. Большое время удержания МНО в терапевтических рамках было достигнуто во всех исследованиях на фоне терапии АВК, но, с другой стороны, в исследование были включены относительно молодые больные, среди которых было мало пациентов с онкологическими заболеваниями. В настоящее время новые пероральные антикоагулянты, не связанные с метаболизмом витамина К, рассматриваются как альтернатива стандартной терапии. В момент публикации данного документа ривароксабан, дабигатран и апиксабан разрешены для лечения ВТЭ в Европейском союзе; аналогичные показания для эдоксабана пока обсуждаются. Опыт использования новых пероральных антикоагулянтов, не связанных с метаболизмом витамина К, пока невелик, но продолжает накапливаться. Недавно опубликованы практические рекомендации Евро-

пейской ассоциации сердечного ритма [300] по применению новых пероральных антикоагулянтов, не связанных с метаболизмом витамина К, в разных клинических ситуациях и по ведению больных с кровотечениями, возникшими в результате такой терапии.

Тромболитическая терапия

Тромболитическая терапия острой ТЭЛА восстанавливает легочную перфузию быстрее, чем антикоагулянтная монотерапия НФГ [301, 302]. Ранее восстановление проходимости ЛА приводит к значительному снижению давления в ЛА и ЛСС с одновременным улучшением функции ПЖ [302]. Гемодинамические преимущества тромболитической терапии проявляются в первые несколько дней; у выживших эти различия исчезают через 1 нед. после лечения [301, 303, 304].

Разрешенный режим тромболитической терапии при ТЭЛА представлен в табл. 3, противопоказания к тромболитической терапии – в табл. 4, опубликованные в дополнительных онлайн-материалах. Усиленные режимы тромболитической терапии с введением препаратов в течение 2 ч предпочтительнее длительных (в течение 12–24 ч) внутривенных инфузий тромболитических препаратов I поколения [305–308]. При сравнении ретеплазы и десмотеплазы с комбинационным тканевым активатором плазминогена (rtPA) при острой ТЭЛА получены сходные результаты в отношении гемодинамических показателей [309, 310]; у больных с ТЭЛА умеренного риска сравнивались тенектеплаза и плацебо [253, 303, 311, 312], однако ни один из этих препаратов пока не получил разрешения для использования при ТЭЛА.

При назначении стрептокиназы или урокиназы следует прекращать введение НФГ, которое возобновляется при назначении rtPA. У получающих НМГ или фондапаринукс в момент начала тромболитической терапии введение НФГ прекращается и возобновляется через 12 ч после последней инъекции НМГ, назначаемого 2 раза в сутки, или через 24 ч после последней инъекции НМГ или фондапаринукса, назначаемых 1 раз в сутки. Учитывая, что тромболитический процесс сопровождается риском кровотечений и может возникнуть необходимость немедленного блокирования антикоагулянтного эффекта гепарина, представляется целесообразным в течение нескольких часов после завершения тромболитической терапии продолжать АКТ при помощи НФГ, прежде чем пациент будет переведен на НМГ или фондапаринукс.

В целом > 90 % больных хорошо отвечают на тромболитическую терапию, что подтверждается улучшением клинических и эхокардиографических (ЭхоКГ) показателей в течение 36 ч [313]. Более выраженный эффект наблюдается, если лечение начинается в течение 48 ч от момента появления симптомов, но тромболитическая терапия также эффективна и через 6–14 дней от момента появления симптомов [314].

По данным обзора рандомизированных исследований, выполненных до 2004 г., показано, что у гемо-

динамически нестабильных больных с высоким риском летального исхода тромболизис может приводить к снижению летальности или рецидивов ТЭЛА [168]. В недавно опубликованном эпидемиологическом отчете внутригоспитальная летальность, обусловленная острой ТЭЛА, была ниже у нестабильных больных, получавших тромболитическую терапию, по сравнению с получавшими другое лечение (RR – 0,20; 95%-ный ДИ – 0,19–0,22; $p < 0,0001$) [315]. Большинство противопоказаний к тромболизису (см. табл. 4, опубликованную в дополнительных онлайн-материалах) у больных с жизнеугрожающей ТЭЛА высокого риска должны расцениваться как относительные.

При отсутствии гемодинамической нестабильности у больного в момент поступления в стационар клинические преимущества тромболизиса остаются спорными в течение многих лет. При рандомизированном сравнении гепарина с альтеплазой у нормотензивных больных с острой ТЭЛА ($n = 256$) и дисфункцией ПЖ или легочной гипертензией (ЛГ) с верификацией диагноза при клиническом осмотре, ЭхоКГ или катетеризации правых отделов сердца, при тромболитической терапии (в основном вторичный тромболизис) снижалась частота случаев, требующих усиления терапии (с 24,6 до 10,2 %; $p = 0,004$) без негативного влияния на летальность [252]. Позднее было опубликовано специальное исследование тромболизиса при ТЭЛА REITHO [253]. Это было многоцентровое рандомизированное двойное слепое сравнительное исследование с использованием тенекеплазы (болюсное внутривенное введение с коррекцией дозы по массе тела) + гепарин по сравнению с плацебо + гепарин. Больные острой ТЭЛА включались в исследование ($n = 1\ 006$), если у них выявлялась дисфункция ПЖ, подтвержденная при ЭхоКГ или КТ-ангиографии, и повреждение миокарда, подтвержденное положительным тестом на тропонин I или T. Первичным показателем эффективности был комбинированный показатель общей летальности или гемодинамической декомпенсации / коллапса в течение 7 дней после рандомизации; он был значительно ниже при лечении тенекеплазой (2,6 % vs 5,6 % в группе плацебо; $p = 0,015$; ОШ – 0,44; 95%-ный ДИ – 0,23–0,88). Преимущества тромболизиса в основном были обусловлены значительным снижением частоты гемодинамического коллапса (1,6 % vs 5,0 %; $p = 0,002$); общая 7-дневная летальность была низкой: 1,2 % в группе тенекеплазы и 1,8 % – в группе плацебо ($p = 0,43$). В другом рандомизированном исследовании у пациентов с ТЭЛА умеренного риска сравнивалась монотерапия НМГ и НМГ + внутривенное болюсное введение тенекеплазы. Через 3 мес. у получавших тенекеплазу отмечены лучшие исходы заболевания, функциональный статус и более высокое качество жизни [311].

Тромболитическая терапия несет высокий риск серьезных кровотечений, в т. ч. внутричерепных кровоизлияний. При анализе обобщенных данных исследований, в которых применялись различные

тромболитические препараты и режимы тромболитической терапии, выявлена частота внутричерепных кровоизлияний от 1,9 до 2,2 % [316, 317]. Тромболитическая терапия чаще осложняется кровотечениями у лиц старшего возраста с сопутствующими заболеваниями [318]. В исследовании REITHO частота геморрагического шока на фоне тромболитической терапии тенекеплазой у больных с ТЭЛА среднего / высокого риска составила 2 % vs 0,2 % в группе плацебо. Помимо внутричерепных кровоизлияний, другие серьезные кровотечения также чаще регистрировались в группе тенекеплазы по сравнению с плацебо (6,3 % vs 1,5 %; $p < 0,001$) [253]. Эти результаты подчеркивают необходимость повышения безопасности тромболитической терапии у больных с повышенным риском внутричерепных или других жизнеугрожающих кровотечений. Возможно, более безопасный режим состоит в снижении дозы rtPA у больных со среднетяжелой ТЭЛА, что было показано в исследовании [319] ($n = 121$); аналогичные результаты были получены в исследовании [320] ($n = 118$) у больных с гемодинамической нестабильностью или массивной обтурацией ЛА. Альтернативный подход заключается в местном тромболизисе через катетер под ультразвуковым контролем, который позволяет использовать меньшие дозы тромболитических препаратов (см. раздел «Чрескожная катетерная терапия»).

У больных с подвижным тромбом в правых отделах сердца терапевтическое преимущество тромболизиса остается сомнительным. В некоторых серийных наблюдениях получены хорошие результаты [199, 200], однако в других публикациях краткосрочная летальность превысила 20 %, несмотря на тромболизис [184, 321, 322].

Хирургическая эмболэктомия

Первая успешная хирургическая эмболэктомия была проведена в 1924 г., за несколько десятилетий до появления лекарственной терапии ТЭЛА. Недавно многопрофильные группы специалистов при раннем и активном вовлечении кардиохирургов возродили концепцию хирургической эмболэктомии при ТЭЛА высокого риска и у отдельных больных с ТЭЛА умеренного / высокого риска, особенно в случаях, когда тромболизис противопоказан или неэффективен. Хирургическая эмболэктомия успешно выполнялась и у пациентов с тромбами правых отделов сердца, прилежащими к межпредсердной перегородке благодаря открытому овальному окну [323, 324].

Эмболэктомия ЛА – технически несложная операция. Локализация хирургического вмешательства не оказывает существенного влияния на исход операции, таким образом, больные не нуждаются в переводе в специализированный кардиохирургический центр, если есть возможность провести эмболэктомию на месте, используя искусственное кровообращение [325]. В критических ситуациях для транспортировки больного могут применяться

экстракорпоральные системы поддержки кровообращения с чрескожным введением катетера в бедренную вену; это позволяет поддержать кровообращение и оксигенацию крови до уточнения диагноза [326, 327]. После экстренной транспортировки в операционную, анестезии и срединной стернотомии выполняется сердечно-легочное шунтирование в условиях нормотермии. Следует избегать пережатия аорты и кардиоплегии с остановкой сердца [328]. При двустороннем рассечении ЛА тромбы удаляются из обеих ЛА под визуальным контролем, спускаясь до сегментарного уровня. Для восстановления функции ПЖ в послеоперационном периоде может потребоваться длительное сердечно-легочное шунтирование.

При мультидисциплинарном подходе и индивидуализированных показаниях к эмболэктомии до развития гемодинамического коллапса частота периоперационной летальности составляет $\leq 6\%$ [326, 328–330]. При преоперационном тромболизисе повышается риск кровотечений, но это не является абсолютным противопоказанием к хирургической эмболэктомии [331].

В опубликованных серийных наблюдениях послеоперационная выживаемость, функциональный класс по классификации Всемирной организации здравоохранения и качество жизни сохранялись на хорошем уровне в течение длительного времени [327, 329, 332, 333].

У больных с острой ТЭЛА, развившейся на фоне длительно существующей одышки и ЛГ, с высокой вероятностью возникает хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ). Таких пациентов рекомендуется направлять в специализированные центры для легочной эндартериоэктоми (см. раздел «Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия»).

Чрескожная катетерная терапия

Цель интервенционного лечения состоит в удалении обтурирующих тромбов из крупных ЛА для восстановления функции ПЖ, уменьшения симптомов и улучшения выживаемости [169]. При наличии абсолютных противопоказаний к системному тромболизису альтернативные интервенционные методы лечения включают:

- фрагментацию тромбов с помощью катетера типа «пигтейл» или баллонного катетера;
- реолитическую тромбэктомия с помощью гидродинамических катетеров;

- аспирационную тромбэктомия с помощью аспирационных катетеров;
- ротационную тромбэктомия.

С другой стороны, при наличии абсолютных противопоказаний к тромболизису предпочтительными методами лечения являются катетерный или фармакомеханический тромболизис. В табл. 5, опубликованной в дополнительных онлайн-материалах, представлен обзор существующих сегодня устройств и методик для чрескожного катетерного лечения ТЭЛА [169, 334].

В обзор интервенционных методов лечения включены 35 нерандомизированных исследований ($n = 594$) [234]. Клиническая эффективность, под которой подразумевались стабилизация гемодинамических показателей, разрешение гипоксии и выживаемость к моменту выписки, составила 87%. Вклад в эту цифру собственно катетерных методов лечения неясен, поскольку 67% больных получали дополнительный локальный тромболизис. Вероятно, в публикациях недостаточно освещены серьезные осложнения (сопровождаящие, согласно сообщениям, 2% вмешательств), к которым относятся летальные исходы в результате декомпенсации недостаточности ПЖ, дистальная эмболизация, перфорация ЛА с легочным кровотечением, системные кровотечения, тампонада сердца, остановка сердца или брадикардия, гемолиз, рентгеноконтрастная нефропатия и пункционные осложнения [169].

Если антикоагулянтная монотерапия гепарином в первые 24–48 ч недостаточно влияет на размеры ПЖ и его функцию [304], то степень раннего восстановления ПЖ после катетерного тромболизиса низкими дозами препаратов сравнима с эффектом системного тромболизиса стандартными дозами [303, 335]. В рандомизированном контролируемом клиническом исследовании ($n = 59$) у больных с умеренным риском при катетерном тромболизисе (введение 10 мг тРА в течение 15 ч в пораженное легкое) с ультразвуковым контролем по сравнению с монотерапией гепарином значительно уменьшалось соотношение подклапанных размеров ПЖ / ЛЖ через 24 ч от начала лечения без увеличения риска кровотечений [336].

Венозные фильтры

Венозные фильтры обычно помещаются в инфраренальную часть нижней полой вены. Если тромбоз произошел в почечных венах, рекомендуется супраренальное размещение фильтра. Постановка венозных фильтров показана пациентам с острой ТЭЛА,

Таблица 14
Рекомендации по применению венозных фильтров
Table 14
Recommendations for venous filters

Рекомендации	Класс рекомендаций	Уровень доказательств	Ссылка
При острой ТЭЛА и абсолютных противопоказаниях к АКТ могут применяться венозные фильтры	IIa	C	
Венозные фильтры могут применяться при рецидивах ТЭЛА на фоне АКТ	IIa	C	
Рутинное использование венозных фильтров у больных ТЭЛА не рекомендуется	III	A	[341, 355]

у которых выявлены абсолютные противопоказания к АКТ, и у больных с объективно подтвержденной рецидивирующей ТЭЛА на фоне адекватной АКТ. Согласно результатам наблюдательных исследований, при постановке венозного фильтра может снизиться летальность в острой фазе ТЭЛА [337, 338]. Вероятно, это связано со снижением риска рецидивов ТЭЛА [338] (табл. 14).

Осложнения, связанные с постановкой постоянных фильтров в нижнюю полую вену, развиваются часто, хотя редко приводят к летальному исходу [339]. В целом ранние осложнения, к которым относятся тромбозы в месте постановки фильтра, возникают примерно в 10 % случаев. Постановка фильтра в верхнюю полую вену несет риск тампонады сердца [340]. Чаще встречаются поздние осложнения, к которым относятся рецидивы ТГВ примерно в 20 % случаев, посттромботический синдром – с частотой до 40 %. Закупорка нижней полой вены развивается примерно у 22 % больных через 5 лет и у 33 % – через 9 лет вне зависимости от назначения антикоагулянтных препаратов и длительности АКТ [341, 342].

В рандомизированном исследовании ($n = 400$) при наблюдении в течение 8 лет больных с ТГВ (с ТЭЛА или без таковой), получавших антикоагулянты ≥ 3 мес., выявлено, что у пациентов, которым был поставлен постоянный фильтр в нижнюю полую вену, риск рецидивов ТЭЛА снизился благодаря снижению риска рецидивов ТГВ, но общая летальность не изменилась [341].

Непостоянные фильтры нижней полой вены делаются на временные и извлекаемые. Временные фильтры должны быть удалены через несколько дней, тогда как извлекаемые фильтры можно оставить на более продолжительное время. При использовании непостоянных фильтров рекомендуется удалять их сразу, как только это можно сделать безопасно на фоне АКТ. Тем не менее такие фильтры нередко остаются в вене в течение длительного времени, при этом частота поздних осложнений (миграция, наклон или деформация фильтра, пенетрация стенки полой вены ножкой фильтра, разрыв фильтра и эмболизация его фрагментами, тромбоз фильтра) составляет 10 % [343, 344].

Данные в поддержку рутинного использования венозных фильтров у больных с флотирующими тромбами проксимальных вен пока отсутствуют. В серийном наблюдении больных ТЭЛА, получавших адекватную АКТ без постановки венозного фильтра, частота рецидивов составила 3,2 % [345]. Также не доказана целесообразность постановки фильтра в нижнюю полую вену пациентам, которым планируются системный тромболитический, хирургическая эмболектомия или легочная тромбэндартериэктомия.

Ранняя выписка из стационара и амбулаторное лечение

При обсуждении возможности ранней выписки из стационара и амбулаторного лечения больного с острой ТЭЛА главной является проблема отбора боль-

ных с низким риском неблагоприятного исхода в ранние сроки. Разработано множество шкал прогнозирования такого риска (см. раздел «Прогностическая оценка») [346]. Среди них наиболее изученной сегодня является шкала PESI (табл. 8) [211–214]. В рандомизированном исследовании низкий риск (класс I или II по шкале PESI) был одним из критериев амбулаторного лечения острой ТЭЛА [217]. Упрощенный вариант этой шкалы sPESI обладает высокой чувствительностью для выявления пациентов с ТЭЛА низкого риска [76, 221], но его значение при отборе кандидатов на раннюю выписку и амбулаторное лечение не изучалось.

Критерии *Hestia* представляют собой набор клинических параметров, которые можно легко оценить «у постели больного». В исследовании эти критерии использовались для отбора кандидатов на амбулаторное лечение, при этом частота рецидивов ВТЭ у больных с острой ТЭЛА, которые были выписаны из стационара в течение 24 ч, составила 2,0 % (0,8–4,3 %) [347]. Критерии *Hestia* пока недостаточно валидизированы.

Значение NT-proBNP как лабораторного маркера при отборе больных для амбулаторного лечения оценивалось в исследовании [237]; из 152 пациентов с ТЭЛА с клинически установленным низким риском и уровнем BNP < 500 пг / мл в течение 3 мес. наблюдения не зарегистрировано ни одного летального исхода, рецидива ВТЭ или серьезного кровотечения как осложнения терапии. Значение визуализационных методов (ЭхоКГ или КТ) для исключения дисфункции ПЖ перед ранней выпиской из стационара не изучалось.

В табл. 15 суммированы дизайны многоцентровых исследований последних лет, в которых изучались клинические исходы 3-месячного наблюдения пациентов с ТЭЛА, выписанных из стационара в ранние сроки либо полностью вылечившихся амбулаторно. В целом доля больных, соответствовавших критериям для амбулаторного лечения, составила 13–51 % [348]. Два исследования были рандомизированными, еще в 1 пациенты лечились в стационаре либо в течение 3 дней с последующей выпиской, либо в течение стандартного срока [349]; в остальных исследованиях пациенты получали АКТ либо полностью амбулаторно (после пребывания в стационаре в течение 24 ч), либо частично в стационаре [217]. Первое из этих исследований с использованием проспективно разработанных прогностических правил для выявления низкого риска было завершено досрочно из-за повышения краткосрочной летальности в группе с ранней выпиской из стационара; 2 (2,8 %) больных в этой группе умерли в ранние сроки: один от желудочно-кишечного кровотечения, другой – из-за остановки сердца на фоне тромбов правых отделов. Общая летальность составила 4,2 % в группе ранней выписки из стационара vs 8,3 % в группе стационарного лечения [349]. В более крупном исследовании в каждой группе зарегистрировано по 1 летальному исходу, не связанному с ТЭЛА (0,6 %); нефатальные рецидивы ВТЭ произошли

Таблица 15
 Дизайн современных многоцентровых клинических исследований амбулаторного лечения больных острой ТЭЛА
 (измененный вариант [348])

Table 15
 Design of recent multicentre trials on home treatment of acute PE (modified from [348])

Автор	Дизайн	Критерии включения	Основные критерии исключения	Пациенты из числа прошедших скрининг	Лечение	
D. Aujesky [217]	Открытое рандомизированное	Возраст ≥ 18 лет	АД < 100 мм рт. ст.	344 (из 1 557)	В обоих параллелях: эноксапарин подкожно 2 раза в день с заменой на АВК («раннее» начало)	
						Болевой синдром с потребностью в опиатах
						Острое кровотечение или его высокий риск
						Крайняя степень ожирения
						Доказательство меньшей эффективности
19 центров неотложной помощи	Подтвержденная острая ТЭЛА	Индуцированная гепарином тромбоцитопения в анамнезе				
Выписка из стационара в течение 24 ч по сравнению со стационарным лечением	Класс I или II по PESI	Невозможность амбулаторного лечения				
R. Otero [349]	Открытое рандомизированное	Возраст ≥ 18 лет	Гемодинамическая нестабильность	132 (из 1 016)	В обоих параллелях: НМГ подкожно с заменой на АВК (начало с 10-го дня)	
						Тропонин T $\geq 0,1$ нг / мл
						Дисфункция ПЖ при транс-торакальной ЭхоКГ
						Высокий риск кровотечений
						Тяжелые сопутствующие заболевания
9 центров	Подтвержденная острая ТЭЛА	ХОБЛ, бронхиальная астма				
Выписка из стационара через 3–5 дней по сравнению со стационарным лечением	Низкий риск по прогностическим критериям Uresandi [350]	Крайняя степень ожирения				
W. Zondag [347]	Проспективное когортное	Возраст ≥ 18 лет	Гемодинамическая нестабильность	297 (из 581)	Надропарин подкожно 1 раз в день с заменой на АВК (начало с 1-го дня)	
						Острое кровотечение или его высокий риск
						Потребность в кислородотерапии
						Клиренс креатинина < 30 мл / мин
						Печеночная недостаточность
12 центров неотложной помощи Все больные лечились амбулаторно, выписка из стационара в течение 24 ч	Подтвержденная острая ТЭЛА	Индуцированная гепарином тромбоцитопения в анамнезе Невозможность амбулаторного лечения				
M. J. Agterof [237]	Проспективное когортное	Возраст ≥ 18 лет	Гемодинамическая нестабильность	152 (из 351)	НМГ подкожно 1 раз в день с заменой на АВК («раннее» начало)	
						Острое кровотечение или его высокий риск
						Тяжелые сопутствующие заболевания
						Болевой синдром с внутривенной анальгезией
						Потребность в кислородотерапии
5 центров неотложной помощи	Подтвержденная острая ТЭЛА	Креатинин > 150 мкмоль / л				
Выписка из стационара в течение 24 ч	NT-proBNP < 500 пг / мл	Невозможность амбулаторного лечения				

у 1 (0,6 %) пациента в амбулаторной группе; в стационарной группе нефатальных рецидивов ВТЭ не отмечено [217]. В метаанализе 14 исследований, в основном когортных, суммарная частота рецидивов ВТЭ, серьезных кровотечений и общая летальность существенно не различались у пациентов, выписанных из стационара в ранние сроки и затем лечившихся амбулаторно, и полностью лечившихся в стационаре [351].

Терапевтические методы

Рекомендованный терапевтический алгоритм для острой ТЭЛА представлен на рис. 5.

ТЭЛА с шоком или гипотензией (ТЭЛА высокого риска)

У пациентов с ТЭЛА, осложненной шоком или гипотензией, отмечается высокий риск внутригоспитального летального исхода, особенно в первые

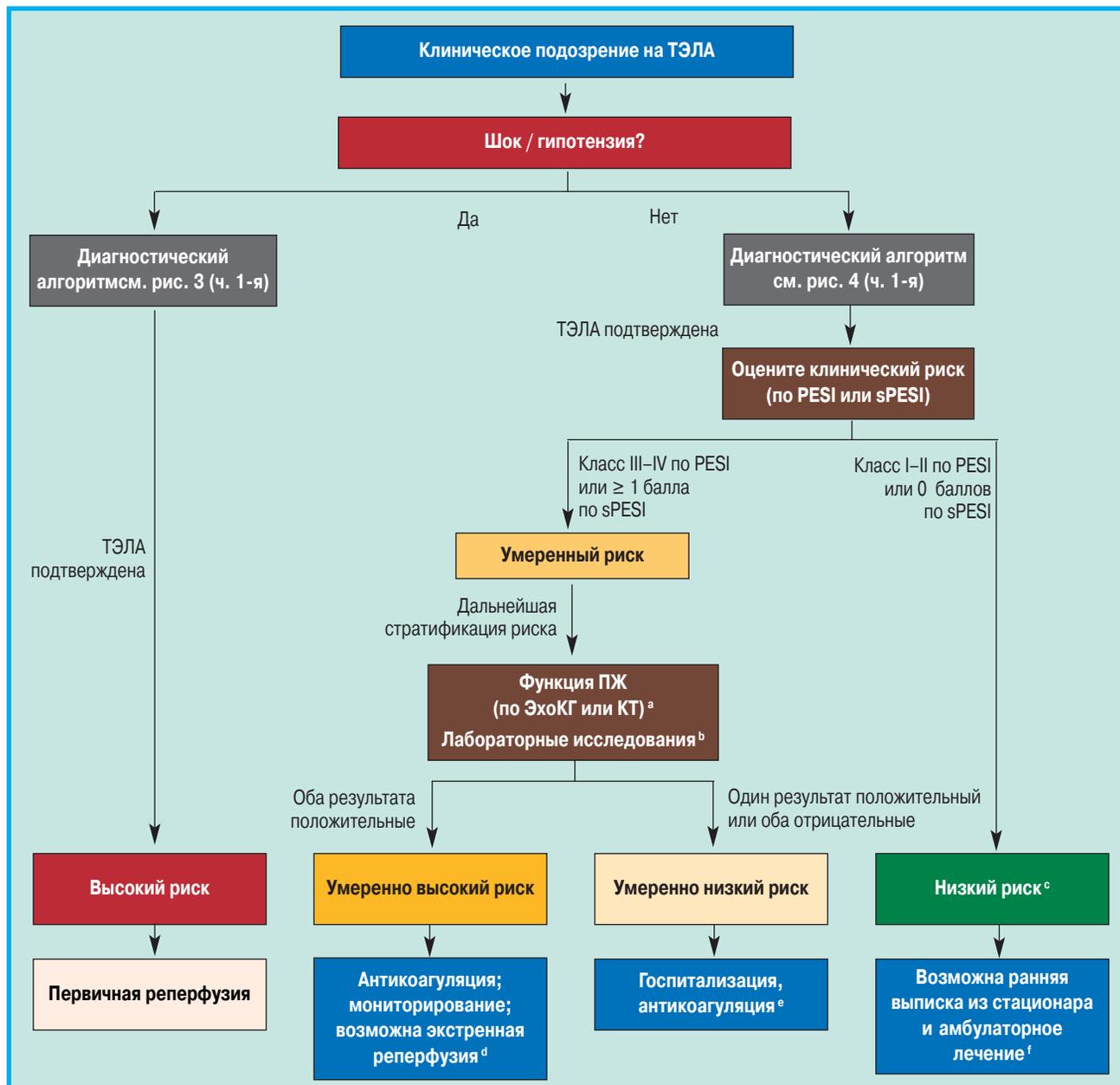


Рис. 5. Ведение больных острой ТЭЛА в зависимости от риска летального исхода (для определения категорий риска см. табл. 9, ч. 1-я) Примечание: ^a – если ЭхоКГ уже выполнена во время диагностики ТЭЛА и при этом выявлена дисфункция ПЖ, либо если при КТ, выполненной во время диагностики ТЭЛА, получено увеличение ПЖ (соотношение ПЖ / ЛЖ $\geq 0,9$), следует измерить концентрацию тропонина в крови, кроме случаев, когда первичная реперфузия невозможна (например, из-за тяжелых сопутствующих заболеваний или ограниченной ожидаемой продолжительности жизни больного); ^b – маркеры повреждения миокарда (повышение кардиального тропонина I или T в плазме крови) либо маркеры сердечной недостаточности, возникшей в результате дисфункции ПЖ (повышение натрийуретического пептида в плазме крови). Если лабораторное определение кардиологических биомаркеров уже проведено при первичной диагностике и результат положительный, следует выполнить ЭхоКГ для оценки функции ПЖ либо оценить размеры ПЖ при КТ; ^c – больные с классом I–II по PESI или 0 баллов по sPESI и повышением кардиологических биомаркеров либо с визуализационными признаками дисфункции ПЖ должны быть отнесены в категорию умеренно низкого риска. Это правило приложимо к ситуации, когда результаты исследования биомаркеров становятся известны до расчета клинического индекса тяжести. Такие больные чаще всего не могут лечиться амбулаторно; ^d – тромболитическое лечение могут быть альтернативой системному тромболитическому лечению, особенно при высоком риске кровотечений; ^e – мониторинг необходим больным с подтвержденной ТЭЛА и положительным тропониновым тестом, даже если отсутствуют признаки дисфункции ПЖ при ЭхоКГ или КТ; ^f – в проспективных исследованиях амбулаторного ведения больных упрощенный вариант PESI не был валидизирован. В 2 нерандомизированных исследованиях использовались другие критерии включения.

Figure 5. Risk-adjusted management strategies in acute PE (see Table 9 for definition of the risk categories, p. 1)

несколько часов после поступления в стационар. Несмотря на гемодинамическую и респираторную поддержку, таким больным следует назначать НФГ как предпочтительный вариант начальной АКТ, поскольку НМГ и фондапаринукс не исследовались у больных с шоком или гипотензией.

Первичная реперфузионная терапия, особенно системный тромболитизис, является методом выбора при лечении больных с ТЭЛА высокого риска. При противопоказаниях к проведению тромболитизиса, а также при его неэффективности в отношении улучшения гемодинамического статуса рекомендуется хирургическая эмболэктомия, если позволяют ресурсы здравоохранения и опыт хирургов. Альтернативой хирургическому лечению является чрескожное катетерное лечение, если оно доступно, а у врачей имеется соответствующий опыт. В таких случаях выбор метода терапии осуществляется многопрофильной группой специалистов, включая торакального хирурга или интервенционного кардиолога в зависимости от ситуации.

ТЭЛА без шока и гипотензии (ТЭЛА среднего или низкого риска)

В большинстве случаев острой ТЭЛА без гемодинамических нарушений терапией выбора является НМГ или фондапаринукс, назначаемые подкожно в дозах, скорректированных по массе тела больного, без лабораторного мониторинга антикоагулянтного эффекта. Исключением являются больные с тяжелым нарушением функции почек.

Больные без шока и гипотензии нуждаются в дальнейшей стратификации риска после того как диагноз ТЭЛА будет подтвержден. У таких больных оценка риска должна начинаться с валидизированных шкал (PESI или sPESI).

Больные, отнесенные к категории низкого риска (класс I или II по PESI) и, возможно, с показателем 0 баллов по sPESI (см. табл. 10) могут быть выписаны и стационара в ранние сроки и далее лечиться амбулаторно с учетом семейных и социальных условий пациента, а также его отношения к лечению. Остальным больным рекомендуется оценивать функцию ПЖ с помощью ЭхоКГ или КТ-ангиографии и кардиологического тропонинового теста.

В разделе, посвященном прогностической оценке больных острой ТЭЛА, и по результатам недавно опубликованного рандомизированного исследования [253] отмечается, что при выявлении признаков дисфункции ПЖ по данным ЭхоКГ или КТ и положительном тропониновом тесте больные расцениваются как группа умеренного / высокого риска (см. табл. 10). У этих больных полнодозовая системная тромболитическая терапия (первичная реперфузионная терапия) потенциально может предотвратить развитие жизнеугрожающей гемодинамической декомпенсации или коллапса, однако этот эффект сопровождается высоким риском геморрагического инсульта или серьезного внутричерепного кровотечения [253]. Аналогично, системный тромболитизис не рекомендуется для повседневного применения

в качестве первоначального лечения больных с ТЭЛА умеренного / высокого риска, но может обсуждаться при развитии гемодинамической декомпенсации. Альтернативными, экстренными методами лечения у пациентов с ТЭЛА умеренного / высокого риска и с угрозой гемодинамической декомпенсации при ожидаемом высоком риске кровотечений на фоне системного тромболитизиса могут служить хирургическая легочная эмболэктомия или чрескожное катетерное лечение.

В когортных исследованиях другие лабораторные маркеры, такие как BNP, NT-proBNP и H-FABP, также имели прогностическое значение в дополнение к клиническим и визуализационным параметрам, однако их практическое значение при выборе терапии пока в проспективных исследованиях не изучалось.

Нормотензивные больные, показатели которых отнесены к классу III по PESI или ≥ 1 балла по sPESI, у которых при проведении ЭхоКГ, КТ-ангиографии либо кардиологического тропонинового теста (или всех этих методов) не выявлено отклонений от нормы, относятся к группе умеренного / низкого риска. Им показана АКТ. Существующие сегодня доказательства не позволяют рекомендовать этим больным первичную реперфузионную терапию. Также отсутствуют доказательства, что постельный режим влияет на клинический исход у таких больных.

Нерешенные вопросы

Среди последних многочисленных когортных исследований стратификации больных с подтвержденной ТЭЛА невысокого риска, дальнейшего изучения требует клиническое значение прогностической оценки и выбора метода терапии у больных с умеренным / высоким риском. Необходимо установить, действительно ли внутривенный тромболитизис со сниженными дозами препаратов безопасен и эффективен и может ли катетерное лечение получить дальнейшее распространение в качестве альтернативного метода лечения. Результаты законченного крупного клинического исследования III фазы с использованием новых пероральных антикоагулянтов в лечении ТЭЛА и вторичной профилактики ВТЭ представляются достаточно убедительными и подтверждают, что прорыв в АКТ включает и лечение ВТЭ. Тем не менее клинический опыт использования этих препаратов в условиях реальной практики пока недостаточен. Наконец, необходимы дальнейшие исследования по ведению больных для уточнения критериев ранней выписки из стационара и амбулаторного лечения острой ТЭЛА низкого риска (табл. 16).

Длительность АКТ

АКТ у пациентов с ТЭЛА направлена на предотвращение рецидивов ВТЭ. В большинстве случаев с этой целью используются АВК, а у больных с ВТЭ и онкологическими заболеваниями рекомендуются НМГ [356, 357]. В последние годы при длительной

Таблица 16
Рекомендации по лечению острой фазы ТЭЛА
Table 16
Recommendations for acute phase treatment

Рекомендации	Класс рекомендаций	Уровень доказательств	Ссылка
ТЭЛА с шоком или гипотензией (высокий риск)			
У больных с ТЭЛА высокого риска внутривенная АКТ с помощью НФГ должна начинаться немедленно	I	C	
Рекомендуется тромболитическая терапия	I	B	[168]
Больным с противопоказанием к тромболитису или его неэффективностью рекомендуется хирургическая легочная эмболектомия ^a	I	C	[313]
Больным, у которых полнodosовый системный тромболитис противопоказан или неэффективен, альтернативой хирургической легочной эмболектомии является чрескожное катетерное лечение ^a	IIa	C	
ТЭЛА без шока и гипотензии (умеренный или низкий риск)^b			
Антикоагулянтная терапия: сочетание парентерального лечения с АВК			
У больных с высокой или средней клинической вероятностью ТЭЛА рекомендуется немедленно, в процессе диагностики, начинать парентеральную АКТ	I		[352]
Для большинства больных предпочтительной парентеральной АКТ острой фазы являются НМГ или фондапаринукс	I	A	[273, 274, 281, 353]
Одновременно с парентеральной АКТ рекомендуется назначение АВК с целевым уровнем МНО 2,5 (от 2,0 до 3,0)	I	B	[352, 354]
Терапия новыми пероральными антикоагулянтами			
Альтернативой комбинированной АКТ парентеральными антикоагулянтами и АВК является ривароксабан (15 мг 2 раза в день в течение 3 нед., затем 20 мг 1 раз в день)	I	B	[296]
Альтернативой комбинированной АКТ парентеральными антикоагулянтами и АВК является апиксабан (10 мг 2 раза в день в течение 7 дней, затем 5 мг 2 раза в день)	I	B	[297]
После завершения парентеральной АКТ острой фазы альтернативой АКТ при помощи АВК является дабигатран (150 мг 2 раза в день, а для больных старше 80 лет или получающих верапамил – 110 мг 2 раза в день)	I	B ^c	[293, 294]
После завершения парентеральной АКТ острой фазы альтернативой АКТ при помощи АВК является эдоксабан [*]	I	B	[298]
Больным с тяжелой почечной недостаточностью не рекомендуется назначение новых пероральных антикоагулянтов ^d	III	A	[293, 295–298]
Реперфузионная терапия			
Больным без шока или гипотензии не рекомендуется рутинное назначение первичного системного тромболитиса	III	B	[253]
Для больных с ТЭЛА умеренного / высокого риска рекомендуется тщательное мониторингирование для ранней диагностики гемодинамической декомпенсации и своевременного начала экстренной реперфузионной терапии	I	B	[253]
Больным с ТЭЛА умеренного / высокого риска и клиническими признаками гемодинамической декомпенсации рекомендуется тромболитическая терапия	IIa	B	[252, 253]
Больным с ТЭЛА умеренного / высокого риска и высоким ожидаемым риском кровотечений на фоне тромболитической терапии рекомендуется хирургическая легочная эмболектомия ^a	IIb	C	
Больным с ТЭЛА умеренного / высокого риска и высоким ожидаемым риском кровотечений на фоне тромболитической терапии рекомендуется чрескожное катетерное лечение ^a	IIb	B	[336]
Ранняя выписка из стационара и амбулаторное лечение			
Больные с ТЭЛА низкого риска могут быть рано выписаны из стационара и продолжить лечение амбулаторно при наличии соответствующей амбулаторной службы и возможности обеспечить АКТ	IIa	B	[217, 237, 347, 349]

Примечание: ^a – при наличии соответствующего опыта и ресурсов; ^b – см. табл. 10 для определения категорий риска; ^c – исследования RE-COVER и RE-COVER II считаются одним крупным исследованием; ^d – клиренс креатинина < 30 мл / мин для ривароксабана, дабигатрана и эдоксабана и < 25 мл / мин для апиксабана; * – в Европейском Союзе в настоящее время решается вопрос о разрешении использования эдоксабана для лечения ВТЭ.

терапии ТЭЛА изучаются новые пероральные антикоагулянты.

В большинство исследований длительной АКТ при ВТЭ включены пациенты с ТГВ, ТЭЛА или без таковой, и только в 1 исследование целенаправленно включены больные с ТЭЛА [358]. Частота ВТЭ не зависит от клинических проявлений 1-го эпизода, т. е. одинакова у перенесших ТЭЛА или ТГВ, однако у пациентов с ТЭЛА ВТЭ чаще рецидивирует как клинически значимая ТЭЛА, а у перенесших ТГВ рецидивы чаще проявляются так же, как ТГВ [359].

В клинических исследованиях использовалась разная продолжительность АКТ ВТЭ.

Основные результаты этих исследований следующие:

- пациенты с ТЭЛА должны получать антикоагулянтные препараты ≥ 3 мес.;
- после отмены антикоагулянтных препаратов через 6–12 мес. риск рецидивов такой же, как и после 3 мес. АКТ;
- при АКТ риск рецидивов в целом снижается на 90 %, но при этом существует среднегодовой риск серьезных кровотечений ≥ 1 % [360–363].

В целом применение АВК высокоэффективно для предотвращения рецидивов ВТЭ во время лечения, но они не устраняют риск рецидивов после прекращения лечения [361, 362]. Таким образом,

АКТ прекращается, когда риск связанных с ней кровотечений и неудобства, связанные с продолжением лечения, преобладают над риском рецидива ВТЭ.

Главным фактором риска рецидивов ВТЭ являются онкологические заболевания, при этом частота рецидивов составляет около 20 % в первые 12 мес. после предыдущего эпизода [364, 365]. Таким образом, больные раком после 1-го эпизода ТЭЛА рассматриваются как кандидаты для АКТ. В рандомизированном исследовании больные ТГВ и раком лечились НФГ далтепарином в дозе 200 Ед / кг 1 раз в сутки в течение 4–6 нед., после чего доза уменьшалась до 75 % от первоначальной и лечение продолжалось еще до 6 мес.; эта терапия более эффективно предотвращала рецидивы ВТЭ, чем лечение варфарином [278]. Следовательно, больным с ВТЭ и онкологическими заболеваниями рекомендуется терапия НМГ как минимум в течение 3–6 мес. (см. раздел «ТЭЛА и рак»). Оптимальное лечение в более поздние сроки не так хорошо изучено, но рекомендуется продолжать терапию НМГ или АВК до тех пор, пока болезнь считается активной.

Помимо больных онкологическими заболеваниями, риск рецидивов ВТЭ после завершения терапии связан с особенностями течения предшествующего эпизода ВТЭ. В исследовании, где наблюдались лица после 1-го эпизода ТЭЛА, выявлено, что частота рецидивов после прекращения лечения составила примерно 2,5 % в год, если ТЭЛА связана с устранимыми факторами риска, по сравнению с 4,5 % в год после неспровоцированной ТЭЛА [358]. Аналогичное наблюдение было сделано в других проспективных исследованиях с участием пациентов с ТГВ [360]. Частота рецидивов в 1-й год после прекращения АКТ может достигать 10 %. ВТЭ может провоцироваться временными или устранимыми факторами риска, такими как хирургические вмешательства, травмы, иммобилизация, беременность, прием пероральных контрацептивов или заместительная гормональная терапия, или быть неспровоцированной при отсутствии таковых. При спровоцированной ТЭЛА лечение АВК в течение 3 мес. предпочтительнее, чем более кратковременная терапия. Более продолжительное лечение в целом не рекомендуется, с учетом того, что у таких больных влияние факторов риска к этому моменту прекращается [358].

Оценка риска рецидивов в случае неспровоцированной ТЭЛА является сложной [54–56]. Для выявления больных с высоким относительным долгосрочным риском рецидивов (1,5–2,0) могут использоваться следующие факторы:

- ≥ 1 перенесенного эпизода ВТЭ в анамнезе;
- антифосфолипидный синдром;
- наследственная тромбофилия;
- остаточный тромбоз в проксимальных венах.

Дополнительным фактором риска рецидивов ТЭЛА является сохраняющаяся к моменту выписки из стационара дисфункция ПЖ по данным ЭхоКГ [366]. С другой стороны, при отрицательном анализе на D-димер через 1 мес. после прекращения терапии АВК вероятность рецидивов ВТЭ ниже (RR = 0,4) [367].

Среди носителей генетически детерминированной тромбофилии АКТ в целом может назначаться после 1-го эпизода неспровоцированной ВТЭ пациентам с волчаночным антикоагулянтом, с подтвержденным дефицитом протеинов C или S и гомозиготным больным с фактором V Лейдена или протромбином G20210A (PTG20210A). В настоящее время отсутствуют подтверждения клинической эффективности длительной АКТ у гетерозиготных носителей фактора V Лейдена или PTG20210A.

Шкалы для оценки риска кровотечений у получавших АКТ по поводу ВТЭ также не изучались должным образом. Основываясь на существующих доказательствах, можно выделить следующие факторы риска:

- пожилой возраст (особенно старше 75 лет);
- предшествующие желудочно-кишечные кровотечения (особенно не связанные с устранимыми или курабельными причинами);
- предшествующий инсульт – геморрагический или ишемический;
- хроническое заболевание почек или печени;
- одновременная антитромбоцитарная терапия (рекомендуется отменить, если возможно);
- другие серьезные острые или хронические заболевания;
- плохой контроль антикоагуляции;
- недостаточное мониторингирование АКТ.

При необходимости соблюдения баланса между риском рецидивов ВТЭ и риском кровотечений требуется, чтобы больные с неспровоцированной ТЭЛА получали АВК ≥ 3 мес. Затем АКТ в принципе должна продолжаться у больных с 1-м неспровоцированным эпизодом проксимального ТГВ или ТЭЛА и с низким риском кровотечений при учете предпочтений пациента. Примечательно, что термин «бес-срочная АКТ» не означает пожизненного лечения этими препаратами, а просто указывает, что длительность АКТ не должна ограничиваться 3 мес. после острого эпизода. У таких больных следует время от времени повторно оценивать возможность отмены антикоагулянтов с учетом баланса между рецидивом и кровотечением. Пожизненная АКТ рекомендуется большинству больных после 2-го эпизода неспровоцированных ТГВ или ТЭЛА.

В 2 недавно выполненных исследованиях ($n = 1\ 224$) длительная терапия ацетилсалициловой кислотой (после завершения стандартного АКТ) сопровождалась снижением риска рецидивов после неспровоцированных ТГВ и / или ТЭЛА на 30–35 % [368, 369]. Это соответствует $< 50\%$ -ному снижению риска рецидивов на фоне пероральной АКТ; с другой стороны, частота кровотечений на фоне терапии ацетилсалициловой кислотой ниже (табл. 17).

Новые пероральные антикоагулянты для длительной терапии

Для длительного лечения больных с ВТЭ могут использоваться 3 новых пероральных антикоагулянта: дабигатран, ривароксабан и апиксабан. Во всех

Таблица 17
Клинические исследования долговременной терапии ВТЭ
Table 17
Clinical trials on extended treatment of venous thromboembolism

Исследование	n	Длительность лечения	Активное лечение ^a	Сравнительное лечение	Дизайн исследования	Ожидаемое улучшение	Частота ВТЭ в контрольной группе	Снижение риска рецидива ВТЭ	Серьезные или клинически значимые кровотечения в группе активной ^a терапии
RE-SONATE [370]	1 343	6 мес.	Дабигатран 150 мг 2 раза в день ^c	Плацебо	Доказательство более высокой эффективности	70 %	5,6 %	92 %	5,3 %
RE-MEDY [370]	2 856	18–36 мес.	Дабигатран 150 мг 2 раза в день ^c	Варфарин (МНО 2–3)	Доказательство меньшей эффективности	Абсолютное увеличение, < 2,8	1,3 %	Разница в риске 0,38 % по сравнению с АВК	5,6 % vs 10,2 % в группе варфарина
EINSTEIN Ext [295]	1 196	6–12 мес.	Ривароксабан 20 мг в день	Плацебо	Доказательство более высокой эффективности	70 %	7,1 %	82 %	6,0 %
AMPLIFY Ext [371]	2 486	12 мес.	Апиксабан 5,0 мг 2 раза в день	Плацебо	Доказательство более высокой эффективности	41 %	8,8 %	80 %	4,2 %
			Апиксабан 2,5 мг 2 раза в день ^d					81 %	3,0 %
WARFASA [368]	402	≥ 24 мес.	Ацетилсалициловая кислота	Плацебо	Доказательство более высокой эффективности	40 %	11,2 %	40 %	1,0 %
ASPIRE [369]	822	4 года (реально 27 мес.)	30 %	Плацебо	Доказательство более высокой эффективности	–	6,5 % ^b	26 %	1,7 % ^b

Примечание: ^a – активное лечение означает использование пероральных ингибиторов тромбина или фактора Ха (или ацетилсалициловая кислота); в некоторых исследованиях группа сравнения также получала АКТ при помощи АВК; ^b – частота на 1 пациента в год; ^c – разрешенные дозы дабигатрана 150 мг 2 раза в день или 110 мг 2 раза в день; ^d – разрешенная доза апиксабана для долговременной терапии.

исследованиях доля пациентов с ТЭЛА составляла около 1/3, у остальных участников отмечалось ТГВ, но без клинически значимой ТЭЛА. В исследованиях длительной АКТ были включены больные, завершившие первоначальное лечение антикоагулянтами.

Дизайн и основные результаты недавних исследований по этой теме представлены в табл. 17. В 2 разных исследованиях дабигатран сравнивался с варфарином или плацебо. В исследовании REMEDY ($n = 2\ 866$) больные в рандомизированном порядке получали либо дабигатран 150 мг 2 раза в сутки, либо варфарин (МНО 2–3). Отмечено, что при использовании дабигатрана не менее эффективно, чем при приеме варфарина предотвращались рецидивы подтвержденных клинически значимых ВТЭ или связанных с ними летальных исходов (HR – 1,44; 95%-ный ДИ – 0,78–2,64; $p = 0,01$ для меньшей эффективности) [370]. Частота серьезных кровотечений составила 0,9 % на фоне дабигатрана vs 1,8 % на фоне варфарина (HR – 0,52; 95%-ный ДИ – 0,27–1,02). В исследовании RE-SONATE больные ($n = 1\ 353$) были рандомизированы для лечения дабигатраном или плацебо в качестве дополнительной АКТ в течение 6 мес. [370]. В группе дабигатрана риск рецидивов клинически значимой ВТЭ или необъяснимых летальных исходов снизился на 92 % (HR – 0,08; 95%-ный ДИ – 0,02–0,25). Частота серьезных кровотечений в группе дабигатрана составила 0,3 % vs 0 % в группе плацебо. Серьезные или клинически значимые кровотечения возникали у 5,3 и 1,8 % больных соответственно (HR – 2,92; 95%-ный ДИ – 1,52–5,60) [370].

В рандомизированном двойном слепом исследовании EINSTEIN оценивалась эффективность и безопасность длительной терапии ВТЭ ривароксабаном [295]. Больным, завершившим 6–12-месячный курс антикоагулянтной терапии по поводу 1-го эпизода ВТЭ, назначалось дополнительное лечение ривароксабаном (20 мг 1 раз в сутки) или плацебо в течение 6–12 мес. При использовании ривароксабана более эффективно, чем плацебо, предотвращались рецидивы ВТЭ (1,3 % vs 7,1 %; HR – 0,18; 95%-ный ДИ – 0,09–0,39). Серьезные, но нефатальные кровотечения развивались у 0,7 % больных в группе ривароксабана и не зарегистрированы ни у одного больного группы плацебо. Частота серьезных или клинически значимых кровотечений составила 6,0 % в группе ривароксабана и 1,2 % – в группе плацебо (HR – 5,19; 95%-ный ДИ – 2,3–11,7).

В двойном слепом исследовании AMPLIFY пациенты с ВТЭ в рандомизированном порядке получали апиксабан в дозах 2,5 или 5 мг 2 раза в сутки, либо плацебо [371]. Пациенты включались в исследование при условии, что клиническое состояние позволяло в равной степени как назначить, так и отменить АКТ. Лечение продолжалось в течение 12 мес. Клинически значимые рецидивы ВТЭ или летальные исходы отмечены у 11,6 % больных, получавших плацебо, у 3,8 % получавших 2,5 мг апиксабана (HR – 0,33; 95%-ный ДИ – 0,22–0,48) и у 4,2 % получавших 5 мг апиксабана (HR – 0,36 по сравнению с плацебо; 95%-ный ДИ – 0,25–0,53). Частота серьезных кровотечений составила 0,5 % в группе плацебо, 0,2 % – в группе апиксабана 2,5 мг

Таблица 18
Рекомендации по длительности АКТ при ТЭЛА
Table 18

Recommendations for duration of anticoagulation after pulmonary embolism

Рекомендации	Класс рекомендаций	Уровень доказательств	Ссылка
При ТЭЛА, развившейся на фоне временных факторов риска, рекомендованная длительность пероральной АКТ составляет 3 мес.	I	B	[358]
При неспровоцированной ТЭЛА рекомендованная длительность пероральной АКТ составляет 3 мес.	I	A	[363, 372–374]
Для больных с 1-м эпизодом неспровоцированной ТЭЛА и низким риском кровотечений следует обсудить длительную терапию пероральными антикоагулянтами	IIa	B	[375]
Для больных со 2-м эпизодом неспровоцированной ТЭЛА рекомендована АКТ неопределенной продолжительности	I	B	[360]
При необходимости длительной АКТ альтернативой терапии АВК (кроме больных с тяжелой почечной недостаточностью) являются ривароксабан (20 мг 1 раз в сутки), дабигатран (150 мг 2 раза в день, а для больных старше 80 лет либо принимающих верапамил – 110 мг 2 раза в день) или апиксабан (2,5 мг 2 раза в день) ^a	IIa	B	[295, 370, 371]
При длительной АКТ следует регулярно оценивать соотношение риска и пользы	I	C	
В случае плохой переносимости или отказа от приема пероральных антикоагулянтов для долговременной профилактики ВТЭ можно назначать ацетилсалициловую кислоту	IIb	B	[368, 369]
Для больных с ТЭЛА и онкологическими заболеваниями в первые 3–6 мес. рекомендована терапия НМГ подкожно в скорректированных по массе тела больного дозах	IIa	B ^b	[278, 376, 377]
Для больных с ТЭЛА и онкологическими заболеваниями по истечении первых 3–6 мес. рекомендуется длительная АКТ бессрочно либо до излечения онкологического заболевания	IIa	C	

Примечание: ^a – долгосрочные данные по больным, получавшим новые пероральные антикоагулянты по поводу профилактики вторичной ТЭЛА, пока отсутствуют; ^b – уровень доказательств В относится к каждому препарату в отдельности.

и 0,1 % – в группе апиксабана 5 мг. Серьезные или клинически значимые кровотечения зарегистрированы в 2,7; 3,2 % (HR – 1,20 по сравнению с плацебо; 95%-ный ДИ – 0,69–2,10) и 4,3 % (HR – 1,62 по сравнению с плацебо; 95%-ный ДИ – 0,96–2,73) случаев соответственно.

Таким образом, результаты исследований с использованием новых пероральных антикоагулянтов при длительном лечении ВТЭ совпали с результатами исследований, в которых эти же препараты применялись в острой фазе ТЭЛА или ВТЭ при стандартной длительности терапии (см. предыдущий раздел). Это означает, что новые пероральные антикоагулянты эффективны (в отношении профилактики клинически значимых или фатальных рецидивов ВТЭ) и безопасны (особенно в отношении серьезных кровотечений) и, вероятно, безопаснее стандартной терапии с использованием АВК (табл. 18).

ХТЭЛГ

Эпидемиология

ХТЭЛГ является инвалидизирующим заболеванием, вызванным хронической обтурацией крупных ЛА. Хотя точная распространенность и ежегодная частота ХТЭЛГ неизвестны, по данным, полученным в Великобритании, показано, что это заболевание возникает приблизительно в 5 случаях на 1 млн населения [378]. В соответствии с клиническими рекомендациями Европейского общества кардиологов (ЕОК, 2009) по ЛГ [379] и недавно опубликованным обновлением клинической классификации ЛГ [380], ХТЭЛГ расценивается как отдельная подгруппа ЛГ (группа 4).

ХТЭЛГ является одним из отдаленных осложнений ТЭЛА с суммарной частотой 0,1–9,1 % в первые 2 года после клинически значимого эпизода ТЭЛА [381]. Высокий процент ошибок обусловлен диагностическими ошибками при направлении больных к специалисту, отсутствием ранних симптомов и трудностями в дифференциации «истинной» острой ТЭЛА с присоединением ХТЭЛГ или ранее существовавшей ХТЭЛГ. Целесообразность рутинного скрининга по поводу ХТЭЛГ после ТЭЛА не подтверждена существующими сегодня доказательствами; значительное число случаев ХТЭЛГ развивается при отсутствии предшествующего острого эпизода ТЭЛА.

Патофизиология

Существующие доказательства свидетельствуют, что основной причиной ХТЭЛГ является ТЭЛА. В недавно созданном международном регистре у 80 % больных ХТЭЛГ в анамнезе была ВТЭ [382]. Развитию ХТЭЛГ могут способствовать неадекватная АКТ, большие размеры тромботических масс, остаточные тромбы и рецидивы ВТЭ. С другой стороны, факторы риска ХТЭЛГ и ВТЭ различны; ХТЭЛГ связана всего с несколькими тромбофилическими факторами: волчаночным антикоагулянтом, антифосфолипидными антителами и повышенным уровнем VIII фактора свертывания [4, 383]. Высказано предположение, что у некоторых больных после ТЭЛА под действием инфекции [384], воспаления [385], циркулирующих или резидентных клеток-предшественников [386, 387], заместительной терапии гормонами щитовидной железы или злокачественных заболеваний [4] может развиваться процесс ремодели-

рования легочных сосудов. Гиперкоагуляция, «слипание» эритроцитов, тромбоцитоз и «нерасщепляемый» фибриноген могут усугубить облитерацию ЛА при ХТЭЛГ [388]. Кроме того, существуют «неплазматические» факторы, с которыми связаны более высокая частота и неблагоприятный прогноз ХТЭЛГ: спленэктомия, вентрикулоатриальное шунтирование в качестве терапии гидроцефалии, воспалительные заболевания кишечника, хронический остеомиелит [4, 389].

Помимо обтурации крупных ветвей ЛА, патофизиология ХТЭЛГ включает болезни легочных микрососудов [390], которые могут становиться причиной неблагоприятного исхода в некоторых случаях легочной эндартериозэктомии [391]. Это состояние может развиваться вследствие повышенного кровотока или высокого давления в ранее неповрежденных сосудах либо провоцироваться гипоксией, инфекцией или воспалением.

Клинические проявления и диагностика

Средний возраст больных ХТЭЛГ составляет 63 года; мужчины и женщины болеют с одинаковой частотой [392]. В детском возрасте ХТЭЛГ встречается редко [393, 394]. В начале заболевания клинические симптомы неспецифичны или вовсе отсутствуют; симптомы недостаточности ПЖ появляются на поздних стадиях. Таким образом, ранняя диагностика затруднительна. Между появлением симптомов и постановкой диагноза в экспертных центрах проходит в среднем 14 мес. [392]. Если клинические проявления присутствуют, они похожи на острые симптомы ТЭЛА или идиопатической легочной артериальной гипертензии. В этом контексте при ХТЭЛГ чаще появляются отек легких и кровохарканье, тогда как при идиопатической легочной артериальной гипертензии чаще встречаются синкопальные состояния.

Диагноз ХТЭЛГ основывается на данных, полученных по крайней мере через 3 мес. эффективной АКТ для дифференцировки этого состояния с «подострой ТЭЛА»:

- среднее ЛАГ ≥ 25 мм рт. ст. при давлении заклинивания ЛА ≤ 15 мм рт. ст.
- хотя бы 1 дефект перфузии (на сегментарном уровне), выявленный при перфузионной сцинтиграфии (ПСГ) легких, либо обтурация ветви ЛА, выявленная при ангиографии с помощью мультidetекторной компьютерной томографии (МДКТ), или обычной ангиографии легочных сосудов.

У некоторых больных, особенно при полной односторонней обтурации легочных сосудов, в состоянии покоя отмечаются нормальные показатели легочной гемодинамики, несмотря на клинически значимое заболевание. Этим пациентов следует расценивать как больных ХТЭЛГ и вести соответствующим образом. Однако терминология для описания такого хронического тромбоэмболического поражения легочных сосудов в настоящее время отсутствует.

Алгоритм диагностики ХТЭЛГ показан на рис. 6. Несмотря на то, что МДКТ-ангиография считается наиболее предпочтительным методом диагностики острой ТЭЛА, при ХТЭЛГ первоочередным методом визуализации является плоскостная вентиляционно-перфузионная (V/Q) сцинтиграфия легких, которая обладает чувствительностью 96–97 % и специфичностью 90–95 % для диагностики этого состояния [395]. Напротив, при идиопатической легочной артериальной гипертензии и легочной веноокклюзионной болезни показатели ПСГ могут быть в пределах нормы либо выявляться субсегментарные дефекты [396].

Обязательным методом диагностики является катетеризация правых отделов сердца. Ключевыми гемодинамическими показателями являются среднее давление в ЛА, ЛСС и давление заклинивания ЛА. У больных-кандидатов для хирургического лечения ЛСС имеет прогностическое значение [398].

МДКТ-ангиография остается признанным визуализационным методом при ХТЭЛГ [399], но при обычной КТ легких не может быть исключено это заболевание [397]. КТ-ангиография помогает выявить осложнения ХТЭЛГ, такие как дилатация ЛА с последующей компрессией основных левых коронарных артерий.

КТ легких высокого разрешения позволяет получить изображения легочной паренхимы, диагности-



Рис. 6. Алгоритм диагностики ХТЭЛГ: адаптировано из I.M.Lang et al. (2010) [397]

Figure 6. Algorithm for the diagnosis of chronic thromboembolic pulmonary hypertension (adapted from I.M.Lang et al., 2010) [397]

ровать эмфизему, патологию бронхиального дерева или интерстициальные заболевания легких, а также инфаркты, пороки развития сосудов и перикарда, деформацию грудной стенки. Нарушения перфузии проявляются как мозаичность легочной паренхимы с темными участками, соответствующими участкам с относительным снижением перфузии. Хотя при ХТЭЛГ мозаичный паттерн встречается нередко, он также наблюдается у 12 % больных с легочной артериальной гипертензией [400]. Магнитно-резонансные изображения легочного кровотока по-прежнему считаются менее информативными, чем КТ [401], но этот метод, как и ангиоскопия [402], внутрисосудистое ультразвуковое исследование (УЗИ) и оптическая когерентная томография, могут применяться при наличии соответствующего опыта и оборудования.

Окончательным шагом в диагностике ХТЭЛГ является избирательная (селективная) ангиография боковых ветвей ЛА в переднезадней и боковой проекциях, что позволяет визуализировать периферическую сеть легочных сосудов, их взаимосвязи, патологию сосудистой стенки, стенозы, аневризмы и полную окклюзию сосудов, а также коллатерали с бронхиальными сосудами.

Лечение и прогноз

Алгоритм лечения ХТЭЛГ представлен на рис. 7. Терапией выбора является легочная эндартериэктомия. В Европе внутрибольничная летальность в экспертных центрах в настоящее время составляет 4,7 % [398]. У большинства больных после операции существенно уменьшается выраженность симптомов и почти нормализуется гемодинамика [391, 398, 403]. В отличие от хирургической эмболэктомии при острой ТЭЛА, при лечении ХТЭЛГ требуется истинная эндартериэктомия за счет удаления среднего слоя стенки ЛА; это производится при глубокой гипотермии и искусственном кровообращении [404].

Возможность хирургического лечения ХТЭЛГ определяется многими факторами, которые сложно стандартизовать; решение принимается в зависимости от состояния пациента, опыта хирургов и доступных ресурсов. В целом критерии включают функциональный класс II–IV по Нью-Йоркской классификации, хирургическую доступность тромбов в главных, лобарных и сегментарных ветвях ЛА. Пожилой возраст сам по себе не является противопоказанием к хирургическому лечению. Не определены пороговые значения ЛСС или показателей дисфункции ПЖ, которые послужили бы абсолютным противопоказанием к операции.

Если хирургическое лечение не проведено или после легочной эндартериэктомии у пациента сохраняется ЛГ, прогноз неблагоприятный. Для больных с неоперабельной ХТЭЛГ продолжают попытки разработать методику баллонной ангиопластики ЛА как альтернативного лечения [405–408].

Лекарственная терапия ХТЭЛГ заключается в назначении антикоагулянтов, диуретиков и кислорода.

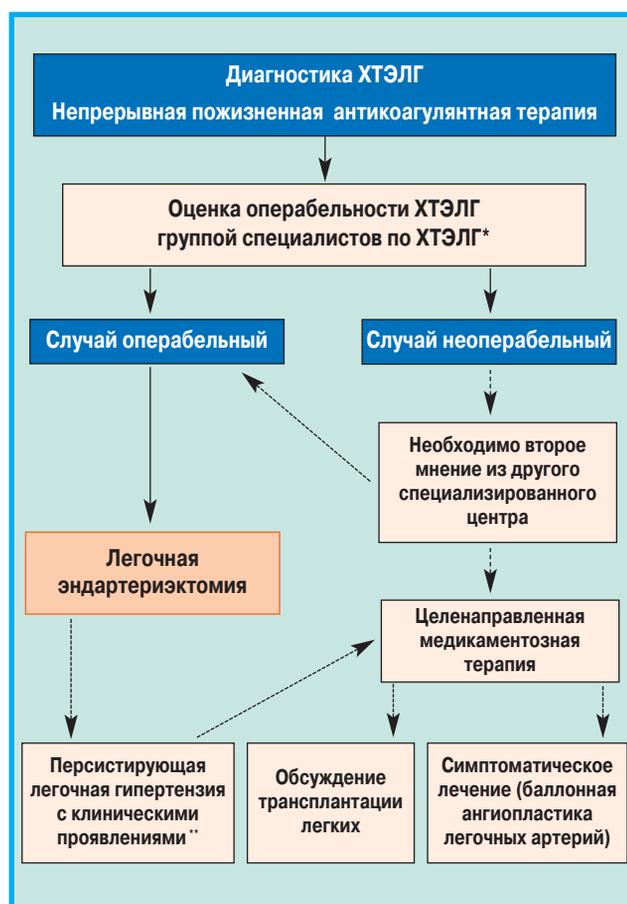


Рис. 7. Алгоритм диагностики ХТЭЛГ. Адаптировано из *H.A.Ghofrani et al.* (2013) [411]

Примечание: * – группа специалистов по ХТЭЛГ – мультидисциплинарная группа экспертов в области диагностики и оценки операбельности больных с ХТЭЛГ; ** – по *S.W.Jamieson et al.* [413].

Figure 7. Algorithm for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension (adapted from *H.A.Ghofrani et al.*, 2013) [411]

Рекомендуется пожизненная АКТ, хотя пока отсутствуют данные об эффективности и безопасности новых прямых антикоагулянтов при этом состоянии. Целесообразность рутинной постановки венозных фильтров не подтверждена существующими доказательствами, хотя консенсус в этом вопросе не достигнут. При развитии патологии легочных микрососудов при ХТЭЛГ требуется назначение препаратов для лечения легочной артериальной гипертензии [409]. Использование таких препаратов оправданно у неоперабельных больных, у пациентов с персистирующей или остаточной ЛГ после легочной эндартериэктомии или при неприемлемом соотношении риска и пользы хирургического лечения.

У неоперабельных больных с ХТЭЛГ ($n = 157$) или с персистирующей / остаточной ЛГ после легочной эндартериэктомии оценивалась эффективность двойного антагониста эндотелиновых рецепторов босентана в течение 16 нед. Основными конечными показателями были снижение ЛСС и увеличение расстояния, пройденного при проведении 6-минутного шагового теста, однако эти результаты не были достигнуты [410]. ЛСС определялось как сумма среднего давления в ЛА и давления закли-

нивания в ЛА, разделенная на величину сердечного выброса. Риосцигуат — растворимый пероральный стимулятор гуанилатциклазы, назначался 261 из 446 больных с неоперабельной ХТЭЛГ либо с персистирующей / остаточной ЛГ после легочной эндартериэктомии в течение 16 нед., в результате чего расстояние, пройденное при проведении 6-минутного шагового теста, увеличилось на 39 м ($p < 0,001$) со средней разницей ЛСС $246 \text{ дин} / \text{см} \times \text{с}^{-5}$ ($p < 0,001$); время до начала клинического ухудшения не изменилось [411]. Недавно получено разрешение на использование риосцигуата у взрослых пациентов с персистирующей или рецидивирующей ХТЭЛГ после хирургического лечения и у лиц с неоперабельной ХТЭЛГ для улучшения физической толерантности и функционального класса. Использование других препаратов для лечения ЛАГ или использование риосцигуата в качестве терапевтического «мостика» перед легочной эндартериэктомией у пациентов с высоким риском неблагоприятного исхода в связи с выраженными нарушениями гемодинамики в настоящее время не разрешено (табл. 19).

Особые обстоятельства

Беременность

В развитых странах ТЭЛА является основной причиной смерти беременных [415]. В послеродовом периоде риск ТЭЛА еще выше, особенно после кесарева сечения. В клинические рекомендации ЕОК по ведению беременных с сердечно-сосудистыми заболеваниями (2011) включен раздел по лечению ВТЭ [416]. Настоящий раздел полностью соответствует указанным рекомендациям.

При беременности клинические проявления ТЭЛА не меняются, но поскольку беременные нередко жалуются на одышку, этот симптом следует интерпретировать осторожно. Артериальную кровь

для анализа следует забирать в положении беременной сидя, т. к. при горизонтальном положении тела, начиная с III триместра, напряжение кислорода в артериальной крови снижается. Данные о возможности использования клинических прогностических критериев при подозрении на ТЭЛА у беременных отсутствуют, но в серии недавно опубликованных наблюдений беременных ($n = 125$), направленных на КТ-ангиографию, у больных с показателями по оригинальной шкале Веллса < 6 баллов не установлено ни одного случая ТЭЛА [417]. Эти данные нуждаются в подтверждении результатами крупных проспективных исследований.

Диагностика ТЭЛА у беременных

При обследовании беременных с подозрением на ТЭЛА следует учитывать воздействие ионизирующей радиации на плод, хотя это опасение существенно перевешивается риском несвоевременной диагностики потенциально фатального заболевания, каковым является ТЭЛА высокого риска. Более того, ошибочная диагностика ТЭЛА у беременных также сопряжена с рисками, поскольку сопровождается необоснованным назначением антикоагулянтов, что вносит изменения в план ведения беременности и родов, будущую контрацепцию и профилактику тромбозов и тромбоэмболий во время новых беременностей. Таким образом, врач должен быть настроен на точную диагностику.

Целесообразность измерения D-димера у беременных неоднозначна. Нормальный уровень D-димера у беременных имеет такое же прогностическое значение для исключения ТЭЛА, что и вне беременности, но у беременных D-димер редко бывает нормальным в связи с физиологическим повышением его уровня в плазме крови [127, 418]. При анализе серийных наблюдений беременных с подозрением на ТГВ показано, что при измерении уровня D-димера методом агглютинации болезнь исключается в 55 % случаев с отрицательным прогностическим значени-

Таблица 19
Рекомендации по лечению ХТЭЛГ
Table 19

Recommendations for chronic thromboembolic pulmonary hypertension

Рекомендации	Класс рекомендаций	Уровень доказательств	Ссылка
У больных после перенесенной ТЭЛА с сохраняющейся одышкой следует исключать ХТЭЛГ	IIa	C	[414]
У лиц без клинических симптомов после перенесенной ТЭЛА скрининг по поводу ХТЭЛГ не рекомендуется	III	C	[381]
Во всех случаях ХТЭЛГ рекомендуется оценивать возможность хирургического лечения; решение относительно других методов лечения должно приниматься мультидисциплинарной группой специалистов	I	C	[391, 398, 403, 412]
Во всех случаях ХТЭЛГ рекомендуется пожизненная АКТ	I	C	[412]
Больным ХТЭЛГ рекомендуется хирургическое лечение	I	C	[412]
Лицам с клиническими проявлениями ХТЭЛГ, которые мультидисциплинарной группой экспертов, включающей хотя бы 1 хирурга с опытом легочной эндартериэктомии, признаны неоперабельными или имеют персистирующую или рецидивирующую ХТЭЛГ после хирургического лечения, рекомендуется лечение риосцигуатом	I	B	[411, 412]
Применение препаратов для лечения ЛАГ может обсуждаться у больных с клиническими проявлениями ХТЭЛГ, которые признаны неоперабельными мультидисциплинарной группой экспертов, включающей хотя бы 1 хирурга с опытом легочной эндартериэктомии	IIb	B	[412]

Таблица 20
Расчет поглощенной дозы радиации при диагностике
ТЭЛА (переработано из M.Bajc et al. (2009) [430]
и S.D.Chunilal et al. (2009) [431]

Table 20
Estimated radiation absorbed in procedures used for diagnosing PE (adapted from M.Bajc et al., 2009 [430] and S.D.Chunilal et al., 2009 [431])

Исследование	Рассчитанный риск облучения, мЗв	
	у плода	у матери (молочные железы)
Рентгенография легких	< 0,01	0,01
Перфузионная сцинтиграфия легких с меченым Tc-99m альбумином, доза, МБк:		
40 (низкая)	0,11–0,20	0,28–0,50
200 (высокая)	0,20–0,60	1,20
Вентиляционная сцинтиграфия легких	0,10–0,30	< 0,01
КТ-ангиография	0,24–0,66	10–70

ем 100 % [418]. В том же исследовании была предпринята попытка установить более высокие пороговые значения D-димера для беременных [419]. В настоящее время планируется валидизировать предложенные пороговые значения в проспективных исследованиях, а пока для исключения ТЭЛА у беременных рекомендуется использовать обычные пороговые значения этого показателя. При отклонении уровня D-димера от нормы рекомендуется дальнейшая диагностика с использованием компрессионного УЗИ нижних конечностей, т. к. при проксимальном ТГВ может потребоваться назначение антикоагулянтов и устранение необходимости визуализационных методов обследования легких. Если при УЗИ получен отрицательный результат, обследование следует продолжить.

Доза радиационного воздействия на плод при разных методах обследования представлена в табл. 20. Пороговая доза, представляющая опасность для плода, составляет 50 мЗв (50 000 мкГр) [420], и все лучевые методы диагностики сопряжены со значительно более низкой дозой радиации. При сцинтиграфии легких по сравнению с КТ-ангиографией, не связанной с высокой дозой облучения области молочных желез, незначительно, но достоверно повышается риск возникновения рака молочных желез в дальнейшем [421]. Как правило, при нормальной рентгенографии легких необходимость выполнения вентиляционной сцинтиграфии легких исчезает, что устраняет дальнейшее радиационное воздействие. Диагностическое значение сцинтиграфии легких составляет около 80 %, при этом в 70 % случаев полученные показатели находятся в пределах нормы, а в 5–10 % — демонстрируют высокую вероятность ТЭЛА [422–428]. При высокой доле неинформативных КТ во время беременности эта цифра так же высока, как и для КТ в отдельных популяциях [425]. Нормальные показатели ПСГ и КТ легких одинаково безопасны для исключения ТЭЛА на фоне беременности, что показано в нескольких ретроспективных серийных наблюдениях [427, 429].

При традиционной ангиопульмонографии лучевая нагрузка на плод гораздо более высокая (2,2–3,7 мЗв); у беременных этого исследования следует избегать [420].

Лечение ТЭЛА у беременных

Лечение ТЭЛА у беременных основано на АКТ гепарином, который не проникает в значительных количествах через плаценту и в грудное молоко. Опыт показывает, что при беременности можно безопасно использовать НМГ в дозах, скорректированных по массе тела [432–437]. У женщин с чрезвычайными отклонениями массы тела от нормы или с патологией почек следует мониторировать анти-Ха фактор, но делать это у всех больных не рекомендуется [279, 436, 437]. При беременности НФГ не противопоказан, однако при длительном применении вызывает остеопороз; при его назначении требуется мониторинг активированного частичного тромбопластинового времени. Фондапаринукс не должен назначаться при беременности из-за отсутствия данных о безопасности. АВК проникают через плаценту и вызывают хорошо изученные эмбриопатии в I триместре беременности. При назначении АВК в III триместре могут возникнуть внутриутробное и неонатальное кровотечение, а также отслойка плаценты. Варфарин может вызывать патологию центральной нервной системы плода в течение всей беременности. Новые пероральные антикоагулянты противопоказаны при беременности.

Особое внимание требуется при ведении родов. Эпидуральная анестезия может применяться только при отмене НМГ как минимум за 12 ч до родов. Терапия возобновляется через 12–24 ч после удаления эпидурального катетера. Рекомендуется тесное взаимодействие акушера, анестезиолога и лечащего врача.

После родов гепарин может быть заменен на АВК. Антикоагулянтная терапия должна проводиться через ≥ 6 нед. после родов с минимальной общей продолжительностью лечения 3 мес. АВК может сочетаться с грудным вскармливанием.

Опубликованные данные о тромболитической терапии беременных ($n = 28$) — в основном с помощью rtPA в дозе 100 мг в течение 2 ч свидетельствуют о том, что риск осложнений у беременных не выше, чем вне беременности [438]. Тромболитическая терапия не должна проводиться в перипартальном периоде за исключением критических случаев (табл. 21).

ТЭЛА и рак

Риск ВТЭ при онкологических заболеваниях в целом в 4 раза выше, чем в общей популяции [8]. Несмотря на то, что самое большое число эпизодов ВТЭ развивается у больных раком легких, толстого кишечника и предстательной железы, наивысший относительный риск ВТЭ отмечен также при множественной миеломе, злокачественных опухолях головного мозга и поджелудочной железы (в 46, 20 и 16 раз выше, чем у здоровых соответственно) [439]. При метаста-

Таблица 21
Рекомендации по лечению ТЭЛА у беременных
Table 21
Recommendations for pulmonary embolism in pregnancy

Рекомендации	Класс рекомендаций	Уровень доказательств	Ссылка
При подозрении на ТЭЛА во время беременности требуется официальная диагностика при помощи валидизированных методов	I	C	
Во избежание ненужного радиационного воздействия можно измерить уровень D-димер, поскольку его нормальный уровень имеет такое же клиническое значение, как и вне беременности	IIb	C	[418, 419]
Венозное компрессионное УЗИ помогает избежать ненужного радиационного воздействия, т. к. при диагнозе проксимального ТГВ подтверждается ТЭЛА	Ib	C	
Для исключения ТЭЛА у беременных с нормальными показателями рентгенографии легких используется ПСГ легких	IIb	C	
При патологических изменениях на рентгенограмме легких или невозможности проведения сцинтиграфии следует обсудить возможность КТ-ангиографии	IIa	C	
При ТЭЛА на фоне беременности, не сопровождающейся шоком или гипотензией, рекомендуется терапия НМГ	I	B	[432, 433]

зировании высокая частота ВТЭ наблюдается также при поражении желудка, желчного пузыря, матки, почек и легких [17].

При проведении химиотерапии у онкологических больных риск ВТЭ повышается в 6 раз по сравнению со здоровыми [8]. Тем не менее профилактическая АКТ обычно не рекомендуется за исключением терапии, включающей талидомид или леналидомид при множественной миеломе [440, 441]. Также для профилактики тромбозов у онкологических больных неэффективно применение НМГ и АВК из-за использования постоянных венозных катетеров [441].

Риск ВТЭ повышается в > 90 раз в первые 6 нед. после хирургического лечения рака по сравнению со здоровыми, уступая только риску ВТЭ после протезирования тазобедренного или коленного суставов. Интересно, что риск ВТЭ после хирургического лечения рака продолжает повышаться (в 30 раз) между 4-м и 12-м месяцами после хирургического лечения [442]. Таким образом, требуется неослабевающее внимание, т. к. в настоящее время профилактическая АКТ рекомендуется только в первые 30 дней после операции.

Диагностика ТЭЛА у онкологических больных

Наличие злокачественных новообразований должно быть учтено при определении клинической вероятности ТЭЛА (см. раздел «Диагностика ТЭЛА»). Отрицательный результат измерения D-димера у онкологических больных имеет такое же диагностическое значение, как и при отсутствии онкологических процессов. С другой стороны, при онкологических заболеваниях присутствует неспецифическое повышение уровня D-димера. При использовании порогового значения D-димера 700 мкг / мл либо скорректированных по возрасту пороговых значений доля онкологических больных, у которых ТЭЛА была исключена, повышалась с 8,4 до 13 и 12 % соответственно при приемлемой частоте ложноотрицательных результатов [443]. Эта стратегия нуждается в дальнейшей валидации.

При широком распространении КТ повысилась частота случайного выявления бессимптомной ТЭЛА

у онкологических больных [444]. Значение этих результатов неясно, особенно при выявлении дефектов в сегментарных артериях и дистальнее. Однако с точки зрения высокого риска неблагоприятных исходов в неконтролируемых исследованиях [445–449] у онкологических больных с бессимптомной ТЭЛА следует обсудить те же терапевтические подходы, что и для клинически значимой ТЭЛА.

Прогноз ТЭЛА у онкологических больных

Онкологические заболевания являются фактором риска неблагоприятных исходов острой ТЭЛА. В многофакторном анализе больных ТЭЛА ($n = 570$) в случае рака риск летального исхода, шока или рецидива ТЭЛА в течение 30 дней увеличивался в 3 раза [257]. В регистре RIETE при онкологических заболеваниях и без таковых общая летальность в течение 3 мес. составила 36,4 и 4,1 % соответственно ($p < 0,001$). Среди пациентов с ВТЭ ($n > 35\ 000$) рак был наиболее сильным самостоятельным фактором риска как для общей летальности, так и для летальности, связанной с ТЭЛА [20]. Самый неблагоприятный прогноз обусловлен повышением риска кровотечений на фоне АКТ и высокой частотой рецидивов ВТЭ [450–454].

Риск рецидивов ТЭЛА при онкологических заболеваниях недавно оценивался в когортном исследовании ($n = 543$) и затем валидизирован как самостоятельный признак ($n = 819$) [453]. Предложенная шкала прогнозирования риска рецидивов включала рак молочной железы (–1 балл), метастазы в лимфатические узлы I или II стадии (–1 балл), женский пол, рак легкого и предшествующие ВТЭ (+1 балл за каждый признак). В случае если показатель составлял ≤ 0 баллов, отмечался низкий риск ($\leq 4,5\ %$) рецидивов ВТЭ, > 1 балла – оценивался как высокий риск ($\geq 19\ %$) [453]. Эта шкала помогает принимать индивидуализированное решение о длительности АКТ.

Ведение онкологических больных с ТЭЛА

При выборе режима АКТ у онкологических больных с ТЭЛА в острой фазе терапией 1-й линии считают-

Таблица 22
 Рекомендации по ведению ТЭЛА у онкологических больных
 Table 22
 Recommendations for pulmonary embolism in cancer

Рекомендации	Класс рекомендаций	Уровень доказательств	Ссылка
Принципы лечения случайно выявленной у онкологического больного ТЭЛА те же, что и при клинически значимой ТЭЛА	IIa	C	[447–449, 463]
Отрицательный результат измерения D-димера имеет такое же отрицательное диагностическое значение, как и у больных неонкологического профиля	IIa	B	[98, 443]
При ТЭЛА на фоне онкологического заболевания в первые 3–6 мес. следует проводить терапию НМГ подкожно с коррекцией дозы по массе тела	IIa	B	[278, 376, 377]
При ТЭЛА на фоне онкологического заболевания необходима длительная (> 6 мес.) АКТ в течение неопределенного времени либо до излечения онкологического заболевания	IIa	C	

ся НМГ (кроме случаев ТЭЛА высокого риска), лечение которыми продолжается в первые 3–6 мес. Однако эта стратегия основана на результатах единственного исследования, в котором частота рецидивов ВТЭ уменьшилась на 50 % без повышения риска кровотечений по сравнению с тактикой раннего перевода больных с гепарина на АВК [376, 377]. Доказательства эффективности конкретного лечения ТЭЛА на фоне онкологического заболевания и использования новых пероральных антикоагулянтов пока крайне ограниченные.

Тактика длительной АКТ может заключаться в продолжении лечения НМГ, переводе на АВК или отмене всех препаратов. Решение принимается индивидуально после анализа эффективности лечения онкологического заболевания, оценки рисков рецидива ВТЭ и кровотечений, а также предпочтений пациента. Целесообразно время от времени повторно оценивать соотношение риска и пользы длительной АКТ у конкретного пациента.

Борьба с рецидивами ВТЭ у онкологических больных на фоне терапии АВК или НМГ может заключаться в повышении дозы НМГ до максимально разрешенной или постановки венозного фильтра в полую вену [455]. Венозные фильтры устанавливаются прежде всего больным с невозможностью продолжения АКТ из-за кровотечений. Тем не менее у онкологических больных при отсутствии АКТ риск тромбоза фильтра может быть достаточно высоким. В недавно опубликованном проспективном рандомизированном исследовании с участием онкологических больных с ТГВ или ТЭЛА установка венозного фильтра не дала никаких дополнительных преимуществ по сравнению с АКТ фондапаринуксом [456].

Неспровоцированная ТЭЛА как первое проявление онкологического заболевания

Примерно у 10 % больных с неспровоцированной ТЭЛА в последующие 5–10 лет развивается онкологическое заболевание, при этом большинство случаев приходится на первые 1–2 года после диагностики ТЭЛА [457]. Недавно *H. T. Sorensen et al.* показано, что частота онкологических заболеваний одинакова как после неспровоцированной ТЭЛА, так и после ТЭЛА, спровоцированной хирургическими вмеша-

тельствами, но выше, чем после посттравматической ТЭЛА [458]. Пока отсутствует единое мнение о необходимости онкологического скрининга больных с неспровоцированной ТЭЛА. *M. Di Nisio et al.* рекомендует выполнять скрининговую КТ органов брюшной полости и малого таза в качестве наиболее эффективного и безопасного метода диагностики в сочетании с маммографией и цитологией мокроты [459]. Однако при сопоставлении результатов такого обширного скрининга с обычным клиническим обследованием 5-летняя выживаемость не различалась [460]. Таким образом, поиск латентного рака после эпизода неспровоцированной ВТЭ можно ограничить тщательным сбором анамнеза, врачом осмотром, основными лабораторными анализами и рентгенографией грудной клетки [461, 462] (табл. 22).

Нетромботическая эмболизация ЛА

Нетромботическую эмболизацию ЛА могут вызвать разные типы клеток, включая адипоциты, гематопетические, амниотические, трофобластические и опухолевые. Кроме того, эмболию ЛА могут спровоцировать бактерии, грибы, паразиты, инородные материалы и газ. Симптомы такого поражения аналогичны симптомам острой ВТЭ: одышка, тахикардия, боль в грудной клетке, кашель, иногда – кровохарканье, цианоз и синкопальные состояния.

Диагностика нетромботической эмболии ЛА может быть сложной [464]. Эмболы небольших размеров (микроэмболы) не видны при КТ легких. Типичные методы визуализации при разных типах нетромботической эмболии ЛА приведены в обзоре [465]. Учитывая редкость такого состояния, клиническая доказательная база весьма скудна и в основном представляет собой небольшие серийные наблюдения.

Септическая эмболия

Септические эмболы малого круга кровообращения – относительно редкое событие, обычно связанное с эндокардитом правых отделов сердца. К факторам риска относятся систематическое использование внутривенных наркотических препаратов, инфицирование венозных катетеров или проводов электрокардиостимулятора. Другие причины включают септический тромбофлебит из миндалин, зубов,

яремной и тазовой областей. Диагностика основана на выявлении источника септических эмболов при положительных результатах посевов крови, рентгенографии или КТ органов грудной клетки на фоне клинической картины. Наиболее частым бактериальным возбудителем эмболии является *Staphylococcus aureus*, но растущее число иммунокомпрометированных лиц, больных с постоянными сосудистыми катетерами и сосудистыми протезами приводит к повышению частоты септической эмболии, вызванной анаэробными грамположительными и грамотрицательными бактериями, бактероидами и грибами [466]; при этом необходима специфическая этиотропная терапия.

Эмболия ЛА инородными материалами

При увеличении числа интервенционных методик в современной медицине значительно повышается частота случаев эмболии ЛА, вызванной аспирацией инородными частицами [467] – силиконом, обломками сосудистых катетеров, проволочными проводниками, фильтрами полых вен, компонентами эндоваскулярных стентов. По возможности такие инородные объекты, попавшие внутрь сосудов, следует удалять, поскольку они могут вызывать дальнейшие тромбозы и сепсис.

Жировая эмболия

Жировые эмболы возникают почти у всех больных с переломами костей таза или длинных трубчатых костей, после внутрикостного остеосинтеза, протезирования коленных или тазобедренных суставов, а также после инъекций жировых препаратов и пропанола, внутрикостных инфузий, пункции костного мозга, у больных серповидноклеточной анемией, жировым гепатозом, панкреатитом и после липосакции. Поражение легких при этом не всегда обусловлено обтурацией сосудов, но может быть связано с высвобождением триггеров и воспалительных цитокинов; этим объясняется развитие острого респираторного дистресс-синдрома у некоторых больных с жировой эмболией [468].

Классическая триада жировой эмболии характеризуется нарушением сознания, респираторным дистрессом и петехиальными высыпаниями, обычно через 12–36 ч после повреждения тканей. Частицы жира можно обнаружить в крови, моче, мокроте, бронхоальвеолярном смыве и цереброспинальной жидкости [469]. В большинстве случаев это состояние разрешается самостоятельно, требуется только симптоматическая терапия. Опубликованы сообщения об эффективности высоких доз метилпреднизолона у человека, форболмиристата ацетата и сивелестата – у животных, однако данные, что эти препараты значимо влияют на течение заболевания, отсутствуют [470].

Воздушная эмболия

Воздушные эмболы могут возникать как в венозных, так и артериальных сосудах, но чаще встречается

воздушная эмболия венозного русла. Венозная воздушная эмболизация – обычно ятрогенное осложнение при использовании центральных венозных и гемодиализных катетеров. Летальный объем воздуха после инъекции у человека составляет от 100 до 500 мл [471]. Основной эффект венозной воздушной эмболии – обструкция выносящего тракта ПЖ или легочных артериол смесью пузырьков воздуха и фибрина. Диагноз можно поставить при проведении рентгенографии легких или ЭхоКГ, но более чувствительным диагностическим методом является КТ легких, при которой выявляется типичная картина округлых теней, расположенных вентрально при положении больного лежа на спине [465]. В схему лечения включены поддержка гемодинамики, предотвращение дальнейшего поступления газа в кровоток и увеличение объема циркулирующей крови. Пациента следует положить на правый бок для предотвращения обструкции выносящего тракта ПЖ воздушной пробкой [472]. При обнаружении большого количества газа в центральных отделах сердечно-сосудистой системы желательна постановка центрального венозного катетера для аспирации газа. При ингаляции 100%-го кислорода уменьшаются размеры воздушных пузырьков за счет установления градиента диффузии, способствующего выведению газа [471].

Эмболия амниотической жидкостью

Эмболия амниотической жидкостью является редким, но крайне тяжелым осложнением беременности и не встречается при других состояниях. Частота доказанных случаев составляет 1,9–2,5 на 100 000 рождений [473]. Наиболее вероятным механизмом эмболии амниотической жидкостью считается ее попадание в маточные вены во время нормальных родов либо при отслойке плаценты при хирургических вмешательствах или травмах. В результате легочные сосуды обтурируются скоплениями клеток и меконием с последующим развитием воспалительной реакции благодаря высвобождению активных метаболитов. У большинства пациенток развиваются судороги. Иногда на более поздних стадиях развивается отек легких и острый респираторный дистресс-синдром. Летальность высока и составляет до 21 % даже в последнее время [473]. Лечение симптоматическое.

Опухолевая эмболия

Легочные внутрисосудистые эмболы из опухолевых клеток выявляются при аутопсии в 26 % случаев опухолевых заболеваний, хотя при жизни такой диагноз выставляется редко [474]. Наиболее частыми причинами являются рак простаты, желудочно-кишечного тракта, печени и молочной железы. Рентгенологические признаки опухолевой микроэмболии похожи на многие легочные заболевания, в т. ч. пневмонию, туберкулез, интерстициальные заболевания легких. Опухолевая макроэмболия неотличима от ВТЭ. Лечение должно быть направлено на основное опухолевое заболевание.

Литература / References

1. Heit J.A. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2008; 28 (3): 370–372.
2. 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.
3. 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.
4. Bonderman D., Wilkens H., Wakounig S. et al. Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.* 2009; 33 (2): 325–331.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. Heit J.A. III, Silverstein M.D., Mohr D.N. et al. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch. Intern. Med.* 2000; 160 (6): 809–815.
9. Anderson F.A. Jr, Spencer F.A. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation.* 2003; 107 (23, Suppl. 1): I9–I16.
10. Bisst. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. Kearon C., Akl E.A. Duration of anticoagulant therapy for deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood.* 2014; 123 (12): 1794–1801.
15. Rogers M.A., Levine D.A., Blumberg N. et al. Triggers of hospitalization for venous thromboembolism. *Circulation.* 2012; 125 (17): 2092–2099.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. Timp J.F., Braekkan S.K., Versteeg H.H., Cannegieter S.C. Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis. *Blood.* 2013; 122 (10): 1712–1723.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. Dijk F.N., Curtin J., Lord D., Fitzgerald D.A. Pulmonary embolism in children. *Paediatr. Respir. Rev.* 2012; 13 (2): 112–122.
30. Piazza G., Goldhaber S.Z. Venous thromboembolism and atherothrombosis: an integrated approach. *Circulation.* 2010; 121 (19): 2146–2150.
31. 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.
32. 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.
33. Ageno W., Becattini C., Brighton T. et al. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism: a meta-analysis. *Circulation.* 2008; 117 (1): 93–102.
34. 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 Tromsø 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 underfilling. *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. Kruij 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. Chablotz 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., Lutsan 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., Macgillivray 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., Watinne 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 PLOPED 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., Ciuzyński 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. A positive 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., Forgiione 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., Kopečna 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.
 263. Ghignone M., Girling L., Prewitt R.M. Volume expansion versus norepinephrine in treatment of a low cardiac output complicating an acute increase in right ventricular afterload in dogs. *Anesthesiology.* 1984; 60 (2): 132–135.
 264. Mercat A., Diehl J.L., Meyer G. et al. Hemodynamic effects of fluid loading in acute massive pulmonary embolism. *Crit. Care Med.* 1999; 27 (3): 540–544.
 265. Manier G., Castaing Y. Influence of cardiac output on oxygen exchange in acute pulmonary embolism. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992; 145 (1): 130–136.
 266. Capellier G., Jacques T., Balvay P. et al. Inhaled nitric oxide in patients with pulmonary embolism. *Intensive Care Med.* 1997; 23 (10): 1089–1092.
 267. Szold O., Khoury W., Biderman P. et al. Inhaled nitric oxide improves pulmonary functions following massive pulmonary embolism: a report of four patients and review of the literature. *Lung.* 2006; 184 (1): 1–5.
 268. Kerbaul F., Gariboldi V., Giorgi R. et al. Effects of levosimendan on acute pulmonary embolism-induced right ventricular failure. *Crit. Care Med.* 2007; 35 (8): 1948–1954.
 269. Kjaergaard B., Rasmussen B.S., de Neergaard S. et al. Extracorporeal cardiopulmonary support may be an efficient rescue of patients after massive pulmonary embolism. An experimental porcine study. *Thromb. Res.* 2012; 129 (4): e147–e151.
 270. Delnoij T.S., Accord R.E., Weerwind P.W., Donker D.W. Atrial trans-septal thrombus in massive pulmonary embolism salvaged by prolonged extracorporeal life support after thromboembolism. A bridge to right-sided cardiovascular adaptation. *Acute Card. Care.* 2012; 14 (4): 138–140.
 271. Leick J., Liebetrau C., Szardien S. et al. Percutaneous circulatory support in a patient with cardiac arrest due to acute pulmonary embolism. *Clin. Res. Cardiol.* 2012; 101 (12): 1017–1020.
 272. Taniguchi S., Fukuda W., Fukuda I. et al. Outcome of pulmonary embolectomy for acute pulmonary thromboembolism: analysis of 32 patients from a multicentre registry in Japan. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2012; 14 (1): 64–67.
 273. Cossette B., Pelletier M.E., Carrier N. et al. Evaluation of bleeding risk in patients exposed to therapeutic unfractionated or low-molecular-weight heparin: a cohort study in the context of a quality improvement initiative. *Ann. Pharmacother.* 2010; 44 (6): 994–1002.
 274. van Dongen C.J., van den Belt A.G., Prins M.H., Lensing A.W. Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins vs. adjusted dose unfractionated heparin for venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2004; (4): CD001100.
 275. Stein P.D., Hull R.D., Matta F. et al. Incidence of thrombocytopenia in hospitalized patients with venous thromboembolism. *Am. J. Med.* 2009; 122 (10): 919–930.
 276. Prandoni P., Siragusa S., Girolami B., Fabris F. The incidence of heparin-induced thrombocytopenia in medical patients treated with low-molecular-weight heparin: a prospective cohort study. *Blood.* 2005; 106 (9): 3049–3054.
 277. Raschke R.A., Gollihare B., Peirce J.C. The effectiveness of implementing the weight-based heparin nomogram as a practice guideline. *Arch. Intern. Med.* 1996; 156 (15): 1645–1649.
 278. Lee A.Y., Levine M.N., Baker R.I. et al. Low-molecular-weight heparin vs. a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N. Engl. J. Med.* 2003; 349 (2): 146–153.
 279. Middeldorp S. How I treat pregnancy-related venous thromboembolism. *Blood.* 2011; 118 (20): 5394–5400.
 280. Samama M.M., Poller L. Contemporary laboratory monitoring of low molecular weight heparins. *Clin. Lab. Med.* 1995; 15 (1): 119–123.
 281. Büller H.R., Davidson B.L., Decousus H. et al. Subcutaneous fondaparinux versus intravenous unfractionated heparin in the initial treatment of pulmonary embolism. *N. Engl. J. Med.* 2003; 349 (18): 1695–1702.
 282. Warkentin T.E., Maurer B.T., Aster R.H. Heparin-induced thrombocytopenia associated with fondaparinux. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356 (25): 2653–2655.
 283. Garcia D.A., Baglin T.P., Weitz J.I., Samama M.M. Parenteral anticoagulants: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012; 141 (2, Suppl.): e24S–e43S.
 284. De Caterina R., Husted S., Wallentin L. et al. Vitamin K antagonists in heart disease: Current status and perspectives (Section III). Position Paper of the ESC Working Group on Thrombosis – Task Force on Anticoagulants in Heart Disease. *Thromb. Haemost.* 2013; 110 (6): 1087–1107.

285. British Thoracic Society. Optimum duration of anticoagulation for deep-vein thrombosis and pulmonary embolism. Research Committee of the British Thoracic Society. *Lancet*. 1992; 340 (8824): 873–876.
286. Carlquist J.F., Anderson J.L. Using pharmacogenetics in real time to guide warfarin initiation: a clinician update. *Circulation*. 2011; 124 (23): 2554–2559.
287. Epstein R.S., Moyer T.P., Aubert R.E. et al. Warfarin genotyping reduces hospitalization rates results from the MMWES (Medco-Mayo Warfarin Effectiveness study). *J. Am. Coll. Cardiol*. 2010; 55 (25): 2804–2812.
288. Jonas D.E., McLeod H.L. Genetic and clinical factors relating to warfarin dosing. *Trends. Pharmacol. Sci*. 2009; 30 (7): 375–386.
289. Anderson J.L., Horne B.D., Stevens S.M. et al. A randomized and clinical effectiveness trial comparing two pharmacogenetic algorithms and standard care for individualizing warfarin dosing (CoumaGen-II). *Circulation*. 2012; 125 (16): 1997–2005.
290. Verhoef T.I., Ragia G., de Boer A. et al. A randomized trial of genotype-guided dosing of acenocoumarol and phenprocoumon. *N. Engl. J. Med*. 2013; 369 (24): 2304–2312.
291. Kimmel S.E., French B., Kasner S.E. et al. A pharmacogenetic versus a clinical algorithm for warfarin dosing. *N. Engl. J. Med*. 2013; 369 (24): 2283–2293.
292. Pirmohamed M., Burnside G., Eriksson N. et al. A randomized trial of genotype-guided dosing of warfarin. *N. Engl. J. Med*. 2013; 369 (24): 2294–2303.
293. Schulman S., Kearon C., Kakkar A.K. et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N. Engl. J. Med*. 2009; 361 (24): 2342–2352.
294. Schulman S., Kakkar A.K., Goldhaber S.Z. et al. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation*. 2014; 129 (7): 764–772.
295. Bauersachs R., Berkowitz S.D., Brenner B. et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N. Engl. J. Med*. 2010; 363 (26): 2499–2510.
296. Büller H.R., Prins M.H., Lensin A.W. et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N. Engl. J. Med*. 2012; 366 (14): 1287–1297.
297. Agnelli G., Büller H.R., Cohen A. et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N. Engl. J. Med*. 2013; 369 (9): 799–808.
298. Büller H.R., Decousus H., Grosso M.A. et al. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N. Engl. J. Med*. 2013; 369 (15): 1406–1415.
299. van der Hulle T., Kooiman J., den Exter P.L. et al. Effectiveness and safety of novel oral anticoagulants as compared with vitamin K antagonists in the treatment of acute symptomatic venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *Thromb. Haemost.* 2014; 12 (3): 320–328.
300. Heidbuchel H., Verhamme P., Alings M. et al. EhrA practical guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: executive summary. *Eur. Heart J*. 2013; 34 (27): 2094–2106.
301. Dalla-Volta S., Palla A., Santolucandro A. et al. PAIMS 2: alteplase combined with heparin versus heparin in the treatment of acute pulmonary embolism. Plasminogen activator Italian multicenter study 2. *J. Am. Coll. Cardiol*. 1992; 20 (3): 520–526.
302. Goldhaber S.Z., Haire W.D., Feldstein M.L. et al. Alteplase versus heparin in acute pulmonary embolism: randomised trial assessing right-ventricular function and pulmonary perfusion. *Lancet*. 1993; 341 (8844): 507–511.
303. Becattini C., Agnelli G., Salvi A. et al. Bolus tenecteplase for right ventricle dysfunction in hemodynamically stable patients with pulmonary embolism. *Thromb. Res*. 2010; 125 (3): e82–e86.
304. Konstantinides S., Tiede N., Geibel A. et al. Comparison of alteplase versus heparin for resolution of major pulmonary embolism. *Am. J. Cardiol*. 1998; 82 (8): 966–970.
305. Goldhaber S.Z., Kessler C.M., Heit J. et al. Randomised controlled trial of recombinant tissue plasminogen activator versus urokinase in the treatment of acute pulmonary embolism. *Lancet*. 1988; 2 (8606): 293–298.
306. Meneveau N., Schiele F., Vuilleminot A. et al. Streptokinase vs. alteplase in massive pulmonary embolism. A randomized trial assessing right heart haemodynamics and pulmonary vascular obstruction. *Eur. Heart J*. 1997; 18 (7): 1141–1148.
307. Meneveau N., Schiele F., Metz D. et al. Comparative efficacy of a two-hour regimen of streptokinase versus alteplase in acute massive pulmonary embolism: immediate clinical and hemodynamic outcome and one-year follow-up. *J. Am. Coll. Cardiol*. 1998; 31 (5): 1057–1063.
308. Meyer G., Sors H., Charbonnier B. et al. Effects of intravenous urokinase versus alteplase on total pulmonary resistance in acute massive pulmonary embolism: a European multicenter double-blind trial. *J. Am. Coll. Cardiol*. 1992; 19 (2): 239–245.
309. Tebbe U., Graf A., Kamke W. et al. Hemodynamic effects of double bolus reteplase versus alteplase infusion in massive pulmonary embolism. *Am. Heart J*. 1999; 138 (1, Pt 1): 39–44.
310. Tebbe U., Bramlage P., Graf A. et al. Desmoteplase in acute massive pulmonary thromboembolism. *Thromb. Haemost.* 2009; 101 (3): 557–562.
311. Kline J.A., Nordenholz K.E., Courtney D.M. et al. Treatment of submassive pulmonary embolism with tenecteplase or placebo: cardiopulmonary outcomes at three months (TOPCOAT): Multicenter double-blind, placebo-controlled randomized trial. *Thromb. Haemost.* 2014; 12 (4): 459–468.
312. van De Werf F., Ardissino D., Betriu A. et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J*. 2003; 24 (1): 28–66.
313. Meneveau N., Séronde M.F., Blonde M.C. et al. Management of unsuccessful thrombolysis in acute massive pulmonary embolism. *Chest*. 2006; 129 (4): 1043–1050.
314. Daniels L.B., Parker J.A., Patel S.R. et al. Relation of duration of symptoms with response to thrombolytic therapy in pulmonary embolism. *Am. J. Cardiol*. 1997; 80 (2): 184–188.
315. Stein P.D., Matta F. Thrombolytic therapy in unstable patients with acute pulmonary embolism: saves lives but underused. *Am. J. Med*. 2012; 125 (5): 465–470.
316. Kanter D.S., Mikkola K.M., Patel S.R. et al. Thrombolytic therapy for pulmonary embolism. Frequency of intracranial hemorrhage and associated risk factors. *Chest*. 1997; 111 (5): 1241–1245.
317. Levine M.N., Goldhaber S.Z., Gore J.M. et al. Hemorrhagic complications of thrombolytic therapy in the treatment of myocardial infarction and venous thromboembolism. *Chest*. 1995; 108 (4, Suppl.): 291S–301S.
318. Mikkola K.M., Patel S.R., Parker J.A. et al. Increasing age is a major risk factor for hemorrhagic complications after pulmonary embolism thrombolysis. *Am. Heart J*. 1997; 134 (1): 69–72.
319. Sharifi M., Bay C., Skrocki L. et al. Moderate pulmonary embolism treated with thrombolysis (from the MOPETT Trial). *Am. J. Cardiol*. 2013; 111 (2): 273–277.

320. Wang C., Zhai Z., Yang Y. et al. Efficacy and safety of low dose recombinant tissue-type plasminogen activator for the treatment of acute pulmonary thromboembolism: a randomized, multicenter, controlled trial. *Chest*. 2010; 137 (2): 254–262.
321. Chartier L., Büra J., Delomez M. et al. Free-floating thrombi in the right heart: diagnosis, management, and prognostic indexes in 38 consecutive patients. *Circulation*. 1999; 99 (21): 2779–2783.
322. Kinney E.L., Wright R.J. Efficacy of treatment of patients with echocardiographically detected right-sided heart thrombi: a meta-analysis. *Am. Heart J.* 1989; 118 (3): 569–573.
323. Myers P.O., Bounameaux H., Panos A. et al. Impending paradoxical embolism: systematic review of prognostic factors and treatment. *Chest*. 2010; 137 (1): 164–170.
324. Mathew T.C., Ramsaran E.K., Aragam J.R. Impending paradoxical embolism in acute pulmonary embolism: diagnosis by transesophageal echocardiography and treatment by emergent surgery. *Am. Heart J.* 1995; 129 (4): 826–827.
325. Kilic A., Shah A.S., Conte J.V., Yuh D.D. Nationwide outcomes of surgical embolectomy for acute pulmonary embolism. *Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2013; 145 (2): 373–377.
326. Malekan R., Saunders P.C., Yu C.J. et al. Peripheral extracorporeal membrane oxygenation: comprehensive therapy for highrisk massive pulmonary embolism. *Ann. Thorac. Surg.* 2012; 94 (1): 104–108.
327. Takahashi H., Okada K., Matsumori M. et al. Aggressive surgical treatment of acute pulmonary embolism with circulatory collapse. *Ann. Thorac. Surg.* 2012; 94 (3): 785–791.
328. Leacche M., Unic D., Goldhaber S.Z. et al. Modern surgical treatment of massive pulmonary embolism: results in 47 consecutive patients after rapid diagnosis and aggressive surgical approach. *Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2005; 129 (5): 1018–1023.
329. Aymard T., Kadner A., Widmer A. et al. Massive pulmonary embolism: surgical embolectomy versus thrombolytic therapy: should surgical indications be revisited? *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2013; 43 (1): 90–94.
330. Fukuda I., Taniguchi S., Fukui K. et al. Improved outcome of surgical pulmonary embolectomy by aggressive intervention for critically ill patients. *Ann. Thorac. Surg.* 2011; 91 (3): 728–732.
331. Aklog L., Williams C.S., Byrne J.G., Goldhaber S.Z. Acute pulmonary embolectomy: a contemporary approach. *Circulation*. 2002; 105 (12): 1416–1419.
332. Greelish J.P., Leacche M., Solenkova N.S. et al. Improved midterm outcomes for type A (central) pulmonary emboli treated surgically. *Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2011; 142 (6): 1423–1429.
333. Vohra H.A., Whistance R.N., Mattam K. et al. Early and late clinical outcomes of pulmonary embolectomy for acute massive pulmonary embolism. *Ann. Thorac. Surg.* 2010; 90 (6): 1747–1752.
334. Kuo W.T., Gould M.K., Louie J.D. et al. Catheterdirected therapy for the treatment of massive pulmonary embolism: systematic review and meta-analysis of modern techniques. *Vasc. Interv. Radiol.* 2009; 20 (11): 1431–1440.
335. Engelberger R.P., Kucher N. Ultrasound-assisted thrombolysis for acute pulmonary embolism: a systematic review. *Eur. Heart J.* 2014; 35 (12): 758–764.
336. Kucher N., Boekstegers P., Müller O.J. et al. Randomized, controlled trial of ultrasound-assisted catheter-directed thrombolysis for acute intermediate-risk pulmonary embolism. *Circulation*. 2014; 129 (4): 479–486.
337. Stein P.D., Matta F., Keyes D.C., Willyerd G.L. Impact of vena cava filters on in-hospital case fatality rate from pulmonary embolism. *Am. J. Med.* 2012; 125 (5): 478–484.
338. Muriel A., Jiménez D., Aujesky D. et al. Survival effects of inferior vena cava filter in patients with acute symptomatic venous thromboembolism and a significant bleeding risk. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014; 63 (16): 1675–1683.
339. Hann C.L., Streiff M.B. The role of vena caval filters in the management of venous thromboembolism. *Blood. Rev.* 2005; 19 (4): 179–202.
340. Kucher N. Clinical practice. Deep-vein thrombosis of the upper extremities. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364 (9): 861–869.
341. PREPIC Study Group. Eight-year follow-up of patients with permanent vena cava filters in the prevention of pulmonary embolism: the PREPIC (Prevention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave) randomized study. *Circulation*. 2005; 112 (3): 416–422.
342. Failla P.J., Reed K.D., Summer W.R., Karam G.H. Inferior vena caval filters: key considerations. *Am. J. Med. Sci* 2005; 330 (2): 82–87.
343. Zhu X., Tam M.D., Bartholomew J. et al. Retrieval and device-related complications of the G2 filter: a retrospective study of 139 filter retrievals. *Vasc. Interv. Radiol.* 2011; 22 (6): 806–812.
344. Karmy-Jones R., Jurkovich G.J., Velmahos G.C. et al. Practice patterns and outcomes of retrievable vena cava filters in trauma patients: an AAST multicenter study. *Trauma*. 2007; 62 (1): 17–24.
345. Pacouret G., Alison D., Pottier J.M. et al. Free-floating thrombus and embolic risk in patients with angiographically confirmed proximal deep venous thrombosis. A prospective study. *Arch. Intern. Med.* 1997; 157 (3): 305–308.
346. Squizzato A., Donadini M.P., Galli L. et al. Prognostic clinical prediction rules to identify a low-risk pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Thromb. Haemost.* 2012; 10 (7): 1276–1290.
347. Zondag W., Mos I.C., Creemers-Schild D. et al. Outpatient treatment in patients with acute pulmonary embolism: the Hestia Study. *Thromb. Haemost.* 2011; 9 (8): 1500–1507.
348. Lankeit M., Konstantinides S. Is it time for home treatment of pulmonary embolism? *Eur. Respir. J.* 2012; 40 (3): 742–749.
349. Otero R., Uresandi F., Jiménez D. et al. Home treatment in pulmonary embolism. *Thromb. Res.* 2010; 126 (1): e1–e5.
350. Uresandi F., Otero R., Cayuela A. et al. A clinical prediction rule for identifying short-term risk of adverse events in patients with pulmonary thromboembolism. *Arch. Bronconeumol.* 2007; 43 (11): 617–622.
351. Zondag W., Kooiman J., Klok F.A. et al. Outpatient versus inpatient treatment in patients with pulmonary embolism: a meta-analysis. *Eur. Respir. J.* 2013; 42 (1): 134–144.
352. Brandjes D.P., Heijboer H., Büller H.R. et al. Acenocoumarol and heparin compared with acenocoumarol alone in the initial treatment of proximal-vein thrombosis. *N. Engl. J. Med.* 1992; 327 (21): 1485–1489.
353. Büller H.R., Davidson B.L., Decousus H. et al. Fondaparinux or enoxaparin for the initial treatment of symptomatic deep venous thrombosis: a randomized trial. *Ann. Intern. Med.* 2004; 140 (11): 867–873.
354. Hull R.D., Raskob G.E., Rosenbloom D. et al. Heparin for 5 days as compared with 10 days in the initial treatment of proximal venous thrombosis. *N. Engl. J. Med.* 1990; 322 (18): 1260–1264.
355. Decousus H., Leizorovicz A., Parent F. et al. A clinical trial of vena caval filters in the prevention of pulmonary embolism in patients with proximal deep-vein thrombosis. Prevention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave Study Group [see comments]. *N. Engl. J. Med.* 1998; 338 (7): 409–415.
356. Lee A.Y., Rickles F.R., Julian J.A. et al. Randomized comparison of low molecular weight heparin and coumarin

- derivatives on the survival of patients with cancer and venous thromboembolism. *Clin. Oncol.* 2005; 23 (10): 2123–2129.
357. Kakkar A.K., Levine M.N., Kadziola Z. et al. Low molecular weight heparin, therapy with dalteparin, and survival in advanced cancer: the fragmin advanced malignancy outcome study (FAMOUS). *Clin. Oncol.* 2004; 22 (10): 1944–1948.
 358. Agnelli G., Prandoni P., Becattini C. et al. Extended oral anticoagulant therapy after a first episode of pulmonary embolism. *Ann. Intern. Med.* 2003; 139 (1): 19–25.
 359. Murin S., Romano P.S., White R.H. Comparison of outcomes after hospitalization for deep venous thrombosis or pulmonary embolism. *Thromb. Haemost.* 2002; 88 (3): 407–414.
 360. Schulman S., Granqvist S., Holmström M. et al. The duration of oral anticoagulant therapy after a second episode of venous thromboembolism. The Duration of Anticoagulation Trial Study Group. *N. Engl. J. Med.* 1997; 336 (6): 393–398.
 361. Schulman S. The effect of the duration of anticoagulation and other risk factors on the recurrence of venous thromboembolisms. Duration of Anticoagulation Study Group. *Wien. Med. Wochenschr.* 1999; 149 (2–4): 66–69.
 362. Douketis J.D., Gu C.S., Schulman S. et al. The risk for fatal pulmonary embolism after discontinuing anticoagulant therapy for venous thromboembolism. *Ann. Intern. Med.* 2007; 147 (11): 766–774.
 363. Schulman S., Rhedin A.S., Lindmarker P. et al. A comparison of six weeks with six months of oral anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism. Duration of Anticoagulation Trial Study Group. *N. Engl. J. Med.* 1995; 332 (25): 1661–1665.
 364. Joung S., Robinson B. Venous thromboembolism in cancer patients in Christchurch, 1995–1999. *N. Z. Med. J.* 2002; 115 (1155): 257–260.
 365. Hutten B.A., Prins M.H., Gent M. et al. Incidence of recurrent thromboembolic and bleeding complications among patients with venous thromboembolism in relation to both malignancy and achieved international normalized ratio: a retrospective analysis. *Clin. Oncol.* 2000; 18 (17): 3078–3083.
 366. Grifoni S., Vanni S., Magazzini S. et al. Association of persistent right ventricular dysfunction at hospital discharge after acute pulmonary embolism with recurrent thromboembolic events. *Arch. Intern. Med.* 2006; 166 (19): 2151–2156.
 367. Palareti G., Cosmi B., Legnani C. et al. D-dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355 (17): 1780–1789.
 368. Becattini C., Agnelli G., Schenone A. et al. Aspirin for preventing the recurrence of venous thromboembolism. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366 (21): 1959–1967.
 369. Brighton T.A., Eikelboom J.W., Mann K. et al. Low-dose aspirin for preventing recurrent venous thromboembolism. *N. Engl. J. Med.* 2012; 367 (21): 1979–1987.
 370. Schulman S., Kearon C., Kakkar A.K. et al. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *N. Engl. J. Med.* 2013; 368 (8): 709–718.
 371. Agnelli G., Büller H.R., Cohen A. et al. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N. Engl. J. Med.* 2013; 368 (8): 699–708.
 372. Levine M.N., Hirsh J., Gent M. et al. Optimal duration of oral anticoagulant therapy: a randomized trial comparing four weeks with three months of warfarin in patients with proximal deep vein thrombosis. *Thromb. Haemost.* 1995; 74 (2): 606–611.
 373. Optimum duration of anticoagulation for deep-vein thrombosis and pulmonary embolism. Research Committee of the British Thoracic Society. *Lancet.* 1992; 340 (8824): 873–876.
 374. Campbell I.A., Bentley D.P., Prescott R.J. et al. Anticoagulation for three versus six months in patients with deep vein thrombosis or pulmonary embolism, or both: randomised trial. *Br. Med. J.* 2007; 334 (7595): 674.
 375. Kearon C., Gent M., Hirsh J. et al. A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism (published erratum appears in *N. Engl. J. Med.* 1999; 341 (4): 298). *N. Engl. J. Med.* 1999; 340 (12): 901–907.
 376. Akl E.A., Labedi N., Barba M. et al. Anticoagulation for the long-term treatment of venous thromboembolism in patients with cancer. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2011; (6): CD006650.
 377. Akl E.A., Vasireddi S.R., Gunukula S. et al. Anticoagulation for the initial treatment of venous thromboembolism in patients with cancer. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2011; (4): CD006649.
 378. Pepke-Zaba J., Jansa P., Kim N.H. et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: role of medical therapy. *Eur. Respir. J.* 2013; 41 (4): 985–990.
 379. Galìè N., Hoepfer M.M., Humbert M. et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.* 2009; 34 (6): 1219–1263.
 380. Simonneau G., Gatzoulis M.A., Adatia I. et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 62 (25, Suppl.): D34–D41.
 381. Lang I.M., Pesavento R., Bonderman D., Yuan J.X. Risk factors and basic mechanisms of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a current understanding. *Eur. Respir. J.* 2013; 41 (2): 462–468.
 382. Lang I.M., Simonneau G., Pepke-Zaba J.W. et al. Factors associated with diagnosis and operability of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. A case-control study. *Thromb. Haemost.* 2013; 110 (1): 83–91.
 383. Wong C.L., Szydlo R., Gibbs S., Laffan M. Hereditary and acquired thrombotic risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Blood. Coagul. Fibrinolysis.* 2010; 21 (3): 201–206.
 384. Bonderman D., Jakowitsch J., Redwan B. et al. Role for staphylococci in misguided thrombus resolution of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2008; 28 (4): 678–684.
 385. Quarck R., Nawrot T., Meyns B., Delcroix M. C-reactive protein: a new predictor of adverse outcome in pulmonary arterial hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009; 53 (14): 1211–1218.
 386. Firth A.L., Yao W., Ogawa A. et al. Multipotent mesenchymal progenitor cells are present in endarterectomized tissues from patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.* 2010; 298 (5): C1217–C1225.
 387. Yao W., Firth A.L., Sacks R.S. et al. Identification of putative endothelial progenitor cells (CD34⁺CD133⁺Flk-1⁺) in endarterectomized tissue of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2009; 296 (6): L870–L878.
 388. Morris T.A., Marsh J.J., Chiles P.G. et al. High prevalence of dysfibrinogenemia among patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Blood.* 2009; 114 (9): 1929–1936.
 389. Bonderman D., Skoro-Sajer N., Jakowitsch J. et al. Predictors of outcome in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation.* 2007; 115 (16): 2153–2158.
 390. Delcroix M., Vonk Noordegraaf A., Fadel E. et al. Vascular and right ventricular remodelling in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.* 2013; 41 (1): 224–232.
 391. Madani M.M., Auger W.R., Pretorius V. et al. Pulmonary endarterectomy: recent changes in a single institution's

- experience of more than 2,700 patients. *Ann. Thorac. Surg.* 2012; 94 (1): 97–103.
392. Pepke-Zaba J., Delcroix M., Lang I. et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry. *Circulation.* 2011; 124 (18): 1973–1981.
393. Berger R.M., Beghetti M., Humpl T. et al. Clinical features of paediatric pulmonary hypertension: a registry study. *Lancet.* 2012; 379 (9815): 537–546.
394. Beghetti M., Berger R.M., Schulze-Neick I. et al. Diagnostic evaluation of paediatric pulmonary hypertension in current clinical practice. *Eur. Respir. J.* 2013; 42 (3): 689–700.
395. Tunariu N., Gibbs S.J., Win Z. et al. Ventilation-perfusion scintigraphy is more sensitive than multidetector CTPA in detecting chronic thromboembolic pulmonary disease as a treatable cause of pulmonary hypertension. *J. Nucl. Med.* 2007; 48 (5): 680–684.
396. Seferian A., Helal B., Jais X. et al. Ventilation / perfusion lung scan in pulmonary veno-occlusive disease. *Eur. Respir. J.* 2012; 40 (1): 75–83.
397. Lang I.M., Plank C., Sadushi-Kolici R. et al. Imaging in pulmonary hypertension. *JACC Cardiovasc. Imaging.* 2010; 3 (12): 1287–1295.
398. Mayer E., Jenkins D., Lindner J. et al. Surgical management and outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an international prospective registry. *Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2011; 141 (3): 702–710.
399. Cummings K.W., Bhalla S. Multidetector computed tomographic pulmonary angiography: beyond acute pulmonary embolism. *Radiol. Clin. North Am.* 2010; 48 (1): 51–65.
400. Sherrick A.D., Swensen S.J., Hartman T.E. Mosaic pattern of lung attenuation on CT scans: frequency among patients with pulmonary artery hypertension of different causes. *Am. J. Roentgenol.* 1997; 169 (1): 79–82.
401. Ley S., Ley-Zaporozhan J., Pitton M.B. et al. Diagnostic performance of state-of-the-art imaging techniques for morphological assessment of vascular abnormalities in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH). *Eur. Radiol.* 2012; 22 (3): 607–616.
402. Shure D., Gregoratos G., Moser K.M. Fiberoptic angiography: role in the diagnosis of chronic pulmonary arterial obstruction. *Ann. Intern. Med.* 1985; 103 (6, Pt 1): 844–850.
403. Jenkins D.P., Madani M., Mayer E. et al. Surgical treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.* 2013; 41 (3): 735–742.
404. Vuylsteke A., Sharples L., Charman G. et al. Circulatory arrest versus cerebral perfusion during pulmonary endarterectomy surgery (PEACOG): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2011; 378 (9800): 1379–1387.
405. Mizoguchi H., Ogawa A., Munemasa M. et al. Refined balloon pulmonary angioplasty for inoperable patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ. Cardiovasc. Interv.* 2012; 5 (6): 748–755.
406. Andreassen A.K., Ragnarsson A., Gude E. et al. Balloon pulmonary angioplasty in patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Heart.* 2013; 99 (19): 1415–20.
407. Inami T., Kataoka M., Shimura N. et al. Pulmonary Edema Predictive Scoring Index (PEPSI), a new index to predict risk of reperfusion pulmonary edema and improvement of hemodynamics in percutaneous transluminal pulmonary angioplasty. *JACC Cardiovasc. Interv.* 2013; 6 (7): 725–736.
408. Kataoka M., Inami T., Hayashida K. et al. Percutaneous transluminal pulmonary angioplasty for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ. Cardiovasc. Interv.* 2012; 5 (6): 756–762.
409. Pepke-Zaba J., Jansa P., Kim N.H. et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Role of medical therapy. *Eur. Respir. J.* 2013; 41 (4): 985–90.
410. Jais X., D'Armini A.M., Jansa P. et al. Bosentan for treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: BENEFIT (Bosentan Effects in iNoperable Forms of chronic Thromboembolic pulmonary hypertension), a randomized, placebo-controlled trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 52 (25): 2127–2134.
411. Ghofrani H.A., D'Armini A.M., Grimminger F. et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369 (4): 319–329.
412. Kim N.H., Delcroix M., Jenkins D.P. et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 62 (25, Suppl.): D92–D99.
413. Jamieson S.W., Kapelanski D.P., Sakakibara N. et al. Pulmonary endarterectomy: experience and lessons learned in 1,500 cases. *Ann. Thorac. Surg.* 2003; 76 (5): 1457–1462.
414. Rubin L.J., Hoepfer M.M., Klepetko W. et al. Current and future management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: from diagnosis to treatment responses. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2006; 3 (7): 601–607.
415. Sullivan E.A., Ford J.B., Chambers G., Slaytor E.K. Maternal mortality in Australia, 1973–1996. *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.* 2004; 44 (5): 452–457.
416. Regitz-Zagrosek V., Blomstrom L.C., Borghi C. et al. ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy: the Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 2011; 32 (24): 3147–3197.
417. O'Connor C., Moriarty J., Walsh J. et al. The application of a clinical risk stratification score may reduce unnecessary investigations for pulmonary embolism in pregnancy. *Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 2011; 24 (12): 1461–1464.
418. Chan W.S., Chunilal S., Lee A. et al. A red blood cell agglutination D-dimer test to exclude deep venous thrombosis in pregnancy. *Ann. Intern. Med.* 2007; 147 (3): 165–170.
419. Chan W.S., Lee A., Spencer F.A. et al. D-dimer testing in pregnant patients: towards determining the next 'level' in the diagnosis of deep vein thrombosis. *Thromb. Haemost.* 2010; 8 (5): 1004–1011.
420. Ginsberg J.S., Hirsh J., Rainbow A.J., Coates G. Risks to the fetus of radiologic procedures used in the diagnosis of maternal venous thromboembolic disease. *Thromb. Haemost.* 1989; 61 (2): 189–196.
421. Einstein A.J., Henzlova M.J., Rajagopalan S. Estimating risk of cancer associated with radiation exposure from 64-slice computed tomography coronary angiography. *JAMA.* 2007; 298 (3): 317–323.
422. Revel M.P., Cohen S., Sanchez O. et al. Pulmonary embolism during pregnancy: diagnosis with lung scintigraphy or CT angiography? *Radiology.* 2011; 258 (2): 590–598.
423. Shahir K., Goodman L.R., Tali A. et al. Pulmonary embolism in pregnancy: CT pulmonary angiography versus perfusion scanning. *Am. J. Roentgenol.* 2010; 195 (3): W214–W220.
424. Cahill A.G., Stout M.J., Macones G.A., Bhalla S. Diagnosing pulmonary embolism in pregnancy using computed-tomographic angiography or ventilation-perfusion. *Obstet. Gynecol.* 2009; 114 (1): 124–129.
425. Ridge C.A., McDermott S., Freyne B.J. et al. Pulmonary embolism in pregnancy: comparison of pulmonary CT angiography and lung scintigraphy. *Am. J. Roentgenol.* 2009; 193 (5): 1223–1227.
426. Scarsbrook A.F., Bradley K.M., Gleeson F.V. Perfusion scintigraphy: diagnostic utility in pregnant women with sus-

- pected pulmonary embolic disease. *Eur. Radiol.* 2007; 17 (10): 2554–2560.
427. Chan W.S., Ray J.G., Murray S. et al. Suspected pulmonary embolism in pregnancy: clinical presentation, results of lung scanning, and subsequent maternal and pediatric outcomes. *Arch. Intern. Med.* 2002; 162 (10): 1170–1175.
 428. Balan K.K., Critchley M., Vedavathy K.K. et al. The value of ventilation-perfusion imaging in pregnancy. *Br. J. Radiol.* 1997; 70 (832): 338–340.
 429. Bourjeily G., Khalil H., Raker C. et al. Outcomes of negative multi-detector computed tomography with pulmonary angiography in pregnant women suspected of pulmonary embolism. *Lung.* 2012; 190 (1): 105–111.
 430. Bajc M., Neily J.B., Miniati M. et al. EANM guidelines for ventilation / perfusion scintigraphy: Part 1. Pulmonary imaging with ventilation / perfusion single photon emission tomography. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2009; 36 (8): 1356–1370.
 431. Chunilal S.D., Bates S.M. Venousthromboembolism in pregnancy: diagnosis, management and prevention. *Thromb. Haemost.* 2009; 101 (3): 428–438.
 432. Romualdi E., Dentali F., Rancan E. et al. Anticoagulant therapy for venous thromboembolism during pregnancy: a systematic review and a meta-analysis of the literature. *Thromb. Haemost.* 2013; 11 (2): 270–281.
 433. Greer I.A., Nelson-Piercy C. Low-molecular-weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a systematic review of safety and efficacy. *Blood.* 2005; 106 (2): 401–407.
 434. Rodie V.A., Thomson A.J., Stewart F.M. et al. Low-molecular weight heparin for the treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a case series. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 2002; 109 (9): 1020–1024.
 435. Lepercq J., Conard J., Borel-Derlon A. et al. Venous thromboembolism during pregnancy: a retrospective study of enoxaparin safety in 624 pregnancies. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 2001; 108 (11): 1134–1140.
 436. Bates S.M., Greer I.A., Middeldorp S. et al. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest. Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012; 141 (2, Suppl.): e691S–e736S.
 437. Segal J.B., Streiff M.B., Hofmann L.V. et al. Management of venous thromboembolism: a systematic review for a practice guideline. *Ann. Intern. Med.* 2007; 146 (3): 211–222.
 438. Leonhardt G., Gaul C., Nietsch H.H. et al. Thrombolytic therapy in pregnancy. *Thromb. Thrombolysis.* 2006; 21 (3): 271–276.
 439. Cronin-Fenton D.P., Søndergaard F., Pedersen L.A. et al. Hospitalisation for venous thromboembolism in cancer patients and the general population: a population-based cohort study in Denmark, 1997–2006. *Br. J. Cancer.* 2010; 103 (7): 947–953.
 440. Palumbo A., Cavo M., Bringhen S. et al. Aspirin, warfarin, or enoxaparin thromboprophylaxis in patients with multiple myeloma treated with thalidomide: a phase III, open-label, randomized trial. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29 (8): 986–993.
 441. Akl E.A., Vasireddi S.R., Gunukula S. et al. Anticoagulation for patients with cancer and central venous catheters. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2011; (4): CD006468.
 442. Sweetland S., Green J., Liu B. et al. Duration and magnitude of the postoperative risk of venous thromboembolism in middle aged women: prospective cohort study. *Br. Med. J.* 2009; 339: b4583.
 443. Douma R.A., van Sluis G.L., Kamphuisen P.W. et al. Clinical decision rule and D-dimer have lower clinical utility to exclude pulmonary embolism in cancer patients. Explanations and potential ameliorations. *Thromb. Haemost.* 2010; 104 (4): 831–836.
 444. Dentali F., Ageno W., Becattini C. et al. Prevalence and clinical history of incidental, asymptomatic pulmonary embolism: a meta-analysis. *Thromb. Res.* 2010; 125 (6): 518–522.
 445. Engelke C., Manstein P., Rummeny E.J., Marten K. Suspected and incidental pulmonary embolism on multidetector-row CT: analysis of technical and morphological factors influencing the diagnosis in a cross-sectional cancer centre patient cohort. *Clin. Radiol.* 2006; 61 (1): 71–80.
 446. Paddon A.J. Incidental pulmonary embolism detected by routine CT in patients with cancer. *Cancer Imaging.* 2005; 5 (1): 25–26.
 447. den Exter P.L., Hooijer J., Dekkers O.M., Huisman M.V. Risk of recurrent venous thromboembolism and mortality in patients with cancer incidentally diagnosed with pulmonary embolism: a comparison with symptomatic patients. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29 (17): 2405–2409.
 448. Abdel-Razeq H.N., Mansour A.H., Ismael Y.M. Incidental pulmonary embolism in cancer patients: clinical characteristics and outcome: a comprehensive cancer center experience. *Vasc. Health Risk Manag.* 2011; 7: 153–158.
 449. Sun J.M., Kim T.S., Lee J. et al. Unsuspected pulmonary emboli in lung cancer patients: the impact on survival and the significance of anticoagulation therapy. *Lung Cancer.* 2010; 69 (3): 330–336.
 450. Ruíz-Giménez N., Suárez C., González R. et al. Predictive variables for major bleeding events in patients presenting with documented acute venous thromboembolism. Findings from the RIETE Registry. *Thromb. Haemost.* 2008; 100 (1): 26–31.
 451. Nieto J.A., Camara T., González-Higueras E. et al. Clinical outcome of patients with major bleeding after venous thromboembolism. Findings from the RIETE Registry. *Thromb. Haemost.* 2008; 100 (5): 789–796.
 452. Levitan N., Dowlati A., Remick S.C. et al. Rates of initial and recurrent thromboembolic disease among patients with malignancy versus those without malignancy. Risk analysis using Medicare claims data. *Medicine (Baltimore).* 1999; 78 (5): 285–291.
 453. Louzada M.L., Carrier M., Lazo-Langner A. et al. Development of a clinical prediction rule for risk stratification of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer-associated venous thromboembolism. *Circulation.* 2012; 126 (4): 448–454.
 454. Trujillo-Santos J., Nieto J.A., Tiberio G. et al. Predicting recurrences or major bleeding in cancer patients with venous thromboembolism. Findings from the RIETE Registry. *Thromb. Haemost.* 2008; 100 (3): 435–439.
 455. Carrier M., Le Gal G., Cho R. et al. Dose escalation of low molecular weight heparin to manage recurrent venous thromboembolic events despite systemic anticoagulation in cancer patients. *Thromb. Haemost.* 2009; 7 (5): 760–765.
 456. Barginear M.F., Gralla R.J., Bradley T.P. et al. Investigating the benefit of adding a vena cava filter to anticoagulation with fondaparinux sodium in patients with cancer and venous thromboembolism in a prospective randomized clinical trial. *Support Care Cancer.* 2012; 20 (11): 2865–2872.
 457. Trujillo-Santos J., Prandoni P., Rivron-Guillot K. et al. Clinical outcome in patients with venous thromboembolism and hidden cancer: findings from the RIETE Registry. *Thromb. Haemost.* 2008; 6 (2): 251–255.
 458. Sørensen H.T., Svaerke C., Farkas D.K. et al. Superficial and deep venous thrombosis, pulmonary embolism and subsequent risk of cancer. *Eur. J. Cancer.* 2012; 48 (4): 586–593.
 459. Di Nisio M., Otten H.M., Piccioli A. et al. Decision analysis for cancer screening in idiopathic venous thromboembolism. *Thromb. Haemost.* 2005; 3 (11): 2391–2396.

460. van Doornaal F.F., Terpstra W., Van Der Griend R. et al. Is extensive screening for cancer in idiopathic venous thromboembolism warranted? *Thromb. Haemost.* 2011; 9 (1): 79–84.
461. Farge D., Debourdeau P., Beckers M. et al. International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *Thromb. Haemost.* 2013; 11 (1): 56–70.
462. Mandala M., Falanga A., Roila F. et al. Management of venous thromboembolism (VTE) in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann. Oncol.* 2011; 22 Suppl. 6: vi85–vi92.
463. Paddon A.J. Incidental pulmonary embolism detected by routine CT in patients with cancer. *Cancer Imaging.* 2005; 5 (1): 25–26.
464. Montagnana M., Cervellin G., Franchini M., Lippi G. Pathophysiology, clinics and diagnostics of non-thrombotic pulmonary embolism. *Thromb. Thrombolysis.* 2011; 31 (4): 436–444.
465. Bach A.G., Restrepo C.S., Abbas J. et al. Imaging of non-thrombotic pulmonary embolism: biological materials, non-biological materials, and foreign bodies. *Eur. J. Radiol.* 2013; 82 (3): e120–e141.
466. Sakuma M., Sugimura K., Nakamura M. et al. Unusual pulmonary embolism: septic pulmonary embolism and amniotic fluid embolism. *Circ. J.* 2007; 71 (5): 772–775.
467. Wolf F., Scherthaner R.E., Dirisamer A. et al. Endovascular management of lost or misplaced intravascular objects: experiences of 12 years. *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* 2008; 31 (3): 563–568.
468. Parisi D.M., Koval K., Egol K. Fat embolism syndrome. *Am. J. Orthop. (Belle Mead NJ).* 2002; 31 (9): 507–512.
469. Jorens P.G., Van M.E., Snoeckx A., Parizel P.M. Non-thrombotic pulmonary embolism. *Eur. Respir. J.* 2009; 34 (2): 452–474.
470. Lin C.C., Liu P.H., Kao S.J., Chen H.I. Effects of phorbol myristate acetate and sivelestat on the lung injury caused by fat embolism in isolated lungs. *J. Biomed. Sci.* 2012; 19: 3.
471. Orebaugh S.L. Venous air embolism: clinical and experimental considerations. *Crit. Care Med.* 1992; 20 (8): 1169–1177.
472. Muth C.M., Shank E.S. Gas embolism. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342 (7): 476–482.
473. Knight M., Berg C., Brocklehurst P. et al. Amniotic fluid embolism incidence, risk factors and outcomes: a review and recommendations. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2012; 12: 7.
474. Roberts K.E., Hamele-Bena D., Saqi A. et al. Pulmonary tumor embolism: a review of the literature. *Am. J. Med.* 2003; 115 (3): 228–232.

Поступила 09.11.15
УДК 616.131-005.6/7(072)
 Received November 19, 2015
UDC 616.131-005.6/7(072)

Список сокращений

HR – hazard ratio
 RR – relative risk
 V/Q-сцинтиграфия – вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия
 АВК – антагонист витамина К
 АКТ – антикоагулянтная терапия
 ВТЭ – венозная тромбоэмболия
 ДИ – доверительный интервал
 ЕОК – Европейское общество кардиологов
 ЛА – легочная артерия
 ЛГ – легочная гипертензия
 ЛЖ – левый желудочек
 ЛСС – легочное сосудистое сопротивление
 МДКТ – мультidetекторная компьютерная томография
 МНО – международное нормализованное отношение
 НМГ – низкомолекулярный гепарин
 НФГ – нефракционированный гепарин
 ПЖ – правый желудочек
 ПСГ – перфузионная сцинтиграфия
 ТГВ – тромбоз глубоких вен
 ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии
 УЗИ – ультразвуковое исследование
 ХТЭЛГ – хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия
 ЭхоКГ – эхокардиография

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

А.А.Савченко^{1,2}, Ю.И.Гринштейн², Л.Б.Дресвянкина¹, А.И.Аристов²

1 – ФГБНУ «НИИ медицинских проблем Севера»: 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3г;

2 – ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения РФ: 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

Резюме

Цель. Изучение взаимосвязи ферментативной и хемилюминесцентной активности нейтрофилов крови у больных с тяжелым и средне-тяжелым течением внебольничной пневмонии (ВП). **Материалы и методы.** Обследованы пациенты с ВП средней степени тяжести ($n = 48$) и тяжелой ($n = 40$) в 1-е сутки госпитализации. С помощью хемилюминесцентного анализа определены уровни синтеза первичных и вторичных активных форм кислорода. С помощью билюминесцентного метода исследованы уровни активности НАД(Ф)-зависимых дегидрогеназ в нейтрофилах. **Результаты и обсуждение.** Установлено, что у больных ВП повышен уровень «респираторного взрыва» в нейтрофильных гранулоцитах. Только у больных с тяжелой степенью ВП в клетках повышена интенсивность терминальных реакций анаэробного гликолиза и цикла трикарбоновых кислот. Независимо от тяжести ВП в нейтрофильных гранулоцитах наблюдается повышенная активность липидного анаболизма и отток субстратов с «лимонного» цикла через НАДН-зависимую глутаматдегидрогеназу. **Заключение.** С помощью канонического анализа установлено, что у больных ВП нарушаются метаболические механизмы формирования «респираторного взрыва» нейтрофилов.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, нейтрофильные гранулоциты, хемилюминесценция, активные формы кислорода, метаболизм, активность ферментов.

DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-6-685-692

Relationship between chemiluminescent and enzymatic activity of blood neutrophils interactions in patients with community-acquired pneumonia

A.A.Savchenko^{1,2}, Yu.I.Grinshteyn², L.B.Dresvyankina¹, A.I.Aristov²

1 – Federal Research Institute of Medical Problems of the North, 3g, Partizana Zheleznyaka str., Krasnoyarsk, 660022, Russia;

2 – V.F.Voino-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; 1, Partizana Zheleznyaka str., Krasnoyarsk, 660022, Russia

Summary

The aim of the study was to investigate enzymatic and chemiluminescent activity in blood neutrophils of patients with moderate and severe community-acquired pneumonia (CAP). **Methods.** The study involved 48 patients with moderate CAP and 40 patients with severe CAP; they were examined on admission. Synthesis of primary and secondary reactive oxygen species (ROS) was evaluated using the chemiluminescence assay. Neutrophil NAD(P)-dependent dehydrogenase activity was assessed using the bioluminescent method. **Results.** The «respiratory burst» was found in neutrophils of CAP patients. Terminal reactions of the anaerobic glycolysis and the tricarboic acid cycle were intensified in patients with severe CAP only. Increased lipid anabolism activity and substrate outflow from the tricarboic acid cycle via NADH-dependent glutamate dehydrogenase were shown regardless of CAP severity. The canonical analysis showed abnormalities of metabolic mechanisms of the «respiratory burst» in blood neutrophils in CAP. **Conclusion.** The metabolic disorders and «respiratory burst» intensity in CAP arise the need for pathogenic correction. High NADH-dependent dehydrogenase activity and lower chemiluminescent activity in blood neutrophils could be used as additional markers of severe course of CAP.

Key words: community-acquired pneumonia, neutrophilic granulocytes, chemiluminescence, reactive oxygen species, metabolism, enzyme activities.

Несмотря на постоянное совершенствование методов диагностики, использования в терапии современных высокоэффективных антибактериальных препаратов внебольничная пневмония (ВП) занимает одно из ведущих мест в структуре причин смерти в мире и 1-е – среди инфекционных заболеваний [1, 2]. При этом тяжесть течения ВП и исход заболевания зависят не только от возбудителя, но и от состояния иммунной системы человека.

Нейтрофильные гранулоциты составляют 1-ю линию неспецифической противомикробной защиты. Обладая высокой реактивностью, они способны быстро функционально перестраиваться в ответ на

многочисленные сигналы о дестабилизации внутренней среды, определяя процесс развития воспаления [3–5]. Скорость мобилизации нейтрофилов определяется их способностью к быстрому развитию метаболических процессов, сопровождающихся развитием «кислородного взрыва» с последующей продукцией активных форм кислорода (АФК), обладающих цитотоксическим эффектом [6, 7]. Вместе с тем взаимоотношения метаболического статуса нейтрофилов и продукции АФК у больных ВП остаются недостаточно изученными. Поэтому одним из перспективных направлений является изучение влияния активности основных ферментативных реак-

ций, составляющих энергетическое и пластическое звенья метаболизма клетки, на интенсивность «респираторного взрыва» нейтрофильных гранулоцитов. Исследование метаболических механизмов функциональной активности гранулоцитов позволит охарактеризовать процессы жизнедеятельности клетки в условиях воспаления и выявить дополнительные маркеры степени тяжести ВП в ее дебюте.

Целью исследования явилось изучение взаимосвязи ферментативной и хемилюминесцентной активности нейтрофилов крови у больных с тяжелым и среднетяжелым течением ВП.

Материалы и методы

В исследование были включены пациенты ($n = 88$: 69 % мужчин и 31 % женщин; возраст 18–60 лет), госпитализированные в пульмонологическое отделение МБУЗ «Городская клиническая больница № 20» (Красноярск), диагноз при поступлении – ВП. Диагноз ВП устанавливался согласно Российским национальным рекомендациям по ВП (2010), и рекомендациям Американского торакального общества (ATS) / Американского общества инфекционистов (IDSA) (2005, 2007) [1, 8, 9]. Степень тяжести определялась клинико-лабораторными и инструментальными критериями [10], а также по шкале о решении о месте лечения больных ВП (CURB-65) и соответствовала Международной классификации болезней 12-го пересмотра. Диагностирована средняя ($n = 48$) и тяжелая ($n = 40$) степень ВП. Поражение легочной ткани при тяжелой ВП в 72 % случаев было представлено вовлечением доли легкого, в 15,5 % – полисегментарным двусторонним поражением, в 4,7 % – тотальным или субтотальным односторонним поражением легких, у 7,8 % – сегментарным поражением легочной ткани. При ВП средней степени тяжести преобладало сегментарное поражение легких (79,6 %), в 1,1 % случаев отмечалось полисегментарное двустороннее поражение легочной ткани, и только в 18,2 % – доленое поражение. В 1-е сутки госпитализации больным проводился забор крови для изучения хемилюминесцентной и метаболической активности нейтрофильных гранулоцитов. В качестве контроля обследованы здоровые лица ($n = 125$) аналогичного возраста.

Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинкской декларации (2001). Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Нейтрофильные гранулоциты выделялись из цельной гепаринизированной крови центрифугированием в двойном градиенте плотности фиколюрографина: $\rho = 1,077 \text{ г / см}^3$ – для отделения лимфоцитов; $\rho = 1,119 \text{ г / см}^3$ – для выделения нейтрофилов. Оценка люцигенин- и люминол-зависимой спонтанной и зимозан-индуцированной хемилюминесценции осуществлялась в течение 90 мин на

36-канальном хемилюминесцентном анализаторе CL3606 (Россия) [4]. Определялись следующие характеристики: время выхода на максимум (T_{\max}), максимальное значение интенсивности (I_{\max}), а также площадь под кривой (S) хемилюминесценции. Усиление зимозан-индуцированной хемилюминесценции оценивалось отношением площади индуцированной хемилюминесценции к площади спонтанной ($S_{\text{инд.}} / S_{\text{спонт.}}$) и определялось как индекс активации. Для проведения биолюминесцентного анализа активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г6ФДГ), глицерол-3-фосфатдегидрогеназы (ГЗФДГ), малик-фермента (НАДФМДГ), НАД- и НАДН-зависимой реакции лактатдегидрогеназы (ЛДГ и НАДН-ЛДГ), НАД- и НАДН-зависимой реакции малатдегидрогеназы (МДГ и НАДН-МДГ), НАДФ- и НАДФН-зависимой глутаматдегидрогеназы (НАДФГДГ и НАДФН-ГДГ), НАД- и НАДН-зависимой глутаматдегидрогеназы (НАДГДГ и НАДН-ГДГ), НАД- и НАДФ-зависимых изоцитратдегидрогеназ (НАДИЦДГ и НАДФИЦДГ, соответственно) и глутатионредуктазы (ГР) нейтрофильные гранулоциты разрушали путем осмотического лизиса с добавлением 2 мМ дитиотреитола [11]. Активность НАД(Ф)-зависимых дегидрогеназ выражалась в ферментативных единицах на 10^4 клеток, где $1 \text{ Е} = 1 \text{ мкмоль / мин}$ [12]. Исследование проводилось на ферментативном препарате НАД(Ф): ФМН-оксидоредуктаза-люцифераза из *Photobacterium leiognathi* (получен в Институте биофизики Сибирского отделения РАН, Красноярск). Все исследования выполнены с информированного согласия обследуемых и в соответствии с этическими нормами Хельсинкской декларации (2001).

Описание выборки производилось с помощью подсчета медианы и интерквартильного размаха в виде 25-го и 75-го перцентилей (C_{25} и C_{75} соответственно). Достоверность различий между показателями оценивалась по непараметрическому критерию Манна–Уитни. Для оценки комплексной взаимосвязи между показателями хемилюминесценции нейтрофильных гранулоцитов и активностью ферментов использовался канонический анализ с подсчетом коэффициента канонической корреляции (R) и канонических весов коррелируемых параметров. Статистическая значимость коэффициента канонической корреляции оценивалась по χ^2 . Статистический анализ осуществлялся в пакете прикладных программ *Statistica 8.0 (StatSoft Inc., 2007)*.

Результаты и обсуждение

При исследовании параметров спонтанной люцигенин-зависимой хемилюминесценции нейтрофильных гранулоцитов у больных ВП обнаружено, что независимо от степени тяжести заболевания снижается T_{\max} относительно контрольных показателей, а также повышается I_{\max} и S спонтанной хемилюминесценции (табл. 1). Только у больных со средней степенью тяжести ВП относительно контрольных значений понижается T_{\max} зимозан-индуцированной

Таблица 1
Люцигенин-зависимая хемилюминесцентная активность нейтрофильных гранулоцитов у больных с разной тяжестью ВП (медиана (Me), C₂₅–C₇₅)
Table 1
Lucigen-dependent chemiluminescence of neutrophil granulocytes in patients with community-acquired pneumonia (Me, C₂₅–C₇₅)

Показатели	Контроль, n = 125		Средняя степень тяжести, n = 48		Тяжелая степень, n = 40	
	Me	C ₂₅ –C ₇₅	Me	C ₂₅ –C ₇₅	Me	C ₂₅ –C ₇₅
Спонтанная хемилюминесценция						
T _{max} , с	2 552	1 759–3 547	1 476	1 093–2 240	1 803	984–2 243
			p ₁ < 0,001		p ₁ < 0,001	
I _{max} , о. е. × 10 ³	6,79	2,58–14,28	17,82	10,08–51,50	13,35	9,25–32,63
			p ₁ < 0,001		p ₁ < 0,001	
S, о. е. × с × 10 ⁵	3,05	1,04–9,51	14,93	6,13–28,10	12,40	5,29–23,93
			p ₁ < 0,001		p ₁ < 0,001	
Зимозан-индуцированная хемилюминесценция						
T _{max} , с	2 029	1 618–2 647	1 444	1 086–1 992	1 776	1 108–2 495
			p ₁ = 0,001			
I _{max} , о. е. × 10 ³	11,16	7,63–27,68	39,67	17,24–56,73	20,44	9,24–38,70
			p ₁ < 0,001		p ₁ = 0,023	
S, о. е. × с × 10 ⁶	5,65	2,95–15,49	17,55	8,50–49,84	13,67	8,09–28,99
			p ₁ = 0,002		p ₁ = 0,002	
S _{инд.} / S _{спонт.}	1,77	1,11–3,22	1,28	0,70–2,01	1,07	0,75–2,05
			p ₁ = 0,018		p ₁ = 0,005	

Примечание: p₁ – статистически значимые различия с контрольными показателями.
Note. p₁, statistically significant difference between community-acquired pneumonia patients and controls.

люцигенин-зависимой хемилюминесценции. Независимо от степени тяжести заболевания у больных ВП значительно повышаются I_{max} и S индуцированной хемилюминесценции, а также понижается величина индекса активации.

Известно, что люцигенин окисляется и люминесцирует только под влиянием супероксид-радикала, который определяется как первичная АФК и синтезируется в системе НАДФН-оксидазы [3, 13]. Следовательно, исследование люцигенин-зависимой хе-

Таблица 2
Люминол-зависимая хемилюминесцентная активность нейтрофильных гранулоцитов у больных с разной степенью тяжести ВП (Me, C₂₅–C₇₅)
Table 2
Luminol-dependent chemiluminescence of neutrophil granulocytes in patients with community-acquired pneumonia (Me, C₂₅–C₇₅)

Показатели	Контроль, n = 125		Средняя степень тяжести, n = 48		Тяжелая степень, n = 40	
	Me	C ₂₅ –C ₇₅	Me	C ₂₅ –C ₇₅	Me	C ₂₅ –C ₇₅
Спонтанная хемилюминесценция						
T _{max} , с	966	587–1 514	805	434–1 172	835	533–1 744
I _{max} , о. е. × 10 ³	7,98	3,26–21,01	55,74	32,35–92,19	31,12	17,38–65,20
			p ₁ < 0,001		p ₁ < 0,001	
					p ₂ = 0,036	
S, о. е. × с × 10 ⁵	2,66	1,12–7,18	35,15	21,00–50,68	21,0	12,55–43,30
			p ₁ < 0,001		p ₁ < 0,001	
					p ₂ = 0,029	
Зимозан-индуцированная хемилюминесценция						
T _{max} , с	1 098	796–1 463	806	619–1 168	865	561–1 334
			p ₁ < 0,001		p ₁ = 0,020	
I _{max} , о. е. × 10 ³	17,48	7,02–34,62	113,32	52,84–130,44	71,42	38,74–118,08
			p ₁ < 0,001		p ₁ < 0,001	
S, о. е. × с × 10 ⁶	5,47	1,97–12,63	56,30	35,30–94,71	46,55	23,90–79,55
			p ₁ < 0,001		p ₁ < 0,001	
S _{инд.} / S _{спонт.}	1,74	1,34–2,50	1,66	1,17–2,85	1,87	1,36–3,30

Примечание: статистически значимые различия: p₁ – с контрольными показателями; p₂ – с показателями больных со средней тяжестью заболевания.
Notes. p₁, statistically significant difference between community-acquired pneumonia patients vs. controls; p₂, statistically significant between patients with moderate vs. severe community-acquired pneumonia.

милюминесценции нейтрофильных гранулоцитов позволяет охарактеризовать состояние активности НАДФН-оксидазы в нейтрофильных гранулоцитах у больных ВП разной степени тяжести. В то же время бактерицидная активность нейтрофилов также определяется и уровнем синтеза вторичных форм кислорода [4, 14, 15]. Для оценки суммарного уровня синтеза и первичных, и вторичных АФК определялись показатели люминол-зависимой хемилюминесценции.

Установлено, что у больных ВП значительно повышается максимум и S спонтанной люминол-зависимой хемилюминесценции относительно контрольных значений (табл. 2). Однако у больных с тяжелой степенью заболевания данное повышение хемилюминесцентных показателей менее выражено, чем при средней степени тяжести ВП. Независимо от тяжести заболевания у больных относительно контрольного диапазона снижается T_{max} зимозан-индуцированной хемилюминесценции и повышаются I_{max} и S.

Анализ результатов хемилюминесцентного анализа позволяет охарактеризовать особенности синтеза АФК нейтрофильными гранулоцитами в зависимости от степени тяжести ВП. Установлено, что уровень синтеза первичных АФК нейтрофилами крови у больных незначительно зависит от степени тяжести ВП: снижается T_{max} спонтанной хемилюминесценции, повышается I_{max} и S как спонтанной, так и зимозан-индуцированной люцигенин-зависимой хемилюминесценции. Снижение индекса активации люцигенин-зависимой хемилюминесценции отражает недостаточность активации НАДФН-оксидазы при дополнительной индукции «респираторного взрыва». Единственной особенностью кинетики синтеза первичных АФК нейтрофилами у больных со средней степенью тяжести ВП является снижение T_{max} индуцированной хемилюминесценции.

Более выраженные особенности в зависимости от степени тяжести ВП выявляются у больных при синтезе вторичных АФК нейтрофилами крови. Показано, что при средней и тяжелой степени заболевания повышается I_{max} и S спонтанной люминол-зависимой хемилюминесценции, но при тяжелой степени ВП это повышение менее выражено, чем при средней степени тяжести. В то же время при дополнительной индукции «респираторного взрыва» с помощью зимозана особенностей в уровне синтеза вторичных АФК не обнаружено. У больных ВП независимо от степени тяжести снижается T_{max} , повышается I_{max} и S зимозан-индуцированной люминол-зависимой хемилюминесценции.

Как уже отмечалось, функциональные проявления различных клеток иммунной системы значительно зависят от состояния их метаболизма [4, 16]. В связи с этим исследованы уровни активности НАД- и НАДФ-зависимых дегидрогеназ нейтрофильных гранулоцитов у больных ВП в зависимости от степени тяжести заболевания. Обнаружено, что только у больных ВП тяжелой степени повышается активность НАДН-ЛДГ (см. рисунок, А) и МДГ (см.

рисунок, В). Независимо от степени тяжести заболевания у больных в нейтрофильных гранулоцитах крови повышается активность НАДФМДГ (см. рисунок, С) и НАДН-ГДГ (см. рисунок, D).

Исследуемые оксидоредуктазы занимают ключевые позиции основных метаболических путей. Следовательно, их анализ позволяет не только оценить уровни активности отдельных ферментов, но и опре-

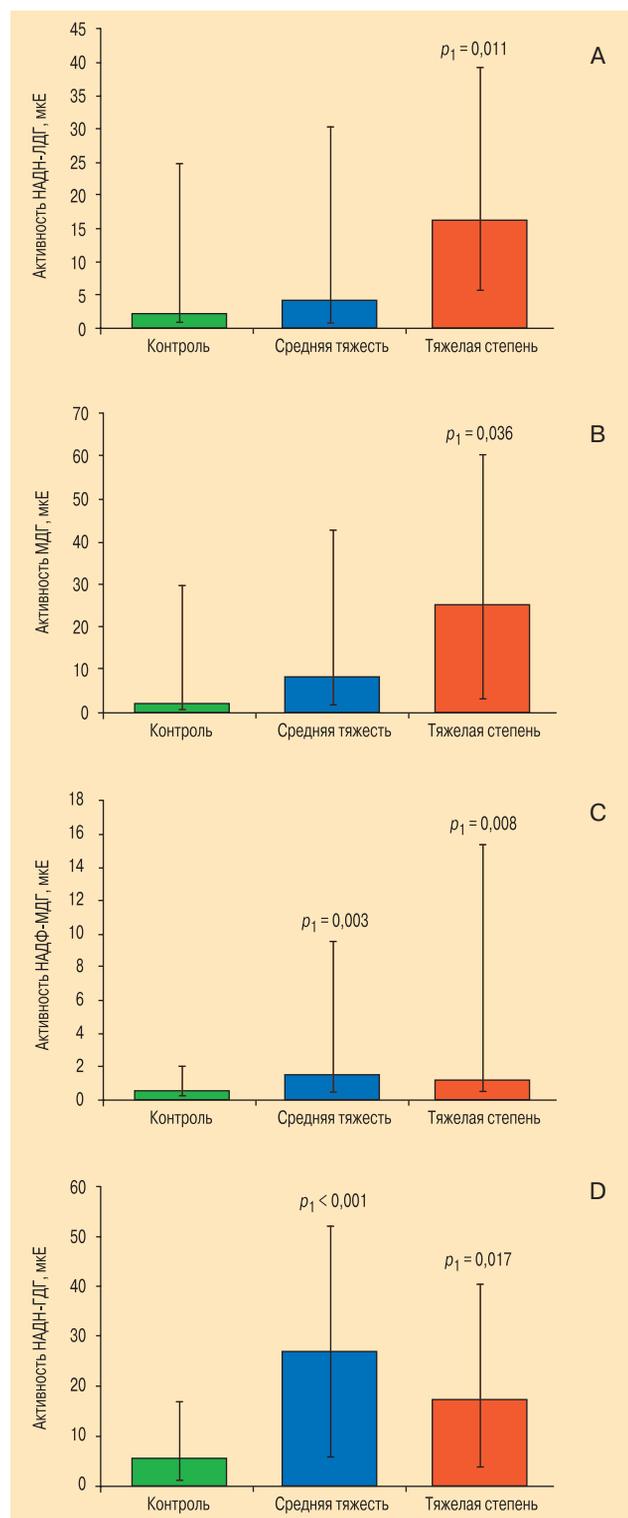


Рисунок. Активность НАД- и НАДФ-зависимых дегидрогеназ в нейтрофилах крови у больных с разной степенью тяжести ВП
Figure. Neutrophil NAD- and NADP-dependent dehydrogenases activity in patients with community-acquired pneumonia

делить интенсивность метаболических путей или циклов, а также реактивность метаболических процессов в целом. Так, особенностью метаболизма нейтрофилов у больных с тяжелой степенью ВП является повышение активности НАДН-ЛДГ и МДГ. Активностью анаэробной реакции ЛДГ (НАДН-ЛДГ) характеризуется состояние терминальных реакций анаэробного гликолиза, который является основным энергопродуцирующим процессом для нейтрофильных гранулоцитов [12, 17]. МДГ – фермент цикла трикарбоновых кислот, который является ключевым амфиболическим процессом в клетках, осуществляющим метаболическую поддержку функционирования дыхательной цепи в митохондриях. При этом роль митохондрий в реализации функциональной активности и запрограммированной гибели нейтрофилов активно изучается [18, 19]. Независимо от степени тяжести ВП в нейтрофилах крови больных повышаются уровни активности НАДФ МДГ и НАДН-ГДГ, характеризующие шунтирование медленных реакций и интенсивность НАДН-зависимого оттока субстратов с «лимонного» цикла [12].

С помощью канонического анализа исследованы особенности взаимосвязи между показателями хемилюминесценции нейтрофильных гранулоцитов и внутриклеточной активностью ферментов. Выбор канонического анализа связан с тем, что данный метод позволяет оценить взаимосвязь 2 наборов показателей: показатели хемилюминесценции и активности внутриклеточных ферментов. В качестве показателей хемилюминесценции нейтрофилов выбраны T_{max} , I_{max} и S хемилюминесценции. Обнаружено, что у лиц контрольной группы значимый вклад в каноническую взаимосвязь с показателями спонтанной люцигенин-зависимой хемилюминес-

ценции вносят все исследуемые ферменты нейтрофилов (табл. 3). При этом наиболее значимый вклад, исходя из величины канонических весов, вносят НАДФГДГ (-0,792), НАДФМДГ (0,932) и НАДН-ЛДГ (0,702). Однако у больных со средней и тяжелой степенью ВП статистически значимые значения канонических коэффициентов корреляции и χ^2 достигаются только при наборе уровней активности ферментов, указанных в табл. 3. У больных со средней степенью ВП наиболее значимый вклад в каноническую корреляцию с показателями спонтанной люцигенин-зависимой хемилюминесценции вносят уровни активности НАДИЦДГ (1,071), ГЗФДГ (-0,842) и НАДФИЦДГ (0,788). При тяжелой степени тяжести ВП наиболее значимыми являются уровни активности НАДФН-ГДГ (0,919), НАДФМДГ (-0,836) и ГР (-0,762).

Индукция «дыхательного взрыва» зимозаном стимулирует интенсивность ряда метаболических процессов нейтрофильных гранулоцитов [4], что соответственно должно привести к изменению зависимости хемилюминесценции от активности внутриклеточных процессов. У лиц контрольной группы в канонической зависимости зимозан-индуцированной люцигенин-зависимой хемилюминесценции принимают участие все исследуемые ферменты. Наибольший вклад оказывают уровни активности НАДФМДГ (1,745), НАДИЦДГ (1,408) и Г6ФДГ (-1,075). При средней и тяжелой степени ВП статистически значимые значения коэффициентов канонической корреляции и χ^2 достигнут только при наборе ферментов, указанных в табл. 3. У больных со средней степенью ВП наиболее значимый вклад в каноническую корреляцию внесен НАДФН-ГДГ (-0,625), НАДФМДГ (0,610) и МДГ (-0,594), тогда

Таблица 3
Каноническая корреляция показателей хемилюминесценции нейтрофильных гранулоцитов с уровнем активности НАД- и НАДФ-зависимых дегидрогеназ

Table 3
Canonic correlation between neutrophil chemiluminescence and NAD- and NADPh-dependent dehydrogenase activity

Группа обследуемых (степень тяжести ВП)	Ферменты	Canonical R	χ^2	p
Спонтанная люцигенин-зависимая хемилюминесценция				
Контроль	Все исследуемые ферменты	0,99	86,72	< 0,001
Средняя	ГЗФДГ, НАДФМДГ, НАДФИЦДГ, МДГ, НАДИЦДГ	0,87	28,49	0,019
Тяжелая	Г6ФДГ, НАДФМДГ, НАДФГДГ, МДГ, НАДГДГ, НАДН-ЛДГ, НАДН-МДГ, ГР, НАДН-ГДГ, НАДФН-ГДГ	0,99	57,28	0,002
Зимозан-индуцированная люцигенин-зависимая хемилюминесценция				
Контроль	Все исследуемые ферменты	0,99	72,12	0,003
Средняя	ГЗФДГ, НАДФМДГ, НАДФИЦДГ, НАДН-ЛДГ, НАДН-МДГ, НАДФН-ГДГ	0,87	32,84	0,017
Тяжелая	ЛДГ, НАДФМДГ, НАДФГДГ, МДГ, НАДГДГ, НАДН-ЛДГ, НАДН-МДГ, НАДН-ГДГ, НАДФН-ГДГ	0,96	46,21	0,012
Спонтанная люминол-зависимая хемилюминесценция				
Контроль	Все исследуемые ферменты	0,78	114,80	< 0,001
Средняя	Г6ФДГ, ЛДГ, НАДГДГ, НАДИЦДГ, НАДН-ЛДГ, НАДН-МДГ	0,67	19,88	0,339
Тяжелая	НАДФМДГ, НАДФГДГ, НАДФИЦДГ, МДГ, НАДГДГ, НАДН-ЛДГ, НАДН-МДГ, ГР, НАДН-ГДГ, НАДФН-ГДГ	0,97	46,66	0,027
Зимозан-индуцированная люминол-зависимая хемилюминесценция				
Контроль	Все исследуемые ферменты	0,84	116,55	< 0,001
Средняя	Г6ФДГ, ГЗФДГ, НАДФМДГ, НАДФИЦДГ, МДГ, НАДН-МДГ, ГР	0,76	33,04	0,046
Тяжелая	Г6ФДГ, НАДФГДГ, НАДФИЦДГ, НАДГДГ, НАДИЦДГ, НАДН-ЛДГ, НАДН-МДГ, ГР	0,86	26,47	0,330

как при тяжелой степени ВП – НАДФГДГ (1,145), НАДИЦДГ (–0,870) и Г6ФДГ (–0,791).

При исследовании канонической корреляции между показателями спонтанной люминол-зависимой хемилюминесценции и активности внутриклеточных ферментов обнаружено, что у лиц контрольной группы в системе данной взаимосвязи принимают участие все исследуемые ферменты, из которых наибольший вклад оказывают уровни активности НАДФМДГ (0,842), МДГ (0,660) и ЛДГ (0,512). При средней степени тяжести ВП статистическая значимость канонической корреляции показателей спонтанной люминол-зависимой хемилюминесценции нейтрофилов с уровнем активности их ферментов отсутствует. Для данной группы обследуемых в табл. 3 указан набор ферментов, при котором получен наиболее высокий уровень коэффициента канонической корреляции и χ^2 . При тяжелой степени ВП статистически значимые значения коэффициента канонической корреляции и χ^2 достигнут только при наборе ферментов, указанных в табл. 3, среди которых наибольший вес вносят НАДФН-ГДГ (0,919), НАДФМДГ (–0,836) и ГР (–0,762).

В канонической зависимости между показателями индуцированной люминол-зависимой хемилюминесценции нейтрофилов лиц контрольной группы и активностью ферментов участвуют все исследуемые НАД(Ф)-зависимые дегидрогеназы, из которых наибольший вес вносят НАДФИЦДГ (1,084), ЛДГ (–0,947) и МДГ (–0,873). При средней степени ВП статистически значимых значений коэффициент канонической корреляции и χ^2 достигнут только при наборе ферментов, указанных в табл. 3, среди которых наибольший вес вносят ГР (0,860), НАДФМДГ (–0,701) и НАДН-МДГ (–0,505). При тяжелой степени ВП статистическая значимость канонической корреляции показателей спонтанной люминол-зависимой хемилюминесценции нейтрофилов с уровнем активности их ферментов отсутствует. Для данной группы обследуемых в табл. 3 указан набор ферментов, при котором получен наиболее высокий уровень коэффициента канонической корреляции и χ^2 .

Безусловно, интенсивность «респираторного взрыва» нейтрофилов должна определяться состоянием их метаболизма. Активность НАДФ-оксидазы связана с зависимостью от уровня синтеза НАДФН в ряде метаболических процессов [20]. Уровень синтеза вторичных АФК зависит от активности антиоксидантной системы и уровня энергетических процессов в клетке. Действительно, исходя из результатов канонического анализа у здоровых лиц, уровень синтеза как первичных, так и вторичных АФК нейтрофилами зависит преимущественно от активности НАДФ-зависимых дегидрогеназ и энергопродуцирующих процессов. Ранее отмечена зависимость активности НАДФН-оксидазы от состояния пентозофосфатного цикла [20]. Однако появились исследования, в которых отмечена взаимосвязь синтеза супероксид-радикала с активностью НАДФМДГ и НАДФИЦДГ и ряда других ферментов [13, 20]. Обнаружено, что

наибольший вклад в каноническую зависимость с показателями спонтанной и индуцированной люцигенин- и люминол-зависимой хемилюминесценции нейтрофилов вносят такие НАДФ-зависимые ферменты, как НАДФМДГ, НАДФГДГ, НАДФИЦДГ и Г6ФДГ. Можно констатировать, что метаболические процессы нейтрофилов в целом определяют функциональные возможности клеток и, в частности, интенсивность хемилюминесцентной реакции. При этом вклад исследуемых оксидоредуктаз (в виде продуктов ферментативных реакций и регуляторных процессов) в синтез первичных и вторичных АФК может различаться в зависимости от состояния метаболических процессов и функциональной активности нейтрофилов. Показательным является изменение знака канонических весов наиболее значимых ферментов канонической зависимости спонтанной и зимозан-индуцированной люминол-зависимой хемилюминесценции у здоровых людей. В состоянии относительного покоя метаболизм нейтрофилов наиболее стабилен, отсутствуют конкурентные взаимодействия между пластическими и энергетическими процессами, соответственно вклад ферментов и пластического, и энергетического профиля в уровень синтеза первичных и вторичных АФК положителен. При стимуляции «респираторного взрыва» (при воздействии опсонизированного зимозана) в нейтрофилах развиваются конкурентные взаимодействия между пластическими и энергетическими реакциями за субстрат, в результате которых меняется вклад (становится отрицательным) ферментов энергетического профиля (ЛДГ и МДГ) в каноническую взаимосвязь с показателями хемилюминесцентной реакции.

При развитии инфекционно-воспалительных процессов модуляция функциональной активности нейтрофилов реализуется через их метаболическую систему, что и выражается в изменении канонической зависимости между показателями хемилюминесценции нейтрофилов и активностью исследуемых ферментов. Особенностью канонической корреляции между показателями хемилюминесценции нейтрофилов и активностью их внутриклеточных ферментов у больных ВП является то, что для получения статистически значимой канонической взаимосвязи используется не весь набор исследуемых ферментов. В зависимости от тяжести ВП и хемилюминесцентной реакции формируется свой характерный набор оксидоредуктаз. Более того, у пациентов с ВП средней степени каноническая зависимость между активностью ферментов и показателями спонтанной люминол-зависимой хемилюминесценции, а также у больных ВП тяжелой степени взаимосвязи активности ферментов с показателями индуцированной люминол-зависимой хемилюминесценции не обнаружено. Можно предположить, что подобные особенности канонической зависимости определяются нарушениями в метаболизме нейтрофилов, которые в т. ч. реализуются и в дискоординации пластических и энергетических процессов между собой и с ферментами, участвующими в системе «рес-

пираторного взрыва». У больных ВП расширен список ферментов энергетического профиля с высоким уровнем канонических весов. Также в число наиболее значимых ферментов включена ГР. Однако если у больных со средней степенью тяжести ВП данный фермент проявляет положительное каноническое взаимодействие с показателями индуцированной люминол-зависимой хемилюминесценции, то у больных с тяжелой степенью ВП ГР осуществляет отрицательное каноническое взаимодействие с параметрами спонтанной люминол-зависимой хемилюминесценции. ГР — фермент глутатион-зависимой антиоксидантной системы, которая играет важную роль в регуляции клеточного редокс-потенциала [12]. Повышение канонического веса данного фермента определяет значимость антиоксидантной системы на состояние «респираторного взрыва».

Заключение

Таким образом, у больных ВП повышен уровень «респираторного взрыва» в нейтрофилах. При этом интенсивность синтеза первичных АФК незначительно зависит от степени тяжести заболевания. Синтез вторичных АФК во многом зависит от степени тяжести ВП. В состоянии относительного покоя нейтрофилов уровень синтеза вторичных АФК у больных с тяжелой степенью ВП ниже, чем при средней степени заболевания. При дополнительной индукции «респираторного взрыва» различия в синтезе вторичных АФК в зависимости от тяжести ВП теряются. При исследовании метаболизма нейтрофилов обнаружено, что только у больных с тяжелой степенью ВП в клетках повышена интенсивность терминальных реакций анаэробного гликолиза и цикла трикарбоновых кислот: отмечается достоверное повышение активности НАДН-ЛДГ и МДГ в нейтрофилах крови у больных с тяжелым течением в сравнении с ВП средней степени. Независимо от тяжести ВП в нейтрофильных гранулоцитах наблюдается повышенная активность липидного анаболизма и отток субстратов с лимонного цикла через НАДН-зависимую глутаматдегидрогеназу. С помощью канонического анализа исследован вклад исследуемых ферментативных реакций в реализацию «респираторного взрыва» в нейтрофильных гранулоцитах в зависимости от степени тяжести ВП. Сбалансированность метаболических процессов в нейтрофилах у здоровых людей определяет участие всех исследуемых оксидоредуктаз в канонической зависимости с показателями хемилюминесцентной активности нейтрофилов. Выявленные изменения активности некоторых ферментов в нейтрофилах у больных с различной степенью тяжести ВП характеризует нарушение ряда метаболических процессов, что обуславливает участие только определенных оксидоредуктаз в канонической зависимости с показателями «респираторного взрыва». Более того, у больных со средней степенью тяжести ВП канонической взаимосвязи исследуемых ферментов с показателями индуцированной люминол-зависимой хемилюминесценции нейтрофилов не обнаружено, так

же как и для больных с тяжелой степенью ВП с показателями спонтанной люминол-зависимой хемилюминесценции. Охарактеризованные нарушения метаболических механизмов, определяющих интенсивность «респираторного взрыва» нейтрофилов у больных с различной тяжестью ВП, обуславливают необходимость разработки патогенетически обоснованной терапии, направленной на восстановление основных метаболических процессов фагоцитов и, соответственно, их функции. Высокий уровень активности НАДН-ЛДГ и МДГ, а также низкий уровень хемилюминесцентной активности нейтрофилах крови являются дополнительными маркерами тяжелого течения ВП.

Литература

1. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С. и др. Внебольничная пневмония у взрослых: рекомендации по диагностике, лечению и профилактике: Пособие для врачей. М.: *РРО, МАКМАХ*; 2010.
2. Синопальников А.И., Козлов Р.С. Внебольничные инфекции дыхательных путей: Руководство для врачей. М.: *Премьер МТ, Наш Город*; 2007.
3. Куртасова Л.М., Савченко А.А., Шапова Е.А. Клинические аспекты функциональных нарушений нейтрофильных гранулоцитов при онкопатологии. Новосибирск: *Наука*; 2009.
4. Савченко А.А., Здзиковецкий Д.Э., Борисов А.Г., Лузан Н.А. Хемилюминесцентная и энзиматическая активность нейтрофильных гранулоцитов у больных распространенным гнойным перитонитом в зависимости от исхода заболевания. *Вестник РАМН*. 2014; 5–6: 23–28.
5. Dinauer M.C. Disorders of neutrophil function: an overview. *Methods Mol. Biol.* 2014; 1124: 501–515.
6. Ярилин А.А. Иммунология. М.: *ГЭОТАР-Медиа*; 2010.
7. Liu G., Yang H., Chen X. et al. Modulation of neutrophil development and homeostasis. *Curr. Mol. Med.* 2013; 13 (8): 1270–1283.
8. American Thoracic Society, Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 171 (4): 388–416.
9. Chroneou A., Zias N., Beamis J.F., Craven D.E. Healthcare-associated pneumonia: principles and emerging concepts on management. *Exp. Opin. Pharmacother.* 2007; 8 (18): 3117–3131.
10. Дворецкий Л.И. Внебольничная пневмония: диагностика и антибактериальная терапия. *Consilium Medicum*. 2008; 3: 25–30.
11. Савченко А.А. Определение активности NAD(P)-зависимых дегидрогеназ в нейтрофильных гранулоцитах билюминесцентным методом. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2015; 159 (5): 656–660.
12. Чиркин А.А., Данченко Е.О. Биохимия. М.: *Медицинская литература*; 2010.
13. Владимиров Ю.А., Проскурина Е.В. Свободные радикалы и клеточная хемилюминесценция. *Успехи биологической химии*. 2009; 49: 341–388.
14. Соодаева С.К. Свободнорадикальные механизмы повреждения при болезнях органов дыхания. *Пульмонология*. 2012; 1: 5–10.

15. Genestet C., Le Gouellec A., Chaker H. et al. Scavenging of reactive oxygen species by tryptophan metabolites helps *Pseudomonas aeruginosa* escape neutrophil killing. *Free Radic. Biol. Med.* 2014; 73: 400–410.
16. Kotzamanis K., Angulo A. Ghazal P. Infection homeostasis: implications for therapeutic and immune programming of metabolism in controlling infection. *Med. Microbiol. Immunol.* 2015; 204 (3): 395–407.
17. Liu X., Yang Z., Chen Z. et al. Effects of the suppression of lactate dehydrogenase A on the growth and invasion of human gastric cancer cells. *Oncol. Rep.* 2015; 33 (1): 157–162.
18. Bao Y., Ledderose C., Seier T. et al. Mitochondria regulate neutrophil activation by generating ATP for autocrine purinergic signaling. *J. Biol. Chem.* 2014; 289 (39): 26794–26803.
19. Pliyev B.K., Ivanova A.V., Savchenko V.G. Extracellular NAD(+) inhibits human neutrophil apoptosis. *Apoptosis.* 2014; 19 (4): 581–593.
20. Nagasaki H., Nakashima A., Kaneko Y.S. et al. Aripiprazole increases NADPH level in PC12 cells: the role of NADPH oxidase. *J. Neural. Transm.* 2014; 121 (1): 91–103.
12. Chirkin A.A., Danchenko E.O. *Biochemistry.* Moscow: *Meditsinskaya literatura*; 2010 (in Russian).
13. Vladimirov Yu.A., Proskurina E.V. Free radicals and cell chemiluminescence. *Uspekhi biologicheskoy khimii.* 2009; 49: 341–388 (in Russian).
14. Soodaeva S.K. Free radical-related mechanisms of injury in respiratory diseases. *Pul'monologiya.* 2012; 1: 5–10 (in Russian).
15. Genestet C., Le Gouellec A., Chaker H. et al. Scavenging of reactive oxygen species by tryptophan metabolites helps *Pseudomonas aeruginosa* escape neutrophil killing. *Free Radic. Biol. Med.* 2014; 73: 400–410.
16. Kotzamanis K., Angulo A. Ghazal P. Infection homeostasis: implications for therapeutic and immune programming of metabolism in controlling infection. *Med. Microbiol. Immunol.* 2015; 204 (3): 395–407.
17. Liu X., Yang Z., Chen Z. et al. Effects of the suppression of lactate dehydrogenase A on the growth and invasion of human gastric cancer cells. *Oncol. Rep.* 2015; 33 (1): 157–162.
18. Bao Y., Ledderose C., Seier T. et al. Mitochondria regulate neutrophil activation by generating ATP for autocrine purinergic signaling. *J. Biol. Chem.* 2014; 289 (39): 26794–26803.
19. Pliyev B.K., Ivanova A.V., Savchenko V.G. Extracellular NAD(+) inhibits human neutrophil apoptosis. *Apoptosis.* 2014; 19 (4): 581–593.
20. Nagasaki H., Nakashima A., Kaneko Y.S. et al. Aripiprazole increases NADPH level in PC12 cells: the role of NADPH oxidase. *J. Neural. Transm.* 2014; 121 (1): 91–103.

Поступила 08.07.15

УДК 616.24-002-07:616.155.34-074

References

1. Chuchalin A.G., Sinopal'nikov A.I., Kozlov R.S. et al. Community-acquired pneumonia in adults: guidelines on diagnosis, treatment and prevention. Moscow: *RRO, MAKMAKh*; 2010 (in Russian).
2. Sinopal'nikov A.I., Kozlov R.S. Community-acquired respiratory infections. Practical handbook. Moscow: *Prem'er MT, Nash Gorod*; 2010 (in Russian).
3. Kurtasova L.M., Savchenko A.A., Shkapova E.A. Clinical aspects of functional abnormalities of neutrophil granulocytes in malignancies. Novosibirsk: *Nauka*; 2009 (in Russian).
4. Savchenko A.A., Zdzitovetskiy D.E., Borisov A.G., Luzan N.A. Chemiluminescent and enzymatic activity of neutrophil granulocytes in patients with extended purulent peritonitis. *Vestnik RAMN.* 2014; 5–6: 23–28 (in Russian).
5. Dinauer M.C. Disorders of neutrophil function: an overview. *Methods Mol. Biol.* 2014; 1124: 501–515.
6. Yarilin A.A. Immunology. Moscow: *GEOTAR-Media*; 2010 (in Russian).
7. Liu G., Yang H., Chen X. et al. Modulation of neutrophil development and homeostasis. *Curr. Mol. Med.* 2013; 13 (8): 1270–1283.
8. American Thoracic Society, Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 171 (4): 388–416.
9. Chroneou A., Zias N., Beamis J.F., Craven D.E. Healthcare-associated pneumonia: principles and emerging concepts on management. *Exp. Opin. Pharmacother.* 2007; 8 (18): 3117–3131.
10. Dvoretzkiy L.I. Community-acquired pneumonia: diagnosis and antibacterial therapy. *Consilium Medicum.* 2008; 3: 25–30 (in Russian).
11. Savchenko A.A. Assessment of NADP-dependent dehydrogenase activity in neutrophil granulocytes using a bioluminescent method. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny.* 2015; 159 (5): 656–660 (in Russian).

Received July 08, 2015

UDC 616.24-002-07:616.155.34-074

Информация об авторах

Савченко Андрей Анатольевич – д. м. н., профессор, руководитель лаборатории молекулярно-клеточной физиологии и патологии ФГБНУ «НИИ медицинских проблем Севера», зав. кафедрой физиологии им. проф. А.Т.Пшоники ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого» Минздрава России; тел.: (391) 212-52-63, факс: (391) 228-06-83; e-mail: aasavchenko@yandex.ru

Гринштейн Юрий Исаевич – д. м. н., профессор, зав. кафедрой терапии ИПО ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого» Минздрава России; тел.: (391) 242-46-64; e-mail: grinstein.yi@mail.ru

Дресвянкина Любовь Викторовна – младший научный сотрудник лаборатории молекулярно-клеточной физиологии и патологии ФГБНУ «НИИ медицинских проблем Севера»; тел.: (391) 212-52-63, факс: (391) 228-06-83; e-mail: lyubov_filon@mail.ru

Аристов Александр Иванович – ассистент кафедры терапии ИПО ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого» Минздрава России; тел.: (391) 295-52-26; e-mail: aiaristov@yandex.ru

Author information

Savchenko Andrey Anatol'evich, MD, Professor, Head of Laboratory of Molecular Physiology and Pathology, Federal Research Institute of Medical Problems of the North; Head of A.T.Pshonik Department of Physiology, V.F.Voyno-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (391) 212-52-63, fax: (391) 228-06-83; e-mail: aasavchenko@yandex.ru

Grinshteyn Yuriy Isaevich, MD, Professor, Head of Department of Therapy, Physician Postgraduate Education Faculty, V.F.Voyno-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (391) 242-46-64; e-mail: grinstein.yi@mail.ru

Dresvyankina Lyubov' Viktorovna, Junior Researcher at Laboratory of Molecular Physiology and Pathology, Federal Research Institute of Medical Problems of the North; V.F.Voyno-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (391) 212-52-63, fax: (391) 228-06-83; e-mail: lyubov_filon@mail.ru

Aristov Aleksandr Ivanovich – ассистент кафедры терапии ИПО ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого» Минздрава России; тел.: (391) 295-52-26; e-mail: aiaristov@yandex.ru

Диагностическая и прогностическая ценность N-концевого предшественника натрийуретического пептида С-типа у больных хронической обструктивной болезнью легких с легочной гипертензией

В.В.Гайнитдинова¹, С.Н.Авдеев², Л.А.Шарафутдинова³, Р.Я.Губайдуллина⁴

1 – ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России: 450000, Россия, Уфа, ул. Ленина, 3;

2 – ФГУ НИИ пульмонологии ФМБА России: 105077, Москва, ул. 11-я Парковая, 32, корп. 4;

3 – ГБОУ ВПО «Башкирский государственный университет»: 450076, Россия, Уфа, ул. З.Валиди, 32;

4 – ГБУЗ РБ «Городская клиническая больница № 21, г. Уфа»: 450071, Республика Башкортостан, Уфа, Лесной проезд, 3

Резюме

Проведено исследование N-концевого предшественника натрийуретического пептида С-типа (NT-proCNP) у больных ($n = 47$: 44 мужчины, 3 женщины; средний возраст – $59,49 \pm 0,63$ года, длительность заболевания – $13,7 \pm 0,63$ года, индекс курения – $23,09 \pm 0,93$ пачко-лет, индекс массы тела – $27,22 \pm 9,06$ м / кг²) хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) II–IV степени тяжести по GOLD (2011). В зависимости от наличия и степени повышения среднего давления в легочной артерии (СДЛА) пациенты были разделены на 3 группы: 1-я ($n = 21$) – без легочной гипертензии (ЛГ) (СДЛА < 40 мм рт. ст.); 2-я ($n = 16$) – с нетяжелой ЛГ (СДЛА 40–55 мм рт. ст.); 3-я ($n = 10$) – с тяжелой ЛГ (СДЛА > 55 мм рт. ст.). Отмечены статистически значимые различия ($p_{1-2} = 0,001$; $p_{2-3} = 0,001$; $p_{1-3} < 0,001$) значений NT-proCNP у больных без ЛГ – $1,42 \pm 0,03$ пг / мл, с нетяжелой ($4,14 \pm 0,51$ пг / мл) и тяжелой ($5,26 \pm 0,21$ пг / мл) ЛГ. Выявлены значимая корреляционная взаимосвязь СДЛА с концентрацией NT-proCNP ($r = 0,53$; $p < 0,05$) и высокая диагностическая значимость определения NT-proCNP для прогнозирования тяжелой и нетяжелой ЛГ у больных ХОБЛ.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, легочная гипертензия, N-концевой предшественник натрийуретического пептида С-типа.

DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-6-693-697

Diagnostic and prognostic values of N-terminal pro-C type natriuretic peptide in patients with COPD and pulmonary hypertension

V.V.Gaynitdinova¹, L.A.Sharafutdinova², S.N.Avdееv³, R.Ya.Gubaydullina⁴

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

2 – Bashkir State University: 32, Z.Validi str., Ufa, 450076, Bashkortostan Republic, Russia;

3 – Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia: 32, build. 4, 11th Parkovaya str., Moscow, 105077, Russia;

4 – State City Clinical Hospital N 21; 3g, Lesnoy passage, Ufa, 450071, Bashkortostan Republic, Russia

Summary

The aim of this study was to investigate diagnostic and prognostic values of N-terminal pro-C type natriuretic peptide in patients with stage II – IV chronic obstructive pulmonary disease (COPD) (GOLD, 2011). *Methods.* Patients with stage II – IV COPD ($n = 47$; 44 males, mean age, 59.49 ± 0.63 years; disease duration, 13.7 ± 0.63 years; smoking history, 23.09 ± 0.93 pack-years; body mass index, 27.22 ± 9.06 kg / m²) were involved in the study. The patients were divided according to presence or absence of pulmonary hypertension (PH): patients without PH ($n = 21$; systolic pulmonary artery pressure (sPAP) < 40 mmHg), patients with mild PH ($n = 16$, sPAP 40 – 55 mmHg) and patients with severe PH ($n = 10$; sPAP > 55 mmHg). *Results.* NT-proCNP levels differed significantly between patients without PH (1.42 ± 0.03 pg / mL), patients with mild PH (4.14 ± 0.51 pg / mL) and patients with severe PH (5.26 ± 0.21 pg / mL) ($p_{1-2} = 0.001$; $p_{2-3} = 0.001$; $p_{1-3} < 0.001$). sPAP was related to NT-proCNP level ($r = 0.53$; $p < 0.05$). *Conclusion.* NT-proCNP had a high diagnostic value for predicting severe and non-severe PH in COPD patients.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, pulmonary hypertension, N-terminal pro-C type natriuretic peptide.

Легочная гипертензия (ЛГ) является частым, прогностически неблагоприятным осложнением хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) [1]. Повышение среднего давления в легочной артерии (СДЛА) > 20 мм рт. ст. наблюдается у 90 % пациентов с крайне тяжелым течением ХОБЛ (IV степень по GOLD, 2011), при этом в большинстве случаев оно колеблется между 20 и 35 мм рт. ст., и только у 3–5 % пациентов отмечается СДЛА > 35 мм рт. ст. [2, 3]. Патогенез сосудистых нарушений, связанных с ХОБЛ,

до конца не изучен, но предполагается, что это результат совокупного воздействия гипоксии [4], нарушения легочной функции с формированием воздушных ловушек [5], токсического влияния курения [6, 7], сосудистого воспаления [8], дисфункции эндотелия [9, 10] и неоангиогенеза [11].

Для прогнозирования развития ЛГ у больных ХОБЛ целесообразно как сочетанное использование известных биомаркеров, так и поиск новых. Одним из таких маркеров может стать NT-proCNP, являю-

щийся паракринной молекулой и синтезирующийся в основном в эндотелии сосудов [12].

Задачей настоящего исследования явилось определение концентраций NT-proCNP у больных ХОБЛ и оценка его диагностической ценности для прогнозирования ЛГ при ХОБЛ.

Материалы и методы

В исследование были включены пациенты ($n = 47$: 44 мужчины, 3 женщины; средний возраст $59,49 \pm 0,63$ года, длительность заболевания – $13,7 \pm 0,63$ года, индекс курения – $23,09 \pm 0,93$ пачко-лет, индекс массы тела – $27,22 \pm 9,06$ м / кг²) с тяжелым обострением [13] хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) II–IV степени тяжести по GOLD (2011).

В зависимости от наличия и степени повышения СДЛА пациенты были разделены на 3 группы: 1-я ($n = 21$) – без ЛГ (СДЛА < 40 мм рт. ст.); 2-я ($n = 16$) – с нетяжелой ЛГ (СДЛА 40–55 мм рт. ст.); 3-я ($n = 10$) – с тяжелой ЛГ (СДЛА > 55 мм рт. ст.) [14].

Критерием ЛГ с учетом параметров доплероэхокардиографии (ЭхоКГ) было увеличение СДЛА > 40 мм рт. ст. в покое [14].

Критерии исключения из исследования: хроническая сердечная недостаточность (фракция выброса левого желудочка < 50 %), портальная гипертензия, тромбоз легочной артерии, заболевания соединительной ткани, инфицирование вирусом иммунодефицита человека, прием анорексигенных препаратов.

Исследование функции внешнего дыхания (ФВД) включало проведение спирометрии (определение форсированной жизненной емкости легких – ФЖЕЛ; объема форсированного выдоха за 1-ю секунду – ОФВ₁; модифицированного индекса Тиффно – ОФВ₁ / ФЖЕЛ); общей бодиплетизмографии (измерение функциональной остаточной емкости – ОЕЛ; жизненной емкости легких; общей емкости легких; остаточного объема легких – ООЛ); исследование диффузионной способности легких (DL_{CO}) и ее отношения к альвеолярному объему (DL_{CO} / A). Исследование ФВД проводилось на оборудовании *Master Screen Body* (Erich Jaeger, Германия). Полученные данные были сопоставлены с должными величинами (ЕРО, 1993) [15].

ЭхоКГ-исследование сердца проводилось на аппарате *Philips Envisor CHD* (Philips Medical System, Голландия), изучались стандартные параметры гемодинамики, СДЛА определялись с помощью непрерывно-волновой доплерографии. Систолический градиент давления между правым желудочком (ПЖ) и правым предсердием (ПП) рассчитывался по формуле Бернулли с использованием пиковой скорости потока трикуспидальной регургитации. Сумма транс-трикуспидального градиента и давления в ПП принималась равной СДЛА (в отсутствие стеноза клапана легочной артерии). Давление в ПП оценивалось эмпирически при использовании метода *B.Kircher*.

Плазменный уровень NT-proCNP определялся иммуноферментным методом с помощью набора *Biomedica Medizin produkte GmbH and Co KG, A-1210* (Австрия).

Статистическая обработка данных производилась в пакете прикладных программ *Statistica V.7.0* (StatSoft Inc., США). Для всех имеющихся выборок проводился анализ соответствия вида распределения количественных признаков закону нормального распределения с помощью критерия Шапиро–Уилка. Поскольку распределение признаков в группах не являлось нормальным, сравнительный анализ групп проводился с помощью непараметрических методов. Для сравнения 3 групп использовался ранговый анализ вариаций по Краскелу–Уоллису. В случае если нулевая гипотеза об отсутствии различий отклонялась, проводилось парное сравнение групп с использованием непараметрического теста Манна–Уитни. Количественные данные представлены в виде $M \pm m$, где M – выборочное среднее, m – стандартная ошибка среднего. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Для анализа чувствительности диагностического теста использовался пакет прикладных программ *SPSS for Windows, Release 22*.

Результаты и обсуждение

Группы пациентов не различались по возрасту, половой принадлежности, длительности заболевания. Однако индекс курения и частота обострений заболевания в течение 1 года были значительно выше у пациентов с тяжелой ЛГ по сравнению с пациента-

Таблица
Показатели комплексной оценки ФВД у больных ХОБЛ в зависимости от наличия и степени ЛГ
Table
Lung function parameters in COPD patients with and without PH

Показатель	СДЛА, мм рт. ст.			p		
	< 40, n = 21	40–55, n = 16	≥ 55, n = 10	1–2	1–3	2–3
ФЖЕЛ, %	66,50 ± 1,93	61,60 ± 2,31	49,70 ± 2,44	0,07	< 0,001	< 0,001
ОФВ ₁ , %	38,70 ± 1,58	32,90 ± 2,11	27,20 ± 2,16	0,02	0,002	0,05
ОФВ ₁ / ФЖЕЛ	44,30 ± 1,09	42,60 ± 1,75	44,20 ± 2,54	0,16	0,87	0,23
ОЕЛ, л	9,60 ± 4,08	9,90 ± 0,36	11,10 ± 0,52	0,21	0,04	0,13
ООЛ, л	4,90 ± 0,07	5,20 ± 0,08	5,40 ± 1,13	0,001	0,001	0,38
ООЛ / ОЕЛ, %	195,50 ± 21,18	201,10 ± 26,81	223,20 ± 28,25	0,04	0,001	0,002
ДСЛ, %	69,5 ± 0,8	67,60 ± 0,22	63,30 ± 1,41	0,08	0,008	0,05
АВ, %	78,60 ± 1,25	76,60 ± 1,72	57,70 ± 1,09	0,12	0,001	0,001

ми без ЛГ ($p < 0,05$) и с нетяжелой ЛГ ($p < 0,05$) (см. таблицу).

Согласно спирометрической классификации (GOLD, 2011), II степень тяжести отмечалась у 11 (23,4 %), III – у 23 (48,9 %) и IV – у 12 (25,5 %) пациентов.

Повышение СДЛА отмечалось у 21 (44,7 %) пациента; нетяжелая ЛГ (СДЛА 40–55 мм рт. ст.) регистрировалась у 16 (34 %), тяжелая ЛГ (СДЛА ≥ 55 мм рт. ст.) – у 10 (21,3 %).

Согласно классификации (GOLD, 2011), средние спирометрические показатели в группах без ЛГ и нетяжелой ЛГ соответствовали III (тяжелой) степени: ФЖЕЛ составила $66,50 \pm 1,93$ и $61,60 \pm 2,3$ %_{долж.}; ОФВ₁ – $38,70 \pm 1,58$ и $32,90 \pm 2,11$ %_{долж.}, модифицированный индекс Тиффно – $44,30 \pm 1,09$ и $42,60 \pm 1,75$ % соответственно. Бронхиальная обструкция в группе пациентов с нетяжелой ЛГ была сильнее по сравнению с группой больных без ЛГ (p_{1-2}). В то же время у пациентов с тяжелой ЛГ отмечались более значимые нарушения ФВД по сравнению с пациентами без ЛГ и нетяжелой ЛГ. Так, значительно ниже был показатель ФЖЕЛ, в среднем он составлял $49,70 \pm 2,44$ %_{долж.} ($p_{2-3} < 0,001$; $p_{1-3} < 0,001$). ОФВ₁ соответствовал IV степени тяжести, в среднем составлял $27,20 \pm 2,16$ %_{долж.} ($p_{2-3} < 0,05$, $p_{1-3} < 0,001$), отношение ОФВ₁ / ФЖЕЛ – $44,20 \pm 2,54$ ($p_{2-3} = 0,23$; $p_{1-3} < 0,87$), см. таблицу.

Определение легочных объемов показало статистически значимое увеличение ОЕЛ у больных с тяжелой ЛГ по сравнению с аналогичным показателем в 1-й и 2-й группе ($p_{1-2} = 0,21$; $p_{2-3} = 0,13$; $p_{1-3} < 0,04$), а также увеличение ООЛ у больных с нетяжелой и тяжелой ЛГ по сравнению с ООЛ в группе больных без ЛГ ($p_{1-2} = 0,001$; $p_{1-3} < 0,001$). Также наблюдались выраженные различия отношения ООЛ / ОЕЛ между группами ($p_{1-2} = 0,04$; $p_{2-3} = 0,002$; $p_{1-3} < 0,001$). Таким образом, наиболее выраженные изменения легочных объемов, сопровождающихся снижением диффузионной способности легких и альвеолярной вентиляции, наблюдались у больных с тяжелой ЛГ.

При определении показателя систолического давления в легочной артерии у больных ХОБЛ выявлен ряд особенностей. Повышение СДЛА отмечалось у 21 (44,7 %) пациента; нетяжелая ЛГ (СДЛА 40–55 мм рт. ст.) – у 16 (34 %), тяжелая ЛГ (СДЛА ≥ 55 мм рт. ст.) – у 10 (21,3 %).

Уровень СДЛА в группе больных без ЛГ составил $30,80 \pm 0,45$ мм рт. ст., в группе больных с нетяжелой ЛГ – $44,60 \pm 0,57$ мм рт. ст. и в группе больных с тяжелой ЛГ – $64,60 \pm 1,72$ мм рт. ст.

При анализе корреляционных взаимоотношений СДЛА и показателей ФВД показаны связи умеренной силы с ФЖЕЛ ($r = -0,31$; $p < 0,05$), ОФВ₁ ($r = -0,36$; $p < 0,05$), ООЛ ($r = -0,32$; $p < 0,05$), ООЛ / ОЕЛ ($r = 0,29$; $p < 0,05$). Показана обратная связь между степенью ЛГ и DL_{CO} ($r = -0,34$; $p < 0,05$), показателем альвеолярной вентиляции ($r = -0,29$; $p < 0,05$); см. рис. 1.

При сравнении концентраций NT-proCNP у больных без ЛГ, с нетяжелой и тяжелой ЛГ выяв-

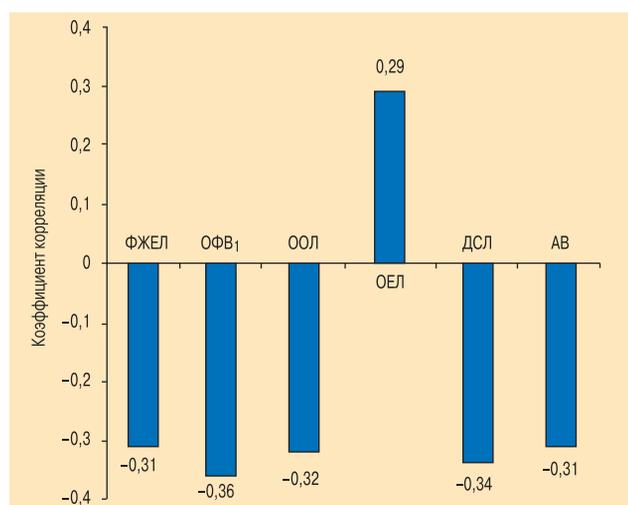


Рис. 1. Корреляционные взаимосвязи СДЛА с показателями ФВД
Figure 1. Correlations between sPAP and lung function

лены статистически высокозначимые различия ($p_{1-2} > 0,001$; $p_{2-3} = 0,001$; $p_{1-3} < 0,001$). Концентрация плазменного NT-proCNP у больных без ЛГ в среднем составила $1,42 \pm 0,03$ пг / мл, у пациентов с нетяжелой ЛГ – $4,14 \pm 0,51$ пг / мл. Наибольшее значение наблюдалось в группе больных с тяжелой ЛГ – $5,26 \pm 0,21$ пг / мл.

При изучении взаимоотношений выявлены корреляционные связи концентрации NT-proCNP с СДЛА ($r = 0,53$; $p < 0,05$), СРБ ($r = 0,50$; $p < 0,05$), размером ПП ($r = 0,38$; $p < 0,05$), толщиной передней стенки ПЖ ($r = 0,35$; $p < 0,05$), конечным диастолическим размером ПЖ ($r = 0,39$; $p < 0,05$), сатурацией кислородом ($r = -0,45$; $p < 0,05$).

По результатам ROC-анализа для NT-proCNP показана высокая диагностическая значимость определения концентрации этого биомаркера для прогнозирования ЛГ у больных ХОБЛ. Показатель площади под ROC-кривой для NT-proCNP у больных с нетяжелой ЛГ составил 0,928 ($p < 0,05$; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) – 0,856–0,977), с тяжелой ЛГ – 0,932 ($p < 0,05$; 95%-ный ДИ – 0,886–0,977), что соответствовало отличному качеству построенной модели. При анализе установлено, что чувствительность определения концентрации NT-proCNP для прогнозирования нетяжелой и тяжелой ЛГ составила 86 и 88 %, а специфичность –

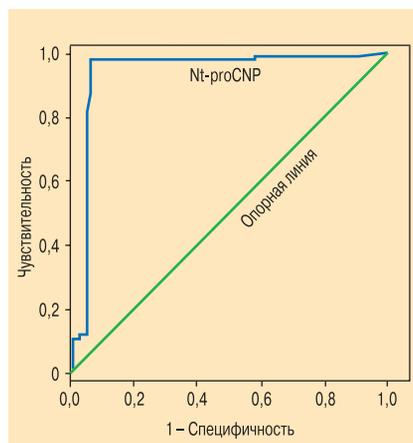


Рис. 2. ROC-кривая определения диагностической ценности определения концентрации NT-proCNP у больных ХОБЛ с тяжелой ЛГ
Figure 2. ROC-curves for diagnostic value of Nt-proCNP measurement in COPD patients with severe PH

97 % соответственно, т. е. при определении диагностической значимости положительных результатов показано, что в 86 и 88 % случаев уровень концентрации NT-proCNP у больных с нетяжелой и тяжелой ЛГ превышал 2,16 и 3,62 пг / мл соответственно (рис. 2).

При регрессионном анализе пропорциональных рисков Кокса госпитальной (22-дневной) летальности больных ХОБЛ с ЛГ выявлен уровень риска 10 предикторных переменных, одним из которых является концентрация NT-proCNP (относительный риск – 1,32; 95%-ный ДИ – 1,2–2,6; $p = 0,001$).

В настоящем исследовании изучалось содержание NT-proCNP у больных ХОБЛ и его диагностическая ценность для прогнозирования ЛГ у этой категории больных.

Ремоделирование легочной артерии (ЛА) наблюдается уже на ранних этапах развития ХОБЛ, приводит к формированию ЛГ, является следствием дисфункции эндотелия, коагулопатии, гипоксической вазоконстрикции, деструкции легочного капиллярного русла, воспалительной инфильтрации сосудистой стенки, вызванной курением, а также сдвига напряжения за счет перераспределения кровотока [15, 16]. Частота выявления ЛГ зависит от тяжести заболевания и используемых методов диагностики [14]. ЛГ при ХОБЛ чаще бывает легкой и умеренной, и лишь у небольшого числа пациентов развивается тяжелая «диспропорциональная» к степени ограничения воздушного потока ЛГ (СДЛА > 40 мм рт. ст.). При тяжелой ЛГ у пациентов с ХОБЛ средняя выживаемость снижается примерно на 40 мес. [2].

В настоящем исследовании у всех больных ХОБЛ наблюдалось увеличение легочных объемов за счет выраженного увеличения ООЛ, снижение показателей ФЖЕЛ, ОФВ₁, DL_{CO} и объема альвеолярной вентиляции. Наиболее значимые функциональные нарушения легочной вентиляции отмечены в группе больных ХОБЛ с тяжелой ЛГ, что подтверждают выявленные корреляционные взаимосвязи показателей ФВД и СДЛА.

В последние годы обсуждается дисфункция эндотелия легочных сосудов. Эндотелиальные клетки легочных сосудов обладают паракринной, метаболической активностью, способностью выделять вазоактивные соединения, действующие на тонус сосудов и вызывающие гипоксическую вазоконстрикцию. В настоящее время известно, что один из видов натрийуретических пептидов – C-типа (CNP) широко экспрессируется в различных тканях, в частности, с высокой концентрацией в сосудистом эндотелии [17], имеет некоторое структурное сходство с предсердным натрийуретическим пептидом (ANP) и мозговым натрийуретическим пептидом (BNP), в норме циркулирует в низкой концентрации. CNP, связываясь с рецепторами BNP, через действие гуанилатциклазы и циклического гуанозинмонофосфата оказывает вазодилатирующее действие и подавляет рост гладкомышечных клеток сосудов, модулируя их фенотип. Важное защитное действие CNP в отношении сердечно-сосудистой системы проявляется в его подавляющем действии на процесс формирова-

ния фиброза, ремоделирования после сердечно-сосудистых событий [18]. CNP по сравнению с ANP и BNP оказывает ограниченный диуретический и натрийуретический эффект, но противодействует индуцированной ангиотензином II или эндотелином-1 вазоконстрикции и дополняет действия других эндотелиальных сосудорасширяющих медиаторов, таких как оксид азота и простаглицлин [19]. В связи с коротким периодом полураспада CNP уровень циркулирующего в плазме пептида может не соответствовать концентрации ткани вблизи места секреции [20]. NT-proCNP в плазме крови человека циркулирует в эквивалентных концентрациях с CNP и считается более надежным маркером степени биосинтеза CNP [21].

Содержание CNP изучалось при хронической почечной недостаточности, сепсисе [19], в человеческих неоинтимальных гладкомышечных клетках после ангиопластики [22], при атеросклеротическом стенозе аортального клапана [23], ХСН [10, 24], диабетической кардиомиопатии на примере мышинной генетической модели заболевания [24]. На животных моделях показано, что воспалительные цитокины, такие как интерлейкин-1, фактор некроза опухоли- α и эндотоксины вызывают высвобождение CNP из эндотелиальных клеток [25].

В исследовании *R.I. Cargill et al.* показано значительное (в 3,2 раза) повышение плазменного уровня CNP при легочном сердце по сравнению с хронической сердечной недостаточностью. Сделано предположение, что причиной повреждения эндотелия, при котором CNP может просачиваться в плазму в большем количестве, является хроническая артериальная гипоксемия [26].

В настоящем исследовании показано, что значения NT-proCNP повышаются по мере увеличения степени ЛГ. У больных ХОБЛ с тяжелой ЛГ выявлено повышение плазменного уровня NT-proCNP в 1,3 и 3,7 раза по сравнению с группами больных ХОБЛ с нетяжелой ЛГ и без ЛГ соответственно.

По данным литературных источников, ROC-анализ для NT-proCNP проводился для прогнозирования сепсиса у больных в критическом состоянии (площадь под кривой составила 0,661). Его диагностическая значимость сопоставима с таковой для классических маркеров воспаления и бактериальной инфекции [22].

В настоящем исследовании при анализе ROC-кривой для NT-proCNP показана высокая диагностическая значимость определения концентрации исследуемого биомаркера для прогнозирования ЛГ у больных ХОБЛ. В других исследованиях для прогнозирования ЛГ у больных ХОБЛ показана диагностическая и прогностическая ценность BNP [27].

Заключение

По результатам изложенного сделаны следующие выводы:

- повышение концентраций NT-proCNP отражает степень тяжести ЛГ;

- при ROC-анализе для NT-proCNP показана высокая диагностическая значимость определения концентрации этого маркера для прогнозирования ЛГ и степени ее тяжести у больных ХОБЛ;
- повышение концентраций NT-proCNP у больных с обострением ХОБЛ и ЛГ является одним из предикторов госпитальной летальности.

Литература / References

- Weitzenblum E., Hirth C., Ducolone A. et al. Prognostic value of pulmonary artery pressure in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 1981; 36: 752–758.
- Chaouat A., Bugnet A.-S., Kadaoui N. et al. Severe pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 172: 189–194.
- Andersen K.H., Iversen M., Kjaergaard J. et al. Prevalence, predictors and survival in pulmonary hypertension related to end-stage chronic obstructive pulmonary disease. *Heart Lung Transplant.* 2012; 31: 373–380.
- Burrows B. Arterial oxygenation and pulmonary hemodynamics in patients with chronic airways obstruction. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1974; 110: 64–70.
- Wright J.L. Relationship of pulmonary arterial pressure and air-flow obstruction to emphysema. *J. Appl. Physiol.* 1993; 74: 1320–1324.
- Santos S., Peinado V.I., Ramirez J. et al. Characterization of pulmonary vascular remodeling in smokers and patients with mild COPD. *Eur. Respir. J.* 2002; 19: 632–638.
- Hale K.A., Ewing S.L., Gosnell B.A. et al. Lung disease in long-term cigarette smokers with and without chronic air-flow obstruction. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1984; 130: 716–721.
- Peinado V.I., Barbera J.A., Abate P. et al. Inflammatory reaction in pulmonary muscular arteries of patients with mild chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 159: 1605–1611.
- Dinh-Xuan A.T., Higenbottam T.W., Clelland C.A. et al. Impairment of endothelium-dependent pulmonary-artery relaxation in chronic obstructive lung disease. *N. Engl. J. Med.* 1991; 324: 1539–1547.
- Peinado V.I., Barbera J.A., Ramirez J. et al. Endothelial dysfunction in pulmonary arteries of patients with mild COPD. *Am. J. Physiol.* 1998; 274: 908–913.
- Santos S., Peinado V.I., Ramirez J. et al. Enhanced expression of vascular endothelial growth factor in pulmonary arteries of smokers and patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 167: 1250–1256.
- Sellitti D.F. Regulation of C-type natriuretic peptide expression. *Peptides*. 2011; 32: 1964–1971.
- Cazzola M., MacNee W., Martinez F.J. Outcomes for COPD pharmacological trials: from lung function to biomarkers. *Eur. Respir. J.* 2008; 31: 416–469.
- Seeger W., Adir Y., Barber J.A. et al. Pulmonary hypertension in chronic lung diseases. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 62 (25, Suppl. D): 110–116.
- Quanjer Ph.H., Tammelling G., Gotes J.E. et al. Lung volumes and forced ventilator flows. *Eur. Respir. J.* 1993; 6 (Suppl. 16): 5–40.
- Chaouat A., Naeije R., Weitzenblum E. Pulmonary hypertension in COPD. *Eur. Respir. J.* 2008; 32: 1371–1385.
- Scotland R.S., Ahluwalia A., Hobbs A.J. C-type natriuretic peptide in vascular physiology and disease. *Pharmacol. Ther.* 2005; 105: 85–93.
- Almeida F.M., Suzuki M., Scarborough R.M. et al. Clearance function of type C receptors of atrial natriuretic factor in rats. *Am. J. Physiol.* 1989; 256: 469–475.
- Vlachopoulos C., Ioakeimidis N., Terentes-Printzios D. et al. Amino-terminal pro-C-type natriuretic peptide is associated with arterial stiffness, endothelial function and early atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2010; 211: 649–655
- Soeki T., Kishimoto I., Okumura H. et al. C-type natriuretic peptide, a novel antifibrotic and antihypertrophic agent, prevents cardiac remodeling after myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005; 5: 608–616.
- Suga S., Nakao K., Itoh H. et al. Endothelial production of C-type natriuretic peptide and its marked augmentation by transforming growth factor-beta. Possible existence of «vascular natriuretic peptide system». *J. Clin. Invest.* 1992; 90: 1145–1149.
- Naruko T., Itoh A., Haze K. et al. C-type natriuretic peptide and natriuretic peptide receptors are expressed by smooth muscle cells in the neointima after percutaneous coronary intervention. *Atherosclerosis*. 2005; 181: 241–250.
- Peltonen T.O., Taskinen P., Soini Y. et al. Distinct downregulation of C-type natriuretic peptide system in human aortic valve stenosis. *Circulation*. 2007; 116: 1283–1289.
- Christoffersen C., Bartels E.D., Nielsen L.B. Heart specific up-regulation of genes for B-type and C-type natriuretic peptide receptors in diabetic mice. *Eur. J. Clin. Invest.* 2006; 36: 69–75.
- Suga S., Itoh H., Komatsu Y. et al. Cytokine-induced C-type natriuretic peptide (CNP) secretion from vascular endothelial cells-evidence for CNP as a novel autocrine / paracrine regulator from endothelial cells. *Endocrinology*. 1993; 133: 3038–3041.
- Cargill R.I., Barr C.S., Coutie W.J. et al. C-type natriuretic peptide levels in cor pulmonale and in congestive heart failure. *Thorax*. 1994; 49: 1247–1249.
- Неклюдова Г.В., Авдеев С.Н., Баймаканова Г.Е. Хроническая обструктивная болезнь легких и легочная гипертензия: мозговой натрийуретический пептид как маркер легочной гипертензии. *Пульмонология*. 2013; 3: 31–35. / Neklyudova G.V., Avdeev S.N., Baymakanova G.E. Chronic obstructive pulmonary disease and pulmonary hypertension: brain natriuretic peptide as a marker of pulmonary hypertension. *Pul'monologiya*. 2013; 3: 31–35 (in Russian).

Поступила 05.04.15

УДК [616.24-036.12-06:616.131-008.331.1]-074

Received April 08, 2015

UDC [616.24-036.12-06:616.131-008.331.1]-074

Информация об авторах

Гайнитдинова Вилия Вилевна – к. м. н., доцент кафедры терапии и клинической фармакологии ИПО ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России; тел.: (347) 272-23-85; e-mail: ivv_08@mail.ru

Авдеев Сергей Николаевич – д. м. н., проф., руководитель клинического отдела ФГУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России; тел. / факс: (495) 465-52-64; e-mail: serg_avdeev@list.ru

Шарафутдинова Люция Ахтямовна – к. б. н., доцент кафедры физиологии человека и зоологии биологического факультета ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России; тел.: (347) 229-96-71; e-mail: sharafla@yandex.ru

Губайдуллина Расима Ямиловна – врач отделения функциональной диагностики ГБУЗ РБ «Городская клиническая больница № 21, г. Уфа»; тел. (347) 232-32-88; e-mail: rasimag@gmail.com

Author information

Gaynitdinova Viliya Vilevna, PhD, Associate Professor at Department of Therapy and Clinical Pharmacology, Bashkir State Medical University; tel.: (347) 272-23-85; e-mail: ivv_08@mail.ru

Avdeev Sergey Nikolaevich, MD, Professor, Head of Clinical Division, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 465-52-64; e-mail: serg_avdeev@list.ru

Sharafutdinova Lyutsiya Akhtyamovna, PhD in Biology, Associate Professor at Department of Human Physiology and Zoology, Biological Faculty, Bashkir State University; tel.: (347) 229-96-71; e-mail: sharafla@yandex.ru

Gubaydullina Rasima Yamilovna, a physician at Department of Functional Diagnosis, State City Clinical Hospital N 21; tel.: (917) 775-40-70; e-mail: rasimag@gmail.com

Структурно-функциональные показатели сердца у больных с синдромом обструктивного апноэ сна

М.А.Петросян¹, Н.Т.Товмасын¹, М.З.Нариманян²

1 – Медицинский центр «Измилрян»: 0014; Республика Армения, Ереван, ул. Г.Нерсисяна, 19;

2 – Ереванский государственный медицинский университет им. М.Гераци: 0025; Республика Армения, Ереван, ул. Корюна, 2

Резюме

Цель. Изучение структурно-функциональных показателей сердца у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна (СОАС) по данным 2D-доплер-эхокардиографии. **Материалы и методы.** В исследование включены больные с СОАС ($n = 57$) и практически здоровые лица ($n = 22$). Диагноз СОАС ставился посредством респираторной полиграфии при значении индекса апноэ / гипопноэ ≥ 15 . Критериями исключения из исследования были: инфаркт миокарда в анамнезе, мерцательная аритмия, клапанная патология сердца, сердечная недостаточность, хроническая обструктивная болезнь легких, синдром гиповентиляции при ожирении, величина сатурации во время бодрствования $< 90\%$ независимо от причины, а также наличие супероожирения (индекс массы тела ≥ 50). Больные были разделены на группы в соответствии со степенью тяжести СОАС и наличием или отсутствием артериальной гипертензии (АГ). **Результаты и обсуждение.** Продemonстрировано, что у пациентов с СОАС независимо от степени тяжести и наличия АГ наблюдается диастолическая дисфункция левого желудочка (ЛЖ) и гипертрофия обоих желудочков. При наличии СОАС тяжелой степени, помимо указанных изменений, отмечаются нарушение систолической функции ЛЖ, увеличение диаметра восходящей аорты и некоторое повышение систолического давления в правом желудочке. **Заключение.** В случае присоединения АГ к СОАС усугубляются изменения, имеющие место при СОАС. По мере увеличения частоты апноэ и десатурации во время сна структурно-функциональные показатели сердца ухудшаются.

Ключевые слова: синдром обструктивного апноэ сна, эхокардиография.

DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-6-698-703

Structural and functional heart parameters in patients with obstructive sleep apnea syndrome

М.А.Petrosyan¹, N.T.Tovmasyan¹, M.Z.Narimanyan²

1 – “Izmirlyan” Medical Center: 19, G.Nersesyana str., Erevan, 0014, Republic of Armenia;

2 – M.Geratsi Erevan State Medical University: 2, Koryuna str., Erevan, 0025, Republic of Armenia

Summary

The objective of this study was to investigate echocardiographic abnormalities in patients with obstructive sleep apnea syndrome (OSAS). **Methods.** The study involved 57 patients with OSAS and 22 healthy control subjects. Respiratory polygraphy and 2D Doppler echocardiography were performed. Apnea/hypopnea index (AHI) was used to quantify the OSAS severity. Both morphology (wall thickness, diameters) and function (ejection fraction, fractional shortening, peak E and A wave velocities, mitral deceleration time) were assessed. Patients with comorbidities which were known to affect the heart structure and function excepting arterial hypertension were excluded from the study. **Results.** The results showed that OSAS was associated with left ventricular diastolic dysfunction, left and right ventricular hypertrophy independently of severity. Additionally, severe OSAS could cause the left ventricular systolic dysfunction, enlargement the ascending aorta diameter and mild increase in the right ventricular systolic pressure. Comorbid arterial hypertension could deteriorate these structural and functional abnormalities in patients with OSAS. With increase in frequency of apnea and desaturation during sleep, the heart structural and functional parameters worsen.

Key words: obstructive sleep apnea syndrome, echocardiography.

Синдром обструктивного апноэ сна (СОАС) характеризуется наличием храпа, повторяющимися эпизодами обструкции верхних дыхательных путей на уровне глотки и прекращением легочной вентиляции при сохраняющихся дыхательных усилиях, снижением уровня кислорода в крови, грубой фрагментацией сна и избыточной дневной сонливостью [1]. Распространенность СОАС в общей популяции населения колеблется в широких пределах – от 2 до 33 % в зависимости от методов диагностики, критериев определения СОАС и исследуемой популяции [2, 3]. Нелеченый СОАС проявляется широким спектром осложнений, охватывающих практически все органы и системы, среди которых лидирующую позицию занимают сердечно-сосудистые осложнения. В связи с этим СОАС определяется как респираторная патология с многочисленной сердечно-сосудистой манифестацией [4]. Механизмы, посредством

которых СОАС приводит к развитию сердечно-сосудистых осложнений, хорошо изучены и включают циклически повторяющуюся гипоксию и реоксигенацию, гиперкапнию, колебания внутригрудного давления с генерацией чрезмерно низкого внутригрудного давления при попытке вдоха через закрытые дыхательные пути [5]. По результатам многочисленных исследований показано, что нелеченый СОАС у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями не позволяет достичь достаточных результатов при лечении сердечной патологии. Согласно данным метаанализа установлено, что наличие СОАС является предиктором возвратного мерцания предсердий после катетерной аблации [6]; наличие нелеченого СОАС ассоциируется с высоким уровнем смертности у пациентов с сердечной недостаточностью [7] и тромбозом стента после чрескожной коронарной ангиопластики [8]. В связи с этим при оценке боль-

ного с сердечно-сосудистой патологией крайне важно предполагать наличие у него СОАС. Также у пациентов с СОАС необходимо распознать структурно-функциональные изменения сердца на ранней стадии, поскольку лечение многократно повторяющихся во время сна апноэ позволяет предотвратить вызываемые ими последствия.

Целью настоящего исследования является изучение изменений структурно-функциональных показателей сердца у больных с СОАС.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 79 пациентов: группу пациентов с СОАС составили лица ($n = 57$) со средним индексом апноэ / гипопноэ (ИАГ) = $50,6 \pm 31,1$, которые статистически значимо не отличались от контрольной группы по возрасту ($49,0 \pm 9,1$ года vs $46,6 \pm 10,3$ года), однако статистически значимо отличались по индексу массы тела (ИМТ), площади поверхности тела (ППТ), окружности шеи, отношению окружность талии / окружность бедра и всем показателям респираторной полиграфии (табл. 1). Контрольную группу составили практически здоровые лица ($n = 22$: 11 мужчин и 11 женщин; средний возраст – $46,6 \pm 10,3$ года; среднее значение ИАГ = $7,1 \pm 3,7$ в час).

Больные с СОАС были разделены на 2 группы в соответствии с ИАГ: ИАГ = 15–29 в час (СОАС средней тяжести) и ИАГ ≥ 30 в час (СОАС тяжелой степени). Пациенты с СОАС были разделены также на группы в соответствии с наличием и отсутствием артериальной гипертензии (АГ), которая определялась как величина артериального давления (АД) $\geq 140 / 90$ мм рт. ст. Средняя величина систолического АД в группе с СОАС без АГ составила $124,2 \pm$

$8,8$ мм рт. ст. vs $156,5 \pm 19,9$ мм рт. ст. в группе пациентов с СОАС и АГ ($p < 0,0001$). Величина диастолического давления составила $83,6 \pm 6,2$ мм рт. ст. у больных с СОАС без АГ vs $96,6 \pm 15,4$ мм рт. ст. у лиц с СОАС и АГ ($p < 0,0001$). Критериями исключения из исследования были: инфаркт миокарда в анамнезе, мерцательная аритмия, клапанная патология сердца, сердечная недостаточность, хроническая обструктивная болезнь легких, синдром гиповентиляции при ожирении, величина SaO_2 во время бодрствования $< 90\%$ независимо от причины, а также наличие супероожирения (ИМТ ≥ 50).

Диагноз СОАС ставился посредством респираторной полиграфии на аппарате *ApneaLink* (ResMed, Австралия). В качестве порогового критерия для постановки диагноза СОАС согласно Международной классификации расстройств сна была установлена величина ИАГ = 15 [9]. Чувствительность и специфичность диагностической системы *ApneaLink* в выявлении СОАС оптимальна при ИАГ ≥ 15 : чувствительность составляет 91 %, специфичность – 95 % [10]. ИМТ (кг / м²) определялся как отношение массы тела, (кг) и роста (м²). ППТ (м²) определялась по формуле *Mosteller* [11]:

$$ППТ = \sqrt{\text{рост (см)} \times \text{масса тела (кг)} / 3\,600}.$$

Эхокардиография (ЭхоКГ) проводилась по общепринятой методике [12] на аппарате *Aloka ProSound SSD 5000* (Aloka, Япония) с датчиком 3,5 МГц одним и тем же исследователем. Все измерения показателей ЭхоКГ и доплер-ЭхоКГ производились в 3 сердечных циклах с последующим расчетом средних величин. Структурно-функциональное состояние сердца оценивалось из парастернального, верхушечного, субкостального и супрастернального доступов по коротким и длинным осям сердца в 2-, 4- и 5-камерной позициях. Линейные и объемные показатели левого желудочка (ЛЖ) определялись по методу *Teichholtz* [13] по следующим параметрам: конечный диастолический размер (КДР) ЛЖ (см), конечный систолический размер (КСР) ЛЖ (см), конечный диастолический объем (КДО) ЛЖ (мл), конечный систолический объем (КСО) ЛЖ (мл), индексация указанных показателей ЛЖ к ППТ, толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП) в диастолу (см), толщина задней стенки (ТЗС) ЛЖ в диастолу (см), фракция выброса (ФВ) ЛЖ (%) и фракция систолического укорочения (ФУ) миокарда ЛЖ (%). Определялись линейный размер левого предсердия (ЛП; см), диаметр восходящей аорты (ДВА) и индекс этого диаметра. Диастолическая функция ЛЖ оценивалась с использованием импульсно-волнового доплера и определением характеристик трансмитрального диастолического потока. Измерялись пики скорости раннего (Е) и позднего (А) диастолического наполнения, время замедления пика Е (DT пика Е), рассчитывалось соотношение Е / А. Для оценки правых отделов сердца измерялись линейный размер правого предсердия (ПП; см), переднезадний размер (ПЗР) правого желудочка (ПЖ) в диастолу (мм), толщина свободной стенки (ТСС) ПЖ в диастолу (мм),

Таблица 1
Характеристика субъектов исследования
Table 1
Characterization of patients included in the study

Показатель	ИАГ		p
	< 15, контрольная группа, n = 22	≥ 15 , пациенты с СОАС, n = 57	
Возраст, годы	$46,6 \pm 10,3$	$49,0 \pm 9,1$	NS
Число больных, n (%):			
мужчины	11 (50)	52 (91,2)	
женщины	11 (50)	5 (8,8)	0,0001
ИМТ	$31,1 \pm 6,9$	$36,5 \pm 6,3$	0,002
ППТ	$1,98 \pm 0,28$	$2,30 \pm 0,25$	0,0001
АД, мм рт. ст.:			
систолическое	$124,5 \pm 14,0$	$142,4 \pm 22,8$	0,001
диастолическое	$83,1 \pm 6,7$	$90,6 \pm 14,1$	0,03
ИАГ	$7,1 \pm 3,7$	$50,6 \pm 31,1$	0,0001
ИД	$7,2 \pm 4,1$	$48,7 \pm 32,2$	0,0001
Минимальная SaO_2	$85,8 \pm 4,0$	$72,7 \pm 9,5$	0,0001
SaO_2 , %:			
≤ 90	$3,3 \pm 9,9$	$44,2 \pm 33,3$	0,0001
≤ 80	0	$14,7 \pm 22,6$	0,0001

Примечание: здесь и далее: NS – нет данных; АД – артериальное давление; ИД – индекс десатурации; SaO_2 – сатурация кислородом.

систолическое смещение трикуспидального кольца (ССТК; мм), расчетное систолическое давление в ПЖ (СД_{ПЖ}; мм рт. ст.). Полученные показатели ЭхоКГ сравнивались с нормативными показателями согласно Руководству и стандартам Американского общества и Европейской ассоциации по эхокардиографии [14–16].

Статистический анализ проводился с использованием статистической программы SPSS, Version 11.0 (SPSS, Inc; Chicago, IL, США). Интервальные переменные выражены в *mean* ± *SD*, номинальные – в процентах. Для сравнения переменных применены t-тест Стьюдента, U-тест Манна–Уитни, H-тест Краскела–Уоллиса. Сила и направленность связи между переменными выявлялись посредством коэффициента корреляции Пирсона. Разница значений считалась статистически значимой при *p* < 0,05.

Протокол исследования одобрен Комитетом по этике Ереванского государственного медицинского университета им. М.Гераци.

Результаты и обсуждение

Линейные и объемные показатели ЛЖ в общей совокупности больных с СОАС независимо от степени тяжести имеют статистически значимо более высокие значения по сравнению с контрольной группой, однако при этом не превышают пределы допустимой нормы (табл. 2). Показатели систолической функции – ФВ_{ЛЖ} (53,2 ± 5,5 % vs 59,1 ± 3,7 %; *p* < 0,0001) и ФУ (27,3 ± 3,6 % vs 32,6 ± 2,3 %; *p* < 0,0001) у паци-

ентов с СОАС статистически значимо ниже, а ФУ ниже нижнего предела нормы, принятого за 30 %. Линейные размеры ЛП и ПП, ДВА, а также СД_{ПЖ} в общей совокупности лиц с СОАС выше по сравнению с контрольной группой и приближаются к верхней границе нормы.

Отношение Е / А у пациентов с СОАС имеет значение ниже принятой нормы и статистически значимо отличается от контрольной группы (0,91 ± 0,23 vs 1,29 ± 0,34; *p* < 0,001). При СОАС верхний предел нормы превышают следующие показатели: ТЗС_{ЛЖ} (1,14 ± 0,17 см), ТСС_{ПЖ} (7,8 ± 2,2 мм) и ТМЖП (1,3 ± 0,2 см) (см. табл. 2).

Поскольку субъекты исследования с СОАС имели различную степень тяжести болезни, они были разделены на группы со средней и тяжелой степенью СОАС. При СОАС средней тяжести статистически значимая разница с контрольной группой и отклонение от нормы наблюдались по следующим показателям: КСО_{ЛЖ} (64,3 ± 20,1 мл), ФУ (28,2 ± 3,3 %), ТСС_{ПЖ} (7,4 ± 1,9 мм) и ТМЖП (1,2 ± 0,2 см) (табл. 3).

В случае СОАС тяжелой степени количество структурно-функциональных показателей сердца, отклоняющихся от нормы, и данных контрольной группы возрастает, и помимо указанных изменений, характерных для СОАС средней тяжести, добавляются увеличение значений индекса КСО_{ЛЖ} (31,7 ± 11,1 мл), снижение ФУ (25,6 ± 4,6 %) и ФВ (49,7 ± 6,9 %), увеличение ДВА (36,1 ± 5,2 мм) и индекса восходящей аорты (15,6 ± 2,1), ТСС_{ПЖ} (8,2 ± 2,1 мм)

Таблица 2
Характеристика субъектов исследования по данным ЭхоКГ
Table 2
Echocardiographic characterization of the patients

Показатель	ИАГ		p	Нормативные показатели
	< 15 контрольная группа, n = 22	≥ 15 пациенты с СОАС, n = 57		
Е / А ЛЖ	1,29 ± 0,34	0,91 ± 0,23	0,001	1,28 ± 0,25
ДТ пика Е, мс	194,2 ± 27,6	203,5 ± 29,6	NS	181 ± 19
ЛП, см	3,3 ± 0,4	3,8 ± 0,3	0,0001	3,0–4,0
КДР _{ЛЖ} , см	4,9 ± 0,3	5,2 ± 0,4	0,007	4,2–5,8
КДР _{ЛЖ} / ППТ, см / м ²	2,5 ± 0,3	2,3 ± 0,2	0,001	2,2–3,0
КСР _{ЛЖ} , см	3,2 ± 0,2	3,8 ± 0,4	0,0001	2,5–4,0
КСР _{ЛЖ} / ППТ, см / м ²	1,66 ± 0,22	1,63 ± 0,21	NS	1,3–2,1
КДО _{ЛЖ} , мл	112,0 ± 16,2	136,5 ± 21,8	0,0001	62–150
КДО _{ЛЖ} / ППТ, мл / м ²	57,0 ± 8,5	58,4 ± 9,3	NS	34–74
КСО _{ЛЖ} , мл	45,9 ± 8,9	67,0 ± 17,2	0,0001	21–61
КСО _{ЛЖ} / ППТ, мл / м ²	23,3 ± 4,6	28,6 ± 7,9	0,001	11–31
ФУ _{ЛЖ} , %	32,6 ± 2,3	27,3 ± 3,6	0,0001	> 30
ФВ _{ЛЖ} , %	59,1 ± 3,7	53,2 ± 5,5	0,0001	52–72
ДВА, мм	30,3 ± 2,6	34,8 ± 5,0	0,01	22–36
ДВА / ППТ, мм / м ²	14,7 ± 2,2	15,2 ± 2,1	NS	15 ± 1
ТЗС _{ЛЖ} , см	0,95 ± 0,15	1,14 ± 0,17	0,0001	0,6–1,0
ПП, см	3,5 ± 0,4	4,1 ± 0,6	0,0001	2,9–4,5
ПЗР _{ПЖ} , мм	26,6 ± 3,6	32,2 ± 7,0	0,001	19–35
ТСС _{ПЖ} , мм	5,1 ± 1,9	7,8 ± 2,2	0,0001	1–5
ТМЖП, см	0,11 ± 0,15	1,3 ± 0,2	0,0001	0,6–1,0
ССТК, мм	21,5 ± 1,5	19,1 ± 1,8	0,0001	> 17
СД _{ПЖ} , мм рт. ст.	16,8 ± 3,4	22,4 ± 9,3	0,002	< 25

и ТМЖП ($11,3 \pm 0,2$ см), снижение отношения E / A ($0,77 \pm 0,29$), увеличение времени замедления пика E ($222,0 \pm 32,0$) и повышение $СД_{ЛЖ}$ ($25,9 \pm 9,9$ мм рт. ст.) (см. табл. 3).

Учитывая, что наличие АГ влияет на структурно-функциональное состояние сердца, а у субъектов исследования самой частой сопутствующей патологией была именно АГ, сравнивались данные ЭхоКГ при наличии и отсутствии АГ. Преобладающее большинство анализируемых показателей в обеих группах статистически значимо превышают данные контрольной группы (табл. 4). Независимо от наличия АГ, структурно-функциональные показатели сердца у пациентов с СОАС статистически значимо отличаются от показателей контрольной группы, а значения отношения E / A ($0,91 \pm 0,30$), $КСО_{ЛЖ}$ ($61,9 \pm 16,7$ мл), $ФУ$ ($28,3 \pm 2,8$ %), $ТЗС_{ЛЖ}$ ($1,1 \pm 0,1$ см), $ТСС_{ЛЖ}$ ($7,5 \pm 2,6$ мм) и ТМЖП ($1,2 \pm 0,2$ см) выходят за пределы нормы. Присоединение АГ к СОАС сопровождается статистически значимым по сравнению с показателями в контрольной группе и у больных без АГ увеличением линейных и объемных показателей ЛЖ и ТМЖП. Наличие АГ у пациентов с СОАС приводит к еще большему снижению показателей отношения E / A , $ФУ$ и $ФВ$, которые принимают значения ниже нормы (см. табл. 4).

Для определения силы и направленности связи между основными характеристиками СОАС и показателями структурно-функционального состояния сердца был проведен корреляционный анализ, по

результатам которого показана статистически значимая корреляция с силой связи выше средней (коэффициент корреляции $r = 0,5-0,7$) между $КСР_{ЛЖ}$ и ИАГ ($r = 0,583$), $КСР_{ЛЖ}$ и ИД ($r = 0,548$), длительностью $SaO_2 \leq 90$ % и размером ПП ($r = 0,509$), а также между ДВА и всеми основными характеристиками СОАС – ИАГ ($r = 0,641$), ИД ($r = 0,612$), длительностью сна с $SaO_2 \leq 90$ % ($r = -0,513$), минимальной SaO_2 ($r = 0,527$) и длительностью максимального апноэ ($r = 0,519$).

Была выявлена также статистически значимая корреляция средней силы между ТМЖП и основными характеристиками СОАС – ИАГ ($r = 0,572$), ИД ($r = 0,551$), минимальной SaO_2 ($r = -0,583$), длительностью сна с $SaO_2 \leq 90$ % ($r = 0,631$) и длительностью максимального апноэ ($r = 0,521$).

В клинической практике трудно утверждать, что имеющиеся структурно-функциональные изменения сердца являются последствием именно СОАС, а не сопутствующей патологии, поскольку обычно больные с СОАС обращаются за помощью на стадии мультиморбидности. В связи с этим из настоящего исследования были исключены лица с широким перечнем заболеваний, которые могут оказать влияние на структуру и функцию сердца. Не была исключена АГ, поскольку она часто сочетается с СОАС и изучение этого сочетания представляет определенный интерес. По результатам показано, что наличие СОАС средней и тяжелой степени сопровождается статистически значимым изменением структурно-функ-

Таблица 3
Структурно-функциональные показатели сердца в зависимости от ИАГ
Table 3
Structural and functional heart parameters according to apnea/hypopnea index

Показатель	ИАГ			Нормативные показатели
	< 15, n = 22	15–29, n = 19	≥ 30, n = 38	
E / A ЛЖ	1,29 ± 0,24	1,01 ± 0,53*	0,77 ± 0,29*	1,28 ± 0,25
DT пика E, мс	194,2 ± 27,6	195 ± 27*	222 ± 32*	181 ± 19
ЛП, см	3,3 ± 0,4	3,7 ± 0,34*	4,0 ± 0,3*	3,0–4,0
КДР _{ЛЖ} , см	4,9 ± 0,3	5,0 ± 0,5	5,4 ± 0,5*	4,2–5,8
КДР _{ЛЖ} / ППТ, см / м ²	2,5 ± 0,3	2,4 ± 0,3	2,3 ± 0,2*	2,2–3,0
КСР _{ЛЖ} , см	3,2 ± 0,2	3,5 ± 0,5*	4,0 ± 0,54*	2,5–4,0
КСР _{ЛЖ} / ППТ, см / м ²	1,66 ± 0,22	1,6 ± 0,2	1,7 ± 0,2*	1,3–2,1
КДО _{ЛЖ} , мл	112,0 ± 16,2	127 ± 24	147 ± 29*	62–150
КДО _{ЛЖ} / ППТ, мл / м ²	57,0 ± 8,5	59,1 ± 10,6	61,8 ± 12,9	34–74
КСО _{ЛЖ} , мл	45,9 ± 8,9	64,3 ± 20,1*	75,4 ± 24,0*	21–61
КСО _{ЛЖ} / ППТ, мл / м ²	23,3 ± 4,6	29,4 ± 10,2	31,7 ± 11,1*	11–31
ФУ _{ЛЖ} , %	32,6 ± 2,3	28,2 ± 3,3*	25,6 ± 4,6*	> 30
ФВ _{ЛЖ} , %	59,1 ± 3,7	55,4 ± 5,2*	49,7 ± 6,9*	52–72
ДВА, мм	30,3 ± 2,6	33,2 ± 3,2	36,1 ± 5,2*	22–36
ДВА / ППТ, мм / м ²	14,7 ± 2,2	15,4 ± 1,9	15,6 ± 2,1	15 ± 1
ТЗС _{ЛЖ} , см	0,95 ± 0,15	1,0 ± 0,1*	1,1 ± 0,2*	0,6–1,0
ПП, см	3,5 ± 0,4	4,0 ± 0,6*	4,2 ± 0,6*	2,9–4,5
ПЗ _{ЛЖ} , мм	26,6 ± 3,6	32,0 ± 5,9*	34,3 ± 7,9*	19–35
ТСС _{ЛЖ} , мм	5,1 ± 1,9	7,4 ± 1,9*	8,2 ± 2,1*	1–5
ТМЖП, см	0,11 ± 0,15	1,2 ± 0,2*	1,3 ± 0,2*	0,6–1,0
ССТК, мм	21,5 ± 1,5	19,7 ± 1,3*	18,2 ± 3,3*	> 17
СД _{ЛЖ} , мм рт. ст.	16,8 ± 3,4	17,7 ± 6,5	25,9 ± 9,9*	< 25

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой (ИАГ < 15).
Note: *, $p < 0,05$ compared to the control group (AHI < 15).

циональных показателей сердца: значения ТЗ_{ЛЖ}, ТМЖП и ТСС_{ПЖ} превышают верхнюю границу нормы, что свидетельствует о наличии гипертрофии ПЖ и ЛЖ. Уменьшение отношения Е / А ниже нормы у пациентов с СОАС в общей совокупности свидетельствует о развитии диастолической дисфункции 1-го типа независимо от степени тяжести СОАС. Наличие СОАС тяжелой степени, помимо изменений, характерных для СОАС средней тяжести, сопровождается также увеличением по сравнению с нормой абсолютной величины и индекса КСО_{ЛЖ}, снижением ФВ и ФУ, что свидетельствует о снижении систолической функции ЛЖ при тяжелом течении СОАС. ДВА и расчетное систолическое давление в ПЖ у лиц с тяжелой степенью СОАС несколько превышают норму.

СОАС, независимо от наличия АГ, сопровождается диастолической дисфункцией 1-го типа, гипертрофией ПЖ и ЛЖ, увеличением линейных и объемных показателей ЛЖ. Наличие АГ в совокупности с СОАС приводит к еще большему повышению линейных и объемных показателей ЛЖ, понижению ФВ и ФУ, что свидетельствует об ухудшении систолической функции ЛЖ. Сочетание СОАС и АГ приводит также к усугублению диастолической дисфункции ЛЖ и повышению ДВА. Корреляционный анализ показал значимую связь между основными характеристиками СОАС и показателями ЭхоКГ. При этом корреляция средней силы выявлена между КСР_{ЛЖ}, ИАГ и ИД. Это свидетельствует о том, что по

мере повышения частоты апноэ / гипопноэ и десатурации увеличиваются КСР_{ЛЖ}. Корреляционный анализ также свидетельствует о том, что по мере повышения частоты апноэ / гипопноэ и десатурации, понижения уровня SaO₂, увеличения периода десатурации и длительности апноэ увеличивается ДВА и ТМЖП. По мере увеличения времени сна с SaO₂ ≤ 90 % увеличивается и размер ПП.

Данные настоящего исследования созвучны с данными литературы, которые свидетельствуют о том, что наличие СОАС сопровождается нарушением систолической и диастолической функции ЛЖ [17, 18], гипертрофией ПЖ и межжелудочковой перегородки [19], увеличением размеров аорты [20].

Заключение

У пациентов с СОАС независимо от степени тяжести наблюдается диастолическая дисфункция ЛЖ, гипертрофия ЛЖ и ПЖ. При наличии СОАС тяжелой степени, помимо указанных изменений, нарушается систолическая функция ЛЖ, увеличивается ДВА, несколько повышается систолическое давление в ПЖ. Независимо от наличия АГ, СОАС сопровождается диастолической дисфункцией ЛЖ, гипертрофией ЛЖ и ПЖ. В случае присоединения АГ к СОАС усугубляются изменения, имеющие место при СОАС. По мере увеличения частоты апноэ и десатурации во время сна ухудшаются структурно-функциональные показатели сердца.

Таблица 4
Структурно-функциональные показатели сердца у лиц с СОАС в зависимости от отсутствия и наличия АГ
Table 4
Structural and functional heart parameters in patients with OSAS according to hypertension

Показатель	Пациенты с показателем ИАГ:			Нормативные показатели
	< 15 без АГ, n = 22	≥ 15 без АГ, n = 25	≥ 15 с АГ, n = 32	
Е / А ЛЖ	1,29 ± 0,24	0,91 ± 0,3*	0,88 ± 0,59*	1,28 ± 0,25
ДТ пика Е, мс	194,2 ± 27,6	198 ± 25*	211 ± 34*	181 ± 19
ЛП, см	3,3 ± 0,4	3,7 ± 0,3*	3,9 ± 0,3*	3,0–4,0
КДР _{ЛЖ} , см	4,9 ± 0,3	4,9 ± 0,4	5,4 ± 0,3*, **	4,2–5,8
КДР _{ЛЖ} / ППТ, см / м ²	2,5 ± 0,3	2,1 ± 0,2*	2,3 ± 0,2*, **	2,2–3,0
КСР _{ЛЖ} , см	3,2 ± 0,2	3,5 ± 0,3*	3,9 ± 0,4*, **	2,5–4,0
КСР _{ЛЖ} / ППТ, см / м ²	1,66 ± 0,22	1,5 ± 0,1*	1,7 ± 0,2*, **	1,3–2,1
КДО _{ЛЖ} , мл	112,0 ± 16,2	125 ± 18*	144 ± 22*, **	62–150
КДО _{ЛЖ} / ППТ, мл / м ²	57,0 ± 8,5	53,6 ± 5,9	61,7 ± 10,3*, **	34–74
КСО _{ЛЖ} , мл	45,9 ± 8,9	61,9 ± 16,7*	71,5 ± 19,1*	21–61
КСО _{ЛЖ} / ППТ, мл / м ²	23,3 ± 4,6	26,6 ± 8,1	30,4 ± 8,6*	11–31
ФУ _{ЛЖ} , %	32,6 ± 2,3	28,3 ± 2,8*	26,6 ± 4,1*	> 30
ФВ _{ЛЖ} , %	59,1 ± 3,7	54,8 ± 4,3*	51,5 ± 6,6*	52–72
ДВА, мм	30,3 ± 2,6	34,8 ± 5,4	34,9 ± 4,8*	22–36
ДВА / ППТ, мм / м ²	14,7 ± 2,2	15,4 ± 1,9	15,6 ± 2,1	15 ± 1
ТЗ _{ЛЖ} , см	0,95 ± 0,15	1,1 ± 0,1*	1,2 ± 0,2*	0,6–1,0
ПП, см	3,5 ± 0,4	4,0 ± 0,6*	4,2 ± 0,5*	2,9–4,5
ПЗР _{ЛЖ} , мм	26,6 ± 3,6	34,1 ± 6,5*	31,7 ± 7,9*	19–35
ТСС _{ПЖ} , мм	5,1 ± 1,9	7,5 ± 2,6*	8,0 ± 2,0*	1–5
ТМЖП, см	0,11 ± 0,15	1,2 ± 0,2	1,3 ± 0,1*, **	0,6–1,0
ССТК, мм	21,5 ± 1,5	19,3 ± 1,4*	18,5 ± 3,7*	> 17
СД _{ПЖ} , мм рт. ст.	16,8 ± 3,4	23,7 ± 9,6	21,6 ± 9,2	< 25

Примечание: * – p < 0,05 по сравнению с группой ИАГ < 15; ** – p < 0,05 между группами ИАГ ≥ 15 с АГ и ИАГ ≥ 15 без АГ.
Notes. *, p < 0.05 compared to patients with AHI < 15; **, p < 0.05 for difference between patients with AHI ≥ 15 with and without hypertension.

Литература / References

- Guilleminault C., Tilikian A., Dement W.C. The sleep apnea syndromes. *Am. Rev. Med.* 1976; 27: 465–484.
- Young T., Palta M., Dempsey J. et al. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N. Engl. J. Med.* 1993; 328: 1230–1235.
- Tufik S., Santos-Silva R., Taddei J.A., Bittencourt L.R.A. Obstructive sleep apnea syndrome in the Sao Paulo epidemiologic sleep study. *Sleep Med.* 2010; 11: 441–446.
- Wilcox I., Semsarian C. Obstructive sleep apnea. A respiratory syndrome with protean cardiovascular manifestation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009; 54(19): 1810–1812.
- Bradley D.T., Floras J.S. Obstructive sleep apnea and its cardiovascular consequences. *Lancet.* 2009; 373 (9657): 82–93.
- Chee Yuan N.G., Liu T., Shehata M. et al. Meta-analysis of obstructive sleep apnea as predictor of atrial fibrillation recurrence after catheter ablation. *Am. J. Cardiol.* 2011; 108: 47–51.
- Wang H., Parker J.D., Newton G.E. et al. Influence of obstructive sleep apnea on mortality in patients with heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007; 49: 1625–1631.
- Hryniewicz-Szymanska A., Szymanski F.M., Filipiak K.J. et al. Can obstructive sleep apnea be a cause of in-stent thrombosis? *Sleep Breath.* 2011; 15 (3): 607–609.
- American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders. Diagnostic and coding manual (ICSD-2). *Westchester, IL*; 2005.
- Erman M., Stewart D., Einhorn D. et al. Validation of the ApneaLink for the screening of sleep apnea: a novel simple single-channel recording device. *J. Clin. Sleep Med.* 2007; 3 (4): 387–392.
- Mosteller R.D. Simplified calculation of body surface area. *N. Engl. J. Med.* 1987; 317(17): 1098 (letter).
- Фейгенбаум Х. Эхокардиография. Перевод с англ. М.: *Видар*; 1999. / Feygenbaum Kh. Echocardiography. Translated from English. Moscow: *Vidar*; 1999 (in Russian).
- Teichholtz L.E., Kruehen T., Herman M.V., Gorlin R. Problems in echocardiographic volume determinations: echocardiographic-angiographic correlations in the presence of absence of asynergy. *Am. J. Cardiol.* 1976; 37 (1): 7–11.
- Lang R.M., Badano L.P., Mor-Avi V. et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2015; 28: 1–39.
- Evangelista A., Flachskampf F.A., Erbel R. et al. Echocardiography in aortic disease: EAE recommendations for clinical practice. *Eur. J. Echocardiogr.* 2010; 11: 645–658.
- Nagueh S.F., Appellon Ch.P., Gillebert T.C. et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2009; 22 (2): 107–133.
- Colish J., Walker J.R., Elmayergi N. et al. Obstructive sleep apnea. Effects of continuous positive airway pressure on cardiac remodeling as assessed by cardiac biomarkers, echocardiography, and cardiac MRI. *Chest.* 2012; 141 (3): 674–681.
- Chami H.A., Devereux R.B., Gottdiener A.S. et al. Left ventricular morphology and systolic function in sleep-disordered breathing. The Sleep Heart Health Study. *Circulation* 2008; 117: 2599–2607.
- Shivalkar B., Van de Heyning C., Kerremans M. et al. Obstructive sleep apnea syndrome: more insights on structural and functional cardiac alterations, and the effects of treatment with continuous positive airway pressure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006; 47 (7): 1433–1439.
- Serizawa N., Yumino D., Takagi A. et al. Obstructive sleep apnea is associated with greater thoracic aortic size. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 52: 885–886.

Поступила 17.02.15

УДК 616.24-008.444-07:616.12-073.431

Received February 17, 2016

UDC 616.24-008.444-07:616.12-073.431

Информация об авторах

Петросян Марине Альбертовна – к. м. н., врач-пульмонолог, зав. лабораторией сна Медицинского центра «Измирлян»; тел.: (374) 93-343-559; факс: (374) 10-242-023; e-mail: laboratory_sleep@yahoo.com
Товмасын Наира Товмасовна – к. м. н., врач-кардиолог, зав. кардиологической службой Медицинского центра «Измирлян»; тел.: (374) 91-018-156; факс: (374) 10-242-023; e-mail: naira72@mail.ru
Нариманян Михаил Захарович – д. м. н., профессор кафедры семейной медицины Ереванского государственного медицинского университета им. М.Гераци; тел. / факс: (374) 10-58-17-94; e-mail: family_medus@yahoo.com

Author information

Petrosyan Marine Al'bertovna, PhD, Head of Sleep Laboratory, "Izmirlyan" Medical Center; tel.: (374) 93-343-559; fax: (374) 10-242-023; e-mail: laboratory_sleep@yahoo.c
Tovmasyan Naira Tovmasovna, PhD, Head of Cardiological Service, "Izmirlyan" Medical Center; tel.: (374) 91-018-156; fax: (374) 10-242-023; e-mail: naira72@mail.ru
Narimanyan Mikhail Zakharovich, MD, Professor at Department of Family Medicine, M.Geratsi Erevan State Medical University, tel. / fax: (374) 10-58-17-94; e-mail: family_medus@yahoo.com

Список сокращений

А – пик скорости позднего диастолического наполнения
ДТ пика Е – время замедления пика Е
Е – пик скорости раннего диастолического наполнения
NS – нет данных
АГ – артериальная гипертензия
АД – артериальное давление
ДВА – диаметр восходящей аорты
ИАГ – индекс апноэ / гипопноэ
ИД – индекс десатурации
ИМТ – индекс массы тела
КДО – конечный диастолический объем
КДР – конечный диастолический размер
КСО – конечный систолический объем
КСР – конечный систолический размер
ЛЖ – левый желудочек
ЛП – левое предсердие
ПЖ – правый желудочек
ПЗР – переднезадний размер
ПП – правое предсердие
ППТ – площадь поверхности тела
СД_{пж} – систолическое давление в правом желудочке
СОАС – синдром обструктивного апноэ сна
ССТК – систолическое смещение трикуспидального кольца
ТЗС – толщина задней стенки
ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки
ТСС – толщина свободной стенки
ФВ – фракция выброса
ФУ – фракция укорочения
ЭхоКГ – эхокардиография

Комплексная оценка респираторного статуса пациентов с ишемической болезнью сердца перед проведением планового коронарного шунтирования

Е.Д.Баздырев¹, О.М.Поликутина¹, Н.А.Каличенко², Ю.С.Слепынина¹, О.Н.Хрячкова¹, Е.С.Каган³, О.Л.Барбараш¹

1 – ФГБУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» Сибирского отделения РАН: 650002, Кемеровская обл., Кемерово, Сосновый бульвар, 6;

2 – МБУЗ «Кемеровский кардиологический диспансер»: 650002, Кемеровская обл., Кемерово, Сосновый бульвар, 6;

3 – ФГБОУ ВПО «Кемеровский государственный университет»: 650043, Кемерово, ул. Красная, 6

Резюме

Цель. Определение вклада основных показателей комплексного исследования функции дыхания в интегральную оценку степени нарушений респираторной системы у пациентов ($n = 662$) с ишемической болезнью сердца (ИБС) перед проведением планового коронарного шунтирования. **Материалы и методы.** Исследование респираторной системы пациентов при помощи спирометрии, бодиплетизмографии и определения диффузионной способности легких. В результате изучения анамнеза и данных исследования бронхолегочной системы (БЛС) были сформированы 3 группы: 1-я (74 (11,2 %)) – больные с известными ранее сопутствующими заболеваниями БЛС, 2-я (222 (33,5 %)) пациенты с впервые выявленной патологией системы дыхания, 3-я (366 (55,3 %)) – лица без заболеваний и инструментальных признаков поражения респираторной системы. **Результаты и обсуждение.** При построении модели интегрального показателя, характеризующего комплексную оценку функции легких, на основании уровня значимости различий его составляющих и рассчитанных весовых коэффициентов показано, что первостепенный вклад в интегральный показатель функции легких (ИПФЛ) вносят показатели, при помощи которых оцениваются бронхиальная проводимость, жизненная емкость легких (как форсированная, так и обычная), а также показатель, отражающий способность альвеолярно-капиллярной мембраны к газообмену. Не отмечено статистически значимых различий уровня ИПФЛ среди пациентов с респираторной патологией (как впервые выявленной, так и установленной ранее), однако он был достоверно ниже, чем у пациентов с ИБС без признаков поражения БЛС. **Заключение.** Согласно корреляционному анализу, между ИПФЛ и клинико-анамнестическими данными, наряду с общепринятыми факторами, влияющими на функцию легких (возраст, индекс массы тела, курение, промышленные ксенобиотики), была подтверждена отрицательная связь ИПФЛ с длительностью ИБС, артериальной гипертензией, числом перенесенных инфарктов миокарда, а также с функциональным классом стенокардии и хронической сердечной недостаточностью.

Ключевые слова: комплексная оценка респираторного статуса, коморбидная патология, респираторная система, ишемическая болезнь сердца, хроническая обструктивная болезнь легких.

DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-6-704-712

A comprehensive evaluation of respiratory status in patients with coronary artery disease undergoing coronary artery bypass surgery

E.D.Bazdyrev¹, O.M.Polikutina¹, N.A.Kalichenko², Yu.S.Slepyнина¹, O.N.Khryachkova¹, E.S.Kagan³, O.L.Barbarash¹

1 – Federal Research Institute for Comprehensive Cardiovascular Diseases, Russian Academy of Medical Science: 6, Sosnovyy bul'var, Kemerovo, 650002, Russia;

2 – Kemerovo City Cardiological Clinic: 6, Sosnovyy bul'var, Kemerovo, 650002, Russia;

3 – Kemerovo State University: 6, Krasnaya str., Kemerovo, 650043, Russia

Summary

The aim of the study was to analyze a potential role of lung function for a comprehensive evaluation of respiratory system in patients undergoing the coronary artery bypass surgery. **Methods.** The study involved 662 patients. Spirometry, body plethysmography and the single-breath diffusing capacity for carbon monoxide (DL_{CO}) were measured in all patients. All patients were divided into three groups according to the results of pulmonary function tests: patients with a known history of respiratory disease ($n = 74$; 11.2%), patients with newly diagnosed respiratory disease ($n = 222$; 33.5%) and patients without any respiratory disorders ($n = 366$, 55.3%). An integral index was calculated which characterizes the comprehensive pulmonary function evaluation based on weight coefficients. **Results.** Bronchial obstruction parameters, forced and slow vital capacities and diffusing capacity of alveolar-capillary membrane greatly contributed to the pulmonary function integral index. This index did not differ significantly between patients with newly and previously diagnosed respiratory diseases; however, it was significantly higher in patients without any respiratory disorders. **Conclusion.** A correlation analysis of the pulmonary function integral index, clinical and demographic data confirmed an inverse relationship between the pulmonary function integral index and duration of coronary artery disease, hypertension, number of previous myocardial infarctions, functional class of angina pectoris and congestive heart failure along with generally accepted factors affecting pulmonary function such as age, body mass index, smoking, and industrial xenobiotics.

Key words: comprehensive evaluation, respiratory status, comorbidity, lung function, coronary artery disease, chronic obstructive pulmonary disease.

Несмотря на активные профилактические меры и новые подходы к лечению, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) на протяжении многих лет являются лидирующей причиной смерти [1, 2].

В настоящее время в лечении ишемической болезни сердца (ИБС) широко применяются методы хирургической реваскуляризации миокарда. Непосредственный и отдаленный успехи кардиохирурги-

ческой операции зависят не только от мастерства хирурга и техники проведения операции, но и от возраста пациента, степени поражения коронарного русла, исходного соматического статуса. Высокая распространенность сочетанной патологии внутренних органов подтверждается результатами многих эпидемиологических исследований. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и ССЗ составляют около 62,5 % в структуре заболеваемости лиц старших возрастных групп; число больных продолжает расти [3–5].

Согласно данным исследований *M.S.Stefan et al.* (2012), *A.Salisbury et al.* (2007) и *F.Bursi et al.* (2010) показано, что при ХОБЛ значительно повышается риск смерти в случае инфаркта миокарда (ИМ) как в период госпитализации, так и на протяжении 1-годичного наблюдения [6–9]. Согласно рекомендациям Американской коллегии кардиологов и Американской ассоциации сердца [10], при проведении коронарного шунтирования (КШ) у пациентов с ХОБЛ частота послеоперационных осложнений возрастает параллельно увеличению их возраста и исходной тяжести заболевания. Однако в настоящее время у больных, поступающих для проведения КШ, если и проводится обследование респираторной системы, то оно ограничивается выявлением рестриктивных или обструктивных паттернов нарушений на основании проведения исключительно спирометрии и в редких случаях – бодиплетизмографии; оценка аэродинамического сопротивления дыхательных путей и диффузионной способности легких (DL_{CO}) не предусмотрена. С другой стороны, в клинической практике различные респираторные расстройства после КШ встречаются и у пациентов без признаков поражения бронхолегочной патологии, с исходными показателями в пределах должных значений. Данный факт предопределяет необходимость комплексного анализа параметров дыхания перед проведением КШ у пациентов не только с отклонениями от должных значений, но при физиологической норме.

Целью работы явилась оценка вклада основных показателей комплексного исследования функции дыхания в интегральную оценку степени нарушений респираторной системы у пациентов с ИБС перед проведением планового КШ.

Материалы и методы

Изложены результаты комплексного клинического обследования больных ($n = 662$) с ИБС перед проведением планового КШ в период 2010–2012 гг., проведенного в ФГБУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» Сибирского отделения РАН.

До включения в исследование пациенты подписывали информированное согласие установленной формы, одобренной локальным этическим комитетом ФГБУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» Сибирского отделения РАН.

Критериями включения являлись наличие ИБС, планируемое КШ, возраст не старше 70 лет и согласие на участие в исследовании. К критериям исключения относились: онкологическая патология легких, проведение в анамнезе оперативного вмешательства на легких и отказ пациента от участия в исследовании.

Оценка респираторной функции исследуемых групп осуществлялась в несколько этапов. Первый этап заключался в сборе анамнеза, согласно которому были выделены группы с наличием и отсутствием в анамнезе патологии респираторной системы. По данным представленной медицинской документации хронические заболевания респираторной системы наблюдались у 74 (11,2 %) из 662 пациентов: у 50 (67,6 %) ранее верифицирован хронический бронхит, причем у 4 (8 %) – с обструктивным типом вентиляционных расстройств. У 22 (29,7 %) больных в соответствии с критериями Глобальной стратегии диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ (GOLD, 2009) [11] установлена ХОБЛ: I стадия – у 8 (36,4 %); II – у 10 (45,4 %); III – у 4 (18,2 %); бронхиальная астма (БА) без признаков обструктивных нарушений отмечена у 2 (2,7 %). Согласно опроснику по контролю над симптомами БА (ACQ), средний балл составил $1,1 \pm 0,2$, что расценивалось как частично контролируемая БА.

Из 26 больных (22 – с ранее установленной ХОБЛ; 4 – с хроническим бронхитом), имеющих различную степень выраженности обструктивных нарушений, лечение получали лишь 10 (38,5 %). Терапия в большинстве случаев не соответствовала современным стандартам, несмотря на то, что уровень объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) у данных пациентов был в пределах 44–78 %_{долж.}. При этом пациенты получали лишь терапию короткодействующими бронхолитическими препаратами по требованию.

Все пациенты с БА получали базисную комбинированную терапию ингаляционными глюкокортикостероидами (иГКС) и β_2 -агонистами пролонгированного действия. Доза иГКС по беклометазону дипропионату была средней (200–400 мкг в сутки). Потребность в β_2 -агонистах короткого действия была ≤ 3 доз в день.

Следующий этап обследования включал проведение спирометрии с регистрацией и анализом петли поток–объем. В ходе проведения теста определялись и оценивались: форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), $ОФВ_1$, индекс Тиффно ($ОФВ_1 / ФЖЕЛ$). Далее оценивались результаты бодиплетизмографии с последующим определением жизненной емкости легких (ЖЕЛ), общей емкости легких (ОЕЛ), внутригрудного объема ($V_{гО}$) и остаточного объема легких (ООЛ). Кроме того, определялась DL_{CO} методом однократной задержки дыхания. При проведении данного исследования рассчитывалась DL_{CO} , скорректированная по уровню гемоглобина ($DL_{CO_{cor}}$).

Все исследования респираторной функции легких проводились при помощи бодиплетизмографа *Elite DL-220v* (Medical Graphics Corporation, США) в со-

ответствии с критериями преэминентности и воспроизводимости Американского торакального общества [12]. Расчет показателей осуществлялся автоматически прилагаемой к оборудованию компьютерной программой *Breeze Suite 6.2*. Интерпретация результатов осуществлялась на основании отклонений полученных величин от должных значений.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета прикладных программ *Statistica 6.0*. Для оценки и анализа полученных данных применялись стандартные методы описательной статистики. Гипотеза о нормальном законе распределения проверялась с использованием критерия Шапиро–Уилка. В случае отсутствия нормального распределения результаты были представлены в виде медианы (*Me*) и межквартильного расстояния (25; 75 %) (*Me* (Lq; Uq)), для анализа данных использовались непараметрические критерии.

Для проведения комплексной оценки функции органов дыхания и учета вклада различных скоростных, объемных параметров и показателя диффузии газов был проведен дисперсионный анализ.

Перекодировка анализируемых 8 показателей, характеризующих респираторную функцию легких (X), осуществлялась по соответствующим алгоритмам. Интегральный показатель (Y), характеризующий комплексную оценку функции легких, был

представлен в виде взвешенной суммы показателей и представлен следующим уравнением:

$$Y = w_1X_1 + w_2X_2 + w_3X_3 + w_4X_4 + w_5X_5 + w_6X_6 + w_7X_7 + w_8X_8.$$

Для анализа связей между признаками использовался коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Анализ различий в частоте выявления неблагоприятных клинических признаков осуществлялся с помощью углового преобразования Фишера. Различия средних и корреляционные связи считались статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

У 588 (88,8 %) пациентов из 662 обследованных в анамнезе не было указаний на респираторную патологию. Проведение исследований бронхолегочной системы (БЛС) у пациентов с отсутствием указаний в анамнезе на респираторную патологию позволило выявить подгруппу лиц с ранее недиагностированной патологией БЛС, но имеющих в предоперационном периоде следующие заболевания: хронический бронхит – 50 (67,6 %); ХОБЛ – 22 (29,7 %), БА – 2 (2,7 %) больных.

В результате сформированы 3 группы: 1-я (74 (11,2 %)) – больные с известными ранее в анамнезе

Таблица 1
Сравнительная характеристика пациентов с ИБС в зависимости от сопутствующей патологии респираторной системы (Me (Lq; Uq))

Table 1
Comparison between patients with coronary artery disease with and without respiratory comorbidity [Me (Lq; Uq)]

Клинико-anamnestические фактор	Группа, n (%)			p		
	1-я; 74 (11,2)	2-я; 222 (33,5)	3-я; 366 (55,3)	1–2	1–3	2–3
Средний возраст, годы	59,0 (54,0; 62,0)	59,0 (54,0; 65,0)	59,0 (55,0; 64,0)	0,442	0,229	0,696
Мужской пол, n (%)	46 (62,2)	164 (73,9)	256 (69,9)	0,054	0,188	0,306
ИМТ, кг / м ²	27,4 (23,7; 30,1)	28,4 (25,6; 31,9)	28,2 (25,8; 30,8)	0,135	0,164	0,808
Отягощенный пылевой анамнез, n (%)	8 (10,8)	28 (12,6)	32 (8,7)	0,681	0,572	0,132
Длительность пылевого загрязнения, годы	17,5 (12,0; 26,5)	29,0 (15,0; 32,0)	14,0 (10,5; 30,0)	0,826	0,853	0,959
Отягощенный химический анамнез, n (%)	2 (2,7)	8 (3,6)	8 (2,2)	0,010	0,001	0,035
Длительность химического загрязнения, годы	2,0 (2,0; 2,0)	16,5 (4,5; 27,5)	9,0 (5,5; 10,0)	0,023	0,953	0,048
Наличие АГ, n (%)	70 (94,6)	204 (91,9)	338 (92,4)	0,442	0,497	0,841
Длительность АГ, годы	8,5 (2,0; 15,0)	9,5 (3,0; 13,0)	7,5 (3,0; 15,0)	0,819	0,894	0,886
Средний ФК стенокардии	2,5 (2,0; 3,0)	3,0 (2,0; 3,0)	3,0 (2,0; 3,0)	0,226	0,631	0,275
Длительность стенокардии, годы	2,5 (1,0; 11,0)	4,0 (2,0; 7,0)	3,0 (1,0; 8,0)	0,845	0,628	0,191
Перенесенный ИМ в анамнезе, n (%)	58 (78,4)	158 (71,2)	288 (78,7)	0,226	0,952	0,039
Нарушения ритма сердца, n (%)	18 (24,3)	42 (18,9)	214 (58,5)	0,316	0,000	0,000
Нарушения проводимости, n (%)	2 (2,7)	8 (3,6)	8 (2,2)	0,710	0,785	0,305
Средний ФК ХСН	2,0 (2,0; 2,0)	2,0 (2,0; 3,0)	2,0 (2,0; 3,0)	0,213	0,273	0,823
Наличие СД 2-го типа в анамнезе, n (%)	28 (37,8)	50 (22,5)	84 (22,9)	0,009	0,007	0,904
Длительность СД, 2-го типа, годы	5,0 (0,3; 6,0)	3,0 (1,0; 8,0)	5,0 (1,0; 8,0)	0,410	0,821	0,408
Перенесенное ОНМК в анамнезе, n (%)	12 (16,2 %)	8 (3,6 %)	10 (2,7)	0,002	0,000	0,552
Статус курения, n (%):						
активные курильщики	38 (51,4)	86 (38,8)	50 (13,7)	0,056	0,001	0,001
бывшие курильщики	22 (29,7)	46 (20,7)	182 (49,7)	0,110	0,001	0,000
не курили	14 (18,9)	90 (40,5)	134 (36,6)	0,000	0,003	0,341
ИК	202,0 (180,0; 240,0)	216,0 (180,0; 240,0)	239,0 (170,0; 240,0)	0,008	0,001	0,196
ИПЛ	30,0 (12,0; 43,0)	26,3 (15,0; 40,0)	30,0 (20,0; 40,0)	0,001	0,001	0,213

Примечание: ИК – индекс курения; ИПЛ – индекс пачко-лет.

сопутствующими заболеваниями БЛС, 2-я (222 (33,5 %)) – лица с впервые выявленной патологией системы дыхания, 3-я (366 (55,3 %)) – пациенты без заболеваний и инструментальных признаков поражения респираторной системы.

В результате сравнительного анализа установлено, что группы пациентов были сопоставимы по возрасту, полу, индексу массы тела (ИМТ), распространенности и длительности ССЗ (артериальная гипертензия (АГ), стенокардия, ИМ, а также по функциональному классу (ФК) стенокардии и хронической сердечной недостаточности (ХСН). Обращает на себя внимание более высокая распространенность сахарного диабета (СД) и перенесенного ранее нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) у пациентов 1-й группы, что соответствует данным ранее проведенных международных исследований (табл. 1) [13, 14].

На момент включения в исследование из 662 пациентов курили 424 (64,1 %), курили в прошлом – 250 (37,8 %), являлись активными курильщиками – 174 (26,3 %). Согласно расчету индекса курящего человека и оценке длительности курения (ИПЛ), данные пациенты отнесены к высокому риску развития ХОБЛ.

Ситуация с распространением табакокурения приняла характер глобальной эпидемии. Россия занимает одно из первых мест в мире по распространенности курения сигарет. По данным *И.Д.Пелевиной и соавт.* [15], в настоящее время курят около 70 % мужчин и 30 % женщин, а ежегодно от причин, связанных с курением, умирают 270 тыс. россиян. Согласно результатам исследования ЭССЕ-РФ, среди городов, принимающих в нем участие, у жителей города Кемерово было самое высокое распростране-

ние курения как среди мужчин (49,8 %), так и среди женщин (22,9 %) [16], что еще раз обозначает социальную значимость ведущей причины развития как патологии легких, так и ССЗ.

Пациенты с ранее недиагностированной патологией БЛС (2-я группа) в большей степени были подвергнуты воздействию промышленных аэрополлютантов, отображением которого является число пациентов, имевших контакт с различными химическими факторами на производстве.

Таким образом, по результатам углубленного инструментального исследования респираторной системы у пациентов со стабильной ИБС перед плановым проведением КШ сделаны выводы о том, что в Кузбасском регионе высока распространенность заболеваний БЛС. Так, среди генеральной выборки ($n = 662$) патология респираторной системы наблюдалась у 44,7 % больных ИБС, причем лиц с ранее недиагностированными заболеваниями оказалось в 3 раза больше, чем с известным и отягощенным респираторным анамнезом (33,5 и 11,2 % соответственно).

При анализе основных показателей (табл. 2), полученных при проведении спирометрии, бодиплетизмографии и определения DL_{CO} , установлено, что в среднем в каждой группе основные показатели были в пределах должных значений за исключением индекса Тиффно у пациентов с впервые выявленной патологией легких и уровня DL_{CO} во всех 3 группах. Несмотря на то, что у больных с известным ранее респираторным анамнезом не наблюдалось различий с другими группами по уровню ООЛ, пациенты этой группы имели статистически более низкий уровень ОЕЛ и DL_{CO} .

Таблица 2
Показатели спирометрии, бодиплетизмографии, трансфер-фактора для оксида углерода у пациентов с ИБС до проведения КШ (Me (Lq; Uq))

Table 2
Lung function parameters in patients with coronary artery disease before the coronary artery bypass surgery [Me (Lq; Uq)]

Показатель	Группа, n (%)			p			
	1-я; 74 (11,2)	2-я; 222 (33,5)	3-я; 366 (55,3)	1–2	1–3	2–3	
ФЖЕЛ	%	93,0 (84,0; 100,0)	91,5 (84,0; 102,0)	95,0 (87,0; 104,0)	0,935	0,262	0,214
	у. е.	0,81 (0,67; 0,91)	0,82 (0,71; 0,93)	0,87 (0,82; 0,94)	0,698	0,035	0,028
ОФV ₁	%	91,0 (82,0; 100,0)	90,0 (83,0; 98,0)	96,0 (85,0; 106,0)	0,875	0,064	0,004
	у. е.	0,84 (0,76; 0,95)	0,86 (0,77; 0,94)	0,92 (0,82; 1,0)	0,961	0,010	0,001
ОФV ₁ / ФЖЕЛ	%	75,0 (69,0; 77,0)	74,0 (70,0; 78,0)	77,0 (72,0; 81,0)	0,840	0,018	0,001
	у. е.	0,99 (0,82; 1,0)	0,94 (0,84; 1,0)	1,0 (0,89; 1,0)	0,885	0,117	0,034
ЖЕЛ	%	94,5 (86,0; 104,0)	95,0 (87,0; 104,0)	98,0 (89,0; 106,0)	0,073	0,413	0,442
	у. е.	0,85 (0,66; 0,94)	0,87 (0,76; 0,96)	0,9 (0,83; 0,97)	0,182	0,012	0,101
V _{тО}	%	102,0 (85,0; 118,0)	101,0 (90,5; 122,5)	98,0 (87,0; 116,0)	0,513	0,728	0,246
	у. е.	0,91 (0,80; 1,0)	0,87 (0,69; 0,99)	0,88 (0,73; 0,99)	0,356	0,741	0,348
ОЕЛ	%	94,0 (90,0; 107,0)	100,0 (90,5; 111,0)	100,0 (94,0; 110,0)	0,188	0,034	0,952
	у. е.	0,91 (0,75; 0,93)	0,90 (0,69; 0,96)	0,92 (0,80; 0,96)	0,366	0,748	0,086
ООЛ	%	99,0 (73,0; 119,0)	103,0 (83,0; 139,0)	101,0 (84,0; 124,0)	0,297	0,466	0,603
	у. е.	0,58 (0,39; 0,85)	0,68 (0,38; 0,85)	0,72 (0,50; 0,85)	0,409	0,023	0,328
DL _{CO_{cor}}	%	71,0 (53,0; 84,0)	77,5 (64,0; 89,0)	82,0 (67,0; 99,0)	0,037	0,004	0,056
	у. е.	0,68 (0,51; 0,82)	0,77 (0,64; 0,88)	0,81 (0,67; 0,90)	0,001	0,000	0,613
ИПФЛ (M ± SD)	у. е.	0,822 ± 0,16	0,825 ± 0,15	0,892 ± 0,10	0,930	0,009	0,000

Таблица 3
 Распределение пациентов с ИБС в зависимости от исходной перекодированной функции легких
 Table 3
 Distribution of patients with coronary artery disease according to baseline lung function

Интервалы изменений	Диапазон перекодирования показателей	Группа, n (%)			p		
		1-я; 74 (11,2)	2-я; 222 (33,5)	3-я; 366 (55,3)	1-2	1-3	2-3
Резкое снижение / повышение	0–0,2	–	–	–	–	–	–
Значительное снижение / повышение	0,2–0,4	3 (4,1)	–	–	–	–	–
Умеренное снижение / повышение	0,4–0,6	19 (25,7)	10 (4,5)	–	0,000	0,000	0,000
Условная норма	0,6–0,8	24 (32,4)	105 (47,3)	154 (42,1)	0,035	0,158	0,249
Норма	0,8–1,0	28 (37,8)	107 (48,2)	212 (57,9)	0,157	0,002	0,027

Несмотря на то, что медиана большинства показателей, характеризующих функцию легких, была в пределах должных значений, нельзя не учитывать тот факт, что наряду с пациентами, имевшими нормальные значения показателей, характеризующих функцию легких, были лица с различной выраженностью нарушений (от условной нормы до значительных отклонений). Согласно грациям отклонений от должных величин, предложенным Р.Ф.Клементовым и соавт. (1984), Л.Л.Шиком и Н.Н.Канаевым (1985) и рекомендациям ATS / ERS (2005), была осуществлена перекодировка значений всех анализируемых показателей с учетом фактических значений.

Для построения интегрального показателя, характеризующего комплексную оценку респираторной функции легких, значения всех показателей по определенным алгоритмам были переведены в диапазон (0; 1), где значения, равные единице или близкие к ней, соответствуют должным значениям или их условной норме, в то время как значение, близкое к нулю, означает крайне тяжелые и выраженные изменения (снижение или увеличение) показателя, характеризующего функцию легких.

В ходе проведения дисперсионного анализа по перекодированным значениям показателей в дооперационном периоде (табл. 3) установлено, что у большей части поступивших для планового проведения КШ параметры дыхания были в пределах нормальных значений или в диапазоне условной нормы. Наряду с этим в группе с отягощенным респираторным анамнезом (1-я группа) оказалось достоверно больше больных со значительными и умеренными нарушениями функции дыхания.

Таким образом, при проведенной перекодировке показателей дыхания выявлено большее число пациентов с их патологическими значениями (см. табл. 3).

Перекодированные показатели функции легких (см. табл. 1) у пациентов с респираторной патологией (1-я и 2-я группы) не имели статистически значимых различий за исключением уровня $DL_{CO_{cor}}$, продемонстрировавшего самые низкие значения у пациентов с ранее установленной патологией (0,68 и 0,77 у. е.). А при сопоставлении параметров дыхания между группами пациентов с ИБС, имевших патологию БЛС (1-я и 2-я группы) и без таковой (3-я группа), были продемонстрированы более вы-

раженные различия по уровню $ОФВ_1$, ФЖЕЛ, ЖЕЛ, ООЛ у пациентов 1-й и 2-й групп.

Учитывая большое количество параметров, характеризующих функцию легких, у обследованных была проведена комплексная оценка состояния респираторной системы. Для построения ИПФЛ в модель были включены следующие параметры: ФЖЕЛ, $ОФВ_1$, индекс Тиффно, ЖЕЛ, ВгО, ОЕЛ, ООЛ и $DL_{CO_{cor}}$.

По результатам однофакторного дисперсионного анализа с целью определения уровня значимости (p) были рассчитаны весовые коэффициенты (w_i) для анализируемых показателей функции легких. При этом отмечено, что чем меньше уровень значимости (p) и выше значение весового коэффициента (w_i), соответствующего конкретному показателю функции легких, тем больше и весомее его вклад в комплексную оценку исходного состояния БЛС у пациентов с ИБС. В табл. 4 представлены параметры функции дыхания с учетом уровня их значимости в модели комплексной оценки респираторного статуса пациентов с ИБС.

Интегральный показатель функции легких (ИПФЛ), характеризующий комплексную оценку респираторного статуса, был представлен в виде

Таблица 4
 Комплексная оценка респираторного статуса пациентов с ИБС с учетом показателей спирометрии, бодиплетизмографии и трансфер-фактора для оксида углерода
 Table 4
 A comprehensive evaluation of respiratory system in patients with coronary artery disease according to their lung function

Показатель, у. е.	Уровень значимости, p	Весовой коэффициент, w_i
ЖЕЛ	0,033982	$w_{i1} = 0,01290$
ФЖЕЛ	0,014976	$w_{i2} = 0,02928$
$ОФВ_1$	0,000472	$w_{i3} = 0,92985$
Индекс Тиффно	0,025407	$w_{i4} = 0,01726$
ВгО	0,509728	$w_{i5} = 0,00086$
ОЕЛ	0,125148	$w_{i6} = 0,00350$
ООЛ	0,188158	$w_{i7} = 0,00233$
$DL_{CO_{cor}}$	0,109104	$w_{i8} = 0,00402$

взвешенной суммы исследуемой группы показателей и рассчитан по следующей формуле:

$$\text{ИПФЛ} = w_1 \text{ЖЕЛ}_1 + w_2 \text{ФЖЕЛ}_2 + w_3 \text{ОФВ}_1 + w_4 \text{ОФВ}_1 / \text{ФЖЕЛ}_4 + w_5 \text{BrO}_5 + w_6 \text{ОЕЛ}_6 + w_7 \text{ООЛ}_7 + w_8 \text{DL}_{\text{COcor}}8$$

Уровень ИПФЛ пациентов в группах с впервые выявленной и установленной ранее респираторной патологией (см. табл. 2), не имел статистически значимых различий, вместе с тем он был достоверно ниже у пациентов с ИБС без признаков поражения БЛС.

При анализе корреляционных связей между ИПФЛ и клинико-anamnestическими характеристиками ($p \leq 0,05$) установлено, что уровень ИПФЛ имел обратную связь с возрастом ($r = -0,60$) и ИМТ ($r = -0,30$). Кроме этого была выявлена отрицательная зависимость ИПФЛ от длительности таких заболеваний, как АГ ($r = -0,40$) и ИБС ($r = -0,64$), числа перенесенных ИМ ($r = -0,42$) и исходной толерантности к физическим нагрузкам, отражением которой являются ФК ХСН ($r = -0,71$) и ФК стенокардии ($r = -0,74$).

Закономерные связи были выявлены между ИПФЛ и с показателями, характеризующими воздействием аэропллютантов, а именно со временем работы в контакте с различными аэропллютантами: стажем работы в условии воздействия пыли ($r = -0,53$), и химических факторов ($r = -0,48$), а также – с длительностью курения ($r = -0,76$), ИК ($r = -0,65$) и ИПЛ ($r = -0,57$).

При анализе корреляционных связей параметров дыхания и анамнестических данных были выявлены взаимосвязи между уровнем ЖЕЛ и количеством перенесенных ИМ ($r = -0,43$), с длительностью ($r = -0,32$) и индексом курения ($r = -0,31$), уровня ОЕЛ – с длительностью курения ($r = -0,29$), а скоростного показателя, отражающего бронхиальную проводимость, – с количеством перенесенных ИМ ($r = -0,44$).

Таким образом, при анализе основных скоростных, объемных показателей, а также параметров, отражающих диффузию газов через альвеолярно-капиллярную мембрану (АКМ), установлено, что индивидуализация, полученная при перекодировании данных показателей, в большей степени отражает истинное состояние респираторной системы. Так, у пациентов с заболеваниями легких (как в анамнезе, так и впервые выявленными на этапе предоперационной подготовки) были диагностированы статистически значимые различия по уровню ОФВ₁, ФЖЕЛ, ЖЕЛ, ООЛ, что не нашло отражения при проведении общепринятого сравнительного анализа, основанного на отклонениях от должных значений.

При построении модели ИПФЛ, характеризующего комплексную оценку функции легких, на основании уровня значимости различий и рассчитанных весовых коэффициентов было показано, что первостепенный вклад в ИПФЛ вносят показатели,

с помощью которых оцениваются бронхиальная проводимость, ЖЕЛ (как форсированная, так и обычная), а также показатель, отражающий способность АКМ к газообмену (DL_{COcor}).

Необходимо отметить, что уровень ИПФЛ не имел статистически значимых различий среди пациентов с респираторной патологией (как впервые выявленной, так и установленной ранее), но был достоверно ниже, чем у пациентов с ИБС без признаков поражения БЛС. Согласно корреляционному анализу связи между ИПФЛ и клинико-anamnestическими данными, наряду с общепринятыми факторами, влияющими на функцию легких, была подтверждена отрицательная связь ИПФЛ с длительностью ИБС, АГ, числом перенесенных ИМ, а также с ФК стенокардии и ХСН.

Обсуждая представленные в исследовании данные, следует отметить, что в последние годы стремительно развивается техника кардиохирургических операций, совершенствуются как хирургическая техника, так и применяемое оборудование для проведения КШ. Но несмотря на это, важной составляющей успеха хирургического лечения пациентов с ИБС является состояние исходного соматического статуса, сопутствующей патологии пациента.

Бронхолегочные осложнения на сегодняшний день остаются ведущей причиной послеоперационной заболеваемости, при этом увеличивается время пребывания пациента в стационаре, повышая стоимость лечения и смертность кардиохирургических больных [17, 18]. По результатам исследования последних лет выявлены наиболее важные факторы риска их развития, к которым следует отнести наличие у пациента в анамнезе хронических заболеваний легких, БА, табакокурение, ожирение, возраст, наличие на момент проведения вмешательства инфекции верхних дыхательных путей, а также метаболические факторы [17–19].

Однако взаимоотношения сердечно-сосудистой и респираторной систем намного теснее. По результатам ряда исследований, в которых оценивалась связь патологии респираторной и сердечно-сосудистой систем, продемонстрированы не только коморбидное взаимоотношение, но единые механизмы из развития. Так, по результатам популяционных исследований доказано наличие взаимосвязи между нарушениями функций легких, ОФВ₁ и повышенной частотой ССЗ, а также смертностью, независимо от факта курения в анамнезе. *D.Sin, S.Man* (2005) при обобщении данных исследования указано, что при снижении ОФВ₁ на 10 % увеличивается риск сердечно-сосудистой смертности на 28 %, а нефатальных коронарных событий – на 20 % [4]. В длительном популяционном исследовании ($n = 1\,861$) показано, что риск сердечно-сосудистой летальности среди пациентов с низкими показателями ОФВ₁ был более чем в 2 раза выше, чем в группе с более высоким уровнем, при этом он не зависел от статуса курения [4]. В проведенных ранее исследованиях сделан вывод о том, что наличие ССЗ, в частности АГ, даже при отсутствии сопутствующей патологии

легких и курения определяется снижение основных показателей вентиляции и диффузии в легких. Основной механизм системного эффекта – активация воспалительной реакции, оксидативный дистресс, дисфункция эндотелия [20]. Представленные факты являются основанием для дальнейших исследований, с одной стороны, направленных на активное выявление у пациентов с известным ССЗ патологии БЛС, с другой – наоборот, на понимание механизмов развития, прогрессирования и взаимного отягощения этих патологий.

Проведенное исследование было направлено прежде всего на активное выявление и комплексную оценку нарушений функции БЛС у пациентов с документированной ИБС. В качестве объекта исследования были выбраны больные с планируемым КШ как наиболее тяжелая категория пациентов с коронарным атеросклерозом. Первым важным выводом исследования явилась низкая выявляемость патологии респираторной системы. Для пациентов с ИБС, тем более перед предстоящим кардиохирургическим вмешательством, проблема невыявления коморбидной патологии является крайне актуальной, т. к. заведомо предопределяет у данной категории пациентов высокий риск развития послеоперационных осложнений.

Перед любым плановым хирургическим вмешательством должен быть оценен риск развития послеоперационных осложнений. Для пациентов с патологией сердечно-сосудистой системы, планируемых на проведение несердечных операций, в настоящее время существуют авторитетные американские, европейские и российские рекомендации [21]. Вместе с тем такой подход для пациентов с позиции другой коморбидной патологии – бронхолегочной – не является общепринятым. Однако углубленное обследование и анализ параметров дыхания, несомненно, должны быть важной составляющей предоперационного обследования больных перед проведением не только КШ, но и других оперативных вмешательств ввиду высокой прогностической ценности для оценки интра- и послеоперационных осложнений.

Наряду с анализом отдельных показателей дыхания важен комплексный подход, позволяющий интегрально оценить степень нарушения респираторной системы. Результаты настоящего исследования позволили прийти к выводу о том, что весомый вклад в интегральную оценку респираторного статуса пациентов с ИБС, а также тесной взаимосвязи ИПФЛ с ССЗ вносят $ОФВ_1$ и DL_{CO} .

Приведенные факты имеют серьезный базис фундаментальных и клинических исследований. В настоящее время большое внимание уделяется оценке DL_{CO} не только при патологии легких, но и при многих других заболеваниях (ИБС, СД, ИМ, ХСН и т. д.), а также для оценки их тяжести и неблагоприятного прогноза. Так, в США в 1-м Национальном исследовании по здоровью и питанию (NHANES I) показатель DL_{CO} был проанализирован в качестве предиктора общей смертности у пациен-

тов ($n = 4\ 333$) в возрасте 25–74 лет. Установлено, что значения $DL_{CO} < 85\%$ от прогнозируемой нормы являются значимым предиктором смерти от всех причин в общей популяции населения вне зависимости от стандартных спирометрических показателей и даже при отсутствии симптомов респираторных заболеваний [22].

Существуют и другие исследования, свидетельствующие о важности анализа DL_{CO} как маркера тяжести заболевания. Так, *S.Puri et al.* [22] впервые (1995–1999) зафиксировано, что у пациентов с ХСН наблюдается снижение данного параметра пропорционально тяжести заболевания, а Управление социальной защиты США использует данный показатель как критерий полной утраты трудоспособности.

В литературе имеются данные о степени влияния уровня $ОФВ_1$ на прогноз послеоперационного периода у данной категории пациентов, однако не уделяется внимания прогностической ценности уровня диффузии газов (DL_{CO}) при проведении КШ в плане отражения риска неблагоприятных исходов.

Заключение

По результатам настоящего исследования сделан вывод о том, что в Кузбасском регионе высока распространенность заболеваний БЛС. Среди пациентов с ИБС, поступающих для планового проведения КШ, патология респираторной системы выявляется в 44,7 % случаев, причем больных с ранее недиагностированными заболеваниями респираторной системы оказалось в 3 раза больше, чем лиц с известным отягощенным респираторным анамнезом (33,5 и 11,2 % соответственно). При построении модели ИПФЛ для пациентов с ИБС установлено, что основной вклад в респираторный статус вносят показатели, отражающие степень бронхиальной проводимости ($ОФВ_1$, ФЖЕЛ, ЖЕЛ), а также способность АКМ к газообмену (DL_{CO}).

Литература

1. Мамаризаева Х.О., Исаков Э.З., Усманов Р.Д. Влияние комплексных факторов на смертность населения от сердечно-сосудистых заболеваний. *Актуальные проблемы гуманитарных и естественных наук.* 2014; 5 (2): 205–208.
2. Иванова А.Е., Головенко С.Е., Михайлов А.Ю. Оценка результативности мер политики по снижению смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. *Социальные аспекты здоровья населения.* 2014; 37 (3): 1–28.
3. Евдокимов В.В., Евдокимова А.Г., Теблос К.И. и др. Оптимизация лечения больных ХСН с кардиопульмональной патологией. *Трудный пациент.* 2014; 12 (4): 12–18.
4. Куценко М.А., Чучалин А.Г. Парадигма коморбидности: синтропия ХОБЛ и ИБС. *Российский медицинский журнал.* 2014; 5: 389–392.
5. Гирфанова Э.О., Ушаков В.Ф., Петрова И.Л. и др. Многофакторный анализ показателей длительности профилактики нарушений параметров функции внешнего дыхания у больных хронической обструктивной болезнью легких с коморбидными состояниями на севере. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания.* 2015; 55: 39–43.

6. Поликутина О.М., Слепынина Ю.С., Каретникова В.Н. и др. Анализ выживаемости и исходы госпитального этапа у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST и сопутствующей хронической обструктивной болезнью легких. *Пульмонология*. 2014; 2: 73–77.
7. Stefan M.S, Bannuru R.R., Lessard D. et al. The impact of COPD on management and outcomes of patients hospitalized with acute myocardial infarction: a 10-years retrospective observational study. *Chest*. 2012; 141 (6): 1441–1448.
8. Salisbury A., Reid K., Spertus J. Impact of chronic obstructive pulmonary disease on post-myocardial infarction outcomes. *Am. J. Cardiol*. 2007; 99: 636–641
9. Bursi F., Vassallo R., Weston S. et al. Chronic obstructive pulmonary disease after myocardial infarction in the community. *Am. Heart J*. 2010; 160: 95–101
10. Hillis L.D., Smith P.K., Anderson J.L. et al. 2011 ACCF/AHA guideline for coronary artery bypass graft surgery: a report of the American College of Cardiology Foundation / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2011; 58 (24): 123–210.
11. Global initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report. Last updated 2009. URL: www.goldcopd.org (date accessed: 24.04.2015).
12. Miller M.R., Crado R., Hakinson J. et al. Series ATS/ERS task force: standardization of function testing. *Eur. Respir. J*. 2005; 26: 319–338.
13. Айсанов З.Р., Козлова Л.И., Калманова Е.Н. и др. Хроническая обструктивная болезнь легких и сердечно-сосудистые заболевания: опыт применения формотерола. *Пульмонология*. 2006; 2: 68–71.
14. Van Weel C., Schellevis F.G. Comorbidity and guidelines: conflicting interests. *Lancet*. 2006; 367: 550–551.
15. Пелевина И.Д., Шапорова Н.Л., Трофимов В.И. Особенности ведения больных с сочетанной патологией на фоне отказа от курения в амбулаторных условиях. *Атмосфера. Пульмонология и аллергология*. 2011; 4: 55–60.
16. Балланова Ю.А., Концевая А.В., Шальнова С.А. и др. Распространенность поведенческих факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции по результатам исследования ЭССЕ-РФ. *Профилактическая медицина*. 2014; 5: 42–52.
17. Бокерия Л.А., Голухова Е.З., Мерзляков В.Ю. и др. Факторы риска и система прогнозирования развития послеоперационных осложнений у кардиохирургических пациентов. *Креативная кардиология*. 2011; 2: 24–36.
18. Sode V.F., Dahl M., Nordestgaard B.G. Myocardial infarction and other co-morbidities in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a Danish nationwide study of 7.4 million individuals. *Eur. Heart J*. 2011; 32 (19): 2365–2375.
19. Conte J.V., Baumgartner W.A., Dorman T., Owens S.G. The Johns Hopkins manual of cardiac surgical care. 2nd ed. *Mosby Elsevier*, 2008.
20. Барбараш О.Л., Рутковская Н.В., Смакотина С.А. и др. Поражение легких у пациентов с гипертонической болезнью. *Кардиология*. 2010; 3: 31–36.
21. Самойленко В.В. Предоперационное обследование и подготовка к некардиологическим операциям пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Сердце*. 2008; 2: 98–107.
22. Баздырев Е.Д., Байракова Ю.В., Поликутина О.М. и др. Взаимосвязь респираторной функции легких и струк-

турно-функционального состояния миокарда у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и ишемической болезнью сердца. *Кардиология*. 2015; 1: 4–8.

Поступила 09.07.15
УДК 616.127-005.4-089-07:616.2-07

References

1. Mamarizaeva Kh.O., Isakov E.Z., Usmanov R.D. An impact of comprehensive factors on cardiovascular mortality. *Aktual'nye problemy gumanitarnykh i estestvennykh nauk*. 2014; 5 (2): 205–208 (in Russian).
2. Ivanova A.E., Golovenko S.E., Mikhaylov A.Yu. Results of politic measured for reduction cardiovascular mortality. *Sotsial'nye aspekty zdorov'ya naseleniya*. 2014; 37 (3): 1–28 (in Russian).
3. Evdokimov V.V., Evdokimova A.G., Tebloev K.I. et al. Optimal treatment for patients with chronic heart failure and respiratory comorbidity. *Trudnyy patsient*. 2014; 12 (4): 12–18 (in Russian).
4. Kutsenko M.A., Chuchalin A.G. Paradigma of comorbidity: syntropia of COPD and coronary artery disease. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal*. 2014; 5: 389–392 (in Russian).
5. Girfanova E.O., Ushakov V.F., Petrova I.L. et al. Multifactorial analysis of preventive measures of functional impairment in patients with chronic obstructive pulmonary disease and comorbidity at the Northern territory. *Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya*. 2015; 55: 39–43 (in Russian).
6. Polikutina O.M., Slepyнина Yu.S., Karetnikova V.N. et al. Survival analysis and hospital outcomes in patients with ST-elevation myocardial infarction and coexisting chronic obstructive pulmonary disease. *Pul'monologiya*. 2014; 2: 73–77 (in Russian).
7. Stefan M.S, Bannuru R.R., Lessard D. et al. The impact of COPD on management and outcomes of patients hospitalized with acute myocardial infarction: a 10-years retrospective observational study. *Chest*. 2012; 141 (6): 1441–1448.
8. Salisbury A., Reid K., Spertus J. Impact of chronic obstructive pulmonary disease on post-myocardial infarction outcomes. *Am. J. Cardiol*. 2007; 99: 636–641.
9. Bursi F., Vassallo R., Weston S. et al. Chronic obstructive pulmonary disease after myocardial infarction in the community. *Am. Heart J*. 2010; 160: 95–101.
10. Hillis L.D., Smith P.K., Anderson J.L. et al. 2011 ACCF/AHA guideline for coronary artery bypass graft surgery: a report of the American College of Cardiology Foundation / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2011; 58 (24): 123–210.
11. Global initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report. Last updated 2009. URL: www.goldcopd.org (date accessed: 24.04.2015).
12. Miller M.R., Crado R., Hakinson J. et al. Series ATS/ERS task force: standardization of function testing. *Eur. Respir. J*. 2005; 26: 319–338.
13. Aysanov Z.R., Kozlova L.I., Kalmanova E.N. et al. Chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular disease: an experience of treatment with formoterol. *Pul'monologiya*. 2006; 2: 68–71 (in Russian).
14. Van Weel C., Schellevis F.G. Comorbidity and guidelines: conflicting interests. *Lancet*. 2006; 367: 550–551.
15. Pelevina I.D., Shapорова N.L., Trofimov V.I. Ambulatory management of comorbid patients who quitted smoking. *Atmosfera. Pul'monologiya i allergologiya*. 2011; 4: 55–60 (in Russian).

16. Ballanova Yu.A., Kontsevaya A.V., Shal'nova S.A. et al. Prevalence of behavioral risk factors of cardiovascular diseases in Russian population according to results of the ECCE-RF study. *Profilakticheskaya meditsina*. 2014; 5: 42–52 (in Russian).
17. Bokeriya L.A., Golukhova E.Z., Merzlyakov V.Yu. et al. Risk factors and predicting post-operative complications in patients undergoing cardiac surgery. *Kreativnaya kardiologiya*. 2011; 2: 24–36 (in Russian).
18. Sode B.F., Dahl M., Nordestgaard B.G. Myocardial infarction and other co-morbidities in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a Danish nationwide study of 7.4 million individuals. *Eur. Heart J*. 2011; 32 (19): 2365–2375.
19. Conte J.V., Baumgartner W.A., Dorman T., Owens S.G. The Johns Hopkins manual of cardiac surgical care. 2nd ed. *Mosby Elsevier*; 2008.
20. Barbarash O.L., Rutkovskaya N.V., Smakotina S.A. et al. Lung injury in patients with hypertension. *Kardiologiya*. 2010; 3: 31–36 (in Russian).
21. Samoylenko V.V. Preoperative evaluation of patients with cardiovascular diseases before non-cardiac surgery. *Serditse*. 2008; 2: 98–107 (in Russian).
22. Bazdyrev E.D., Baiyrakova Yu.V., Polikutina O.M. et al. Relationships between respiratory function and myocardial structure and function in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease. *Kardiologiya*. 2015; 1: 4–8 (in Russian).

Received July 09, 2015

UDC 616.127-005.4-089-07:616.2-07

Информация об авторах

Баздырев Евгений Дмитриевич – к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории нейрососудистой патологии ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» СО РАН; тел.: (906) 924-93-50; e-mail: edb624@mail.ru

Поликutiна Ольга Михайловна – к. м. н., зав. лабораторией ультразвуковых и электрофизиологических методов диагностики ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» СО РАН; тел.: (905) 900-20-55; e-mail: ompol@rambler.ru

Каличенко Надежда Анатольевна – врач-кардиолог отделения неотложной кардиологии МБУЗ «Кемеровский кардиологический диспансер»; тел.: (904) 997-90-32; e-mail: ms.kalichenko@mail.ru

Слепынина Юлия Сергеевна – научный сотрудник лаборатории ультразвуковых и электрофизиологических методов диагностики ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» СО РАН; тел.: (905) 962-59-54; e-mail: yulia-42@yandex.ru

Хрячкова Оксана Николаевна – младший научный сотрудник лаборатории клеточных технологий ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» СО РАН; тел.: (905) 906-45-71; e-mail: yulia-42@yandex.ru

Каган Елена Сергеевна – доцент кафедры прикладной математики ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» СО РАН; тел.: (923) 612-64-11; e-mail: kaganes@mail.ru

Барбараш Ольга Леонидовна – д. м. н., профессор, директор ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» СО РАН; тел.: (3842) 60-32-79; e-mail: olb61@mail.ru

Author information

Bazdyrev Evgeniy Dmitrievich, PhD, Senior Researcher at Laboratory of Neurovascular Disease, Federal Research Institute for Comprehensive Cardiovascular Diseases, Northern Department of Russian Academy of Medical Science Russian Academy of Medical Science; tel.: (906) 924-93-50; e-mail: edb624@mail.ru

Polikutina Olga Mikhailovna, PhD, Head of Laboratory of Ultrasonic and Electrophysiological Diagnostic Methods; Federal Research Institute for Comprehensive Cardiovascular Diseases, Northern Department of Russian Academy of Medical Science Russian Academy of Medical Science; tel.: (905) 900-20-55; e-mail: ompol@rambler.ru

Kalichenko Nadezhda Anatol'evna, Cardiologist at Department of Acute Cardiology; Kemerovo City Cardiological Clinic; tel.: (904) 997-90-32; e-mail: ms.kalichenko@mail.ru

Slepynina Yuliya Sergeevna, Researcher at Laboratory of Ultrasonic and Electrophysiological Diagnostic Methods; Federal Research Institute for Comprehensive Cardiovascular Diseases, Northern Department of Russian Academy of Medical Science Russian Academy of Medical Science; tel.: (905) 962-59-54; e-mail: yulia-42@yandex.ru

Khryachkova Oksana Nikolaevna, Junior Researcher at Laboratory of Cell Techniques, Federal Research Institute for Comprehensive Cardiovascular Diseases, Northern Department of Russian Academy of Medical Science Russian Academy of Medical Science; tel.: (905) 906-45-71; e-mail: yulia-42@yandex.ru

Kagan Elena Sergeevna, Associate Professor at Department of Applied Mathematics, Federal Research Institute for Comprehensive Cardiovascular Diseases, Northern Department of Russian Academy of Medical Science Russian Academy of Medical Science; tel.: (923) 612-64-11; e-mail: kaganes@mail.ru

Barbarash Olga Leonidovna, MD, Professor, Director of Federal Research Institute for Comprehensive Cardiovascular Diseases, Northern Department of Russian Academy of Medical Science Russian Academy of Medical Science; tel.: (3842) 60-32-79; e-mail: olb61@mail.ru

Фармакоэкономический анализ применения лекарственного средства Бретарис Дженуэйр в лечении хронической обструктивной болезни легких

А.Ю.Куликов, Е.И.Макарова

ГБОУ ВПО «Первый московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова»: 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Резюме

В России среди болезней органов дыхания 1-е место по распространенности занимает хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), опережая при этом бронхиальную астму и пневмонию и нанося существенный экономический и социальный ущерб пациенту и обществу в целом. *Цель.* Целью проведенного исследования было определение с позиций фармакоэкономического анализа наиболее оптимальной терапии ХОБЛ на основании сравнения зарегистрированных лекарственных средств (ЛС) Бретарис Дженуэйр, Спирива Респимат, Спирива ХандиХалер и Сибири Бризхалер. *Материалы и методы.* Фармакоэкономическая оценка была проведена с использованием методов анализа «затраты – эффективность» и «влияния на бюджет», а также анализа затрат. *Результаты.* По результатам анализа «влияния на бюджет» выявлено, что экономия бюджетных средств системы здравоохранения в случае применения ЛС Бретарис Дженуэйр при переводе 100 пациентов с терапии альтернативными ЛС составляет до 695 тыс. руб. В ходе анализа «затраты – эффективность» установлено, что терапия ЛС Бретарис Дженуэйр характеризуется наименьшими затратами за единицу эффективности – улучшение функции легких по сравнению с ЛС Спирива ХандиХалер, Спирива Респимат и Сибири Бризхалер. *Заключение.* При фармакоэкономической оценке установлено, что терапия ЛС Бретарис Дженуэйр является доминантной по сравнению с ЛС Спирива ХандиХалер, Спирива Респимат и Сибири Бризхалер.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, длительно действующие антихолинергические препараты, аclidиния бромид, Бретарис Дженуэйр, фармакоэкономика, анализ «затраты – эффективность», анализ «влияния на бюджет», анализ затрат.

DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-6-713-719

Pharmacoeconomic analysis of treatment with Bretaris Genuair for chronic obstructive pulmonary disease

A.Yu.Kulikov, E.I.Makarova

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

Summary

The aim of this study was to determine the optimal therapy of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) according to cost-effectiveness of Bretaris Genuair, Spiriva Respimat, Spiriva Handihaler or Seebri Breezhaler. *Methods.* Pharmacoeconomic evaluation was performed using cost-effectiveness analysis, economic impact analysis, and cost analysis. Initially, search of pharmacoeconomic data for treatment with Bretaris Genuair, Spiriva Respimat, Spiriva Handihaler or Seebri Breezhaler was performed using specialized databases Pubmed and Medlink. Then, two clinical situations were modelled. The first situation included a direct comparison between Bretaris Genuair and Spiriva Handihaler. The second situation included comparison between all the studied drugs. *Results.* The first clinical situation presumed that all patients treated with Spiriva Handihaler were switched to Bretaris Genuair. This allows saving 695,785 RUB per 100 patients. Therapy with Bretaris Genuair was characterized by the minimal cost per a clinical effectiveness unit, which was lung function improvement, in comparison with Spiriva Respimat, Spiriva Handihaler and Seebri Breezhaler. The second situation presumed that proportion of patients treated with Spiriva Respimat, Spiriva Handihaler and Seebri Breezhaler was equally about 33%. In this situation, switching at least of 10% of patients from each drug to treatment with Bretaris Genuair could save 50,000 to 68,000 RUB. *Conclusion.* Therapy of COPD using Bretaris Genuair is superior over the treatment with Spiriva Handihaler, Spiriva Respimat and Seebri Breezhaler in terms of pharmacoeconomic evaluation.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, long-acting anticholinergic agents, aclidinium bromide, Bretaris Genuair, pharmacoeconomics, cost-effectiveness analysis, economic impact analysis, cost analysis.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – это хроническое заболевание, характеризующееся поражением всех отделов дыхательной системы, постепенно приводящее к ограничению активности пациента; на первых стадиях оно обычно сопровождается такими симптомами, как кашель, выделение мокроты, хрипы и одышка при физической нагрузке [1]. Как следствие, такие проявления обычно не распознаются и не диагностируются, пока не станут клинически значимыми. При имеющихся на сегодняшний день данных о распространенности ХОБЛ ущерб от болезни в значительной степени недооце-

нивается [1]. По последней оценке Всемирной организации здравоохранения, ХОБЛ в умеренной и тяжелой форме страдают 65 млн человек в мире [2]. Согласно данным Минздравсоцразвития РФ, в 2012 г. в России насчитывалось 2,7 млн больных ХОБЛ. На сегодняшний день число незарегистрированных больных ХОБЛ в России может превышать 11 млн [3]. При этом затраты на лечение респираторных заболеваний в разных странах могут составить до 6 % общего бюджета здравоохранения, причем > 50 % из них будут потрачены на лечение ХОБЛ [1, 4]. Экономическое бремя ХОБЛ (прямые затраты без учета

затрат на медикаментозную терапию) в России по состоянию на 2012 г. составляет 61,6 млрд руб., при этом большая часть приходится на госпитализацию [3].

Являясь основной причиной развития острой дыхательной недостаточности, ХОБЛ остается одной из основных причин оказания неотложной помощи [5], что значительно влияет на качество жизни, связанное со здоровьем и повседневной деятельностью пациентов [6]. Поэтому долгосрочных успехов в лечении можно добиться при помощи оказания влияния на клиническое течение болезни за счет стабильного улучшения показателей функции легких (ФЛ) и профилактики обострений [1], что и является основной целью фармакотерапии.

Эффективное воздействие на течение ХОБЛ может быть оказано при помощи широкого ассортимента фармацевтических препаратов. В настоящее время одной из основных групп лекарственных средств (ЛС), рекомендованных руководством GOLD (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* – Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ) для длительной поддерживающей терапии, являются длительно действующие антихолинергические препараты [1, 7]: тиотропия бромид (Спирива ХандиХалер и Спирива Респимат), гликопиррония бромид (Сибри Бризхалер), а также аклидиния бромид (Бретарис Джелуэйр). Необходимо также отметить, что до недавнего времени эта группа была представлена только первыми 2 препаратами.

Основанием для проведения фармакоэкономического анализа являются следующие факторы: высокая распространенность заболевания, экономическая и социальная тяжесть его последствий, появление нового ЛС, а также ограниченность ресурсов системы здравоохранения.

Целью данного исследования является определение преимуществ ЛС Бретарис Джелуэйр, используемого в лечении ХОБЛ, с точки зрения фармакоэкономического анализа на основании сравнения соотношения между затратами и эффективностью, безопасностью и качеством жизни при лечении препаратами Спирива ХандиХалер, Спирива Респимат и Сибри Бризхалер.

Для достижения поставленной цели последовательно решались следующие задачи:

- определение современных подходов к лечению пациентов с ХОБЛ;
- информационный поиск результатов рандомизированных клинических исследований (КИ) по эффективности современных методов лечения данной нозологии;
- информационный поиск проведенных фармакоэкономических исследований ЛС, используемых для лечения данной нозологии;
- расчет стоимости терапии ХОБЛ с использованием Бретарис Джелуэйр, Спирива ХандиХалер и Респимат, а также Сибри Бризхалер;
- анализы «затраты – эффективность», «влияния на бюджет», а также затрат для сравниваемых ЛС.

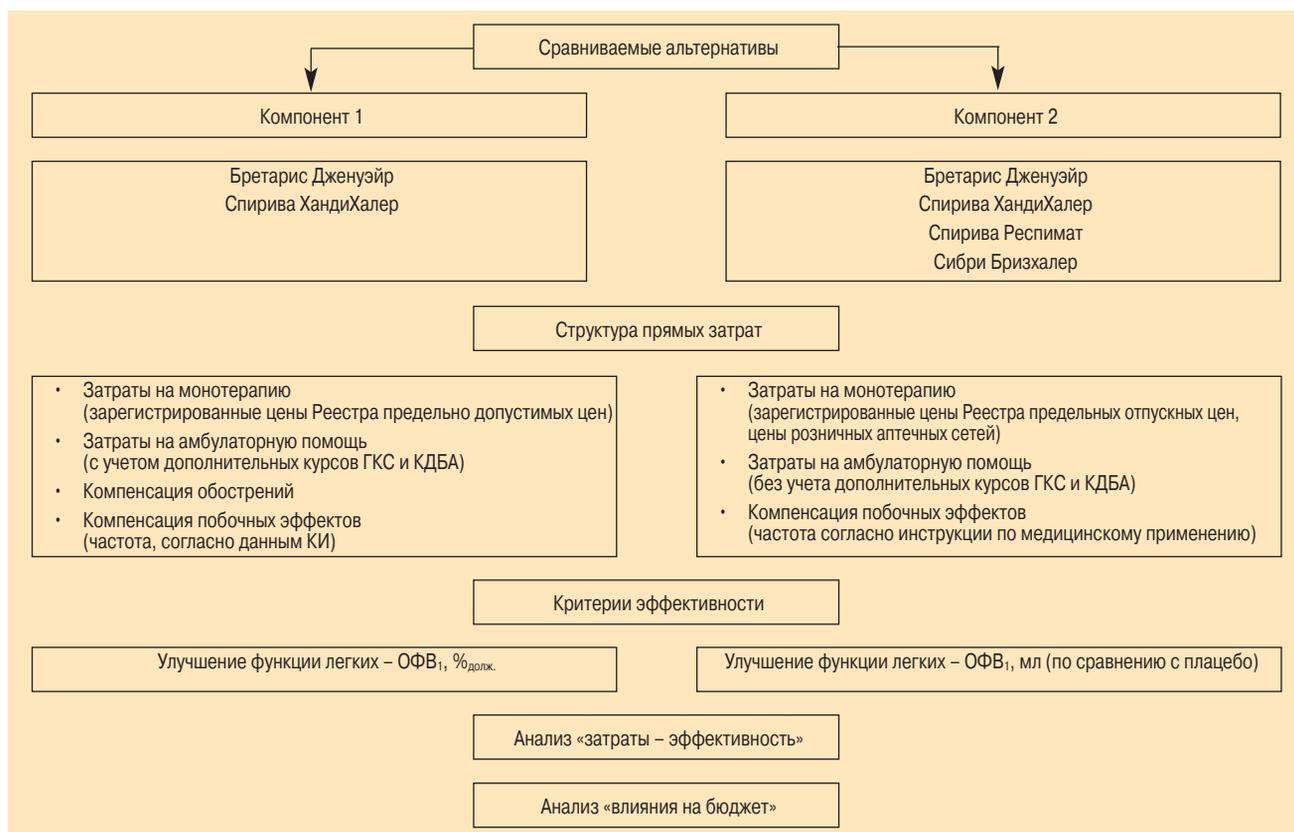


Рис. 1. Методика проведения фармакоэкономической оценки

Примечание: ГКС – глюкокортикостероиды; КДБА – короткодействующие β_2 -агонисты.

Figure 1. Methodology of pharmacoeconomic evaluation

Материалы и методы

На 1-м этапе исследования был проведен информационный поиск результатов КИ по эффективности сравниваемых альтернатив. В связи с тем, что аклидиния бромид появился на рынке недавно, в специализированных базах данных *Pubmed* и *Medlink* при использовании следующих ключевых слов: *aclidinium bromide*, *tiotropium bromide*, *glycopyrronium bromide*, *chronic obstructive pulmonary disease*, COPD найдено > 30 исследований. В русскоязычной научной электронной библиотеке *eLibrary* публикаций об аклидиния бромиде не обнаружено. После дальнейшего удаления повторяющихся КИ, а также исследований, в которых сравниваемые ЛС оценивались в комбинации с другими ЛС, на основании критерия уровня доказательности было выбрано 2 КИ: сетевой метаанализ *Andreas Karabis* [8] и рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое исследование *Jutta Beier* [9]. Метаанализ стал единственной публикацией, в которой сравнивались все имеющиеся на рынке альтернативы, а КИ *Jutta Beier* было основано на прямом сравнении аклидиния бромида и тиотропия бромида. Поэтому фармакоэкономическая оценка была проведена по 2 сценариям (компонентам). В первом случае сравнивалось применение в терапии ХОБЛ ЛС Бретарис Джонуэйр и Спирива ХандиХалер на основе данных КИ *Jutta Beier* [9]. Данный сценарий, несмотря на результаты метаанализа, был введен не только по причине наличия прямого сравнения. Выбор сценария был также обусловлен тем, что тиотропия бромид является наиболее значимым препаратом сравнения, т. к. длительно и широко

используется в лечении ХОБЛ, обеспечивая хорошую переносимость и эффективность, а также контроль над течением заболевания, что подтверждено рекомендациями и стандартами лечения во многих странах [1]. На основе сетевого метаанализа *Andreas Karabis* [8] 2-й компонент включал следующие альтернативы: Бретарис Джонуэйр, Спирива Респимат, Спирива ХандиХалер и Сибри Бризхалер.

Таким образом, в рамках исследования была проведена фармакоэкономическая оценка применения ЛС Бретарис Джонуэйр, используемого в качестве терапии ХОБЛ в сравнении с 2 терапевтическими альтернативами (рис. 1).

Режим дозирования и временной горизонт, составивший 365 дней, были определены на основании данных КИ и инструкций по медицинскому применению (табл. 1, 2).

В качестве источников данных о стоимости ЛС были использованы: зарегистрированные цены на ЛС Спирива ХандиХалер и Спирива Респимат по Москве согласно реестру предельных отпускных цен (по состоянию на 01.10.15) [10]; планируемая к регистрации цена на ЛС Бретарис Джонуэйр, а также розничная цена на ЛС Сибри Бризхалер, рассчитанная на основании данных о стоимости ЛС в аптечных сетях г. Москвы на сайте www.medlux.ru (по состоянию на 01.10.15).

Результаты и обсуждение

Анализ эффективности

На основании проведенного информационного поиска были определены критерии эффективности, позволяющие провести фармакоэкономическую

Таблица 1
Форма выпуска и режим дозирования ЛС (Компонент 1)
Table 1
Drug formulation and dosing of agents (the first situation)

Форма выпуска (порошок для ингаляций)		Режим дозирования		Стоимость 1 упаковки, руб.	Стоимость 1 суточной дозы, руб.
1 доза, мкг	число доз	суточная доза, мкг	число дней		
Бретарис Джонуэйр					
400	30	800	365	948,8	63,25
400	60	800	365	1 725,0	57,5
Спирива ХандиХалер					
18	30	18	365	2 181,14	72,7

Таблица 2
Форма выпуска и режим дозирования ЛС (Компонент 2)
Table 2
Drug formulation and dosing of agents (the second situation)

Форма выпуска (порошок для ингаляций)		Режим дозирования		Стоимость 1 упаковки, руб.	Стоимость 1 суточной дозы, руб.
1 доза, мкг	число доз	суточная доза, мкг	число дней		
Бретарис Джонуэйр					
400	30	800	365	948,8	63,25
400	60	800	365	1 725,0	57,5
Спирива ХандиХалер					
18	30	18	365	2 181,14	72,7
Спирива Респимат					
2,5	60	5	365	2 181,14	72,7
Сибри Бризхалер					
50	30	50	365	2 227,40	74,25

оценку применения указанных альтернатив при лечении ХОБЛ. Согласно результатам исследования *J.Beier* [9], в качестве критерия эффективности для 1-го сценария был выбран показатель улучшения ФЛ в виде изменения значения объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁). Улучшение ФЛ (%) выражено по следующей формуле:

$$\text{Улучшение ФЛ} = ((\text{ОФВ}_{1\text{конечн.}} - \text{ОФВ}_{1\text{нач.}}) / \text{ОФВ}_{1\text{нач.}}) \times 100 \%$$

Таким образом, при анализе эффективности получены следующие результаты (Компонент 1):

$$\text{Улучшение ФЛ}_{\text{Бретарис Джентуэйр}} = ((1\ 720 - 1\ 610) / 1\ 610) \times 100 \% = 6,83 \%$$

$$\text{Улучшение ФЛ}_{\text{Спирива ХандиХалер}} = ((1\ 710 - 1\ 670) / 1\ 670) \times 100 \% = 2,40 \%$$

На основании проведенного анализа эффективности можно сделать вывод, что использование аклидиния бромида для лечения пациентов с ХОБЛ позволяет достичь большего улучшения показателя ФЛ (ОФВ₁) по сравнению с использованием терапии тиотропия бромидом, при этом повышается уровень контроля над течением заболевания.

Согласно результатам исследования *A.Karabis* [8], при использовании терапии ЛС Бретарис Джентуэйр vs ЛС Спирива ХандиХалер, Спирива Респимат и Сибири Бризхалер в качестве критерия эффективности были выбраны значения показателей ФЛ, выраженные в виде изменения ОФВ₁ (мл) по сравне-

нию с плацебо, измеренные на 12-й и 24-й неделях исследования (табл. 3).

Из табл. 3 видно, что при воздействии всех препаратов ФЛ улучшалась как на 12-й, так и на 24-й неделях, однако наилучшие показатели были достигнуты на 24-й неделе исследования. Изменение ОФВ₁ (24-я неделя) при использовании ЛС Бретарис Джентуэйр составило 130 мл.

Анализ затрат

С целью оценки итоговой стоимости терапии в сравниваемых группах на основании стоимости диагностики, основной фармакотерапии, компенсации затрат на лечение обострений, побочных эффектов (ПЭ), а также данных о продолжительности лечения пациентов с ХОБЛ был проведен анализ затрат.

На момент проведения фармакоэкономического исследования на территории Российской Федерации действовал Приказ Минздравсоцразвития РФ от 23.11.04 № 271 «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным хронической обструктивной болезнью легких» [11], согласно которому для расчета стоимости амбулаторно-поликлинического лечения были использованы данные Перечня услуг для диагностики и лечения ХОБЛ, без учета стоимости фармакотерапии, кроме ЛС, которые разрешалось применять у больных по дизайну исследования *J.Beier* [9] (сальбутамол, теofilлин и преднизолон).

Была рассчитана стоимость компенсации возникновения ПЭ и обострений. Для 1-го компонента анализа компенсация ПЭ, а также компенсация обострений были рассчитаны с учетом частоты их проявления, взятой из исследования *J.Beier* [9], а также данных о стоимости стационарного и амбулаторного лечения больных ХОБЛ в стадии обострения. Стоимость оказания помощи оценена согласно соответствующим стандартам [12, 13] с использованием тарифов фонда обязательного медицинского страхования г. Москвы [14].

В связи с отсутствием соответствующих данных в сетевом метаанализе при расчете затрат на ПЭ при 2-м варианте анализа вид и частота возникновения

Таблица 3
Результаты анализа эффективности (Компонент 1)
Table 3
Results of cost-effectiveness analysis (the first situation)

Торговое наименование	Улучшение ФЛ, мл	
	12-я неделя	24-я неделя
Бретарис Джентуэйр	110	130
Спирива ХандиХалер	110	110
Спирива Респимат	120	110
Сибири Бризхалер	110	130

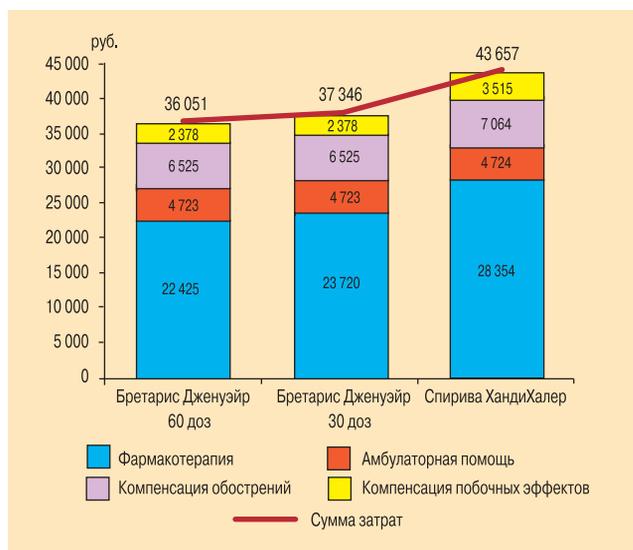


Рис. 2. Результаты анализа затрат (Компонент 1)
Figure 2. Results of cost analysis (the first situation)

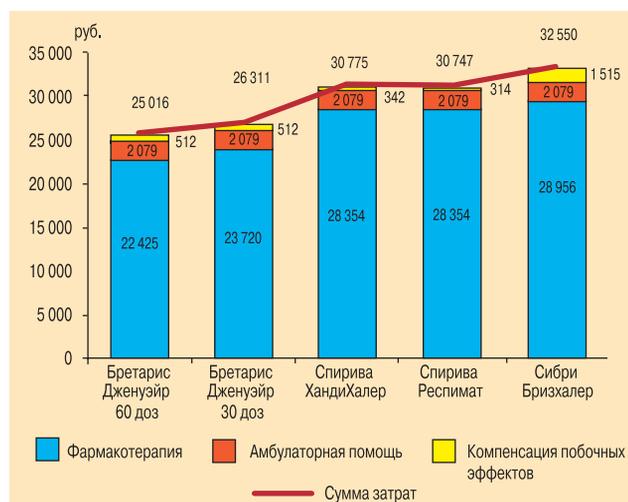


Рис. 3. Результаты анализа затрат (Компонент 2)
Figure 3. Results of cost analysis (the second situation)

ПЭ были определены инструкциями по медицинскому применению сравниваемых ЛС. Побочные эффекты в зависимости от частоты возникновения были сгруппированы следующим образом: очень часто ($> 1 / 10$); часто ($> 1 / 100$; $< 1 / 10$); нечасто ($> 1 / 1\,000$; $< 1 / 100$); редко ($> 1 / 10\,000$; $< 1 / 1\,000$); очень редко ($< 1 / 10\,000$), единичные случаи (частоту определить невозможно).

Результаты анализа затрат после проведения всех вспомогательных расчетов представлены рис. 2, 3.

На основании результатов, полученных при проведении анализа как по 1-му, так и по 2-му вариантам, можно сделать вывод, что использование ЛС Бретарис Джентуэйр экономически выгоднее для лечения пациентов с ХОБЛ, чем терапия ЛС Спирива ХандиХалер, Спирива Респимат или Сибири Бризхалер.

Анализ «затраты – эффективность»

Следующим этапом исследования стало проведение анализа «затраты – эффективность» с учетом указанных критериев эффективности сравниваемых препаратов из расчета лечения 1 пациента с ХОБЛ. По-

скольку временной горизонт не превышал 1 года, дисконтирование затрат не проводилось.

При терапии ХОБЛ из расчета на 1 пациента с использованием в качестве критерия эффективности значений показателя улучшения ФЛ (ОФВ₁, %_{долж.}) были получены следующие результаты анализа «затраты – эффективность» для сравниваемых альтернатив (рис. 4).

Результаты, полученные для 2-й сравниваемой терапевтической альтернативы с использованием в качестве критерия эффективности улучшение показателя ОФВ₁ по сравнению с плацебо, выраженного в виде разницы в миллилитрах, продемонстрированы на рис. 5.

Согласно приведенным результатам установлено, что использование Бретарис Джентуэйр 30 и 60 доз при лечении ХОБЛ характеризуется меньшими затратами на рассмотренные единицы эффективности (1 %, а также 1 мл улучшения показателя ОФВ₁) по сравнению с ЛС Спирива ХандиХалер, Спирива Респимат и Сибири Бризхалер. Это свидетельствует о лучшем достижении значения ОФВ₁ и большей эффективности препарата при меньших экономических затратах соответственно.

Анализ «влияния на бюджет»

Следующим этапом исследования стало выполнение анализа «влияния на бюджет» для оценки экономического эффекта на бюджет системы здравоохранения при выборе фармакотерапии. В соответствии с дизайном настоящего исследования в рамках данного анализа был проанализирован временной интервал использования сравниваемых альтернатив 365 дней. При этом для проведения расчетов анализа «влияния на бюджет» подразумевалась возможность выбора числа пациентов. Данные о числе пациентов были взяты из статистических материалов о заболеваемости в РФ [15].

Данный расчет позволяет оценить влияние на бюджет с учетом изменения долевого соотношения анализируемых альтернатив между текущей и моделируемой ситуациями для 100 пациентов, страдающих ХОБЛ.

При анализе по 1-му сценарию рассматривается ситуация, когда все 100 пациентов, сначала принимавшие ЛС Спирива ХандиХалер, переключаются на Бретарис Джентуэйр 30 или 60 доз. В этом случае сумма сэкономленных средств составит 695 785 руб. (табл. 4).

Таблица 4
Результаты анализа «влияния на бюджет»
(Компонент 1)

Table 4
Results of economic impact analysis (the first situation)

Наименование	Текущий вариант	Моделируемый вариант
Бретарис Джентуэйр 60 доз, %	0	50
Бретарис Джентуэйр 30 доз, %	0	50
Спирива ХандиХалер, %	100	0
Разница в затратах, руб.		695 785



Рис. 4. Результаты анализа «затраты – эффективность» по показателю улучшения ФЛ (ОФВ₁) – Компонент 1
Figure 4. Results of cost-effectiveness analysis (according to lung function improvement) (the first situation)

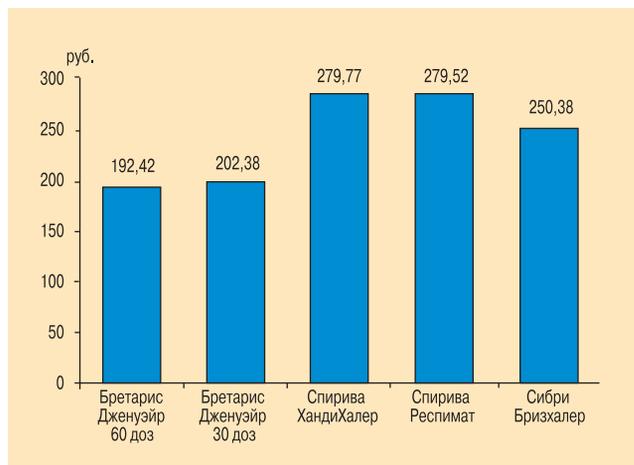


Рис. 5. Результаты анализа «затраты – эффективность» по показателю улучшения ФЛ (ОФВ₁) – Компонент 2
Figure 5. Results of cost-effectiveness analysis (according to lung function improvement) (the second situation)

Таблица 5
Результаты анализа «влияния на бюджет»
(Компонент 2)

Table 5
Results of economic impact analysis (the second situation)

Наименование	Текущий вариант	Моделируемый вариант
Бретарис Дженуэйр 60 доз, %	0	50
Бретарис Дженуэйр 30 доз, %	0	50
Спирива ХандиХалер, %	33,33	0
Спирива Респимат, %	33,33	0
Сибри Бризхалер, %	33,33	0
Разница в затратах, руб.		568 852

При проведении анализа по 2-му варианту (табл. 5) принято допущение, что долевое соотношение всех пациентов, принимающих ЛС Спирива ХандиХалер, Спирива Респимат и Сибри Бризхалер, примерно одинаково и составляет около 33 %. В этом случае переключение 100 пациентов на ЛС Бретарис Дженуэйр позволит сэкономить бюджет здравоохранения. При переключении хотя бы 10 % пациентов от каждой группы ЛС на Бретарис Дженуэйр экономия составит от 50 000 до 68 000 руб. (рис. 6).

Согласно результатам анализа по 1-му варианту, при переводе 1 больного ХОБЛ с лечения ЛС Спирива ХандиХалер на ЛС Бретарис Дженуэйр 30 или 60 доз показана разница в 6 958 руб.; при анализе по 2-му варианту также продемонстрировано преимущество ЛС Бретарис Дженуэйр по сравнению с применением ЛС Спирива ХандиХалер, Спирива Респимат и Сибри Бризхалер.

Заключение

В ходе фармакоэкономического анализа применения ЛС Бретарис Дженуэйр, Спирива ХандиХалер, Спирива Респимат, а также Сибри Бризхалер в фармакотерапии ХОБЛ сделаны следующие выводы:

- согласно результатам анализа «затраты – эффективность», терапия Бретарис Дженуэйр является доминантной и характеризуется наименьшими затратами по показателю улучшения ФЛ по сравнению с применением Спирива ХандиХалер в 1-м варианте анализа, а также по сравнению со Спирива ХандиХалер, Спирива Респимат и Сибри Бризхалер – при 2-м варианте;
- по результатам анализа «влияния на бюджет» (как при 1-м, так и при 2-м варианте) при использовании терапии Бретарис Дженуэйр отмечена существенная экономия бюджетных средств по сравнению с использованием препаратов Спирива ХандиХалер, Спирива Респимат и Сибри Бризхалер.

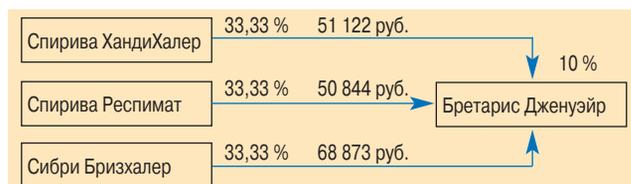


Рис. 6. Результаты анализа «влияния на бюджет» (Компонент 2)
 Figure 6. Results of economic impact analysis (the second situation)

Литература

1. Краткое руководство по лечению хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) в амбулаторных условиях (GOLD, пересмотр 2015 г.). Пер. с англ. Под ред. А.С.Белевского. М.: PPO; 2015.
2. ВОЗ. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ). URL: <http://www.who.int/respiratory/copd/ru>
3. Крысанов И.С. Анализ стоимости хронической обструктивной болезни легких в Российской Федерации. *Качественная клиническая практика*. 2014; 2: 51–56.
4. Куликов А.Ю. Комаров И.А. Фармакоэкономическое исследование применения бронхорасширяющих лекарственных средств группы М-холиноблокаторов (Спирива®) и обструктивной болезни легких. *Фармакоэкономика*. 2012; 5 (3): 20–26.
5. Журавков Ю.Л., Королева А.А., Захаренко, А.Г. Тактика ведения пациентов с обострением хронической обструктивной болезни легких. *Военная медицина*. 2015; 2: 110–114.
6. Boueri F.M., Bucher-Bartelson B.L., Glenn K.A. et al. Quality of life measured with a generic instrument (Short Form-36) improves following pulmonary rehabilitation in patients with COPD. *Chest*. 2001; 119 (1); 77–84.
7. Чикина С.Ю., Авдеев С.Н. Новый бронходилататор гликопиррония бромид: обзор клинических исследований. *Атмосфера*. 2013; 4: 40–46.
8. Karabis A., Lindner L., Mocarski M. et al. Comparative efficacy of aclidinium versus glycopyrronium and tiotropium, as maintenance treatment of moderate to severe COPD patients: A systematic review and network meta-analysis. *Int. J. COPD*. 2013; 8: 405–423.
9. Beier J., Kirsten A.M., Mruz R. et al. Efficacy and safety of aclidinium bromide compared with placebo and tiotropium in patients with moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease: Results from a 6-week, randomized, controlled phase IIIb study. *COPD*. 2013; 10 (4): 511–522.
10. Государственный реестр предельных отпускных цен. URL <http://grls.rosminzdrav.ru/pricelims.aspx> (дата обращения: 01.10.2015).
11. Приказ Минздравсоцразвития РФ от 23.11.04 № 271 «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным хронической обструктивной болезнью легких». URL: www.consultant.ru (дата обращения: 29.09.10).
12. Приказ Минздрава России от 20.12.12 № 1214н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при обострении хронической обструктивной болезни легких». URL: <http://garant.ru> (дата обращения: 29.09.15).
13. Приказ Минздравсоцразвития РФ от 11.05.07 № 327 «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным с хронической обструктивной болезнью легких (при оказании специализированной помощи)» URL: www.consultant.ru (дата обращения: 29.09.15).
14. Тарифное соглашение на оплату медицинской помощи, оказываемой по Территориальной программе ОМС г. Москвы на 2015 год. URL <http://www.mgfoms.ru/medicinskie-organizacii/tarifi> (дата обращения 01.10.2015).
15. Статистические материалы Минздрава России. Заболеваемость всего населения в 2013 году. М., 2014.

Поступила 25.12.15
 УДК 616.24-036.12-085.23

References

1. Brief guidelines for ambulatory management of chronic obstructive pulmonary disease (GOLD, update 2015).

- Translated from English (ed. by A.S.Belevskiy). Moscow: *RRO*; 2015 (in Russian).
- WHO. Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). Available at: <http://www.who.int/respiratory/copd/ru> (in Russian).
 - Krysanov I.S. Cost analysis of chronic obstructive pulmonary disease in Russian Federation. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2014; 2: 51–56 (in Russian).
 - Kulikov A.Yu. Komarov I.A. Pharmacoeconomic study of M-cholinolytic agents (Spiriva) in chronic obstructive pulmonary disease. *Farmakoeconomika*. 2012; 5 (3): 20–26 (in Russian).
 - Zhuravkov Yu.L., Koroleva A.A., Zakharenko, A.G. Management of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Voennaya meditsina*. 2015; 2: 110–114 (in Russian).
 - Boueri F.M., Bucher-Bartelson B.L., Glenn K.A. et al. Quality of life measured with a generic instrument (Short Form-36) improves following pulmonary rehabilitation in patients with COPD. *Chest*. 2001; 119 (1): 77–84.
 - Chikina S.Yu., Avdeev S.N. New bronchodilator glycopyrronium bromide: a review of clinical trials. *Atmosfera*. 2013; 4: 40–46 (in Russian).
 - Karabis A., Lindner L., MocarSKI M. et al. Comparative efficacy of aclidinium versus glycopyrronium and tiotropium, as maintenance treatment of moderate to severe COPD patients: A systematic review and network meta-analysis. *Int. J. COPD*. 2013; 8: 405–423.
 - Beier J., Kirsten A.M., Mruz R. et al. Efficacy and safety of aclidinium bromide compared with placebo and tiotropium in patients with moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease: Results from a 6-week, randomized, controlled phase IIIb study. *COPD*. 2013; 10 (4): 511–522.
 - State Register of marginal cost pricing. Available at: <http://grls.rosminzdrav.ru/pricelims.aspx> (in Russian).
 - An Order of Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation «About confirmation of standard medical care for patients with chronic obstructive pulmonary disease», N271, Nov. 23, 2004. Available at: www.consultant.ru (in Russian).
 - An Order of Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation «About confirmation of standard primary medical care for patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease», N1214н, Dec. 20, 2012. Available at: <http://garant.ru> (in Russian).
 - An Order of Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation «About confirmation of standard tertiary medical care for patients with chronic obstructive pulmonary disease», N327, May 11, 2007. Available at: www.consultant.ru (in Russian).
 - Established tariff on healthcare service payment according to Territorial Programme of Mandatory Healthcare Insurance in Moscow, 2015. Available at: <http://www.mgfoms.ru/medicinskie-organizacii/tarifi> (in Russian).
 - Statistical proceedings of Healthcare Ministry of Russia. Morbidity of Russian population in 2013. Moscow; 2014 (in Russian).

Received December 25, 2015
UDC 616.24-036.12-085.23

Информация об авторах

Куликов Андрей Юрьевич – д. э. н., профессор кафедры организации лекарственного обеспечения и фармакоэкономики, ведущий научный сотрудник лаборатории фармакоэкономических исследований НИИ фармации ГБОУ ВПО «Первый московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова»; тел.: (968) 879-88-02; e-mail: 7677041@mail.ru
Макарова Елена Ивановна – аспирант кафедры организации лекарственного обеспечения и фармакоэкономики ГБОУ ВПО «Первый московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова»; тел.: (925) 619-40-42; e-mail: elena.kilimanova@gmail.com

Author information

Kulikov Andrey Yur'evich, Doctor in Economics, Professor at Department of Drug Provision and Pharmacoeconomics, Chief Scientist at Laboratory of Pharmacoeconomic Investigations, Research Institute of Pharmacy, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (968) 879-88-02; e-mail: 7677041@mail.ru
Makarova Elena Ivanovna, PhD Student at Department of Drug Provision and Pharmacoeconomics, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (925) 619-40-42; e-mail: elena.kilimanova@gmail.com

Оценка клинической эффективности, иммуногенности и безопасности 23-валентной пневмококковой вакцины у больных ревматоидным артритом

М.С.Наумцева, Б.С.Белов, Е.Н.Александрова, Г.М.Тарасова, А.А.Новиков, Д.Е.Каратеев, Е.Л.Лучихина, М.В.Черкасова, Ю.В.Муравьев

ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А.Насоновой»: 115522, Москва, Каширское шоссе, 34а

Резюме

Цель. Изучение клинической эффективности, иммуногенности и безопасности 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины (ППВ-23) у больных ревматоидным артритом (РА). **Материалы и методы.** В исследование были включены пациенты ($n = 95$: 75 женщин и 20 мужчин в возрасте 23–70 лет), больные РА ($n = 68$) и лица ($n = 27$) без системных воспалительных ревматических заболеваний (контрольная группа), имеющие в ближайшем анамнезе ≥ 2 случаев инфекций нижних дыхательных путей (бронхиты, пневмонии). На момент включения все больные получали противовоспалительные препараты: 48 – метотрексат (МТ), 10 – лефлуномид (ЛЕФ), 10 – МТ + ингибиторы фактора некроза опухоли- α (TNF- α). Вакцинация ППВ-23 «Пневмо-23» (Sanofi Pasteur, Франция) проводилась однократно в дозе 0,5 мл подкожно на фоне продолжения терапии основного заболевания МТ или ЛЕФ, либо за 3–4 нед. до назначения ингибиторов TNF- α . Во время контрольных визитов (через 1, 3 и 12 мес. после введения вакцины) проводились клинический осмотр больного, общепринятые клинические и лабораторные исследования. Уровни антител (АТ) к капсульному полисахариду пневмококка в сыворотке крови определялись методом иммуноферментного анализа с помощью коммерческих наборов *VaccZyme™ Anti-PCP IgG Enzyme Immunoassay Kit* (The Binding Site Group Ltd, Birmingham, Великобритания). **Результаты.** В течение периода наблюдения (12 мес.) клинических и рентгенологических симптомов пневмонии не зарегистрировано ни в одном случае. У больных РА и в группе контроля отмечено более чем 2-кратное значимое повышение содержания пневмококковых АТ через 1 год после вакцинации. Переносимость вакцинации была хорошей у 63 (66 %) человек; у 25 (26 %) пациентов отмечена боль, припухлость и гиперемия кожи диаметром до 2 см в месте инъекции вакцины, у 7 (8 %) – субфебрилитет. Эпизодов обострения РА или возникновения каких-либо новых аутоиммунных расстройств в течение периода наблюдения не отмечено. **Заключение.** Полученные данные свидетельствуют о хорошей клинической эффективности, достаточной иммуногенности и хорошей переносимости ППВ-23 у больных РА.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, аутоиммунные заболевания, пневмония, бронхиты, пневмококковая вакцина, вакцинация, коморбидные инфекции, коморбидность, иммуногенность, эффективность, переносимость.

DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-6-720-724

Assessment of clinical and immunological efficacy and safety of 23-valent pneumococcal vaccine in patients with rheumatoid arthritis

M.S.Naumtseva, B.S.Belov, E.N.Aleksandrova, G.M.Tarasova, A.A.Novikov, D.E.Karateev, E.L.Luchikhina, M.V.Cherkasova, Yu.V.Murav'ev

V.A.Nasonova Federal Research Institute of Rheumatology; 34a, Kashirskoe roadway, Moskva, 115522, Russia

Summary

The objective of this trial was to assess clinical efficacy, immunogenicity, and safety of 23-valent pneumococcal vaccine (PPV23) in patients with rheumatoid arthritis (RA). **Methods.** The trial enrolled 95 patients (75 women and 20 men aged 23 to 70 years) including 68 patients with RA and 27 subjects without systemic inflammatory rheumatic diseases (a control group) who had a recent history of ≥ 2 episodes of lower respiratory tract infection. At enrollment, all the patients received anti-inflammatory therapy with methotrexate (MT) ($n = 48$), leflunomide (LEF) ($n = 10$), or MT + tumor necrosis factor- α (TNF- α) inhibitors ($n = 10$). A single 0.5-ml dose of PPV23 (Pneumo-23, Sanofi Pasteur) was administered subcutaneously under the regular therapy with MT or LEF or 3–4 weeks before TNF- α inhibitor administration. During follow-up (1 and 3 months and 1 year after the vaccination), the patients underwent physical examination and routine clinical and laboratory investigations. Anti-pneumococcal capsular polysaccharide antibodies were measured in the serum using ELISA assay with commercial *VaccZyme™ Anti-PCP IgG Enzyme Immunoassay Kit* (The Binding Site Group Ltd, Birmingham, UK). **Results.** No-one case of pneumonia was registered in vaccinated patients during 12-month follow-up. A two-fold increase in anti-pneumococcal antibody level was found 1 year after the vaccination in RA patients and the control group. The vaccine was well tolerated by 63 patients (66%); 25 patients (26%) experienced pain, swelling and hyperemia at the area of vaccine injection and 7 patients (8%) had low-grade fever. Neither RA exacerbation nor new autoimmune disorders were diagnosed during the follow-up. **Conclusion.** The findings suggest that PPV23 showed good clinical efficacy, adequate immunogenicity and good tolerability in RA patients.

Key words: rheumatoid arthritis, autoimmune diseases, pneumonia, bronchitis, pneumococcal vaccine, vaccination, comorbid infections, comorbidity, immunogenicity, efficacy, tolerability.

В последние годы значимость проблемы коморбидных инфекций в практической медицине, в частности в ревматологии, существенно возросла. Это связано с активным внедрением в клиническую практику генно-инженерных биологических препа-

ратов (ГИБП), действие которых направлено на специфичные звенья патогенеза ревматических заболеваний (РЗ). Данные препараты вошли в клиническую практику относительно недавно, в начале XXI века, при этом продемонстрирована высокая

эффективность. Однако более широкое применение ГИБП сопровождалось повышением частоты инфекционных осложнений. На сегодняшний день ведущее место в структуре коморбидных инфекций среди пациентов с РЗ занимают пневмонии. По данным разных авторов, частота последних колеблется у больных РА от 30 до 43 % [1, 2]. Летальность от пневмонии при РЗ в целом составляет 11–22 %, при РА – 8–22 % [3].

В арсенале врачей имеется достаточное количество противоинфекционных препаратов, но только с их помощью решить все проблемы, связанные с инфекциями в ревматологии и других областях медицины, невозможно. Выходом из этой ситуации представляется создание, совершенствование и внедрение в клиническую практику различных вакцин. В течение последних 4 лет опубликованы рекомендации международных и других национальных организаций, включая EULAR и ACR, по применению различных вакцин при РЗ [4–6].

Однако многими практикующими врачами аутоиммунные заболевания по-прежнему рассматриваются как противопоказание для вакцинации. Вероятно, такая позиция обусловлена неверной и недостаточной информированностью последних в отношении эффективности и безопасности иммунизации, что является одной из причин низкого охвата вакцинацией больных ревматоидного профиля [7–9].

Целью исследования явилось изучение клинической эффективности, иммуногенности и безопасности 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины (ППВ-23) «Пневмо-23» (Sanofi Pasteur, Франция) у больных ревматоидным артритом (РА).

Материалы и методы

В открытое проспективное сравнительное исследование были включены пациенты ($n = 95$: 75 женщин и 20 мужчин в возрасте 23–70 лет), больные РА ($n = 68$) и лица ($n = 27$) без системных воспалительных ревматических заболеваний (контрольная группа), имеющие в ближайшем анамнезе ≥ 2 случаев инфекций нижних дыхательных путей (бронхиты, пневмонии). Критериями включения служили достоверный диагноз РА, соответствующий критериям EULAR / ACR (2010) [10], наличие в анамнезе ≥ 2 случаев острых инфекций нижних дыхательных путей. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А.Насоновой». У всех участников исследования получено информированное согласие.

Критериями исключения являлись: переносимость компонентов вакцины в анамнезе, симптоматика выраженной печеночной и / или почечной недостаточности, факт пневмококковой вакцинации в течение 3-летнего периода до момента включения в исследование, наличие признаков текущей инфекции дыхательных путей, а также беременность и кормление грудью.

На момент включения у всех больных в качестве противовоспалительной терапии применялись следующие препараты: у 48 пациентов – метотрексат (МТ), у 10 – лефлуномид (ЛЕФ), у 10 – МТ + ингибиторы фактора некроза опухоли- α (TNF- α). Вакцинация ППВ-23 «Пневмо-23» (Sanofi Pasteur, Франция) проводилась однократно в дозе 0,5 мл подкожно на фоне продолжения терапии основного заболевания МТ или ЛЕФ, либо за 3–4 нед. до назначения и TNF- α . При выявлении отягощенного аллергологического анамнеза назначались антигистаминные препараты за 2 дня до и через 2 дня после введения вакцины. Во время контрольных визитов (через 1, 3 и 12 мес. после введения вакцины) проводились клинический осмотр больного и общепринятые клинические и лабораторные исследования. Уровни антител (АТ) к капсульному полисахариду пневмококка в сыворотке крови определялись методом иммуноферментного анализа с помощью коммерческих наборов *VaccZyme™ Anti-PCP IgG Enzyme Immunoassay Kit (The Binding Site Group Ltd, Birmingham, Великобритания)*. Иммуный ответ на вакцину расценивался как достаточный, если уровни пневмококковых АТ как минимум в 2 раза превышали исходные на протяжении периода наблюдения. Статистический анализ проводился с помощью программы *Statistica* (версия 7.0, компания *StatSoft*) с использованием параметрических и непараметрических методов оценки результатов (t-критерий Стьюдента, критерий Уилкоксона).

Результаты и обсуждение

В течение периода наблюдения (12 мес.) клинических и рентгенологических симптомов пневмонии не зарегистрировано ни в одном случае.

Динамика концентрации пневмококковых АТ представлена в табл. 1.

Как следует из данных табл. 1, у больных РА концентрации пневмококковых АТ по сравнению с исходными показателями значительно повышались ко 2-му визиту, достигали максимума на 3-м визите и несколько снижались к 12-му месяцу наблюдения.

Таблица 1
Концентрации АТ (мг / л); Me [25-й; 75-й перцентили]
Table 1
Concentration of antibodies (mg \times L⁻¹), Mediana [25th; 75th percentiles]

Группа	n	1-й визит (исходно)	2-й визит (1 мес.)	3-й визит (3 мес.)	4-й визит (12 мес.)
Больные РА	68	82,16 ^{a,b,c} [45,7; 133,5]	252,07 ^a [131,00; 327,94]	337,0 ^b [276,0; 450,4]	250,86 ^c [194,60; 336,17]
Контроль	27	100,5 ^{d,e,f} [75,2; 127,5]	227,01 [120; 288]	366,43 ^d [254,5; 718,0]	288,4 ^e [194,9; 350,6]

Примечание: ^{a,b,c,d,e,f} – $p < 0,05$ (парное сравнение сывороток).
Note: ^{a,b,c,d,e,f}, $p < 0.05$ for the paired comparison.

Таблица 2
Динамика АТ у больных РА, получавших различные виды терапии, мг / л; Ме [25-й; 75-й перцентили]
Table 2
Change in antibody level (mg × L⁻¹) in RA patients treated with different therapeutic regimens;
Mediana [25th; 75th percentiles]

Группа	n	1-й визит (исходно)	2-й визит (1 мес.)	3-й визит (3 мес.)	4-й визит (12 мес.)
МТ	48	88,5 ^{a, b, c} (48,8; 135,0)	222,6 ^a (136,18; 292,03)	318,0 ^b (159,0; 468,0)	247,0 ^c (166,4; 287,68)
ЛЕФ	10	45,7 ^{d, e, f} (28,54; 68,5)	245,71 ^d (186,19; 268,06)	312,5 ^e (289; 325,5)	201,5 ^f (187,7; 223,1)
Ингибиторы TNF-α + МТ	10	118,7 ^{g, h, i} (47,8; 172,5)	322,82 ^g (159,51; 355,51)	446,0 ^h (356,47; 513,7)	384,0 ⁱ (316,9; 410,0)

Примечание: ^{a, b, c, d, e, f, g, h, i} – p < 0,05, парное сравнение сывороток.
Note: ^{a, b, c, d, e, f, g, h, i} p < 0.05 for the paired comparison.

В группе контроля прослеживалась аналогичная закономерность. В целом при РА уровни иммунного ответа были несколько ниже, чем в контроле, но значимо превышали исходные более чем в 2,5 раза. Аналогичные закономерности наблюдались у пациентов, получающих различную противовоспалительную терапию (табл. 2). На рис. 1 отражена доля больных РА и лиц контрольной группы, у которых было выявлено повышение количества АТ в ≥ 2 раза на

каждом этапе наблюдения. Обращала на себя внимание более выраженная ингибция поствакцинального ответа в группе принимавших МТ по сравнению с комбинированной терапией МТ + ингибиторы TNF-α (рис. 2).

Переносимость вакцинации была хорошей у 63 (66 %) человек. У 25 (26 %) пациентов отмечена боль, припухлость и гиперемия кожи диаметром до 2 см в месте инъекции вакцины, у 7 (8 %) – субфебрили-

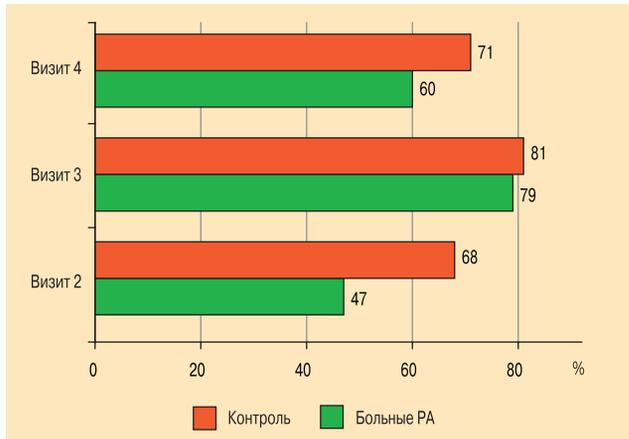


Рис. 1. Частота встречаемости у больных РА и лиц контрольной группы случаев более чем 2-кратного повышения АТ к пневмококковому полисахариду на протяжении 12-месячного периода наблюдения, %
Figure 1. Number (%) of patients in RA group and in controls with > 2-fold increase in anti-pneumococcal antibody level during follow-up

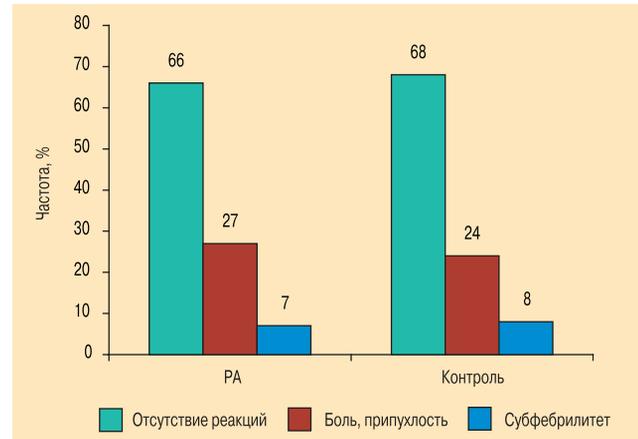


Рис. 3. Частота поствакцинальных реакций у больных РА и в контроле
Figure 3. A rate of post-vaccination adverse events in RA patients and in controls

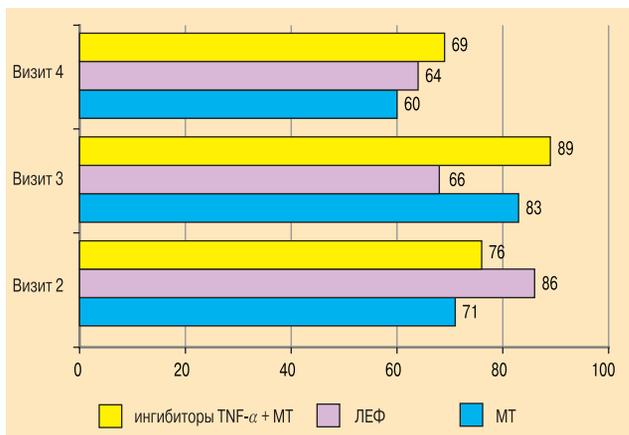


Рис. 2. Частота встречаемости у больных РА случаев более чем 2-кратного повышения уровня АТ к пневмококковому полисахариду в зависимости от лечения, %
Figure 2. Number (%) of RA patients with > 2-fold increase in anti-pneumococcal antibody level treated with different therapeutic regimens

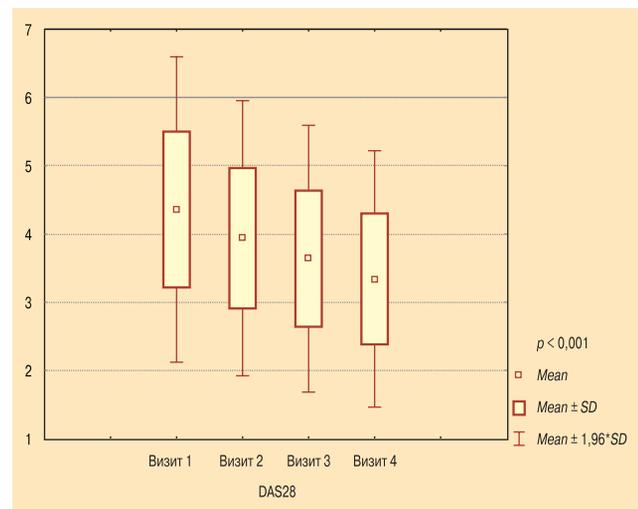


Рис. 4. Динамика индекса DAS28 у больных РА (n = 68) на протяжении 12 мес. наблюдения
Figure 4. Change in DAS28 index in RA patients (n = 68) over 1 year of the follow-up

тет. При сопоставлении частоты поствакцинальных реакций прослеживается тенденция к одинаковой их встречаемости в обеих группах (рис. 3). Не отмечено связи указанных реакций, которые полностью регрессировали в течение 1 суток без дополнительных мер, с проводимой терапией, изменения схем лечения РА при этом не потребовалось. Индекс активности болезни DAS28 (рис. 4) претерпел значимое снижение у больных РА (4,35 и 3,34 на 1-м и 4-м визитах соответственно; $p < 0,001$). Эпизодов обострения РА или возникновения каких-либо новых аутоиммунных расстройств в течение периода наблюдения не отмечено.

Результаты и обсуждение

В соответствии с рекомендациями экспертов EULAR, иммунизация противогриппозной и пневмококковой вакцинами настоятельно рекомендуется всем больным аутоиммунными воспалительными РЗ в связи с достаточно высоким риском летальных исходов от инфекций нижних дыхательных путей. На сегодняшний день в ряде исследований подтверждена эффективность и безопасность различных (в т. ч. упомянутых) вакцин при некоторых РЗ [11, 12]. По мнению шведских авторов, указанные данные необходимо распространить среди работников здравоохранения с целью поддержки вакцинации при РЗ (в частности у больных РА) в соответствии с национальными программами по иммунизации [13]. При этом требуются определенные усилия для лучшей информированности пациентов и врачей относительно необходимости вакцинации [14]. В отечественных публикациях эта проблема освещена недостаточно [15].

Результаты данного исследования свидетельствуют о хорошей клинической эффективности ППВ-23 у больных РА. Это подтверждается отсутствием клинически и рентгенологически манифестных инфекций нижних дыхательных путей, одним из наиболее частых возбудителей которых является пневмококк. При опросе пациентов во многих случаях отмечалось более легкое течение респираторных инфекций за период наблюдения. В пользу достаточной иммуногенности вакцины говорят стойко высокий уровень иммунного ответа даже на фоне проводимой активной противовоспалительной терапии, включающей цитотоксические препараты и ГИБП. В течение 12 мес. наблюдения у больных РА отмечен более низкий уровень АТ при проведении терапии МТ по сравнению с терапией ЛФ и ингибиторами TNF- α + МТ. Эти результаты соответствуют данным других исследований, свидетельствующих о значительном ингибирующем влиянии МТ на иммунный ответ после вакцинации [16, 17].

В то же время имеются отдельные публикации о том, что у данной категории пациентов не всегда обеспечивается достаточная концентрация антипневмококковых АТ в отдаленных сроках [18], в связи с чем высказываются предположения о целесообразности ревакцинации каждые 3 года, тогда как

в инструкции по применению вакцины фигурирует 5-летний срок.

Обращает на себя особое внимание отсутствие какого-либо негативного влияния вакцинации на течение основного заболевания. Данное обстоятельство позволяет вести речь о возможности вакцинации как в неактивной стадии болезни (в соответствии с рекомендациями EULAR), так и на фоне активного воспалительного процесса при наличии адекватного лечения, несмотря на то, что у некоторых больных поствакцинальный ответ может быть неполным. Безопасность исследуемой вакцины также подтверждена значимой положительной динамикой индекса DAS28. Последнее свидетельствует о возможности лучшего контроля над течением болезни, поскольку отсутствие пневмококковых инфекций способствует осуществлению противовоспалительной терапии в непрерывном режиме.

Заключение

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о хорошей клинической эффективности, достаточной иммуногенности и безопасности применения ППВ-23 у больных РА. Для более детальной оценки эффективности и безопасности данной вакцины в зависимости от времени иммунизации, вида лечения РА, а также в отдаленных сроках наблюдения необходимы дальнейшие клинические исследования.

Литература / References

1. Curtis J.R., Yang S., Patkar N.M. et al. Risk of hospitalized bacterial infections associated with biologic treatment among U.S. veterans with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res.* 2014; 66 (7): 990–997. DOI: 10.1002/acr.22281.
2. Widdifield J., Bernatsky S., Paterson J.M. et al. Serious infections in a population-based cohort of 86,039 seniors with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res.* 2013; 65 (3): 353–361. DOI: 10.1002/acr.21812.
3. Koivuniemi R., Leirisalo-Repo M., Suomalainen R. et al. Infectious causes of death in patients with rheumatoid arthritis: an autopsy study. *Scand. J. Rheumatol.* 2006; 35: 273–276.
4. van Assen S., Agmon-Levin N., Elkayam O. et al. EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann. Rheum. Dis.* 2011; 70 (3): 414–422. DOI: 10.1136/ard.2010.137216.
5. Singh J.A., Furst D.E., Bharat A. et al. 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res.* 2012; 64 (5): 625–639. DOI: 10.1002/acr.21641.
6. Rubin L.G., Levin M.J., Ljungman P. et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin. Infect. Dis.* 2014; 58 (3): e44–100. DOI: 10.1093/cid/cit684.
7. Lanternier F., Henegar C., Mouthon L. et al. Low influenza vaccination rate among adults receiving immunosuppressive therapy for systemic inflammatory disease. *Ann. Rheum. Dis.* 2008; 67 (7): 1047. DOI: 10.1136/ard.2007.081703.

8. Pradeep J., Watts R., Clunie G. Audit on the uptake of influenza and pneumococcal vaccination in patients with rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2007; 66 (6): 837–838.
9. Dougados M., Soubrier M., Antunez A. et al. Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring: results of an international, cross-sectional study (COMORA). *Ann. Rheum. Dis.* 2014; 73 (1): 62–68. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204223.
10. Aletaha D., Neogi T., Silman A.J. et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology / European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2010; 62 (9): 2569–2581. DOI: 10.1002/art.27584.
11. Mori S., Ueki Y., Akeda Y. et al. Pneumococcal polysaccharide vaccination in rheumatoid arthritis patients receiving tocilizumab therapy. *Ann. Rheum. Dis.* 2013; 72 (8): 1362–1366. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-202658.
12. Bingham C.O. 3rd, Rizzo W., Kivitz A. et al. Humoral immune response to vaccines in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab: results of a randomised controlled trial (VISARA). *Ann. Rheum. Dis.* 2015; 74 (5): 818–822. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204427.
13. Bengtsson C., Kapetanovich M.C., Kallberg H. et al. Common vaccinations among adults do not increase the risk of developing rheumatoid arthritis: results from the Swedish EIRA study. *Ann. Rheum. Dis.* 2010; 69 (10): 1831–1833. DOI: 10.1136/ard.2010.129908.
14. Hmamouchi I., Winthrop K., Launay O. et al. Low rate of influenza and pneumococcal vaccine coverage in rheumatoid arthritis: data from the international COMORA cohort. *Vaccine.* 2015; 33 (12): 1446–1452. DOI: 10.1016/j.vaccine.2015.01.065.
15. Костинов М.П., Тарасова А.А. Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции и гриппа при аутоиммунных заболеваниях. М.: *МДВ*; 2009: 252. / Kostinov M.P., Tarasova A.A. Vaccine prevention of pneumococcal infection and influenza in patients with autoimmune disease. Moscow: *MDV*; 2009: 252 (in Russian).
16. Kapetanovich M.C., Saxne T., Sjöholm A. et al. Influence of methotrexat, TNF blockers and prednisolone on antibody responses to pneumococcal polysaccharide in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology.* 2006; 45: 106–111. DOI: 10.1093/rheumatology/kei193.
17. Mori S., Ueki Y., Akeda Y. et al. Pneumococcal polysaccharide vaccination in rheumatoid arthritis patients receiving tocilizumab therapy. *Ann. Rheum. Dis.* 2013; 72 (8): 1362–1366. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-202658.
18. Centers for Disease Control and Prevention (CDC); Advisory Committee on Immunization Practices: Updated recommendations for prevention of invasive pneumococcal disease among adults using the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPSV23). *Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 2010; 59: 1102–1106.

Информация об авторах

Наумцева Марина Сергеевна – аспирант 3-го года обучения, лаборатория изучения роли инфекций при ревматических заболеваниях ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А.Насоновой»; тел.: (499)615-93-72; e-mail: naumtseva@bk.ru

Белов Борис Сергеевич – д. м. н., зав. лабораторией изучения роли инфекции при ревматических заболеваниях ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А.Насоновой»; тел.: (499) 615-93-72; e-mail: belovbor@yandex.ru
Александрова Елена Николаевна – д. м. н., зав. лабораторией иммунологии и молекулярной биологии ревматических заболеваний ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А.Насоновой»; тел.: (499) 614-44-63; e-mail: irramnlab@rambler.ru

Тарасова Галина Михайловна – к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории изучения роли инфекций при ревматических заболеваниях ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А.Насоновой»; тел.: (499) 615-93-72; e-mail: verizubgm@gmail.com

Новиков Александр Александрович – к. м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории иммунологии и молекулярной биологии ревматических заболеваний ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А.Насоновой»; тел.: (499) 615-93-72; e-mail: irramnlab@rambler.ru

Каратеев Дмитрий Евгеньевич – д. м. н., профессор, зав. отделом ранних артритов ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А.Насоновой»; тел.: (499) 614-42-79; e-mail: dekar@inbox.ru

Лучихина Елена Львовна – к. м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории прогнозирования исходов и течения ревматических заболеваний ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А.Насоновой»; тел.: (499) 614-42-79; e-mail: eleluch@yandex.ru

Черкасова Мария Владимировна – младший научный сотрудник лаборатории иммунологии и молекулярной биологии ревматических заболеваний ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А.Насоновой»; тел.: (499) 615-93-72; e-mail: irramnlab@rambler.ru

Муравьев Юрий Владимирович – д. м. н., профессор, руководитель лаборатории по изучению безопасности антиревматических препаратов ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А.Насоновой»; тел.: (499) 614-34-29; e-mail: murawyu@mail.ru

Authors information

Naumtseva Marina Sergeevna, PhD student, Laboratory of Investigation of Infections in Rheumatic Diseases, V.A.Nasonova Federal Research Institute of Rheumatology; tel.: (499) 615-93-72; e-mail: naumtseva@bk.ru

Belov Boris Sergeevich, MD, Head of Laboratory of Investigation of Infections in Rheumatic Diseases, V.A.Nasonova Federal Research Institute of Rheumatology; tel.: (499) 615-93-72; e-mail: belovbor@yandex.ru

Aleksandrova Elena Nikolaevna, MD, Head of Laboratory of Immunology and Molecular Biology of Rheumatic Diseases, V.A.Nasonova Federal Research Institute of Rheumatology; tel.: (499) 614-44-63; e-mail: irramnlab@rambler.ru

Tarasova Galina Mikhailovna, PhD, Senior Researcher at Laboratory of Investigation of Infections in Rheumatic Diseases, V.A.Nasonova Federal Research Institute of Rheumatology; tel.: (499) 615-93-72; e-mail: verizubgm@gmail.com.

Novikov Aleksandr Aleksandrovich, PhD, Chief Scientist at Laboratory of Immunology and Molecular Biology of Rheumatic Diseases, V.A.Nasonova Federal Research Institute of Rheumatology; tel.: (499) 615-93-72; e-mail: irramnlab@rambler.ru

Karateev Dmitriy Evgen'evich, MD, Professor, Head of Division of Early Arthritis, V.A.Nasonova Federal Research Institute of Rheumatology; tel.: (499) 614-42-79; e-mail: dekar@inbox.ru

Luchikhina Elena L'vovna, PhD, Chief Scientist at Laboratory of Outcome and Course Prediction of Rheumatic Diseases, V.A.Nasonova Federal Research Institute of Rheumatology; tel.: (499) 614-42-79; e-mail: eleluch@yandex.ru

Cherkasova Mariya Vladimirovna, Junior Researcher at Laboratory of Immunology and Molecular Biology of Rheumatic Diseases, V.A.Nasonova Federal Research Institute of Rheumatology; tel.: (499) 615-93-72; e-mail: irramnlab@rambler.ru

Murav'ev Yuriy Vladimirovich, MD, Professor, Head of Laboratory for Antirheumatic Drug Safety, V.A.Nasonova Federal Research Institute of Rheumatology; tel.: (499) 614-34-29; e-mail: murawyu@mail.ru

Поступила 15.07.15

УДК 616.72-002.77-085.371:579.862

Received July 15, 2015

UDC 616.72-002.77-085.371:579.862

Новые перспективы в лечении хронической обструктивной болезни легких: в фокусе – аклидиния бромид

С.Н.Авдеев, Н.В.Трушенко

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

Резюме

Аклидиний – новый антихолинергический препарат, предназначенный для поддерживающей терапии хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Аклидиний имеет ряд фармакокинетических особенностей, определяющих его высокий профиль безопасности и крайне низкий риск развития внелегочных побочных эффектов. В клинических исследованиях III фазы продемонстрировано, что при использовании аклидиния достоверно улучшаются функциональные показатели, уменьшается тяжесть клинических симптомов заболевания и повышается качество жизни у пациентов с ХОБЛ. В данном обзоре представлены имеющиеся на сегодня литературные данные об особенностях фармакокинетики, клинической эффективности и безопасности аклидиния.

Ключевые слова: аклидиний, антихолинергические препараты, хроническая обструктивная болезнь легких, бронходилатация.

DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-6-725-735

New perspectives in therapy of chronic obstructive pulmonary disease: revolving around acclidinium bromide

S.N.Avdееv, N.V.Trushenko

Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia: 32, build. 4, 11th Parkovaya str., Moscow, 105077, Russia

Summary

Acclidinium is a new anticholinergic agent for maintenance therapy of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Pharmacokinetic properties of acclidinium provide higher safety profile and lower risk of extrapulmonary adverse effects. In clinical phase III studies, acclidinium significantly increased lung function, reduced clinical symptoms and improved quality of life in patients with COPD. The aim of this review was to analyze clinical trials evaluating pharmacokinetics, clinical efficacy and safety of inhaled acclidinium bromide.

Key words: acclidinium bromide, anticholinergic agents, chronic obstructive pulmonary disease, bronchodilation.

Основной компонент в лечении больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) – бронхолитическая терапия. Положение о ее ведущей роли в комплексном лечении ХОБЛ закреплено как в национальных, так и в международных согласительных рекомендациях [1, 2].

Основной класс бронхорасширяющих лекарственных средств – антихолинергические препараты (АХП), которые на протяжении нескольких десятилетий используются для лечения ХОБЛ. На протяжении > 10 лет в клинической практике российских специалистов был доступен лишь 1 длительно действующий АХП (ДДАХП) – тиотропия бромид. Однако в последние годы разработаны новые бронхорасширяющие средства, при этом существенно расширились возможности лечения ХОБЛ как при монотерапии, так и с помощью комбинации бронходилататоров разных классов (табл. 1). В 2012 г. в Европе стали доступны 2 новых ДДАХП – гликопиррония бромид и аклидиния бромид. Данные лекарственные препараты уже вошли в международные рекомендации по лечению ХОБЛ последней версии руководства GOLD (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*, 2015) [2].

В настоящей статье обобщены данные об особенностях фармакокинетики, клинической эффективности, устройстве доставки и профиле безопасности аклидиния бромида.

Механизм действия

В бронхах человека идентифицировано 3 из 5 известных на сегодня подтипа мускариновых рецепторов (M₁, M₂ и M₃), играющих разную функциональную роль [3–5]:

- M₁-рецепторы локализованы в перибронхиальных парасимпатических ганглиях и ответственны за холинергическую нейротрансмиссию через них;
- M₂-рецепторы находятся на пресинаптических мембранах парасимпатических постганглионар-

Таблица 1
Перечень современных ингаляционных длительно действующих бронхолитических препаратов [14]
Table 1
Modern inhaled long-acting bronchodilators [14]

Продолжительность действия, ч	Длительно действующие β ₂ -агонисты	АХП
12	Салметерол*	Аклидиний*
	Формотерол*	Даротропий
24	Индакатерол*	Тиотропий*
	Вилантерол	Гликопирроний*
	Олодатерол*	Умеклидиний
	Абедитерол	
	Кармотерол	

Примечание: * – препараты, зарегистрированные в РФ.
Note. *, registered in Russian Federation.

ных волокон. Взаимодействуя с M_2 -рецепторами, ацетилхолин по принципу биологической обратной связи включает механизм торможения, в результате которого дальнейшее выделение медиатора в синаптическую щель временно прекращается;

- M_3 -рецепторы расположены на поверхности гладкомышечных клеток, в секреторных элементах (бронхиальные железы, бокаловидные клетки) и эндотелии сосудов дыхательных путей. С воздействием на этот подвид рецепторов связаны увеличение тонуса и отек слизистой бронхов, гиперсекреция слизи.

АХП, ингибируя нейрогенную холинергическую бронхоконстрикцию, являются специфическими антагонистами мускариновых рецепторов.

В течение последних 10–15 лет выявлено также наличие функционально активных мускариновых рецепторов на многих провоспалительных клетках, включая В- и Т-лимфоциты [5], тучные клетки и эозинофилы, а также на фибробластах и макрофагах. Влияние АХП на эти клетки в настоящее время активно изучается [4].

Важным свойством М-холинорецепторов является сохранение чувствительности к АХП независимо от возраста, что отличает их от β_2 -адренорецепторов, плотность и чувствительность которых в бронхиальном дереве с возрастом снижаются. Это позволяет эффективно использовать холинолитические препараты в течение всей жизни [6].

Парасимпатический тонус повышается с возрастом, а также вследствие раздражения афферентных нервных окончаний дыхательных путей табачным дымом, частицами пыли, ирритантами, холодным воздухом. Воспалительный процесс у пациентов с бронхиальной астмой и ХОБЛ также приводит к усилению парасимпатических влияний на дыхательные пути из-за непосредственного воздействия медиаторов воспаления (гистамин, серотонин) на рецепторы афферентных нервов [7].

Таким образом, антихолинергическая терапия у больных ХОБЛ является патогенетически обоснованной.

Фармакокинетика

Хотя между лекарственными средствами из группы ДДАХП и есть значительные сходства в фармакокинетике (высокая аффинность к рецепторам и т. п.), каждый из них характеризуется уникальным фармакокинетическим профилем за счет различий по времени диссоциации с M_3 -рецепторами, а *in vitro* и *in vivo* – по началу и продолжительности действия, а также стабильности молекул в плазме крови.

Аклидиний обладает сопоставимой с тиотропия бромидом высокой аффинностью ко всем 5 типам мускариновых рецепторов, превосходя аффинность гликопиррония и ипратропия. Все используемые ДДАХП (тиотропия бромид, аклидиний, гликопирроний) обладают сходной кинетической селективностью в отношении M_3 -рецепторов [8].

В сравнительном исследовании *in vitro* начало бронхорасширяющего действия аклидиния было зафиксировано через $4,4 \pm 0,7$ мин, тиотропия бромида – через $7,4 \pm 1,3$ мин ($p < 0,05$), ипратропия – через $3,3 \pm 0,6$ мин [9]. По данным *P.Rogliani et al.*, полученным у больных ХОБЛ, показано, что аклидиний приводит к увеличению объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) на 15 % через $15,6 \pm 7,5$ мин после ингаляции, гликопирроний – через $17,9 \pm 10,4$ мин, а тиотропия бромид – через $42,5 \pm 19,4$ мин [10].

Аклидиний отличается от тиотропия бромида не только более быстрым началом, но и более короткой продолжительностью действия. Его нельзя использовать как средство неотложной помощи и рекомендуется назначать в качестве поддерживающей терапии ХОБЛ каждые 12 ч [11].

Отличительной чертой аклидиния является очень быстрый гидролиз до неактивных дериватов, благодаря которому период полужизни препарата в плазме составляет всего 2,4 мин [5]. В большинстве клинических исследований аклидиний переставал определяться в плазме крови у больных ХОБЛ уже спустя 3 ч после ингаляции [12, 13].

Плохая абсорбция в плазму и быстрый гидролиз лежат в основе низкой системной биодоступности препарата и дают основание предполагать, что частота развития внелегочных побочных действий аклидиния будет ниже, чем у других АХП [14].

Наличие почечной недостаточности не влияло на системную биодоступность аклидиния [15]. В этой связи интерес представляют данные американских исследователей *S.X.Sun et al.*, которыми при ретроспективном анализе медицинской документации больных ХОБЛ ($n = 4\ 837$) выявлено, что у 10,5 % из них было хроническое заболевание почек, а у 2,4 % – хроническая почечная недостаточность. Учитывая, что в отличие от тиотропия бромида, почками выводится < 0,1 % аклидиния после ингаляции, последний является препаратом выбора у этих больных [16].

Фармакокинетический профиль аклидиния не зависит от возраста и идентичен у молодых (40–59 лет) и пожилых (старше 70 лет) пациентов с ХОБЛ, поэтому коррекции дозы у пожилых пациентов с ХОБЛ не требуется [12].

Клиническая эффективность

Медикаментозная терапия у больных ХОБЛ используется для предупреждения и контроля над симптомами заболевания, повышения качества жизни (КЖ), уменьшения частоты и тяжести обострений, снижения летальности [17].

В период проведения III фазы клинических исследований наиболее значимыми были результаты 12-недельных исследований ACCORD COPD I и ACCORD COPD II (*AClidiNium in Chronic Obstructive Respiratory Disease*) и 24-недельного исследования ATAIN (*AClidiNium To Treat Airway obstruction In COPD PatieNts*) [18–20].

Существенной вехой в изучении клинической эффективности аclidиния у больных ХОБЛ был метаанализ, включавший 12 рандомизированных контролируемых исследований ($n = 9\,547$) [11].

Функциональные показатели

Согласно исследованию ACCORD COPD I, значение $ОФВ_1$, измеряемое до ингаляций, увеличивалось на 124 мл (83–164 мл) по сравнению с плацебо, а $ОФВ_1$ на пике бронходилатации – на 192 мл (148–236 мл) соответственно (рис. 1). Причем статистически значимый прирост $ОФВ_1$ фиксировался уже после 1-го применения препарата [18].

Схожие результаты были получены и в исследованиях продолжительностью 24 и 52 нед. [19, 21, 22]. Так, по данным исследования АТТАИН, после курса лечения аclidинием 400 мг 2 раза в день в течение 24 нед. $ОФВ_1$ увеличился на 128 ± 22 мл ($p < 0,0001$) [19]. Выявленная в данном исследовании степень увеличения $ОФВ_1$ (105–140 мл) сопоставима с влиянием тиотропия бромида на данный показатель (120–150 мл) [23].

По результатам метаанализа также подтверждено значимое снижение бронхиальной обструкции (снижение $ОФВ_1$ в среднем на 90 мл; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) – 0,08–0,10) у больных ХОБЛ на фоне терапии аclidинием [11].

Стоит отметить, что при использовании аclidиния существенно уменьшается выраженность бронхиальной обструкции у больных ХОБЛ независимо от ее обратимости, пола и возраста пациентов, количества выкуриваемых сигарет, тяжести заболевания, одновременного применения ингаляционных глюкокортикостероидов, хотя увеличение $ОФВ_1$ и было достоверно выше при обратимой бронхиальной обструкции (149 мл при обратимой и 91 мл – при необратимой бронхиальной обструкции; $p < 0,05$) [24].

Крайне важно отметить уменьшение степени гиперинфляции легких на фоне терапии аclidинием. Так, по данным *H.Watz et al.*, через 3 нед. лечения

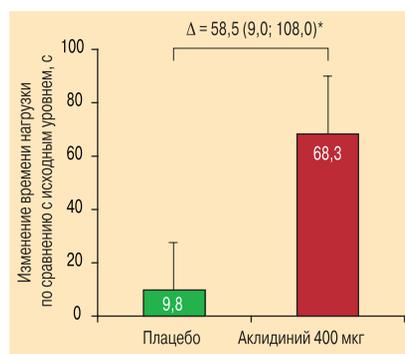


Рис. 2. Изменение времени нагрузки от исходного уровня при терапии аclidинием через 3 нед. [27]
Примечание: * – $p < 0,05$.
Figure 2. Change in exercise duration under treatment with acclidinium bromide in 3 weeks [27]
Note. *, $p < 0.05$.

аclidинием при сравнении с плацебо емкость вдоха увеличивалась на 78 мл (95%-ный ДИ – 10–145; $p < 0,05$), а функциональная остаточная емкость (ФОЕ) понижалась на 197 мл (95%-ный ДИ – 321–72; $p < 0,01$), остаточный объем легких (ООЛ) уменьшился на 238 мл (95%-ный ДИ – 396–79; $p < 0,01$) [25].

Эффективность и даже определенные преимущества аclidиния по сравнению с гликопирронием в отношении уменьшения гиперинфляции и воздушных ловушек в легких (уменьшение ФОЕ, ООЛ) подтверждены также *P.Santus et al.* [26]. Достоверное уменьшение гиперинфляции легких (уменьшение ФОЕ, увеличение емкости вдоха), сопровождающееся повышением толерантности к физическим нагрузкам, также выявлены 2 независимыми исследователями группами *F.Maltais* и *K.M.Beeh* (рис. 2) [27, 28].

Одышка и кашель

На сегодняшний день убедительно доказано, что оценка эффективности терапии ХОБЛ должна быть основана не только на объективных параметрах ($ОФВ_1$, легочные объемы и т. п.), но и на субъективном восприятии пациентами эффективности проводимого лечения [14].

По данным исследования АТТАИН, при применении аclidиния 400 мг 2 раза в день в течение 24 нед.

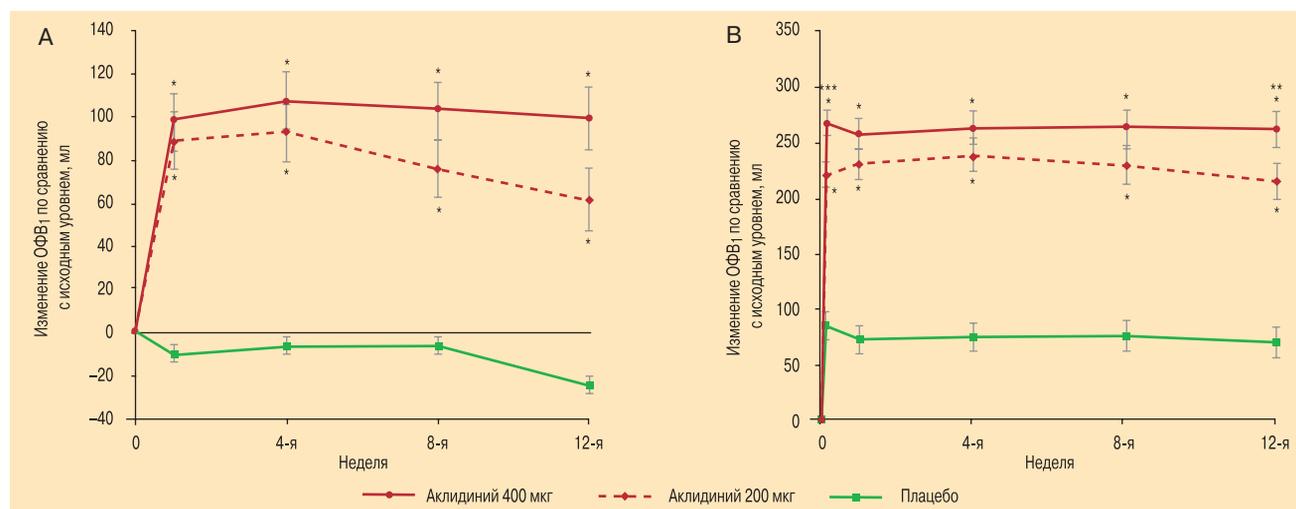


Рис. 1. Изменение от исходного уровня (А) добронходилатационного (*trough*) $ОФВ_1$ и (В) пикового $ОФВ_1$ через 12 нед. в исследовании ACCORD COPD I [18]

Примечание: * – $p < 0,001$ vs плацебо; ** – $p < 0,05$; *** – $p < 0,01$ vs аclidиний 200 мкг.

Figure 1. Change in prebronchodilator (*trough*) FEV_1 (A) and peak FEV_1 (B) from baseline after 12 weeks according to the ACCORD COPD trial [18]
Notes. *, $p < 0.001$ compared to placebo; **, $p < 0.05$; ***, $p < 0.01$ compared to acclidinium bromide 200 μ g.

одышка по шкале TDI (*Transition Dyspnea Index*) к концу исследования уменьшилась на $1,0 \pm 0,3$ балла по сравнению с плацебо. Уменьшение одышки по TDI > 1 балла к концу исследования достоверно чаще наблюдалось у принимавших аклидиний по сравнению с плацебо (56,9 и 45,5 % соответственно; отношение шансов (ОШ) – 1,68; $p < 0,01$). Интересно, что по мере увеличения продолжительности лечения влияние аклидиния на одышку усиливалось [19]. При опросе на протяжении всего исследования были получены схожие данные и в исследовании ACCORD COPD I, в котором показано существенное влияние терапии аклидинием на оценку одышки по шкале TDI (снижение на 0,6–1,4 балла; $p < 0,05$) [18].

В исследовании *K.M. Beeh et al.* изучалось влияние аклидиния на одышку и толерантность к физической нагрузке. Продемонстрировано, что даже при коротком курсе (3 нед.) терапии аклидинием существенно повышается выносливость и снижается одышка при выполнении теста с физической нагрузкой (снижение интенсивности одышки по шкале Борга в той же точке измерения на 0,63; 95%-ный ДИ – 1,11–0,14; $p < 0,05$), а также достоверно увеличиваются объективные показатели уровня физической активности в течение дня по сравнению с плацебо (увеличение количества шагов на 459,0 в день; 95%-ный ДИ – 61,8–979,8) и продолжительность физической активности не менее чем средней интенсивности – на 10,1 мин в сутки (95%-ный ДИ – 2,0–18,2; $p < 0,05$) и т. д. [27].

Важным критерием эффективности терапии ХОБЛ является ее влияние на кашель и отделение мокроты. Согласно результатам основных клинических исследований, при использовании аклидиния достоверно уменьшается кашель, облегчается откашливание мокроты, в т. ч. в ночные часы [29].

В этой связи интерес представляют данные, полученные *in vitro* на культуре клеток эпителия слизистой бронхов, согласно которым при терапии аклидинием уменьшается повышенная под воздействием сигаретного дыма экспрессия муцина MUC5AC, что считается одним из механизмов клинической эффективности препарата в уменьшении гиперсекреции слизи при ХОБЛ [30].

По результатам сравнительного исследования аклидиния и тиотропия бромидом *J.Beier et al.* сделано заключение, что оба препарата являются эффективными бронходилататорами без значимых различий по суммарному влиянию на ОФВ₁ в течение 24 ч. По данным шкалы E-RS (*EXacerbations of Chronic pulmonary disease Tool – Respiratory Symptoms*) и вопросника по оценке суммарных симптомов ХОБЛ, субъективная оценка пациентами собственного самочувствия была несколько выше у получавших аклидиний, чем у принимавших тиотропия бромид. Так, оценка по E-RS кашля и отделения мокроты при применении аклидиния понизилась на 0,4 балла ($p < 0,01$ по сравнению с плацебо), а тиотропия бромидом – на 0,2 балла ($p > 0,05$). Оценка степени тяжести ночных симптомов уменьшилась на фоне приме-

нения аклидиния на 0,14 балла ($p < 0,01$), а на фоне тиотропия бромидом – на 0,07 балла ($p > 0,05$); хрипы в грудной клетке уменьшились на 0,14 балла при лечении аклидинием и на 0,06 балла ($p < 0,05$ по сравнению с плацебо) – при лечении тиотропия бромидом ($p > 0,05$); ограничение физической активности вследствие ХОБЛ уменьшилось на 0,18 баллов ($p < 0,05$) при лечении аклидинием и на 0,08 балла – при терапии тиотропия бромидом ($p > 0,05$) [31].

Ночные симптомы

В многих исследованиях описываются колебания интенсивности симптомов ХОБЛ в течение 1 суток с их пиком в утренние часы [32–34]. Утренние симптомы существенно снижают активность пациентов в течение дня и КЖ, а также ассоциируются с увеличением частоты обострений ХОБЛ [34].

В одном из недавних исследований была продемонстрирована связь между ночными симптомами и частотой обострений, смертностью у больных ХОБЛ, хотя клиницисты проблемы со сном, обусловленные ХОБЛ, часто недооценивают [35].

Учитывая, что аклидиний назначается 2 раза в день, можно предположить, что он будет эффективнее других ДДАХП поздней ночью и ранним утром. Это подтвердилось в исследовании *R.Fuhr et al.*, в котором аклидиний оказывал достоверно больший ($p < 0,05$), чем тиотропия бромид, бронходилатирующий эффект в ночные часы [36].

Существенное внимание оценке ночных и утренних симптомов ХОБЛ уделено в исследовании *K.Marsh et al.* [37]. Исходно ночные симптомы отмечались у 561 (70,6 %) пациента, а на заключительном визите – у 405 (50,9 %). Отчетливая положительная динамика наблюдалась и в отношении симптомов ХОБЛ, возникающих ранним утром: исходно жалобы предъявляли 729 (91,7 %) пациентов, а на конечном визите – 598 (75,2 %). На фоне лечения аклидинием значительно уменьшилась тяжесть симптомов (одышка, кашель, свистящее дыхание, затрудненное отхождение мокроты) ХОБЛ, возникающих ночью и ранним утром, повысилась утренняя активность ($p < 0,0001$ для всех показателей). Количество ночных пробуждений вследствие ХОБЛ уменьшилось в 2 раза: снизилось с $1,2 \pm 1,4$ до $0,7 \pm 1,2$ раза за ночь ($p < 0,0001$) [37].

Однако эффективность аклидиния в отношении утренних симптомов ХОБЛ не сравнивалась с эффективностью в отношении симптомов заболевания в течение дня. Так что однозначно утверждать, что при использовании аклидиния в большей степени, чем других ДДАХП, уменьшаются симптомы ХОБЛ, возникающие ночью и ранним утром, преждевременно [38].

Потребность в препаратах неотложной помощи

Важным критерием эффективности аклидиния также является увеличение на 11 % числа дней, при которых у больных ХОБЛ не возникало потребности в применении препаратов неотложной помощи [19]. *K.M.Beeh et al.* приводятся данные об уменьшении

этого показателя на 14,6 % по сравнению с плацебо ($p < 0,0001$) [27].

Среднее число ингаляций препаратов неотложной помощи в день также сократилось на 0,95 в день от исходной частоты ($p < 0,0001$) [19]. Эти результаты подтвердились и при наблюдении больных, получающих аклидиний в течение 12 мес. [21, 39, 40]. Так, по данным *A.F. Gelb et al.*, использование средств неотложной помощи сократилось почти в 2 раза от исходного на фоне лечения аклидинием [21].

Качество жизни

В крупном метаанализе, посвященном влиянию различных классов ингаляционных средств на КЖ у больных ХОБЛ, было выявлено, что аклидиний по сравнению с другими АХП обладает преимуществом в отношении влияния на показатели вопросника SGRQ (*St. George's Hospital Respiratory Questionnaire*) [41].

В исследовании АТТАИН отмечалось существенное улучшение КЖ (изменение балльной оценки по SGRQ на $4,6 \pm 1,1$; $p < 0,0001$) на фоне терапии аклидинием в течение 24 нед. При лечении аклидинием 57,3 % больных ХОБЛ отмечали существенное улучшение КЖ (изменение оценки по SGRQ на ≥ 4 балла), в то время как в группе плацебо оно отмечалось только у 41,0 %. При статистической обработке полученных данных продемонстрировано, что вероятность существенного повышения КЖ (на ≥ 4 балла по SGRQ) у больных ХОБЛ при лечении аклидинием увеличивается почти в 2 раза (ОШ – 1,87; $p < 0,001$) [19]. Столь выраженные изменения КЖ по SGRQ на фоне терапии отмечаются в клинических исследованиях относительно редко.

Существенное влияние на КЖ больных ХОБЛ подтвердилось и в исследовании ACCORD COPD I, в котором применение аклидиния в дозе 400 мг 2 раза в день к концу исследования привело к изменению КЖ на 2,5 балла по SGRQ по сравнению с плацебо ($p = 0,019$) [18].

Также было доказано влияние аклидиния на КЖ пациентов с ХОБЛ при более продолжительном наблюдении. Так, при наблюдении пациентов в тече-

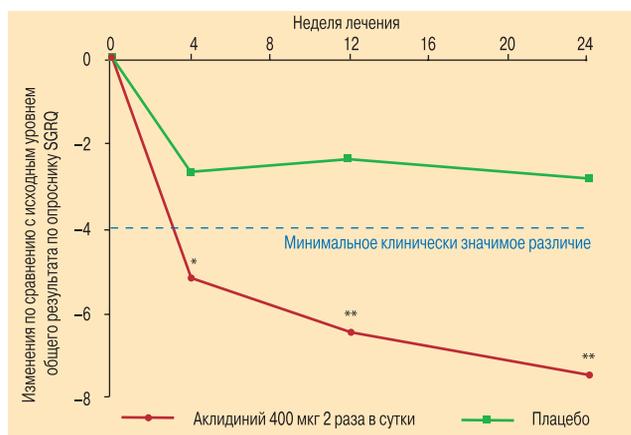


Рис. 3. Влияние аклидиния на КЖ пациентов (суммарный балл по SGRQ) [19]

Примечание: * – $p < 0,01$; ** – $p < 0,001$ в сравнении с плацебо.

Figure 3. Effects of acclidinium bromide on quality of life (SGRQ total score) [19]

Notes. *, $p < 0,01$; **, $p < 0,001$ compared to placebo.

ние 12 мес. суммарный балл по SGRQ изменился на 7,9 единицы в исследовании [21], а в [22] – в среднем на $5,2 \pm 0,8$ балла (рис. 3).

По данным метаанализа, при лечении аклидинием КЖ у пациентов с ХОБЛ изменялось по SGRQ в среднем на 2,34 единицы (95%-ный ДИ – 3,18–1,51). Большинство пациентов, получающих аклидиний, отмечено клинически значимое повышение оценки КЖ по SGRQ не менее чем на 4 балла (относительный риск (ОР) – 1,49; 95%-ный ДИ – 1,31–1,7), начиная с 12-й недели лечения [11].

По данным *R. Mroz et al.*, влияние аклидиния на КЖ не зависело от принадлежности пациентов с ХОБЛ к той или иной группе по классификации GOLD (A, B, C, D) [42].

В мультицентровом проспективном исследовании *K. Marth et al.* ($n = 795$) оценивалось влияние терапии аклидинием на КЖ и выраженность симптомов у больных ХОБЛ на основании опроса пациентов. Это первая работа, в которой проанализированы данные, полученные из рутинной клинической практики, а не из контролируемых клинических исследований. В данном исследовании пациентам с ХОБЛ аклидиний был назначен впервые в дозе 400 мг 2 раза в день в течение 12 нед. Обусловленное здоровьем КЖ пациентов оценивалось с помощью теста оценки ХОБЛ – CAT (*COPD Assessment Test*). Среднее число баллов по шкале CAT на фоне терапии аклидинием статистически значимо снизилось с $18,5 \pm 7,5$ до $13,8 \pm 7,3$ ($p < 0,0001$). Клинически значимое снижение баллов (≥ 2) по CAT наблюдалось у 75,2 % больных ХОБЛ, получавших аклидиний [37].

Частота обострений

Обострения заболевания способствуют прогрессированию нарушений функции легких у больных ХОБЛ, поэтому их профилактика является важнейшей целью ее лечения [43].

По данным АТТАИН, частота развития обострений ХОБЛ у принимавших аклидиний 200 мг 2 раза в день составила 0,43 в год, аклидиний 400 мг – 0,4 в год, а плацебо – 0,6 в год соответственно. По сравнению с плацебо, ОР развития обострений при лечении аклидинием 200 мг 2 раза в день составил 0,72 (95%-ный ДИ – 0,52–0,99; $p < 0,05$), а при лечении аклидинием 400 мг – 0,67 (95%-ный ДИ – 0,48–0,94; $p < 0,05$) [19]. В среднем при оценке частоты обострений как с помощью медицинской документации, так и с помощью вопросника E-RS их количество в год сократилось примерно на 28 % [44].

С целью оценки влияния аклидиния на частоту обострений в разных группах ХОБЛ по GOLD (A, B, C, D) *J.A. Wedzicha et al.* проанализированы данные 5 рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований ($n = 2\ 521$). По данным медицинской документации, обострение определялось как усиление симптомов ХОБЛ в течение ≥ 2 дней подряд, при этом потребовалось изменение терапии. По результатам проведенной работы выявлено, что при использовании аклидиния в дозе

400 мг 2 раза в день сокращается число обострений у всех пациентов с ХОБЛ, особенно среди лиц с выраженными клиническими симптомами (группа В + D: ОР – 0,78; $p < 0,05$; группа А + С: ОР – 1,017; $p = 0,97$). Период до возникновения 1-го обострения на фоне лечения аклидинием также был достоверно увеличен по сравнению с плацебо, особенно в группе ХОБЛ с выраженными симптомами (группа В + D: ОР – 0,79; $p < 0,05$; группа А + С: ОР – 0,99; $p = 0,97$) [45].

Согласно результатам метаанализа установлено, что при использовании аклидиния снижается (но незначимо) частота обострений средней степени тяжести, требующих назначения антибактериальных препаратов и / или системных стероидов. Однако в рамках того же исследования выявлено, что по сравнению с плацебо при применении аклидиния существенно снижается частота обострений ХОБЛ, требующих госпитализации (ОР – 0,64; 95%-ный ДИ – 0,46–0,88) [11].

В метаанализе [46] изучалось влияние на частоту обострений ХОБЛ всех ДДАХП (тиотропия бромид, аклидиния бромид, гликопирроний). В метаанализ вошло 27 исследований ($n = 48\ 140$) продолжительностью ≥ 12 нед. Для всех препаратов было доказано статистически значимое снижение частоты обострений ХОБЛ. При этом в случае использования аклидиния достоверно больше, чем при приеме гликопиррония и тиотропия бромида снижалась частота развития тяжелых обострений ХОБЛ при продолжительности лечения ≥ 6 мес.

Суммируя приведенные данные, можно заключить, что аклидиний – новый АХП для лечения ХОБЛ, который доказал свою эффективность в отношении как объективных функциональных показателей, так и субъективной оценки пациентами симптомов заболевания и КЖ.

Дополнительно также стоит указать, что по данным исследователей из США, применение аклидиния в качестве поддерживающей терапии ХОБЛ экономически целесообразно. Соотношения стоимость / эффективность были сопоставимы с таковыми у тиотропия бромида [47].

Влияние на ремоделирование дыхательных путей

В ряде исследований продемонстрировано влияние аклидиния на ремоделирование дыхательных путей у больных ХОБЛ. Так, *C.Lambers et al.* выявлено, что при использовании аклидиния *in vitro* уменьшается выраженность эпителиально-мезенхимальной трансформации клеток дыхательного эпителия, а также стимулированное трансформирующим фактором роста- β_1 отложение коллагеновых волокон во внеклеточном матриксе у больных ХОБЛ [48, 49]. По данным *J.Milara et al.*, при использовании аклидиния *in vitro* понижается активация, пролиферация и миграция фибробластов, а также трансформация фибробластов в миофибробласты, что также может уменьшать ремоделирование [50, 51].

На модели животных с ХОБЛ было показано, что при воздействии аклидиния предупреждается увеличение гладких мышц дыхательных путей ($p = 0,001$), снижается гипервоздушность легочной ткани ($p = 0,054$), а также инфильтрация нейтрофилами альвеолярных перегородок ($p = 0,04$) [52].

Устройство доставки Genuair®

Аклидиния бромид выпускается в форме мультидозного порошкового ингалятора под названием *Genuair®* в Евросоюзе и *Pressair®* – в США [53].

Применение ингалятора *Genuair®* обеспечивает высокий уровень депозиции аклидиния в легочной ткани, в т. ч. в ее периферических отделах [54].

При тестировании в лаборатории ингалятора *Genuair®* продемонстрировано, что доза высвобождаемого лекарственного вещества и аэродинамический размер частиц препарата не зависят от объема вдоха (использовано 2 и 4 л) и срока хранения [55].

Приверженность пациентов терапии – одно из ключевых условий успешной терапии ХОБЛ, которая зависит от многих факторов, в т. ч. от удовлетворенности пациентов средством ингаляционной доставки.

В исследовании *K.Marth et al.* по окончании 12 нед. применения аклидиния врачами и пациентами оценивались особенности использования ингаляционного устройства доставки – умение обращаться с ингалятором, удобство и простота его использования. При этом 86–90 % пациентов и 90–91 % врачей оценили эти характеристики у ингалятора *Genuair®* как «очень хорошие» или «хорошие» [37].

В 2 рандомизированных двойных слепых с использованием 2 плацебо перекрестных исследованиях ($n = 109$) большинством пациентов отмечено, что применение ингалятора *Genuair®* проще, чем использование устройств *Аэролайзер®* или *ХандиХалер®* (65 и 24 % – для *Genuair®* и *Аэролайзер®*; 80 и 53 % – для *Genuair®* и *ХандиХалер®* соответственно). Большинство опрошенных предпочли дальнейшее использование устройств *Genuair®* устройствам *Аэролайзер®* и *ХандиХалер®* (63 и 6 % – для *Genuair®* и *Аэролайзер®*; 30 и 7 % – для *Genuair®* и *ХандиХалер®* соответственно) [56].

В исследовании *van der Palen et al.* ≥ 2 раза меньшее число пациентов сделали критическую ошибку при использовании ингалятора *Genuair®*, чем при использовании *ХандиХалер®* (10,5 и 26,7 % соответственно) [57].

В исследовании *Beier et al.* пациентам также больше нравилось использовать ингалятор *Genuair®*, чем *ХандиХалер®* (80 и 11 % соответственно; $p < 0,001$) [31].

Нежелательные эффекты

Благодаря быстрому метаболизму аклидиний практически мгновенно разрушается в плазме, вследствие чего риск системных нежелательных эффектов при его использовании крайне мал даже при назначении высоких доз препарата [5].

В исследовании *E. Gabarda et al.* выявлено, что аклидиний значительно меньше влияет на саливацию, чем тиотропия бромид и гликопирроний [8]. Эти данные подтвердились и в клинических исследованиях. Продемонстрировано, что столь типичные при терапии АХП осложнения, как сухость во рту и кардиоваскулярные эффекты возникают при лечении аклидинием крайне редко, не чаще чем в группе плацебо [18, 19].

Основные нежелательные явления, зафиксированные в исследованиях ACCORD COPD I и ATTAİN, суммированы в табл. 2. Наиболее частым нежелательным явлением были обострения ХОБЛ, частота возникновения которых была ниже в группе принимавших аклидиний. Кашель возникал редко, частота его возникновения не отличалась от плацебо. Применение аклидиния не ассоциировалось с возникновением инфекционных осложнений. Системные побочные эффекты встречались крайне редко [53].

Хорошая переносимость и безопасность аклидиния подтвердилась и в более продолжительных исследованиях [21, 22]. В частности, осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы встречались в объединенных данных в < 2 % случаев и не зависели от дозы препарата (1,6 % осложнений при приме-

нении аклидиния 200 мг 2 раза в сутки и 1,4 % – при применении 400 мг 2 раза в сутки) [58].

В доклинических исследованиях доказано, что аклидиний не влияет на продолжительность интервала QT в дозе до 800 мг 2 раза в сутки [59].

Кардиоваскулярная безопасность аклидиния у пациентов с ХОБЛ подтверждена *K.R. Chapman et al.* при проведении анализа данных 6 плацебо-контролируемых исследований ($n = 2\ 781$) продолжительностью от 1 мес. до 1 года. Между группой больных ХОБЛ, получавших аклидиний, и группой сравнения не отмечено достоверных различий в отношении каких-либо сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий, в т. ч. наиболее тяжелых (смерть от сердечно-сосудистых заболеваний, нефатальный острый инфаркт миокарда и инсульт). Более того, частота кардиогенных и цереброваскулярных осложнений при приеме аклидиния не отличалась от группы плацебо и среди пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (ОР – 1,06; 95%-ный ДИ – 0,77–1,46) [60].

По результатам метаанализа также не выявлено достоверных различий между частотой развития нежелательных явлений среди получающих аклидиний и плацебо [11].

Таблица 2
Нежелательные явления, зафиксированные при применении аклидиния и плацебо в исследованиях ACCORD COPD I и ATTAİN [53]; n (%)

Table 2
Adverse events during treatment with aclidinium and placebo in the ACCORD COPD and ATTAİN trials [53]

Нежелательные явления	ACCORD		ATTAİN	
	плацебо (n = 186)	аклидиний 400 мг (n = 190)	плацебо (n = 273)	аклидиний 400 мг (n = 269)
Все нежелательные эффекты	97 (52,2)	85 (44,7)	156 (57,1)	144 (53,5)
Тяжелые побочные действия	4 (2,2)	6 (3,2)	15 (5,5)	15 (5,6)
Антихолинергические эффекты	< 2	< 2	2 (0,7)	2 (0,7)
Локальные:				
обострения ХОБЛ	23 (12,4)	14 (7,4)	50 (20,5)	38 (14,1)
одышка	6 (3,2)	5 (2,6)	–	–
кашель	5 (2,7)	4 (2,1)	5 (1,8)	7 (2,6)
сухость во рту	< 2	< 2	0,4	0,4
боль в орофарингеальной области	3 (1,6)	4 (2,1)	–	–
назофарингит	2 (1,1)	3 (1,6)	23 (8,4)	30 (11,2)
инфекция верхних дыхательных путей	7 (3,8)	2 (1,1)	–	–
бронхит	4 (2,2)	0	6 (2,2)	7 (2,6)
грипп	–	–	6 (2,2)	3 (1,1)
ринит	–	–	7 (2,6)	9 (3,3)
зубная боль	–	–	1 (0,4)	6 (2,2)
Системные:				
артралгия	1 (0,5)	5 (2,6)	6 (2,2)	3 (1,1)
диарея	3 (1,6)	4 (2,1)	3 (1,1)	8 (3,0)
слабость	4 (2,2)	4 (2,1)	–	–
головная боль	4 (2,2)	3 (1,6)	22 (8,1)	33 (12,3)
инсомния	6 (3,2)	3 (1,6)	–	–
инфекция мочевыводящих путей	4 (2,2)	3 (1,6)	2 (0,7)	2 (0,7)
боль в спине	1 (0,5)	3 (1,6)	10 (3,7)	5 (1,9)
тошнота	4 (2,2)	2 (1,1)	–	–
головокружение	1 (0,5)	2 (1,1)	–	–
гипертония	–	–	9 (3,3)	7 (2,6)
диспепсия	–	–	6 (2,2)	1 (0,4)

Заключение

Какова же терапевтическая ниша аклидиния в лечении больных ХОБЛ?

Аклидиний проявил себя как эффективный и безопасный препарат для лечения пациентов со средней степенью тяжести и тяжелой ХОБЛ. Низкая системная биодоступность и высокий профиль безопасности делает аклидиний препаратом выбора у больных ХОБЛ с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией, заболеваниями предстательной железы, почечной недостаточностью и глаукомой, ограничивающих применение других ДДАХП. По данным некоторых исследований, применение аклидиния обеспечивает лучшую бронходилатацию в течение ночи и в утренние часы. Таким образом, назначение аклидиния более предпочтительно у больных ХОБЛ с выраженными симптомами заболевания ночью и ранним утром.

Определенными преимуществами обладает и устройство доставки аклидиния — удобный и простой в использовании ингалятор *Genuair*[®], которому отдают предпочтение многие больные ХОБЛ.

Таким образом, основными отличительными особенностями аклидиния являются высокий профиль безопасности, двукратный режим дозирования и устройство доставки, что и определяет его место в лечении больных ХОБЛ. Появление данного препарата является существенным достижением не только для больных ХОБЛ, но и для врачей, при этом расширяются возможности для индивидуального подбора ингаляционной терапии.

Литература

1. 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: 15–54.
2. GOLD. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Updated 2015. Available from <http://www.goldcopd.org/>
3. Айсанов З.Р., Новиков Ю.К. Антихолинергические препараты в лечении хронической обструктивной болезни легких. *Трудный пациент*. 2012; 10 (5): 9–13.
4. Архипов В.В. Клиническая фармакология антихолинергических препаратов *Практическая пульмонология*. 2014; 2: 32–39.
5. Ненашева Н.М. Новые возможности достижения контроля астмы с помощью тиотропия бромида. *Эффективная фармакотерапия*. 2014; 29: 4–13.
6. Трофименко И.Н., Черняк Б.А. Влияние бронходилататоров на бронхиальную гиперреактивность при хронической обструктивной болезни легких. *Сибирский медицинский журнал*. 2014; 7: 67–70.
7. Трофимов В.И. Холинолитики в лечении больных хронической обструктивной болезни легких. *Доктор.ру*. 2010; 6 (57): 50–53.
8. Gavalda A., Ramos I., Carcasona C. et al. The in vitro and in vivo profile of aclidinium bromide in comparison with glycopyrronium bromide. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2014; 28 (2): 114–121.
9. Milara J., Gabarda E., Gavalda A. et al. An assessment of the functional profile of aclidinium in human bronchi and left atria. *Eur. Respir. J.* 2011; 38: 859.
10. Rogliani P., Calzetta L., Ora J. et al. Pharmacological assessment of the onset of action of aclidinium and glycopyrronium versus tiotropium in COPD patients and human isolated bronchi. *Eur. J. Pharmacol.* 2015; 761: 383–390.
11. Ni H., Soe Z., Moe S. Aclidinium bromide for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014, Sep. 19; CD010509.
12. De la Motte S., Beier J., Schmid K. et al. Pharmacokinetics and safety of aclidinium bromide in younger and elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 2012; 50 (6): 403–412.
13. Jansat J.M., Lamarca R., de Miquel G. et al. Safety and pharmacokinetics of single dose of aclidinium bromide, a novel long-acting, inhaled antimuscarinic, in healthy subjects. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 2009; 47 (7): 460–468.
14. Lopez-Campos J.L., Calero C., Lopez-Ramirez C. et al. Patient-reported outcomes and considerations in the management of COPD: focus on aclidinium. *Patient Preference and Adherence*. 2015; 9: 95–104.
15. Schmid K., Pascaual S., Garcia Gil. E. et al. Pharmacokinetics and safety of aclidinium bromide, a muscarinic antagonist, in adults with normal or impaired renal function: a phase I, open-labeled, single-dose clinical trial. *Clin. Ther.* 2010; 32 (10): 1798–1812.
16. Sun S.X., Mocarski M., Dixit S. et al. Prevalence of renal impairment in COPD patients treated with aclidinium bromide or tiotropium bromide. 10.1164./arjccm-conference.2015.191.1._Meeting Abstracts. A5740.
17. Авдеев С.Н. Базисный препарат для терапии хронической обструктивной болезни легких. *Consilium Medicum*. 2011; 13 (3): 15–20.
18. Kerwin E.M., D'Urzo A.D., Gelb A.F. et al. ACCORD I study investigators. Efficacy and safety of 12-week treatment with twice-daily aclidinium bromide in COPD patients (ACCORD COPD I). *COPD*. 2012; 9 (2): 90–101.
19. Jones P.W., Singh D. Bateman E.D. et al. Efficacy and safety of treatment with twice-daily aclidinium bromide in COPD patients: the ATTAIN study. *Eur. Respir. J.* 2012; 40: 830–836.
20. Rennard S.I., Scanlon P.D., Ferguson G.T. et al. ACCORD COPD II: a randomized clinical trial to evaluate the 12-week efficacy and safety of twice-daily aclidinium bromide in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Clin. Drug Invest.* 2013; 33 (12): 893–904.
21. Gelb A., Tashkin D.P., Make B.J. et al. Long-term safety and efficacy of twice-daily aclidinium bromide in patients with COPD. *Respir. Med.* 2013; 197 (12): 1957–1965.
22. D'Urzo A., Kerwin E., Rennard S. et al. One-year extension study of ACCORD COPD I: safety and efficacy of two doses of twice-daily aclidinium bromide in patients with COPD. *COPD*. 2013; 10 (4): 500–510.
23. Verkindre C., Fukuchi Y., Flemale A. et al. Sustained 24-h efficacy of NVA237, a once-daily long-acting muscarinic antagonists, in COPD patients. *Respir. Med.* 2010; 104 (10): 1482–1489.
24. Kerwin E.M., Jones P.W., D'Urzo A.D. et al. Efficacy of twice-daily aclidinium bromide 400 mg in subgroups of patients with COPD. *Am. J. Crit. Care Med.* 2013; 187.1. A4265.
25. Watz H., Beeh K.M., Magnussen H. et al. Effect of aclidinium bromide on static lung function and hyperinflation in patients with moderate to severe COPD. *Eur. Respir. J.* 2013; 42: 4633.

26. Santus P., Radovanovic D., Marco F.D. et al. Acute effect of aclidinium bromide on hyperinflation and lung volume distribution in patients with severe COPD. 10.1164./arjccm-conference.2015.191.1._Meeting Abstracts. A5736.
27. Beeh K.M., Watz H., Puente-Mastu L. et al. Aclidinium improves exercise endurance, dyspnea, lung hyperinflation and physical activity in patients with COPD: a randomized, placebo-controlled, crossover trial. *BMC Pulm. Med.* 2014; 14: 209–221.
28. Maltais F., Celli B., C'asaburi R. et al. Aclidinium bromide improves exercise endurance and lung hyperinflation in patients with moderate to severe COPD. *Respir. Med.* 2011; 105: 580–587.
29. McGarvey L., Morice A., Smith J. et al. The effect of twice-daily aclidinium bromide on cough and sputum in patients with COPD: results from phase III studies *Eur. Respir. J.* 2014; 44: 920.
30. Cortijo J., Mata M., Milara J. et al. Aclidinium inhibits cholinergic and tobacco smoke-induced MUC5AC in human airways. *Eur. Respir. J.* 2011; 37: 244–254.
31. Beier J., Kirsten A.-M., Mroz R. et al. Efficacy and safety of Aclidinium bromide compared with placebo and Tiotropium in patients with moderate – to – severe chronic obstructive pulmonary disease: results from a 6-week randomized controlled phase IIIb study. *COPD.* 2013; 10 (4): 511–522.
32. Partidge M.R., Karlsson N., Small I.R. Patient insight into the impact of chronic obstructive pulmonary disease in the morning: an internet survey. *Curr. Med. Res. Opin.* 2009; 25: 2043–2048.
33. Higgins V., Broomfield S., Pollard R. et al. Impact of morning symptoms on the working lives of COPD patients. Birmingham, UK: International Conference of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2012. Abstract.
34. Small M., Broomfield S., Pollard R. et al. Impact of morning symptoms experienced by COPD patients on exacerbation risk, rescue inhaler usage and normal daily activities. *Eur. Respir. J.* 2012; 40 (56): 3476.
35. Omachi T.A., Blanc P.D., Claman D.M. et al. Disturbed sleep among COPD patients is longitudinally associated with mortality and adverse COPD outcomes. *Sleep Med.* 2012; 13 (5): 476–483.
36. Fuhr R., Magnussen H., Sarem K. et al. Efficacy and safety of aclidinium bromide 400 mg twice daily compared with placebo and tiotropium in patients with moderate-to-severe COPD. *Chest.* 2012; 141: 745–752.
37. Marth K., Schuller E., Pohl W. Improvements in patient-reported outcomes: a prospective, non-interventional study with aclidinium bromide for treatment of COPD. *Respir. Med.* 2015; 109: 616–624.
38. Roche N., Chavannes N.H., Miravittles M. COPD symptoms in the morning: impact, evaluation and management. *Respir. Res.* 2013; 14: 112–119.
39. Joos G.F., Schelfhout V.J., Pauwels R.A. et al. Bronchodilatory effects of aclidinium bromide, a long-acting muscarinic antagonist, in COPD patients. *Respir. Med.* 2010; 104 (6): 865–872.
40. Jones P.W., Rennard S.I., Agusti A. et al. Efficacy and safety of once-daily aclidinium in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir. Res.* 2011; 12: 55.
41. Kew K.M., Dias S., Cates C.J. Long-acting inhaled therapy (beta-agonists, anticholinergics and steroids) for COPD: a net-work meta-analysis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014. DOI: 10.1002/14651858.CD010844.pub2.
42. Mroz R.M., Pilar Ausin M., Lamarca R. et al. Effect of aclidinium bromide on dyspnoea and health status in patients with stable COPD: Phase III data by GOLD 2013 classification. *Eur. Respir. J.* 2014; 44: 891.
43. Моисеев С.В. Бронходилататоры при ХОБЛ: длительно действующие антихолинергические препараты или агонисты β_2 -адренорецепторов? *Клиническая фармакология и терапия.* 2011; 20 (5): 8–10.
44. Jones P. Aclidinium bromide twice daily for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a review. *Adv. Ther.* 2013; 30 (4): 354–368.
45. Wedzicha J.A., Donaldson G., Chuecos F. et al. Effect of aclidinium bromide on exacerbations in patients with moderate – to severe COPD: pooled analysis of phase III studies. *Eur. Respir. J.* 2014; 44: 1888.
46. Oba Y., Lone A.L. Comparative efficacy of long-acting muscarinic antagonists in preventing COPD exacerbations: a network meta-analysis and meta-regression. *Ther. Adv. Respir. Dis.* 2015; 9 (1): 3–15.
47. Karabis A., Mocarski M., Eljgelhoven I. et al. Economic evaluation of aclidinium bromide in the management of moderate to severe COPD: an analysis over 5 years. *Clin. Econom. Outcom. Res.* 2014; 6: 175–185.
48. Lambers C., Hostettler K., Miglino N. et al. Aclidinium bromide reduces epithelial-mesenchymal transition of human COPD epithelial cells. *Eur. Respir. J.* 2013; 42: 253.
49. Lambers C., Qi Y., Papakonstantinou E. et al. Aclidinium bromide reduces extracellular matrix deposition by COPD-derived mesenchymal cells. *Eur. Respir. J.* 2013; 42: 3036.
50. Milara J., Serrano A., Peiro T. et al. Aclidinium inhibits cigarette smoke-induced lung fibroblast-to-myofibroblast transition. *Eur. Respir. J.* 2013; 41: 1264–1274.
51. Milara J., Peiro T., Peiro T. et al. Effects of aclidinium on cigarette smoke-induced fibroblast activation in vitro. *Eur. Respir. J.* 2011; 38 (55): 851.
52. Dominguez-Fandos D., Ferrer E., Puig-Pey R. et al. Effects of aclidinium bromide in a cigarette smoke-exposed Guinea pig model of chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2014; 50 (2): 337–346.
53. Jones P.W. Clinical potential of aclidinium bromide in chronic obstructive pulmonary disease. *Intern. J. COPD.* 2015; 10: 677–687.
54. Newman S.P., Sutton D.J., Segarra R. et al. Lung deposition of aclidinium bromide from Genuair, a multidose dry powder inhaler. *Respiration.* 2009; 78 (3): 322–328.
55. Block K., Fynys B. Impact of different inhalation volumes on the aerodynamics of aclidinium bromide delivered through the Genuair® inhaler. *Am. J. Crit. Care Med.* 2010; 181: A4467.
56. Leidy N.K., Wilcox T.K., Jones P.W. et al. EXACT-PRO Study Group. Standardizing measurement of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: reliability and validity of a patient-reported diary. *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* 2011; 183 (3): 323–329.
57. van der Palen J., Ginko T., Kroker A. et al. Preference, satisfaction and errors with two dry powder inhalers in patients with COPD. *Exp. Opin. Drug Deliv.* 2013; 10 (8): 1023–1031.
58. Donohue J., Rennard S., Celli B. et al. Safety and tolerability of aclidinium bromide in patients with COPD: pooled results from long-term phase III studies. *Chest.* 2012; 142 (4): 688A.
59. Lasseter K.C., Aubets J., Chuecos F. et al. Aclidinium bromide, a long-acting antimuscarinic, does not affect QT interval in healthy subjects. *J. Clin. Pharmacol.* 2010; 51 (6): 923–932.
60. Chapman K.R., Beck E., Alcaide D. et al. Overall and cardiovascular safety of aclidinium bromide in patients with

COPD: results of a pooled analysis. *Eur. Respir. J.* 2014; 44: 893.

Поступила 21.12.15
УДК 616.24-036.12-085.23

References

1. 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: 15–54 (in Russian).
2. GOLD. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Updated 2015. Available from <http://www.goldcopd.org/>
3. Aysanov Z.R., Novikov Yu.K. Anticholinergic drugs for treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Trudnyy patsient.* 2012; 10 (5): 9–13 (in Russian).
4. Arkhipov V.V. Clinical pharmacology of anticholinergic drugs. *Prakticheskaya pul'monologiya.* 2014; 2: 32–39. (in Russian).
5. Nenashva N.M. New abilities to achieve asthma control using tiotropium bromide. *Effektivnaya farmakoterapiya.* 2014; 29: 4–13 (in Russian).
6. Trofimenko I.N., Chernyak B.A. Effects of bronchodilators on bronchial hyperreactivity in chronic obstructive pulmonary disease. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal.* 2014; 7: 67–70 (in Russian).
7. Trofimov V.I. Cholinolytic agents in treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Doktor.ru.* 2010; 6 (57): 50–53 (in Russian).
8. Gavalda A., Ramos I., Carcasona C. et al. The in vitro and in vivo profile of aclidinium bromide in comparison with glycopyrronium bromide. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2014; 28 (2): 114–121.
9. Milara J., Gabarda E., Gavalda A. et al. An assessment of the functional profile of aclidinium in human bronchi and left atria. *Eur. Respir. J.* 2011; 38: 859.
10. Rogliani P., Calzetta L., Ora J. et al. Pharmacological assessment of the onset of action of aclidinium and glycopyrronium versus tiotropium in COPD patients and human isolated bronchi. *Eur. J. Pharmacol.* 2015; 761: 383–390.
11. Ni H., Soe Z., Moe S. Aclidinium bromide for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014, Sep. 19; CD010509.
12. De la Motte S., Beier J., Schmid K. et al. Pharmacokinetics and safety of aclidinium bromide in younger and elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 2012; 50 (6): 403–412.
13. Jansat J.M., Lamarca R., de Miquel G. et al. Safety and pharmacokinetics of single dose of aclidinium bromide, a novel long-acting, inhaled antimuscarinic, in healthy subjects. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 2009; 47 (7): 460–468.
14. Lopez-Campos J.L., Calero C., Lopez-Ramirez C. et al. Patient-reported outcomes and considerations in the management of COPD: focus on aclidinium. *Patient Preference and Adherence.* 2015; 9: 95–104.
15. Schmid K., Pascual S., Garcia Gil. E. et al. Pharmacokinetics and safety of aclidinium bromide, a muscarinic antagonist, in adults with normal or impaired renal function: a phase I, open-labeled, single-dose clinical trial. *Clin. Ther.* 2010; 32 (10): 1798–1812.
16. Sun S.X., Mocarski M., Dixit S. et al. Prevalence of renal impairment in COPD patients treated with aclidinium bromide or tiotropium bromide. 10.1164./arjccm-conference.2015.191.1._Meeting Abstracts. A5740.
17. Avdeev S.N. Maintenance therapy for chronic obstructive pulmonary disease. *Consilium Medicum.* 2011; 13 (3): 15–20 (in Russian).
18. Kerwin E.M., D'Urzo A.D., Gelb A.F. et al. ACCORD I study investigators. Efficacy and safety of 12-week treatment with twice-daily aclidinium bromide in COPD patients (ACCORD COPD I). *COPD.* 2012; 9 (2): 90–101.
19. Jones P.W., Singh D., Bateman E.D. et al. Efficacy and safety of treatment with twice-daily aclidinium bromide in COPD patients: the ATTAIN study. *Eur. Respir. J.* 2012; 40: 830–836.
20. Rennard S.I., Scanlon P.D., Ferguson G.T. et al. ACCORD COPD II: a randomized clinical trial to evaluate the 12-week efficacy and safety of twice-daily aclidinium bromide in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Clin. Drug Invest.* 2013; 33 (12): 893–904.
21. Gelb A., Tashkin D.P., Make B.J. et al. Long-term safety and efficacy of twice-daily aclidinium bromide in patients with COPD. *Respir. Med.* 2013; 197 (12): 1957–1965.
22. D'Urzo A., Kerwin E., Rennard S. et al. One-year extension study of ACCORD COPD I: safety and efficacy of two doses of twice-daily aclidinium bromide in patients with COPD. *COPD.* 2013; 10 (4): 500–510.
23. Verkindre C., Fukuchi Y., Flemale A. et al. Sustained 24-h efficacy of NVA237, a once-daily long-acting muscarinic antagonists, in COPD patients. *Respir. Med.* 2010; 104 (10): 1482–1489.
24. Kerwin E.M., Jones P.W., D'Urzo A.D. et al. Efficacy of twice-daily aclidinium bromide 400 mg in subgroups of patients with COPD. *Am. J. Crit. Care Med.* 2013; 187.1. A4265.
25. Watz H., Beeh K.M., Magnussen H. et al. Effect of aclidinium bromide on static lung function and hyperinflation in patients with moderate to severe COPD. *Eur. Respir. J.* 2013; 42: 4633.
26. Santus P., Radovanovic D., Marco F.D. et al. Acute effect of aclidinium bromide on hyperinflation and lung volume distribution in patients with severe COPD. 10.1164./arjccm-conference.2015.191.1._Meeting Abstracts. A5736.
27. Beeh K.M., Watz H., Puente-Mastu L. et al. Aclidinium improves exercise endurance, dyspnea, lung hyperinflation and physical activity in patients with COPD: a randomized, placebo-controlled, crossover trial. *BMC Pulm. Med.* 2014; 14: 209–221.
28. Maltais F., Celli B., C'asaburi R. et al. Aclidinium bromide improves exercise endurance and lung hyperinflation in patients with moderate to severe COPD. *Respir. Med.* 2011; 105: 580–587.
29. McGarvey L., Morice A., Smith J. et al. The effect of twice-daily aclidinium bromide on cough and sputum in patients with COPD: results from phase III studies *Eur. Respir. J.* 2014; 44: 920.
30. Cortijo J., Mata M., Milara J. et al. Aclidinium inhibits cholinergic and tobacco smoke-induced MUC5AC in human airways. *Eur. Respir. J.* 2011; 37: 244–254.
31. Beier J., Kirsten A.-M., Mroz R. et al. Efficacy and safety of Aclidinium bromide compared with placebo and Tiotropium in patients with moderate – to – severe chronic obstructive pulmonary disease: results from a 6-week randomized controlled phase IIIb study. *COPD.* 2013; 10 (4): 511–522.
32. Partidge M.R., Karlsson N., Small I.R. Patient insight into the impact of chronic obstructive pulmonary disease in the morning: an internet survey. *Curr. Med. Res. Opin.* 2009; 25: 2043–2048.

33. Higgins V., Broomfield S., Pollard R. et al. Impact of morning symptoms on the working lives of COPD patients. Birmingham, UK: International Conference of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2012. Abstract.
34. Small M., Broomfield S., Pollard R. et al. Impact of morning symptoms experienced by COPD patients on exacerbation risk, rescue inhaler usage and normal daily activities. *Eur. Respir. J.* 2012; 40 (56): 3476.
35. Omachi T.A., Blanc P.D., Claman D.M. et al. Disturbed sleep among COPD patients is longitudinally associated with mortality and adverse COPD outcomes. *Sleep Med.* 2012; 13 (5): 476–483.
36. Fuhr R., Magnussen H., Sarem K. et al. Efficacy and safety of aclidinium bromide 400 mg twice daily compared with placebo and tiotropium in patients with moderate-to-severe COPD. *Chest.* 2012; 141: 745–752.
37. Marth K., Schuller E., Pohl W. Improvements in patient-reported outcomes: a prospective, non-interventional study with aclidinium bromide for treatment of COPD. *Respir. Med.* 2015; 109: 616–624.
38. Roche N., Chavannes N.H., Miravittles M. COPD symptoms in the morning: impact, evaluation and management. *Respir. Res.* 2013; 14: 112–119.
39. Joos G.F., Schelfhout V.J., Pauwels R.A. et al. Bronchodilatory effects of aclidinium bromide, a long-acting muscarinic antagonist, in COPD patients. *Respir. Med.* 2010; 104 (6): 865–872.
40. Jones P.W., Rennard S.I., Agusti A. et al. Efficacy and safety of once-daily aclidinium in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir. Res.* 2011; 12: 55.
41. Kew K.M., Dias S., Cates C.J. Long-acting inhaled therapy (beta-agonists, anticholinergics and steroids) for COPD: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014. DOI: 10.1002/14651858.CD010844.pub2.
42. Mroz R.M., Pilar Ausin M., Lamarca R. et al. Effect of aclidinium bromide on dyspnoea and health status in patients with stable COPD: Phase III data by GOLD 2013 classification. *Eur. Respir. J.* 2014; 44: 891.
43. Moiseev S.V. Bronchodilators in COPD: long-acting anticholinergics or β -agonists? *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya.* 2011; 20 (5): 8–10 (in Russian).
44. Jones P. Aclidinium bromide twice daily for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a review. *Adv. Ther.* 2013; 30 (4): 354–368.
45. Wedzicha J.A., Donaldson G., Chuecos F. et al. Effect of aclidinium bromide on exacerbations in patients with moderate – to severe COPD: pooled analysis of phase III studies. *Eur. Respir. J.* 2014; 44: 1888.
46. Oba Y., Lone A.L. Comparative efficacy of long-acting muscarinic antagonists in preventing COPD exacerbations: a network meta-analysis and meta-regression. *Ther. Adv. Respir. Dis.* 2015; 9 (1): 3–15.
47. Karabis A., MocarSKI M., Eljgelhoven I. et al. Economic evaluation of aclidinium bromide in the management of moderate to severe COPD: an analysis over 5 years. *Clin. Econom. Outcom. Res.* 2014; 6: 175–185.
48. Lambers C., Hostettler K., Miglino N. et al. Aclidinium bromide reduces epithelial-mesenchymal transition of human COPD epithelial cells. *Eur. Respir. J.* 2013; 42: 253.
49. Lambers C., Qi Y., Papakonstantinou E. et al. Aclidinium bromide reduces extracellular matrix deposition by COPD-derived mesenchymal cells. *Eur. Respir. J.* 2013; 42: 3036.
50. Milara J., Serrano A., Peiro T. et al. Aclidinium inhibits cigarette smoke-induced lung fibroblast-to-myofibroblast transition. *Eur. Respir. J.* 2013; 41: 1264–1274.
51. Milara J., Peiro T., Peiro T. et al. Effects of aclidinium on cigarette smoke-induced fibroblast activation in vitro. *Eur. Respir. J.* 2011; 38 (55): 851.
52. Dominguez-Fandos D., Ferrer E., Puig-Pey R. et al. Effects of aclidinium bromide in a cigarette smoke-exposed Guinea pig model of chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2014; 50 (2): 337–346.
53. Jones P.W. Clinical potential of aclidinium bromide in chronic obstructive pulmonary disease. *Intern. J. COPD.* 2015; 10: 677–687.
54. Newman S.P., Sutton D.J., Segarra R. et al. Lung deposition of aclidinium bromide from Genuair, a multidose dry powder inhaler. *Respiration.* 2009; 78 (3): 322–328.
55. Block K., Fyrnys B. Impact of different inhalation volumes on the aerodynamics of aclidinium bromide delivered through the Genuair® inhaler. *Am. J. Crit. Care Med.* 2010; 181: A4467.
56. Leidy N.K., Wilcox T.K., Jones P.W. et al. EXACT-PRO Study Group. Standardizing measurement of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: reliability and validity of a patient-reported diary. *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* 2011; 183 (3): 323–329.
57. van der Palen J., Ginko T., Kroker A. et al. Preference, satisfaction and errors with two dry powder inhalers in patients with COPD. *Exp. Opin. Drug Deliv.* 2013; 10 (8): 1023–1031.
58. Donohue J., Rennard S., Celli B. et al. Safety and tolerability of aclidinium bromide in patients with COPD: pooled results from long-term phase III studies. *Chest.* 2012; 142 (4): 688A.
59. Lasseter K.C., Aubets J., Chuecos F. et al. Aclidinium bromide, a long-acting antimuscarinic, does not affect QT interval in healthy subjects. *J. Clin. Pharmacol.* 2010; 51 (6): 923–932.
60. Chapman K.R., Beck E., Alcaide D. et al. Overall and cardiovascular safety of aclidinium bromide in patients with COPD: results of a pooled analysis. *Eur. Respir. J.* 2014; 44: 893.

Received December 21, 2015
UDC 616.24-036.12-085.23

Информация об авторах

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
Трушенко Наталья Владимировна – к. м. н., научный сотрудник клинического отдела ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России; тел. / факс: (495) 465-52-64; e-mail: nvdar@mail.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
Trushenko Natal'ya Vladimirovna, PhD, Researcher at Clinical Division, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel. / fax: (495) 465-52-64; e-mail: nvdar@mail.ru

Механизмы развития оксидативного стресса под воздействием аэрополлютантов окружающей среды: потенциал средств антиоксидантной защиты

С.К.Соодаева¹, Л.Ю.Никитина², И.А.Климанов¹

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

2 – БУВО ХМАО – Югры «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия»: 628007, Ханты-Мансийский автономный округ – Югра, Ханты-Мансийск, ул. Мира, 40

Резюме

По результатам эпидемиологических исследований последних десятилетий установлен значительный негативный эффект аэрополлютантов на рост респираторной заболеваемости и смертности. Эффекты воздействия взвешенных частиц связаны с воспалением дыхательных путей, развивающимся в ответ на инициацию оксидативного стресса. В исследованиях цитотоксического влияния взвешенных частиц на респираторный эпителий продемонстрированы индукция апоптоза в условиях оксидативного стресса, снижение трансмембранного потенциала митохондрий, активация каспаз, фрагментация ДНК. Пролонгированная экспозиция взвешенных частиц ассоциирована с инициацией канцерогенеза, развитием бронхиальной астмы (БА) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Определяющим условием поддержания жизнеспособности респираторной системы в условиях экспозиции аэрополлютантов является достаточный объем антиоксидантных резервов. В настоящее время востребован потенциал N-ацетилцистеина (НАС) – препарата, обладающего как прямой, так и непрямой антиоксидантной активностью. Показан блокирующий эффект препарата на апоптоз в культуре клеток, выявлена способность предотвращать воспаление дыхательных путей при инстиляции в трахеобронхиальное дерево до экспозиции концентрированного аэрозоля взвешенных частиц и повышение реактивности дыхательных путей в ответ на ингаляцию продуктов сгорания дизельного топлива. В случае предсезонной терапии НАС снижается проявление оксидативного стресса у пациентов с поллинозом и БА. Применение НАС при ХОБЛ у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции способствует модулированию нитрозивного стресса. Таким образом, применение НАС с целью коррекции неблагоприятного воздействия аэрополлютантов окружающей среды на респираторную систему является перспективным направлением.

Ключевые слова: аэрополлютанты, оксидативный стресс, антиоксидантная терапия, N-ацетилцистеин.

DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-6-736-742

Mechanisms of antioxidative stress caused by environmental air pollution: possibility of antioxidant defense

S.K.Soodaeva¹, L.Yu.Nikitina², I.A.Klimanov¹

1 – Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia: 32, build. 4, 11th Parkovaya str., Moscow, 105077, Russia;

2 – Khanty Mansiysk – Yugra State Medical Academy: 40, Mira str., Khanty-Mansiysk, Tyumen region, Khanty-Mansiysk autonomous district, 628011, Russia

Summary

A review of recent epidemiological surveys of effect of air pollution on respiratory morbidity and mortality is shown in the article. Weighted particles initiate oxidative stress in the respiratory tract followed by chronic inflammation. Cytotoxic effects of weighted particles include apoptosis, reducing transmembrane mitochondrial potential, caspase activation and fragmentation of DNA. These mechanisms underlie carcinogenesis, development of bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease. In this situation, sufficient antioxidant capacity is crucial to support respiratory system functioning. N-acetylcysteine (NAC) has both direct and indirect antioxidant activity. This drug could inhibit apoptosis in cell culture, prevent inflammation in the airway caused by weighted particles aerosol exposure and inhibit bronchial hyperreactivity caused by inhalation of diesel fuel combustion products. Own results has also demonstrated. Pre-seasonal therapy with oral NAC 200 mg daily for 30 days significantly decreased total NO metabolite concentration in exhaled air condensate in patients with hay fever with or without asthma compared to healthy volunteers. Therefore, therapy with NAC could be considered as a promising approach to diminish an adverse effect of air pollutants on the respiratory system and to inhibit oxidative stress in allergic patient.

Key words: air pollutants, oxidative stress, antioxidant therapy, N-acetylcysteine.

Результаты эпидемиологических исследований последних десятилетий свидетельствуют о значительном негативном эффекте аэрополлютантов на рост респираторной заболеваемости и смертности [1, 2]. При этом большая часть токсических веществ, содержащихся в воздухе, имеет антропогенные источники: транспорт, промышленная и сельскохозяйственная активность. Значимый сезонный вклад в загрязнение воздуха и рост заболеваемости также вносят чрезвычайные ситуации, связанные с крупномасштабными лесными и степными пожарами.

Из почти 200 известных аэрополлютантов, относящихся в основном к взвешенным частицам и газам, определяющим является содержание соединений в атмосфере (см. таблицу).

Основными аэрополлютантами городской атмосферы являются взвешенные частицы, представляющие собой вариабельную композицию органических и неорганических соединений с углеродным ядром. Наибольшим вредоносным потенциалом обладают мелкодисперсные частицы – PM₁₀, PM_{2,5}. Попадая в легкие с вдыхаемым воздухом, они способны depo-

Таблица
Предельно допустимые концентрации загрязняющих веществ в Российской Федерации
Table
Threshold limit values of air pollutants in Russian Federation

Вещество	Класс опасности	ПДК _{МР} , мг / м ³	ПДК _{СС} , мг / м ³
Оксид углерода	IV	5	3
Диоксид азота	II	0,2	0,04
NO	III	0,4	0,06
Метан	–	50	–
Диоксид серы	III	0,5	0,05
Аммиак	IV	0,2	0,04
Сероводород	II	0,008	–
Озон	I	0,16	0,03
Формальдегид	II	0,05	0,01
Фенол	II	0,01	0,006
Бензол	II	0,3	0,1
Толуол	III	0,6	–
Параксиллол	III	0,3	–
Стирол	II	0,04	0,002
Этилбензол	III	0,02	–
Нафталин	IV	0,007	–
PM ₁₀	–	0,3	0,06
PM _{2,5}	–	0,16	0,035

Примечание: ПДК – предельно допустимая концентрация загрязняющего вещества в атмосферном воздухе, не оказывающая в течение всей жизни прямого или косвенного неблагоприятного действия на настоящее или будущее поколение, не снижающая работоспособности человека, не ухудшающая его самочувствия и санитарно-бытовых условий жизни; ПДК_{МР} – предельно допустимая максимальная разовая концентрация химического вещества в воздухе населенных мест, мг / м³; ПДК_{СС} – предельно допустимая среднесуточная концентрация химического вещества в воздухе населенных мест, мг / м³.

Notes. TLV is a threshold limit concentration of a pollutant in the atmospheric air; this concentration is believed not to affect, neither directly nor indirectly, current or future population, human performance and health, hygienic and social conditions. MSC (mg / m³) is a maximal single airborne concentration of chemical in a settlement. TADC (mg / m³) is a threshold average daily airborne concentration of chemical in a settlement.

нироваться в бронхах малого диаметра и альвеолярных пространствах. Краткосрочные эффекты воздействия взвешенных частиц связаны с воспалением дыхательных путей, развивающимся в ответ на инициацию оксидативного стресса и перекисного окисления липидов. Провоспалительные и токсические свойства взвешенных частиц были успешно воспроизведены на модели лабораторных животных и культурах клеток [3]. По результатам экспериментов *in vitro* предполагается несколько возможных механизмов воздействия, включая прямое воздействие на внутриклеточные источники активных форм кислорода (АФК): эффекты, опосредованные высвобождением провоспалительных медиаторов стимулированными макрофагами (рис. 1), нейрональная стимуляция в ответ на депонирование частиц в легких [4].

Индукцированный аэрополлютантами оксидативный стресс и повреждение респираторного тракта происходит с участием металлов переменной валент-

ности, следовые количества которых входят в состав взвешенных частиц [5, 6]. По результатам исследования на лабораторных животных продемонстрировано, что воспаление в ответ на инстилляцию в дыхательные пути взвешенных частиц пропорционально содержанию растворенных ионизированных металлов [7].

Пролонгированная экспозиция взвешенных частиц ассоциирована с инициацией канцерогенеза. Персистирующее воздействие аэрополлютантов на поверхность дыхательных путей приводит к утолщению бронхиальной стенки, ее структурной перестройке с гипертрофией бокаловидных клеток, гладких миоцитов и субэпителиальному фиброзу, что было показано на модели БА и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) [8]. При фокальной десквамации с нарушением целостности эпителиального слоя бронхов вследствие прямого действия взвешенных частиц активируются процессы репарации эпителия. Однако неконтролируемая усиленная пролиферация и дифференцировка клеток-предшественников в последующем становится основной причиной легочного онкогенеза [9].

Модуляция апоптоза клеток под действием аэрополлютантов является важным этапом в иницировании и прогрессии опухолевого процесса. Активация программируемой гибели эпителиальных клеток происходит посредством как прямого, так и непрямого воздействия на митохондрии (рис. 2). В исследованиях цитотоксического влияния взвешенных частиц на респираторный эпителий продемонстрированы индукция апоптоза в условиях оксидативного стресса [10], снижение трансмембранного потенциала митохондрий, активация каспаз [11], фрагментация ДНК [12, 13]. Митохондриально-опосредованный апоптоз нормальной культуры клеток респираторного эпителия под действием взвешенных частиц характеризовался значимым снижением активности митохондриальной дегидрогеназы и цитопротективным эффектом митохондриального ингибитора ротенона [14]. Высвобождение цитохрома С, активация каспазы-9 и -3 также наблюдались после

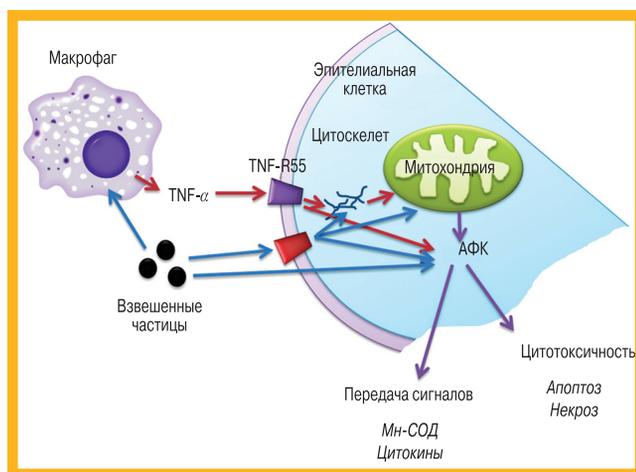


Рис. 1. Направления прооксидантного потенциала аэрополлютантов
Примечание: TNF-α – фактор некроза опухоли-α; Mn-SOD – митохондриальная супероксиддисмутаза (2-й тип).

Figure 1. Prooxidant potential of air pollutants

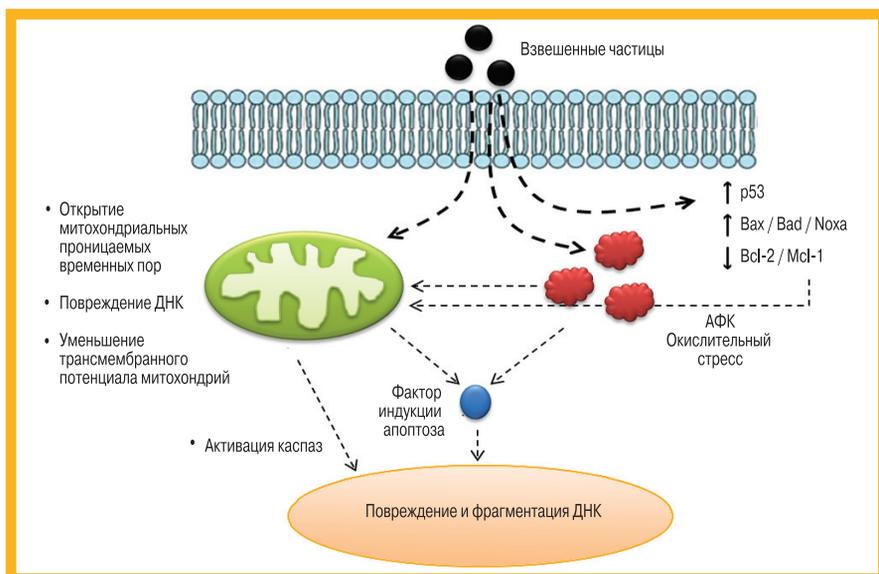


Рис. 2. АФК-зависимый и независимый апоптоз, индуцированный аэрополлютантами

Примечание: Bax, Bad, Noxa – семейство проапоптотических белков; Bcl-2, Mcl-1 – антиапоптотические факторы. Figure 2. ROS-dependent and ROS-independent apoptosis induced by air pollutants. Notes. Bax, Bad, Noxa are proapoptotic protein family; Bcl-2, Mcl-1 are antiapoptotic factors.

воздействия городских и промышленных взвешенных частиц $PM_{2,5}$, что коррелировало с индукцией оксидативного стресса, определяемого по интенсивности образования 8-гидрокси-2-дезоксигуанозина (рис. 2) [15].

Таким образом, определяющим условием поддержания жизнеспособности клетки респираторного эпителия в условиях экспозиции аэрополлютантов является достаточный объем антиоксидантных резервов [16].

В настоящее время востребован потенциал N-ацетилцистеина (NAC) – препарата, обладающего как прямой, так и непрямой антиоксидантной активностью.

Уникальный потенциал и ключевые свойства молекулы NAC, ставшие основой нового направления

лечения заболеваний органов дыхания, были открыты Витторио Феррари и Альберто Замбоном в 1960-х годах. Замечено, что NAC – химическое вещество, близкое по строению к цистеину, обладает способностью к деполимеризации протеогликанов, входящих в состав секрета бронхов и эпителиоцитов околоносовых пазух, с разрывом дисульфидных связей [17]. Это свойство NAC успешно применяется в респираторной медицине.

При пероральном приеме препарат быстро абсорбируется и метаболизируется в печени до фармакологически активного L-цистеина – прямого предшественника синтеза внутриклеточного глутатиона (рис. 3), а также диацетилцистеина, цистина и различных смешанных дисульфидов [18, 19]. Связывание NAC с белками плазмы крови составляет око-

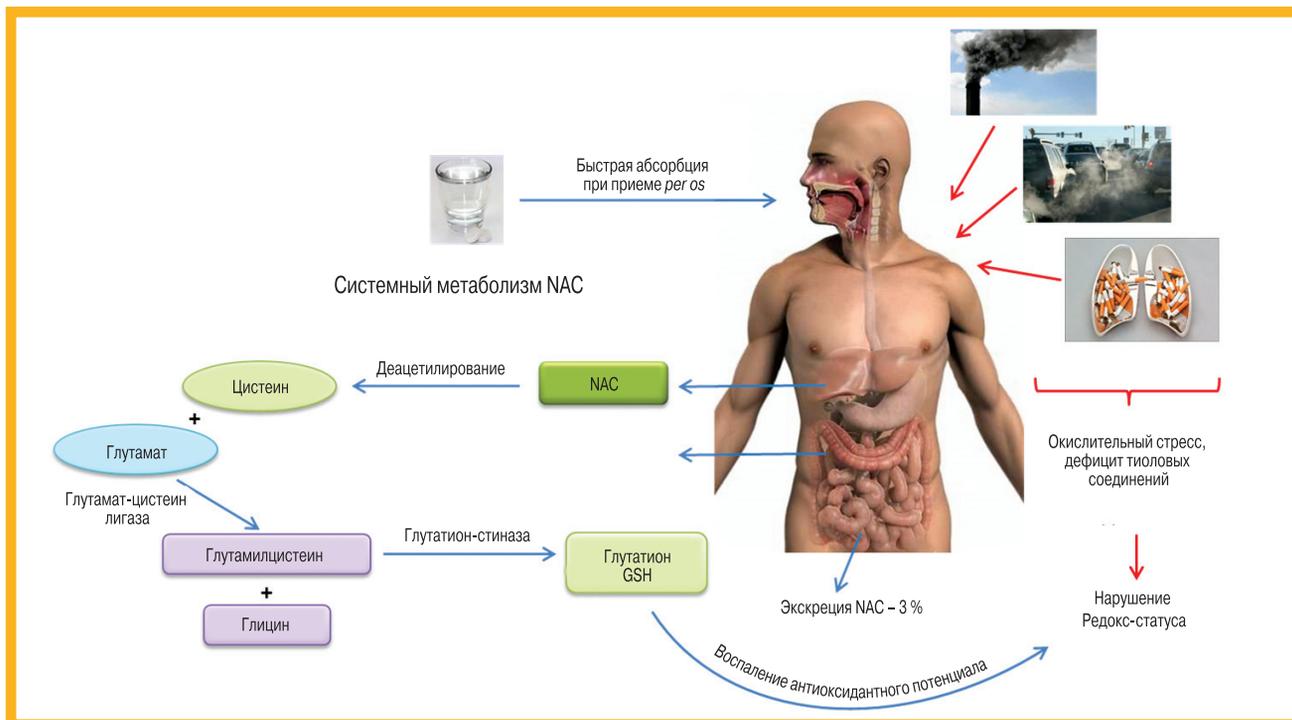


Рис. 3. Метаболизм и антиоксидантное действие NAC
Figure 3. Metabolism and antioxidant activity of N-acetylcysteine



Рис. 4. Механизмы действия NAC в респираторном тракте [25]
Figure 4. Mechanisms of action of N-acetylcysteine in respiratory tract [25]

ло 50 %. NAC выводится с мочой почти исключительно в виде неактивных метаболитов (неорганических сульфатов, диацетилцистеина). При нарушении функции печени увеличивается концентрация активного метаболита, поскольку скорость выведения NAC в основном определяется печеночной биотрансформацией [20].

Помимо основного муколитического эффекта, NAC обладает также выраженной антиоксидантной, антиоксидантной и иммуномодулирующей активностью [17–21]. Эти свойства обеспечивают высокую эффективность NAC в отношении воспалительного процесса бронхолегочной системы за счет воздействия на различные звенья его патогенеза [22, 23]. Антиоксидантные свойства молекулы NAC реализуются при участии прямых и непрямых механизмов (рис. 4):

- во внеклеточном пространстве способствует увеличению содержания цистеина, который транспортируется в клетку в 10 раз быстрее цистина и вовлекается в процесс биосинтеза глутатиона [24];
- играет роль непрямого антиоксиданта посредством стимуляции глутатион-S-трансферазы, активации биосинтеза глутатиона, необходимого для детоксикации пероксидов с участием глутатион-пероксидазы [18, 24];
- оказывает прямое действие на АФК, нейтрализуя гипохлорит-анион (НОС1) и снижая концентрацию

цию гидроксильного радикала (НО•) и пероксида водорода (H₂O₂) [24].

В соответствии с преобладающей ролью глутатиона в качестве основного эндогенного антиоксиданта, противостоящего агрессивным окислительным процессам и гибели клеток в ответ на экспозицию аэрополлютантов, назначение NAC эффективно предотвращает воспаление и апоптоз. Так, в исследовании *A. Tanel* и *D.A. Averill-Bates* продемонстрирован блокирующий эффект препарата на апоптоз в культуре клеток китайского хомяка, индуцированный распространенным промышленным поллютантом акролеином [26]. NAC способствовал повышению внутриклеточного содержания глутатиона на 30 %, предотвращая развитие акролеин-индуцированной цитотоксичности (снижения пролиферативного потенциала) и программируемой гибели клеток. Основой данных эффектов препарата послужило подавление транслокации проапоптотического фактора *Bad* из цитозоля в митохондрии и обратного переноса антиапоптотического *Bcl-2* по результатам анализа Вестерн-блот [26]. При воздействии NAC также блокируется деполяризация мембранного потенциала митохондрий, активация каспазного пути индукции апоптоза, что было подтверждено морфологически снижением конденсации ядерного хроматина при флуоресцентной микроскопии [26].

В исследовании *C. Ramos Rhoden et al.* [27] на модели крыс изучена способность NAC в дозе 50 мг / кг предотвращать воспаление дыхательных путей посредством инстилляций в трахеобронхиальное дерево за 1 ч до краткосрочной экспозиции концентрированного аэрозоля взвешенных частиц. Через 24 ч после краткосрочного контакта с аэрозолем отмечена инициация оксидативного стресса, определяемая по аккумуляции продуктов перекисного окисления липидов, окисленных белков, что сопровождалось увеличением количества полиморфно-ядерных лейкоцитов в бронхоальвеолярном лаваже и отеком слизистой бронхов [27]. Напротив, у животных, которым был предварительно введен NAC, не выявлено изменений клеточного состава бронхоальвеолярного лаважа и гистологических изменений [27].

Одной из основных фракций взвешенных частиц, загрязняющих воздух в городской среде, являются побочные продукты сгорания дизельного топлива, состоящие из сажи, полициклических ароматических углеводородов, хинонов и металлов с переходной валентностью, обладающих оксидативной и провоспалительной активностью. Целью исследования *A. Banerjee et al.* было определение защитных свойств NAC в дозе 250 мг / кг массы тела в отношении оксидативного стресса, вызванного повреждением легких у мышей, подвергшихся воздействию продуктов сгорания дизельного топлива (15 мг / м³) в течение 9 дней [28]. Эвтаназия животных выполнялась через 24 ч после последней экспозиции. В группе мышей, получавших NAC, установлено значительное снижение числа макрофагов и количества слизистых пробок в легких по сравнению с животными группы

плацебо. Кроме того, мыши, получавшие НАС, также испытывали достоверно более низкий оксидативный стресс, определяемый по уровню глутатиона и малонового диальдегида, активности каталазы [28]. Полученные данные подтверждают защитные свойства НАС в отношении повреждения и воспаления респираторного тракта, индуцированного продуктами сгорания дизельного топлива.

Вдыхание выхлопных газов дизельных двигателей в умеренных концентрациях вызывает увеличение реактивности бронхов у пациентов с БА, а также повышение сопротивления дыхательных путей у здоровых лиц. В рандомизированном двойном слепом перекрестном исследовании *C. Carlsten et al.* определялось влияние НАС на гиперреактивность дыхательных путей, индуцированную экспозицией продуктов сгорания дизельного топлива, у некурящих здоровых добровольцев [29]. Участники ($n = 26$) принимали НАС (600 мг) или капсулы плацебо 3 раза в день в течение 6 дней. На 6-й день лечебного периода они подвергались 2-часовой экспозиции чистого отфильтрованного воздуха или воздуха, содержащего взвешенные частицы $PM_{2,5}$ в концентрации 300 $\mu\text{г} / \text{м}^3$. Применение НАС сопровождалось уменьшением базальной бронхиальной гиперреактивности на 20 % ($p = 0,001$). У лиц с исходной бронхиальной гиперреактивностью отмечено ее повышение на 42 % после экспозиции аэрополлютантов по сравнению с показателем при вдыхании чистого воздуха ($p = 0,03$), это повышение нивелировалось при использовании НАС (аэрополлютанты + НАС vs фильтрованный воздух + плацебо; $p = 0,85$) [29]. Установлено, что антиоксидант НАС предотвращает повышение реактивности дыхательных путей, связанной с ингаляцией продуктов сгорания дизельного топлива и уменьшает потребность в бронхолитической терапии у пациентов с исходной гиперчувствительностью бронхов [29].

В проведенных нами исследованиях изучалось влияние предсезонной терапии НАС у пациентов с поллинозом и БА до и после экспозиции сезонных аллергенов на метаболизм оксида азота (NO). Оценивалась суммарная концентрация стабильных метаболитов NO – нитратов и нитритов ($S \text{NO}_3^- / \text{NO}_2^-$) в конденсате выдыхаемого воздуха (КВВ). Обследуемым выполнены спирометрия, бронхолитационный или бронхопровокационный тесты, кожные скарификационные аллергопробы, измерение $S \text{NO}_3^- / \text{NO}_2^-$ в КВВ. Были обследованы некурящие пациенты ($n = 142$): с поллинозом ($n = 38$); БА в сочетании с поллинозом без антиоксидантной терапии ($n = 36$); БА в сочетании с поллинозом на фоне предсезонной (январь-февраль) терапии НАС (200 мг в сутки в течение 30 дней) ($n = 35$). Контрольную группу составили практически здоровые добровольцы ($n = 33$). У пациентов с БА использовались β_2 -агонисты по необходимости. Исследование метаболитов NO в КВВ проводилось до и после экспозиции аллергенов (январь-февраль и апрель-май соответственно). Исходно $S \text{NO}_3^- / \text{NO}_2^-$ не различалась в группах контроля и пациентов с поллинозом, но

была достоверно выше в группе БА в сочетании с поллинозом, чем в контрольной. Не обнаружено достоверных изменений $S \text{NO}_3^- / \text{NO}_2^-$ в контрольной группе после контакта с аллергенами. В группах пациентов с поллинозом и БА в сочетании с поллинозом без антиоксидантной терапии после экспозиции аллергенов наблюдалось достоверное увеличение $S \text{NO}_3^- / \text{NO}_2^-$ ($p = 0,02$; $p = 0,004$ соответственно). У больных БА в сочетании с поллинозом на фоне предсезонной терапии НАС не обнаружено существенных изменений $S \text{NO}_3^- / \text{NO}_2^-$ в сезон экспозиции аллергенов (поллиноз). Таким образом, предсезонная (до сезона поллиноза) терапия НАС снижает проявления оксидативного стресса при БА в сочетании с поллинозом.

Нами также проведено исследование метаболизма NO путем оценки динамики $S \text{NO}_3^- / \text{NO}_2^-$ и 3-нитротирозина в КВВ у пациентов с ХОБЛ – ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС – на фоне антиоксидантной терапии НАС (Флуимуцил). В исследовании приняли участие мужчины с ХОБЛ – ликвидаторы последствий аварии на Чернобыльской АЭС ($n = 106$; возраст – 44–60 лет). У всех пациентов собран КВВ и определен $S \text{NO}_3^- / \text{NO}_2^-$ и концентрация 3-нитротирозина до и после антиоксидантной терапии НАС в дозе 600 мг в сутки в течение 2 мес. в дополнение к традиционной терапии.

Суммарная концентрация метаболитов NO в КВВ до курса антиоксидантной терапии была повышенной и составила $8,7 \pm 3,9$ $\mu\text{М}$. После применения НАС зарегистрировано снижение исследуемого показателя в среднем в 1,5 раза. В то же время не обнаружено изменений показателей содержания 3-нитротирозина в КВВ до и после курса антиоксидантной терапии в течение 2 мес. Таким образом, суммарная концентрация стабильных метаболитов NO в КВВ может служить маркером эффективности действия антиоксидантной терапии, применяемой в качестве дополнения к традиционной терапии пациентов с ХОБЛ – ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС, а НАС способствует коррекции нарушений метаболизма NO.

Заключение

Таким образом, применение НАС с целью коррекции неблагоприятного воздействия аэрополлютантов окружающей среды на респираторную систему является перспективным направлением современного здравоохранения. Обширная доказательная база по комплексному влиянию препарата на патогенное действие аэрополлютантов в легких – нейтрализация оксидативного стресса, предотвращение повреждения эпителиоцитов, воспаления, нарушения регуляции программируемой гибели клеток – свидетельствует о необходимости использования НАС в клинической практике с целью профилактики и коррекции респираторных расстройств, индуцированных воздействием аэрополлютантов, на донологическом уровне.

Литература

1. Pope C.A., Burnett R.T., Thun M.J. et al. Lung cancer, cardiopulmonary mortality, and long-term exposure to fine particulate air pollution. *JAMA*. 2002; 287 (9): 1132–1141.
2. Lewtas J. Air pollution combustion emissions: characterization of causative agents and mechanisms associated with cancer, reproductive, and cardiovascular effects. *Mutation Research*. 2007; 636 (1–3): 95–133.
3. Nel A.E., Diaz-Sanchez D., Li N. The role of particulate pollutants in pulmonary inflammation and asthma: evidence for the involvement of organic chemicals and oxidative stress. *Curr. Opin. Pulm. Med*. 2001; 7: 20–26.
4. Gonzalez-Flecha B. Oxidant mechanisms in response to ambient air particles. *Mol. Aspects Med*. 2004; 25: 169–182.
5. Hetland R.B., Refsnes M., Myran T. et al. 2000. Mineral and/or metal content as critical determinants of particle-induced release of IL-6 and IL-8 from A549 cells. *J. Toxicol. Environ. Health*. 2000; 60: 47–65.
6. Jimenez L.A., Thompson J., Brown D.A. et al. Activation of NF- κ B by PM(10) occurs via an iron-mediated mechanism in the absence of I κ B degradation. *Toxicol. Appl. Pharmacol*. 2000; 166: 101–110.
7. Pritchard R.J., Ghio A.J., Lehmann J.R. Oxidants generation and lung injury after particulate air pollutant exposure increases with the concentrations of associated metals. *Inhal. Toxicol*. 1996; 8: 457–477.
8. Andreau K., Leroux M., Bouharrou A. Health and cellular impacts of air pollutants: from cytoprotection to cytotoxicity. *Biochem. Res. Int*. 2012; e493894.
9. Sullivan J.P., Minna J.D., Shay J.W. Evidence for self-renewing lung cancer stem cells and their implications in tumor initiation, progression, and targeted therapy. *Cancer Metastasis Rev*. 2010; 29 (1): 61–72.
10. Gualtieri M., Mantecca P., Cetta F., Camatini M. Organic compounds in tire particle induce reactive oxygen species and heat-shock proteins in the human alveolar cell line A549. *Environ. Intern*. 2008; 34 (4): 437–442.
11. Farina F., Sancini G., Mantecca P. et al. The acute toxic effects of particulate matter in mouse lung are related to size and season of collection. *Toxicol. Lett*. 2011; 202 (3): 209–217.
12. Choi J.H., Kim J.S., Kim Y.C. et al. Comparative study of PM2.5- and PM10-induced oxidative stress in rat lung epithelial cells. *J. Vet. Sci*. 2004; 5 (1): 11–18.
13. Zhang J., Ghio A. J., Chang W. et al. Bim mediates mitochondria-regulated particulate matter-induced apoptosis in alveolar epithelial cells. *FEBS Lett*. 2007; 581 (22): 4148–4152.
14. Garcon G., Dagher Z., Zerimech F. et al. Dunkerque City air pollution particulate matter-induced cytotoxicity, oxidative stress and inflammation in human epithelial lung cells (L132) in culture. *Toxicology in Vitro*. 2006; 20 (4): 519–528.
15. Dagher Z., Garcon G., Billet S. et al. Role of nuclear factor- κ B activation in the adverse effects induced by air pollution particulate matter (PM2.5) in human epithelial lung cells (L132) in culture. *J. Appl. Toxicol*. 2007; 27 (3): 284–290.
16. Kelly F.J., Mudway I.S., Donaldson E.K. et al. Particle-mediated extracellular oxidative stress in the lung. *Part. Toxicol. CRC Press*. 2007; 89–117.
17. Sheffner A. The mucolytic action of acetylcysteine. *Tuberculos. Thorac. Dis*. 1966; 23: 31–33.
18. Borgstrom L., Kagedal B., Paulsen O. Pharmacokinetics of N-acetylcysteine in man. *Eur. J. Clin. Pharmacol*. 1986; 31: 217–222.
19. Sjodin K., Nilsson E., Hallberg A., Tunek A. Metabolism of N-acetyl-L-cysteine: some structural requirements for the deacetylation and consequences for the oral bioavailability. *Biochem. Pharmacol*. 1989; 38: 3981–3985.
20. Григорьева Н.Ю., Бердникова Н.Г., Цыганко Д.В., Демидова Г.В. Особенности применения ацетилцистеина в клинической практике. *Русский медицинский журнал*. 2008; 16 (2): 78–82.
21. Соодаева С.К., Климанов И.А. Нарушения окислительного метаболизма при заболеваниях респираторного тракта и современные подходы к антиоксидантной терапии. *Атмосфера. Пульмонология и аллергология*. 2009; 1: 34–38.
22. Ушкалова Е.А. Ацетилцистеин в клинической практике: настоящее и перспективы. *Фарматека*. 2007; 17: 30–36.
23. Намазова-Баранова Л.С., Давыдова И.В. Ацетилцистеин в педиатрической практике. *Русский медицинский журнал*. 2013; 25: 1233–1236.
24. Moldéus P., Cotgreave I.A. N-acetylcysteine. *Methods Enzymol*. 1994; 234: 482–492.
25. Santus P., Corsico A., Solidoro P. et al. Oxidative stress and respiratory system: Pharmacological and clinical reappraisal of N-acetylcysteine. *COPD*. 2014, 11 (6): 705–717.
26. Tanel A., Averill-Bates D.A. Inhibition of acrolein-induced apoptosis by the antioxidant n-acetylcysteine. *J. Pharmacol. Exp. Ther*. 2007; 321 (1): 73–83.
27. Ramos Rhoden C., Lawrence J., Godleski J.J., et al. N-acetylcysteine prevents lung inflammation after short-term inhalation exposure to concentrated ambient particles. *Toxicol. Sci*. 2004; 79: 296–303.
28. Banerjee A., Trueblood M.B., Zhang X., et al. N-acetylcysteineamide (NACA) prevents inflammation and oxidative stress in animals exposed to diesel engine exhaust. *Toxicol. Lett*. 2009; 187 (3): 187–193.
29. Carlsten C., MacNutt M.J., Zhang Z. et al. Anti-oxidant N-acetylcysteine diminishes diesel exhaust-induced increased airway responsiveness in person with airway hyper-reactivity. *Toxicol. Sci*. 2014; 139 (2): 479–487.

Поступила 27.10.15
УДК 616.24-092.19-02

References

1. Pope C.A., Burnett R.T., Thun M.J. et al. Lung cancer, cardiopulmonary mortality, and long-term exposure to fine particulate air pollution. *JAMA*. 2002; 287 (9): 1132–1141.
2. Lewtas J. Air pollution combustion emissions: characterization of causative agents and mechanisms associated with cancer, reproductive, and cardiovascular effects. *Mutation Research*. 2007; 636 (1–3): 95–133.
3. Nel A.E., Diaz-Sanchez D., Li N. The role of particulate pollutants in pulmonary inflammation and asthma: evidence for the involvement of organic chemicals and oxidative stress. *Curr. Opin. Pulm. Med*. 2001; 7: 20–26.
4. Gonzalez-Flecha B. Oxidant mechanisms in response to ambient air particles. *Mol. Aspects Med*. 2004; 25: 169–182.
5. Hetland R.B., Refsnes M., Myran T. et al. 2000. Mineral and/or metal content as critical determinants of particle-induced release of IL-6 and IL-8 from A549 cells. *J. Toxicol. Environ. Health*. 2000; 60: 47–65.
6. Jimenez L.A., Thompson J., Brown D.A. et al. Activation of NF- κ B by PM(10) occurs via an iron-mediated mechanism in the absence of I κ B degradation. *Toxicol. Appl. Pharmacol*. 2000; 166: 101–110.

7. Pritchard R.J., Ghio A.J., Lehmann J.R. Oxidants generation and lung injury after particulate air pollutant exposure increases with the concentrations of associated metals. *Inhal. Toxicol.* 1996; 8: 457–477.
8. Andreau K., Leroux M., Bouharrou A. Health and cellular impacts of air pollutants: from cytoprotection to cytotoxicity. *Biochem. Res. Int.* 2012; e493894.
9. Sullivan J.P., Minna J.D., Shay J.W. Evidence for self-renewing lung cancer stem cells and their implications in tumor initiation, progression, and targeted therapy. *Cancer Metastasis Rev.* 2010; 29 (1): 61–72.
10. Gualtieri M., Mantecca P., Cetta F., Camatini M. Organic compounds in tire particle induce reactive oxygen species and heat-shock proteins in the human alveolar cell line A549. *Environ. Intern.* 2008; 34 (4): 437–442.
11. Farina F., Sancini G., Mantecca P. et al. The acute toxic effects of particulate matter in mouse lung are related to size and season of collection. *Toxicol. Lett.* 2011; 202 (3): 209–217.
12. Choi J.H., Kim J.S., Kim Y.C. et al. Comparative study of PM2.5–and PM10–induced oxidative stress in rat lung epithelial cells. *J. Vet. Sci.* 2004; 5 (1): 11–18.
13. Zhang J., Ghio A. J., Chang W. et al. Bim mediates mitochondria-regulated particulate matter-induced apoptosis in alveolar epithelial cells. *FEBS Lett.* 2007; 581 (22): 4148–4152.
14. Garcon G., Dagher Z., Zerimech F. et al. Dunkerque City air pollution particulate matter-induced cytotoxicity, oxidative stress and inflammation in human epithelial lung cells (L132) in culture. *Toxicology in Vitro.* 2006; 20 (4): 519–528.
15. Dagher Z., Garcon G., Billet S. et al. Role of nuclear factor kappa B activation in the adverse effects induced by air pollution particulate matter (PM2.5) in human epithelial lung cells (L132) in culture. *J. Appl. Toxicol.* 2007; 27 (3): 284–290.
16. Kelly F.J., Mudway I.S., Donaldson E.K. et al. Particle-mediated extracellular oxidative stress in the lung. *Part. Toxicol.* CRC Press. 2007; 89–117.
17. Sheffner A. The mucolytic action of acetylcysteine. *Tuberculos. Thorac. Dis.* 1966; 23: 31–33.
18. Borgstrom L., Kagedal B., Paulsen O. Pharmacokinetics of N-acetylcysteine in man. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1986; 31: 217–222.
19. Sjodin K., Nilsson E., Hallberg A., Tunek A. Metabolism of N-acetyl-L-cysteine: some structural requirements for the deacetylation and consequences for the oral bioavailability. *Biochem. Pharmacol.* 1989; 38: 3981–3985.
20. Grigor'eva N.Yu., Berdnikova N.G., Tsyganko D.V., Demidova G.V. Use of N-acetylcysteine in clinical practice. *Russkiy meditsinskiy zhurnal.* 2008; 16 (2): 78–82 (in Russian).
21. Soodaeva S.K., Klimanov I.A. Oxidative disorders in respiratory disease and current approach to antioxidant therapy. *Atmosfera. Pul'monologiya i allergologiya.* 2009; 1: 34–38 (in Russian).
22. Ushkalova E.A. N-acetylcysteine in clinical practice: state-of-art and future perspectives. *Farmateka.* 2007; 17: 30–36 (in Russian).
23. Namazova-Baranova L.S., Davydova I.V. N-acetylcysteine in pediatrics. *Russkiy meditsinskiy zhurnal.* 2013; 25: 1233–1236 (in Russian).
24. Moldéus P., Cotgreave I.A. N-acetylcysteine. *Methods Enzymol.* 1994; 234: 482–492.
25. Santus P., Corsico A., Solidoro P. et al. Oxidative stress and respiratory system: Pharmacological and clinical reappraisal of N-acetylcysteine. *COPD.* 2014, 11 (6): 705–717.
26. Tanel A., Averill-Bates D.A. Inhibition of acrolein-induced apoptosis by the antioxidant n-acetylcysteine. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2007; 321 (1): 73–83.
27. Ramos Rhoden C., Lawrence J., Godleski J.J., et al. N-acetylcysteine prevents lung inflammation after short-term inhalation exposure to concentrated ambient particles. *Toxicol. Sci.* 2004; 79: 296–303.
28. Banerjee A., Trueblood M.B., Zhang X. et al. N-acetylcysteineamide (NACA) prevents inflammation and oxidative stress in animals exposed to diesel engine exhaust. *Toxicol. Lett.* 2009; 187 (3): 187–193.
29. Carlsten C., MacNutt M.J., Zhang Z. et al. Anti-oxidant N-acetylcysteine diminishes diesel exhaust-induced increased airway responsiveness in person with airway hyper-reactivity. *Toxicol. Sci.* 2014; 139 (2): 479–487.

Received October 27, 2015
UDC 616.24-092.19-02

Информация об авторах

Соодаева Светлана Келдибековна – д. м. н., профессор, зав. лабораторией клинической и экспериментальной биофизики ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России; тел: (495) 465-52-64; e-mail: soodaeva@mail.ru

Никитина Лидия Юрьевна – к. м. н., зав. кафедрой терапии факультета дополнительного профессионального образования БУВО ХМАО – Югры «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия»; тел.: (908) 882-86-20, факс: (3467) 32-45-88, e-mail: lidiya_nikitina@mail.ru
Климанов Игорь Александрович – к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории клинической и экспериментальной биофизики ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России; тел: (495) 465-52-64; e-mail: igorklimanov@yandex.ru

Author information

Soodaeva Svetlana Keldibekovna, MD, Professor, Head of Laboratory of Clinical and Experimental Biophysics, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 465-52-64; e-mail: soodaeva@mail.ru

Nikitina Lidiya Yur'evna, PhD, Head of Department of Therapy, Faculty of Postgraduate Physician Training, Khanty Mansiysk – Yugra State Medical Academy; tel.: (908) 882-86-20, факс: (3467) 32-45-88, e-mail: lidiya_nikitina@mail.ru

Klimanov Igor' Aleksandrovich, PhD, Senior Researcher at Laboratory of Clinical and Experimental Biophysics, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 465-52-64; e-mail: igorklimanov@yandex.ru

Случай успешной интенсивной терапии у больного с рецидивирующей тромбоэмболией мелких ветвей легочной артерии

Д.В. Садчиков, А.Ю. Богородский, Е.Е. Зеулина

ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России: 410012, Саратов, ул. Большая Казачья, 112

Резюме

Несмотря на значительные успехи современной медицины, тромбоэмболические осложнения по-прежнему представляют глобальную медико-биологическую проблему, являясь основной причиной смерти и инвалидизации больных в Российской Федерации. Тромбозы глубоких вен нижних конечностей являются основной причиной развития различных форм тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) — от асимптоматических до фатальных. Особую проблему представляют рецидивирующие формы тромбоэмболии мелких ветвей легочной артерии (МВЛА). В то же время > 50 % тромботических эпизодов в венозном русле протекают бессимптомно и обнаруживаются впоследствии при развитии таких осложнений, как ТЭЛА, хроническая венозная недостаточность и, к сожалению, достаточно часто — при аутопсии. В представленном клиническом наблюдении описан случай успешной интенсивной терапии больного с рецидивирующей тромбоэмболией МВЛА.

Ключевые слова: тромбоэмболия мелких ветвей легочной артерии, интенсивная терапия.

DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-6-743-746

A case of successful intensive care for a patient with recurrent non-massive pulmonary embolism

D.V. Sadchikov, A.Yu. Bogorodskiy, E.E. Zeulina

V.I. Razumovskiy Saratov State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: 112, Bol. Kazach'ya str., Saratov, 410012, Russia

Summary

Despite recent significant advances thromboembolic complications remain a great problem as the main cause of death and disability of patients in the Russian Federation. Deep vein thrombosis of the lower limbs is the main cause of pulmonary embolism with asymptomatic to fatal clinical course. A particular problem is recurrent non-massive pulmonary embolism. At the same time more than half of venous thrombotic episodes are asymptomatic and diagnosed later, when complications, such as pulmonary embolism or chronic venous insufficiency, develop. Commonly, the first diagnosis of these complications is made on autopsy. A clinical observation of successful intensive care for a patient with recurrent non-massive pulmonary embolism is described in this article.

Keywords: non-massive pulmonary embolism, intensive care.

Под термином «тромбоэмболия легочной артерии» (ТЭЛА) понимают окклюзию приводящего сосуда эмболом, образовавшимся в венах большого круга кровообращения или в правых полостях сердца. В специальном докладе Всемирной организации здравоохранения ТЭЛА признана одним из самых распространенных сердечно-сосудистых осложнений в Америке и Европе [1]. ТЭЛА — 3-я по частоте причина смерти после инфаркта миокарда и инсульта, которая без оказания своевременной медицинской помощи превышает 30 %, а при массивном поражении достигает 70 %, тогда как при своевременно начатой интенсивной терапии летальность колеблется от 2 до 8 % [2].

В Российской Федерации обобщенные данные о частоте тромбоэмболии мелких ветвей легочной артерии (МВЛА) отсутствуют: приводимые в литературе цифры отражают результаты исследований в отдельных лечебных учреждениях. Точно подсчитать распространенность ТЭЛА и ее осложнения трудно по ряду причин. Во-первых, почти в 50 % случаев данное осложнение протекает незаметно.

Во-вторых, симптоматика ТЭЛА неспецифична, что часто приводит к установлению ошибочного диагноза. В-третьих, лабораторные и инструментальные методы исследования, применяемые для диагностики ТЭЛА в общеклинической практике, характеризуются невысокими показателями чувствительности и специфичности. Инструментальные методы обследования больных с ТЭЛА, имеющие высокую диагностическую специфичность, не всегда доступны. При проведении аутопсии лишь тщательное прицельное изучение просвета легочных сосудов позволяет обнаружить мелкие эмболы или остаточные признаки хронической эмболии МВЛА.

В то же время статистические данные, основанные на результатах вскрытий, в известной мере относительны: эмболии, найденные на аутопсии и не распознанные при жизни, могли возникать уже при терминальной стадии других состояний, явившихся причиной смерти; с другой стороны, не учитываются эмболии, не приводящие к летальному исходу. Достоверных морфологических критериев, позволяющих надежно дифференцировать тромбоэмбо-

лы, находящиеся на разных стадиях организации, от тромбов, первично сформировавшихся в легочной артерии, не существует [3].

В работе *J. Widimsky* [4] имеется ссылка на результаты исследования, в ходе которого было выявлено, что у 15 % пациентов с ТЭЛА ранее отмечено ≥ 2 эпизодов тромбоэмболии. У больных, получавших лечение в связи с ТЭЛА, признаки рецидивирования в течение первых 2 нед. имели место в 20 % наблюдений.

Подавляющее большинство тромбоэмболов локализуется в глубоких венах нижних конечностей: илиокавальном или подвздошно-бедренном сегментах. При этом, как правило, формируются флотирующие (плавающие) тромбы, имеющие единственную точку фиксации в своем дистальном сегменте. Остальная часть расположена свободно и флотирует в просвете вены, легко фрагментируясь, например, при перемене положения тела. Флотирующий тромб обычно формируется в венах меньшего калибра и процесс тромбообразования распространяется проксимально в более крупные сосудистые сегменты: из глубоких вен голени — в подколенную вену, затем в бедренную, и выше, в подвздошную, а затем и нижнюю полую вены [5].

Размеры тромбоэмболов определяют их локализацию в приводящих сосудах легочной артерии. По данным разных авторов, эмболизация ствола и главных ветвей легочной артерии встречается в 50 % случаев, долевых и сегментарных — в 20 %, МВЛА — в 28 %. Одновременное поражение артерий обоих легких достигает 65 % из всех случаев ТЭЛА, в 25 % поражается только правое, а в 10 % — только левое легкое, нижние доли поражаются в 4 раза чаще, чем верхние доли [6, 7].

Степень нарушений центральной гемодинамики и газообмена прямо пропорциональна степени распространенности окклюзии артериального русла легких, при этом легочная артериальная гипертензия, по данным ангиографии, возникает при обструкции сосудистого русла на 25–30 % и становится клинически значимой при 50 %. Коллапс возникает при закрытии > 70 % сосудистого русла [8].

Достоверная прижизненная диагностика ТЭЛА стала возможной с появлением рентгеноконтрастного исследования сосудов. Первое исследование сосудов легких с введением контрастного вещества через катетер в сердце выполнено *E. Moniz, L. Carvalho* и *A. Lima* в 1931 г.; метод назван ангиопневмографией. С этого момента происходит стремительное развитие данного метода как диагностического эталона ТЭЛА. Появление спиральных рентгеновских томографов позволило ускорить процесс исследования и увеличить разрешающую способность системы сканирования. Данный метод имеет ряд неоспоримых преимуществ: неинвазивность, быстрота выполнения и возможность выявления патологии в паренхиме легких. На сегодняшний день ангиопульмонография продолжает оставаться «золотым стандартом» при верификации диагноза ТЭЛА.

Таким образом, ТЭЛА продолжает оставаться одной из важнейших проблем клинической медицины. При своевременной диагностике и интенсивном лечении регрессируют основные механизмы и причины прогрессирования обструктивного синдрома, клинических проявлений сердечной и дыхательной недостаточности.

Клинический пример

Больной У. 38 лет 25.02.15 поступил в лечебно-профилактическое учреждение Саратова. Обратился на 5-е сутки от начала заболевания с жалобами на чувство тяжести, распирания, жара на уровне правого бедра и правой голени, повышение температуры тела до 38,0° С. Самостоятельно не лечился.

Из анамнеза заболевания известно, что около 1 мес. назад перенес закрытую травму капсульно-связочного аппарата правого коленного сустава. Гемартроз. Лечился в отделении травматологии, где проводились противовоспалительная терапия неспецифическими противовоспалительными препаратами, физиотерапевтическое лечение, гипсовая иммобилизация. Больному была выполнена пункция правого коленного сустава, удалено 50,0 мл синовиальной жидкости, интенсивно окрашенной кровью.

На основании описанных жалоб и клинической картины правостороннего феморального флеботромбоза, осложненного острым нарушением венозного оттока правой нижней конечности, пациент госпитализирован в отделение сосудистой хирургии. При осмотре: больной в активном сознании, контактен, адекватен; гиперстенического типа телосложения, индекс массы тела — 26,6 кг / см². Кожный покров обычной окраски, умеренно влажный, теплый на ощупь. Губы и ногти розовые. Аксиллярная температура 37,0° С. Форма грудной клетки — гиперстеническая, отмечалось участие обеих половин грудной клетки в акте дыхания. Частота дыхания (ЧД) — 18 в минуту. При сравнительной перкуссии — легочный звук, при аускультации — дыхание везикулярное, несколько ослаблено в заднебазальных отделах с обеих сторон, тахипноэ при разговоре не отмечалось. Артериальное давление (АД) 135 и 90 мм рт. ст. Частота сердечных сокращений — 94 в минуту, при аускультации тоны сердца звучные, ясные, ритмичные. Верхушечный толчок ограниченный, резистентный, пальпируется в V межреберье на 1 см кнутри от левой срединноключичной линии. Перкуторные границы сердца: правая — по правому краю грудины, верхняя — по верхнему краю III ребра, левая совпадает с верхушечным толчком. Локальный статус: окружность правой нижней конечности увеличена относительно левой за счет диффузного отека мягких тканей, умеренно болезненная, отмечается легкая цианотичность, горячая на ощупь. Отмечается компенсаторное расширение рисунка подкожных вен правой нижней конечности. Пульсация бедренной и подколенной артерий сохранена, патологических шумов в проекции бедренной, подколенной артерий, расстройств чувствительности не отмечалось, движения в правом коленном суставе ограниченной амплитуды, болезненные. Проведены общеклинические исследования, дуплексное сканирование вен нижних конечностей. Результат дуплексного сканирования вен нижних конечностей: феморальный флеботромбоз справа. Верхушка тромба гипозоногенной структуры выходит в просвет сосуда на 1,2 см. Признаков реканализации на момент осмотра не выявлено. По данным электрокардиографии — синусовый ритм, частота сердечных сокращений — 102 в минуту (норма). Умеренные изменения по зубцу T в переднеперегородочной области и задней стенке левого желудочка. Лабораторные данные кислотно-основного состояния (КОС) и электролитный состав венозной крови: pH — 7,323; pO₂ — 55 мм рт. ст.; pCO₂ — 45,9 мм рт. ст.; фракция кислорода во вдыхаемой смеси (FiO₂) — 21 %; K⁺ — 3,06 ммоль / л; Na⁺ — 140,4 ммоль / л. Общий анализ крови (ОАК): эритроциты — $5,01 \times 10^{12}$ / л, гемоглобин — 148 г / л, гематокрит — 41,9 %, лейкоциты — $8,4 \times 10^9$ / л, нейтрофилы палочкоядерные — 7 %, тромбоциты — 242×10^9 / л, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) — 20 мл / ч. Кислородная емкость крови (КЕК) — 199 мл / дл. По данным коагулографии: активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) — 34 с, фибриноген — 3,75 г / л, протромбиновый индекс — 89,5 %. Диагноз: правосторонний феморальный флеботромбоз. Острое нарушение венозного оттока правой нижней конечности. Назна-

цена антиагрегантная, вазоактивная (пентоксифиллин 2%-ный – 10,0 мл в сутки внутривенно), антикоагулянтная (эниксум из расчета 1 мг / кг 2 раза в сутки), венотонизирующая, ангиопротективная (венарус 1 000 мг в сутки) терапия, возвышенное положение и эластическая компрессия правой нижней конечности.

27.02.15. Несмотря на интенсивное лечение, состояние больного оставалось с отрицательной динамикой в виде появлений слабости, чувства нехватки воздуха. Отмечалось учащение ЧД до 20–22 в минуту, сопровождающееся загудинными болями, снижением АД до 90 и 70 мм рт. ст., тахикардией до 110 в минуту, пульс слабого наполнения и напряжения. Клиническая картина была расценена как ТЭЛА, в связи с чем больной был переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). При поступлении в ОРИТ: состояние тяжелое за счет нарастания клинических симптомов дыхательной и сердечно-сосудистой дисфункции. При помощи мультиспиральной компьютерной ангиографии легочной артерии, дуплексного сканирования вен нижних конечностей в динамике, коагулографии, исследования D-димеров уточнены зоны и характер повреждения легочной ткани. По результатам мультиспиральной компьютерной ангиографии легочной артерии – признаки ТЭЛА нижнедолевых артерий и сегментарных ветвей нижних долей правого легкого, правой верхнедолевой легочной артерии, МВЛА S₁₋₂ левого легкого и S₆ – правого легкого; при проведении дуплексного сканирования вен нижних конечностей отмечена положительная динамика в виде реканализации бедренного сегмента; при коагулографии – агрегационная активность тромбоцитов – 53,3 %, протромбиновое время – 28,1 с, международное нормализованное отношение (МНО) – 1,02, фибриноген – 5,8 г / л, фибринолиз (активированный) – 50 мин, D-димеры – отрицательные. По данным гемостазиографии: изолированная гиперфибриногенемия и сопряженное с ней увеличение времени лизиса фибринового сгустка. Активность плазменных и тромбоцитарных факторов – в пределах нормальных параметров.

На основании клинических и лабораторно-инструментальных методов исследования выставлен диагноз: основное заболевание – правосторонний феморальный флелотромбоз. Острое нарушение венозного оттока правой нижней конечности. Осложнение основного заболевания – тромбоэмболия МВЛА. Инфарктная пневмония нижней доли правого легкого и сегментарная пневмония верхней доли левого легкого. Острая дыхательная недостаточность в стадии субкомпенсации.

Назначено интенсивное лечение по направлениям: респираторная поддержка через лицевую маску в режиме спонтанного дыхания при постоянно положительном давлении в дыхательных путях (FiO₂ – 40 %), гемодинамическая поддержка – дофамин 4–6 мкг / кг в минуту через перфузор. Легкая седация препаратами из группы бензодиазепинов. Продолжена антикоагулянтная (гепарин 1 000 ЕД / ч внутривенно через перфузор), вазоактивная и антиагрегантная (реополиглюкин 200,0 мл в сутки) терапия.

01.03.15. Состояние остается тяжелым за счет субкомпенсированной дыхательной недостаточности. Пациент предъявляет жалобы на чувство нехватки воздуха при незначительной физической нагрузке, слабость. Устойчивая гемодинамика в виде стабилизации АД, адекватного диуреза позволили отказаться от адренергической поддержки центральной гемодинамики. Данные эхокардиографии: фракция изгнания – 67 %; в правой ветви легочной артерии визуализируются множественные образования без четких контуров, возможно тромбы, легочная гипертензия III степени. Систолическое давление в легочной артерии – 77 мм рт. ст. Сосудистый внутрилегочный венозный шунт (Q_s / Q_T) – 28 %. Лабораторно: АЧТВ – 27,8 с, протромбиновое время – 19 с, МНО – 1,2, фибриноген – 6,2 г / л, фибринолиз – 50 мин. Заключение дуплексного сканирования вен нижних конечностей: признаки илеофеморального тромбоза справа. Флотация верхушки тромба на уровне начального отдела общей подвздошной вены справа. В ОРИТ продолжалось интенсивное лечение по прежним направлениям.

03.03.15. Состояние больного оставалось тяжелым, стабильным. Жалобы на слабость, чувство нехватки воздуха преимущественно в вечерние часы, умеренную болезненность в нижних отделах грудной клетки с обеих сторон. Аускультативно: дыхание везикулярное, проводится по всем полям легких, несколько ослаблено в нижнебазальных отделах, больше слева. ЧД – 22–24 в минуту; АД – 100–105 и 80 мм рт. ст.; пульс – 96–100 в ми-

нуту. Аускультативно: тоны сердца приглушены, акцент II тона над легочной артерией. Лабораторно: ОАК (эритроциты) – 5,05 × 10¹² г / л; гемоглобин – 149 г / л; гематокрит – 44,4 %; лейкоциты – 11,4 × 10⁹ г / л; нейтрофилы палочкоядерные – 8 %; тромбоциты – 326 × 10⁹ г / л; СОЭ – 15 мл / ч. Анализ коагулограммы: АЧТВ – 29 с, МНО – 1,0; фибриноген – 3,75 г / л. Данные КОС и электролитный состав венозной крови: pH – 7,36; pO₂ – 33 мм рт. ст.; pCO₂ – 52 мм рт. ст.; FiO₂ – 40 %, альвеоло-артериальная разница по кислороду (A–a) DO₂ – 73 мм рт. ст.; K⁺ – 3,0 ммоль / л, Na – 140,8 ммоль / л; BE (Base Excess – избыток (недостаток) буферных оснований) – 6,7 ммоль / л; Q_s / Q_T – 26 %. По результатам рентгенографии легких – левосторонняя S₈-пневмония.

Таким образом, отсутствие положительной динамики при интенсивной терапии, о чем свидетельствовали клиническая картина заболевания и данные лабораторно-инструментальных методов исследования, позволяли высказаться в пользу рецидивирующей формы ТЭЛА. Консилиумом было принято решение о необходимости оперативного лечения по жизненным показаниям в виде пликации подвздошной вены справа внебрюшинным доступом. В раннем послеоперационном периоде больному в условиях ОРИТ была продолжена интенсивная респираторная, антикоагулянтная, дезагрегантная, антибактериальная поддержка.

07.03.15. В состоянии больного наметилась положительная динамика. Интенсивность болевого синдрома в грудной клетке значительно уменьшилась. Аускультативная картина (03.03.15) в легких – без динамики. ЧД – 20 в минуту; АД – 105 и 80 мм рт. ст.; пульс 96 в минуту. Аускультативно тоны сердца приглушены, акцент II тона над точкой проекции легочной артерии. Лабораторно: ОАК (эритроциты) – 4,87 × 10¹² / л; гемоглобин – 42 г / л; гематокрит – 40,9 %; КЕК – 191 мл / дл; лейкоциты – 10,7 × 10⁹ / л; нейтрофилы палочкоядерные – 10 %, тромбоциты – 400 × 10⁹ / л; СОЭ – 17 мл / ч. По результатам коагулографии: АЧТВ – 32 с; МНО – 1,2; фибриноген – 3,9 г / л. КОС и электролитный состав венозной крови: pH – 7,4; pO₂ – 32 мм рт. ст.; pCO₂ – 40,7 мм рт. ст.; FiO₂ – 40 %, (A–a) DO₂ – 66 мм рт. ст.; K⁺ – 3,5 ммоль / л; Na⁺ – 139,8 ммоль / л, BE – 5,7 ммоль / л. Q_s / Q_T – 12 %. К терапии был добавлен варфарин (5 мг в сутки) под контролем МНО. В удовлетворительном состоянии больной был переведен в отделение сосудистой хирургии для дальнейшего лечения.

Заключение

На основании изложенного сделаны следующие выводы:

- клиническая картина рецидивирующей тромбоэмболии МВЛА является следствием венозного тромбоза, источник которого – флотирующий тромб в общей подвздошной вене справа, что и определило необходимость комбинированной терапии;
- острая дыхательная недостаточность при тромбоэмболии МВЛА обусловлена нарушением перфузии участков легкого и приводит к нарушению вентиляционно-перфузионных отношений, требующих респираторной и гемодинамической поддержки.

Литература

1. Goldhaber S.Z. Evolving concepts in thrombolytic therapy for pulmonary embolism. *Chest*. 1992; 101 (4): 183–185.
2. Яковлев В.Б., Яковлева М.В. Венозные тромбоэмболические осложнения: диагностика, лечение, профилактика. *Российские медицинские вестни*. 2002; 2: 4–18
3. Torbicki A., Perrier A., Konstantinides S. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* 2008 (29): 2276–2315.

4. Morris T.A., Marsh J.J., Chiles P.G. High prevalence of dysfibrinogenemia among patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Blood*. 2009; 114: 1929–1936.
5. Савельев В.С., Яблоков Е.Г., Прокубовский В.И. Эндovasкулярная катетерная тромбэктомия из нижней полой вены. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2000; 6 (1): 61–71.
6. Rodger M., Wells P.S. Diagnosis of Pulmonary Embolism. *Thromb. Res*. 2001 103: 225–238.
7. Li J.H., Safford R.E., Aduen J.F. Pulmonary hypertension and thyroid disease. *Chest*. 2007; 132: 793–797.
8. Hsu J.T., Chu C.M., Chang S.T. Prognostic value of arterial / alveolar oxygen tension ratio (a/APO2) in acute pulmonary embolism. *Circ. J*. 2007; 71: 1560–1566.
6. Rodger M., Wells P.S. Diagnosis of Pulmonary Embolism. *Thromb. Res*. 2001 103: 225–238.
7. Li J.H., Safford R.E., Aduen J.F. Pulmonary hypertension and thyroid disease. *Chest*. 2007; 132: 793–797.
8. Hsu J.T., Chu C.M., Chang S.T. Prognostic value of arterial / alveolar oxygen tension ratio (a/APO2) in acute pulmonary embolism. *Circ. J*. 2007; 71: 1560–1566.

Поступила 23.06.15

УДК 616.131-005.6/7-085

References

1. Goldhaber S.Z. Evolving concepts in thrombolytic therapy for pulmonary embolism. *Chest*. 1992; 101 (4): 183–185.
2. Yakovlev V.B., Yakovleva M.V. Venous thromboembolic complications: diagnosis, treatment, and prevention. *Rossiyskie meditsinskie vesti*. 2002; 2: 4–18 (in Russian).
3. Torbicki A., Perrier A., Konstantinides S. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J*. 2008 (29): 2276–2315.
4. Morris T.A., Marsh J.J., Chiles P.G. High prevalence of dysfibrinogenemia among patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Blood*. 2009; 114: 1929–1936.
5. Savel'ev V.S., Yablokov E.G., Prokubovskiy V.I. Endovascular catheter-assisted vena cava inferior thrombectomy. *Angiologiya i sosudistaya khirurgiya*. 2000; 6 (1): 61–71 (in Russian).

Информация об авторах

Садчиков Дмитрий Владимирович – д. м. н., профессор, зав. кафедрой скорой неотложной и анестезиолого-реанимационной помощи ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И.Разумовского» Минздрава России; тел.: (452) 56-93-62; e-mail: sadchikov1@yandex.ru

Богородский Андрей Юрьевич – ассистент кафедры скорой неотложной и анестезиолого-реанимационной помощи ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И.Разумовского» Минздрава России; тел.: (452) 56-93-62; e-mail: abogorod59@mail.ru

Зеулина Екатерина Евгеньевна – ассистент кафедры скорой неотложной и анестезиолого-реанимационной помощи ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И.Разумовского» Минздрава России; тел.: (452) 52-77-36; e-mail: zeulina@list.ru

Authors information

Sadchikov Dmitriy Vladimirovich, MD, Professor, Head of Department of Emergency and Intensive Care, V.I.Razumovskiy Saratov State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; Honorary Physician of Russia; Honored Master of Sciences of Russia; tel.: (452) 56-93-62; e-mail: sadchikov1@yandex.ru

Bogorodskiy Andrey Yur'evich, Assistant Lecturer at Department of Emergency and Intensive Care, V.I.Razumovskiy Saratov State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (452) (452) 56-93-62; e-mail: abogorod59@mail.ru

Zeulina Ekaterina Evgen'evna, Assistant Lecturer at Department of Emergency and Intensive Care, V.I.Razumovskiy Saratov State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (452) 52-77-36; e-mail: zeulina@list.ru

Received June 23, 2015

UDC 616.131-005.6/7-085

Влияние комбинированной терапии индакатеролом и гликопиррония бромидом на состояние респираторной и сердечно-сосудистой систем у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких

Н.Ш.Загидуллин, Р.Х.Зулкарнеев, Ю.Ф.Сафина, Ю.Г.Азнабаева, Ш.З.Загидуллин

ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России: 450000, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Ленина, 3

Резюме

Респираторная и сердечно-сосудистая системы тесно взаимосвязаны, при этом в случае хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) на их статус может оказать влияние терапия бронходилататорами. На примере 2 клинических наблюдений рассматривается возможность перехода от монотерапии индакатеролом к комбинированной терапии индакатеролом и гликопиррония бромидом с анализом динамики изменений соответствующих респираторных и кардиоваскулярных показателей у пациентов с ХОБЛ тяжелой степени. Продемонстрирована тенденция к уменьшению бронхообструкции, улучшению субъективных ощущений, сократительной способности левого и правого желудочков и вариабельности ритма сердца.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, индакатерол, гликопирроний, артериальная жесткость, сократимость правого желудочка, вариабельность ритма сердца.

DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-6-747-752

Respiratory and cardiovascular effects of combined therapy with indacaterol and glycopyrronium bromide in chronic obstructive pulmonary disease

N.Sh.Zagidullin, R.Kh.Zulkarneev, Yu.F.Safina, Yu.G.Aznabaeva, Sh.Z.Zagidullin

Bashkir State Medical University: 3, Lenina str., Ufa, 450000, Bashkortostan Republic, Russia

Summary

The aim of this article was to investigate respiratory and cardiovascular effects of combined therapy with indacaterol and glycopyrronium bromide in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Methods.* Two clinical cases are reported in the article. Both patients were treatment with long-acting beta-2-agonist indacaterol for 3 months followed by 3-month treatment with combined therapy with indacaterol and glycopyrronium bromide. We assessed arterial stiffness, pulse wave velocity rate, the heart rhythm variability, used spirometry and echocardiography, CAT and MMRC scales. *Results.* Combined inhalation therapy resulted in significant increase in FEV₁ and FVC, reduction in dyspnea, improvement in arterial oxygen saturation. Arterial stiffness was not changed, but the heart rhythm autonomic regulation improved in both patients. A tendency to increase in the left heart ejection fraction was also found. *Conclusion.* Our data are consistent with results of other clinical trials of indacaterol and glycopyrronium bromide in patients with chronic obstructive pulmonary disease.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, Indacaterol, glycopyrronium bromide, arterial stiffness, right ventricle, heart rate variability.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) представляет собой поддающееся лечению и профилактике заболевание и характеризуется стойким снижением объема воздушного потока, которое сопровождается патологической воспалительной реакцией в дыхательных путях и легких в ответ на воздействие газов и частиц [1]. В качестве терапии первой линии при ХОБЛ любой степени тяжести рекомендуется применение бронходилататоров. В настоящее время существуют бронходилататоры различных по механизму и действию типов — β -адреномиметики и М-холинолитики короткого и длительного действия [1]. Предпочтение отдается препаратам длительного и ультрадлительного действия, таким как индакатерол и гликопиррония бромид.

Молекула индакатерола была создана из модифицированной гидрофильной головной группы молекулы формотерола, обеспечивающего его высокую внут-

реннюю активность, и липофильного хвоста — более ригидного, компактного и короткого по сравнению с салметеролом [2]. Это позволяет отнести препарат к β_2 -агонистам ультрадлительного действия. Эффективность и безопасность препарата были доказаны в ряде рандомизированных клинических исследований INLIGHT-1 [3], INDORSE [4], INVOLVE [5], в т. ч. по сравнению с другими препаратами. Рекомендуемая доза индакатерола для пациентов с ХОБЛ составляет 150 или 300 мкг 1 раз в сутки, для доставки препарата в дыхательные пути используется капсульный дозированный порошковый ингалятор Бризхалер.

Современный длительно действующий М-холинолитик гликопиррония бромид также ингалируется через устройство Бризхайлер. Препарат применяется 1 раз в сутки, обычно утром, что обеспечивает выраженный бронходилатационный эффект в течение всего дня [6, 7]. Клиническая эффективность и без-

опасность препарата была показана в нескольких рандомизированных плацебо-контролируемых двойных слепых клинических исследованиях III фазы GLOW I-III (*GLycopyrroonium bromide in chronic Obstructive pulmonary disease air Ways*) у больных средней и тяжелой ХОБЛ [2, 8, 9].

ХОБЛ различной степени тяжести в более чем 50 % случаев сопутствуют взаимоотяжеляющие друг друга кардиоваскулярные заболевания, такие как ишемическая болезнь сердца (ИБС), артериальная гипертензия, аритмии и другая патология [10, 11]. Этому способствуют также средний и пожилой возраст пациентов, курение, плохой комплаенс и другие факторы. Показано, что многие препараты, которые используются в лечении ХОБЛ, оказывают негативное действие на сердечно-сосудистую систему, например β -агонисты и метилксантин, увеличивая частоту сердечных сокращений (ЧСС), потребность в кислороде, обладая проаритмогенным влиянием, могут послужить неблагоприятным фактором при ИБС [12, 13]. В связи с частым вовлечением в патологический процесс при хронических заболеваниях легких правых отделов сердца с развитием вторичной легочной гипертензии и легочного сердца при ХОБЛ особенно важным становится контроль над состоянием именно данных отделов сердца. Из-за весьма затруднительного определения фракции выброса правого желудочка (ПЖ) используются специальные эхокардиографические (ЭхоКГ) параметры, одним из которых является показатель TAPSE (*Tricuspid Annulus Plain Systolic Excursion* – плоскостная экскурсия кольца трикуспидального клапана). Он отражает экскурсию фиброзного кольца аортального клапана и коррелирует со временем дожития пациентов [14].

В данной статье рассматривается влияние 3-месячной терапии пролонгированным β_2 -агонистом индакатеролом с последующей еще в течение 3 мес. его комбинации с гликопиррония бромидом на состояние респираторной и кардиоваскулярной систем: жесткость сосудистой стенки, скорость пульсовой волны (СПВ), вариабельность ритма сердца (ВРС), а также состояние различных отделов сердца на примере больных ($n = 2$) ХОБЛ тяжелой степени.

Клиническое наблюдение № 1

Пациент А. 72 лет. Впервые диагноз ХОБЛ тяжелой степени; эмфизема легких; пневмосклероз; дыхательная недостаточность II степени был установлен 4 года назад. В анамнезе – 50 лет курения (индекс курения (ИК) – 50 пачко-лет). В настоящее время не курит в течение 5 лет. Жалобы на значительную одышку, слабость, ограничение физической активности. В последние 1,5 года принимал ингаляционно сальбутамол 400 мг или комбинированный скоромодеющий препарат из короткодействующих компонентов: ипратропия бромид / фенотерола гидробромид 0,02 / 0,05 мкг по потребности. В последний месяц потребность в сальбутамоле возросла до 3–5 ингаляций в день.

На 1-м визите проводилось тестирование с помощью модифицированной шкалы одышки (*Modified Medical Research Council – mMRC*) и оценочного теста ХОБЛ (*COPD Assessment Test – CAT*), спирометрия с бронходилатационным тестом (через 15 мин после приема сальбутамола 400 мкг через спейсер) по стандартам *American Thoracic Society* (2011) с определением объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$), форсированной жизнен-

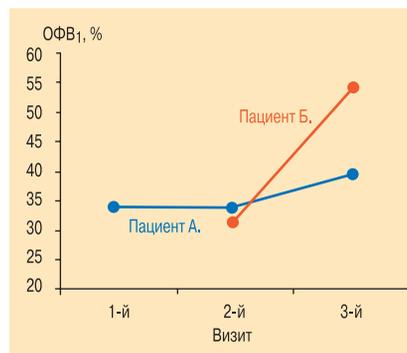


Рис. 1. Динамика $ОФВ_1$ у пациентов А. и Б. от визита 1 к визиту 3
Figure 1. Change in FEV_1 in patients A. and B. from the 1st visit to the 3rd visit

ной емкости легких (ФЖЕЛ) и индекса Тиффно ($ОФВ_1 / ФЖЕЛ$). С помощью апланационной тонометрии (*SphygmoCor*, Австралия) оценивалась артериальная жесткость и СПВ с оценкой следующих параметров: систолическое аортальное давление (S_p), диастолическое давление (D_p), пульсовое давление (P_p), амплификация, амплифицированное давление (AP). Далее измерялась ВРС в течение 10 мин в положении лежа с определением индекса триангуляции, частотных спектров *high frequency* (HF), *low frequency* (LF) – максимальное значение, нормализованный показатель, соотношение спектров LH / HF и общей мощности (*total power – TP*). После этого выполнялась ЭхоКГ с определением фракции выброса (ФВ) и укорочения (ФУ) левого желудочка (ЛЖ), среднего диастолического давления в легочной артерии (СДЛА), показателя TAPSE и размеров желудочков и предсердий. После обследования пациент начинал прием индакатерола 150 мкг 1 раз в сутки в течение 3 мес., затем состоялся визит 2, на котором после аналогичного обследования в связи с отсутствием значительной динамики одышки к терапии индакатеролом был добавлен гликопиррония бромид (доза однократной суточной ингаляции – 50 мкг). Еще через 90 дней состоялся визит 3. За данный период у пациента не отмечено серьезных нежелательных явлений: госпитализаций, обострений и вызовов скорой медицинской помощи.

В целом по анкетам CAT и mMRC от визита 1 к визиту 2 отмечена положительная динамика: по mMRC – снижение баллов на визите 2 до 1 балла, а по CAT на визитах 2 и 3 – снижение на 2–3 балла (табл. 1). Спирометрические тесты также показали позитивную динамику – если $ОФВ_1$ на визитах 1 и 2 составил 34 %, то на визите 3 данный показатель повысился до 39 % (рис. 1). ФЖЕЛ также значительно повысилась – с 59 до 65 %. Сатурация кислородом (SpO_2) с каждым визитом увеличивалась на 1 %.

Не отмечено определенной динамики ЧСС и уровня АД, в то же время была выявлена тенденция к снижению к визиту 3 показателей жесткости сосудистой стенки: P_p , амплификации P_p и AP (табл. 2). Показатель СПВ снизился через первые 3 мес. с 9,8 до 7,7 м / с. Значительная динамика отмечена при анализе ВРС: снижение спектра LF, повышение HF, смещение соотношения LF / HF в сторону HF и очень высокие показатели TP через 180 дней (увеличение со 103 до 27 861), рис. 2.

По результатам ЭхоКГ выявлена тенденция к снижению почти по всем систолическим и диастолическим размерам полостей сердца (табл. 3). Уровень СДЛА снизился на 3 мм к визитам 2 и 3, продемонстрирована тенденция к увеличению показателя TAPSE (рис. 3). В течение данного периода наблюдения достаточно неожиданно установлено увеличение ФВ и ФУ ЛЖ.

Таблица 1
Динамика респираторных показателей у пациента А.
Table 1
Change in respiratory parameters in patient A.

Параметр	Визит 1, 1-й день	Визит 2, 90-й день	Визит 3, 180-й день
mMRC, баллы	2	1	1
CAT, баллы	18	15	16
$ОФВ_1$, % _{доп.}	34	34	39
ФЖЕЛ, % _{доп.}	59	57	65
Индекс Тиффно, % _{доп.}	58	51	50
SpO_2 , %	95	96	97

Таблица 2
Динамика изменения показателей кардиоваскулярных параметров у пациента А.
Table 2
Change in cardiovascular parameters in patient A.

Параметр	Визит 1, 1-й день	Визит 2, 90-й день	Визит 3, 180-й день
ЧСС (среднее за 10 мин), в минуту	89	73	83
АД, мм рт. ст.:			
САД	120	152	120
ДАД	90	90	80
Артериальная жесткость, мм рт. ст.:			
S _p	112	140	110
D _p	91	91	81
P _p	21	49	29
Амплификация P _p , %	142	129	125
AP, мм рт. ст.	4	15	5
СПВ, м / с	9,8	7,7	8,2
ВРС			
HRV <i>Triangular Index</i>	3,3	6	7,2
LF _{norm}	83	9,4	34,2
HF _{norm}	17	90	65,8
LF / HF	4,88	0,1	0,52
TP	103	8 611	27 861

Примечание: САД – систолическое, ДАД – диастолическое АД; HRV *Triangular Index* – триангулярный индекс.

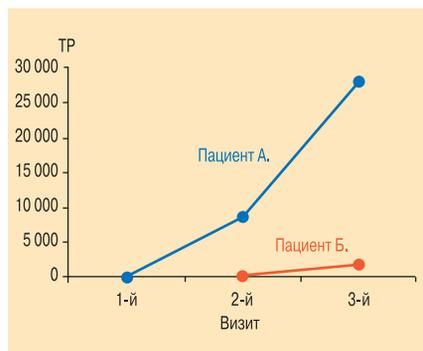


Рис. 2. Динамика показателя TP при анализе ВРС у пациентов А. и Б. от визита 1 к визиту 3
Figure 2. Change in TP as a part of the heart rhythm variability analysis in patients A. and B. from the 1st visit to the 3rd visit

Клиническое наблюдение № 2

Пациент Б. 56 лет. Курил в течение 40 лет (ИК – 40 пачко-лет), но 1 годом ранее прекратил. Диагноз ХОБЛ тяжелой степени; эмфизема легких; пневмосклероз; дыхательная недостаточность II степени был выставлен 1 год назад. В течение 1 мес. до визита для купирования приступов принимал индакатерол 150 мг 1 раз в сутки и Вентолин 400 мг 1 раз в сутки. Как и у пациента А., в последние недели частота ингаляций салбутамола вследствие одышки возросла до 6–8 раз.

На момент 1-го обследования пациент Б. в течение 1 мес. уже принимал индакатерол в дозе 150 мкг 1 раз в сутки, однако должного контроля одышки и качества жизни достичь не удалось. В связи с этим терапия была начата сразу с визита 2 и индакатерол был дополнен М-холинолитиком гликопиррония бромидом (50 мкг 1 раз в сутки) и отслежена динамика состояния. На визите 3 через 3 мес. терапии индакатеролом и гликопиррония бромидом у пациента Б. отмечена значительная положительная динамика: уменьшилось количество баллов по шкалам mMRC и САТ, улучшилась SpO₂ с 95 до 96 % и показатели обструкции по спирометрии: ОФВ₁ – с 31 до 54 %, ФЖЕЛ – с 47 до 65 % (см. рис. 1; табл. 4).

Через 3 мес. на визите 3, как и у пациента А., не отмечено определенной динамики ЧСС и уровня АД так же, как и показателей артериальной жесткости (табл. 5). Как и у пациента А. в клиническом наблюдении 1, отмечена значительная позитивная дина-

Таблица 3
Динамика изменений показателей ЭхоКГ у пациента А.
Table 3
Change in echocardiography parameters in patient A.

Параметр	Визит 1, 1-й день	Визит 2, 90-й день	Визит 3, 180-й день
КДР ЛЖ, мм	44	41	45
КСР ЛЖ, мм	32	29	28
КДР ПЖ, мм	38	36	34
КСР ПЖ, мм	30	28	26
КДР ЛП, мм	43	42	43
КСР ЛП, мм	30	29	29
КДР ПП, мм	45	33	39
КСР ПП, мм	43	32	32
ФВ (Teicholz), %	53	55	68
ФУ, %	27	28	38
СДЛА, мм	30	27	27
TAPSE, мм	18	20	21

Примечание: КДР – конечный диастолический размер; КСР – конечный систолический размер; ЛП – левое предсердие; ПП – правое предсердие.

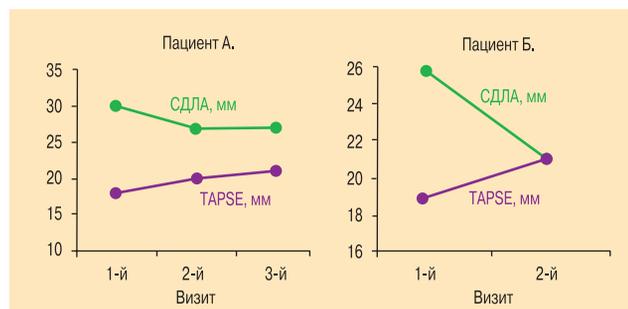


Рис. 3. Динамика показателей СДЛА и TAPSE у пациентов А. и Б.
Figure 3. Change in sPAP and TAPSE in patients A. and B.

мика ВРС: снижение спектра LF, увеличение HF, смещение соотношения LF / HF в сторону HF и рост показателя TP (см. рис. 2).

По основным систолическим и диастолическим размерам полостей сердца при выполнении ЭхоКГ определенной тенденции не отмечено, однако как и у пациента А., уровень СДЛА снижался до нормальных значений, а TAPSE имел тенденцию к увеличению (см. рис. 3; табл. 6). Так же, как и у пациента Б., определялось увеличение ФВ и ФУ ЛЖ.

Как известно, хронические респираторные заболевания, такие как ХОБЛ, могут сопровождаться

Таблица 4
Изменение респираторных показателей у больного Б. от визита 2 к визиту 3
Table 4
Change in respiratory parameters in patient B. from the 2nd visit to the 3rd visit

Показатель	Визит 2, 1-й день терапии	Визит 3, 90-й день терапии
mMRC, баллы	3	1
САТ, баллы	18	13
ОФВ ₁ , % _{долж.}	31	54
ФЖЕЛ, % _{долж.}	47	65
Индекс Тиффно, % _{долж.}	67	64,6
SpO ₂ , %	95	96

Таблица 5
Динамика изменения показателей
кардиоваскулярных параметров
Table 5
Change in cardiovascular parameters

Параметр	Визит 2, 1-й день терапии	Визит 3, 90-й день терапии
ЧСС, (среднее за 10 мин), в минуту	87	83
АД, мм рт. ст.:		
САД	132	128
ДАД	117	115
Артериальная жесткость, мм рт. ст.:		
S _p	117	115
D _p	87	91
P _p	30	24
Амплификация P _p , %	153	159
AP, мм рт. ст.	4	2
СПВ, м / с	6,1	6,3
ВРС		
HRV <i>Triangular Index</i>	6,5	7,9
LF _{norm}	71,6	39,7
HF _{norm}	28,4	60,3
LF / HF	2,52	0,66
TP	270	1 904

значительными изменениями со стороны сердечно-сосудистой системы с развитием легочного сердца, вторичной легочной гипертензии, нарушений нервной регуляции ритма сердца [1]. Кроме того, весьма часто встречается сочетание ХОБЛ, артериальной гипертензии и ИБС, при которых ухудшается течение заболевания [12, 15, 16]. Имеются данные о том, что используемые в лечении ХОБЛ бронходилататоры способны воздействовать не только на респираторные показатели, такие как ОФВ₁, но и на параметры состояния сердечно-сосудистой системы [13].

Таблица 6
Динамика изменений показателей ЭхоКГ
Table 6
Change in echocardiography parameters

Параметр	Визит 2, 1-й день терапии	Визит 3, 90-й день терапии
КДР ЛЖ, мм	35	32
КСР ЛЖ, мм	49	49
КДР ПЖ, мм	27	26
КСР ПЖ, мм	33	34
КДР ЛП, мм	39	31
КСР ЛП, мм	31	29
КДР ПП, мм	38	32
КСР ПП, мм	42	31
ФВ (по Teicholz), %	52	65
ФУ, %	27	36
СДЛА, мм	26	21
TAPSE, мм	19	21

В представленном анализе 2 клинических случаев больных ХОБЛ тяжелой степени (ОФВ₁ – 34 % и 31 %_{допж.}) продемонстрирован недостаточный эффект монотерапии индакатеролом. В 1-м случае (пациент А.) с терапии только β -агонистами короткого действия был осуществлен переход на постоянную терапию β -агонистом ультрадлительного действия индакатеролом 150 мг с добавлением через 3 мес. М-холинолитика гликопиррония бромидом 50 мкг 1 раз в сутки. Во 2-м случае (пациент Б.) больной уже получал индакатерол 150 мкг в течение 1 мес. и к ингаляционной терапии был добавлен гликопиррония бромид 50 мкг 1 раз в сутки. При комбинированной ингаляционной терапии отмечены значительный прирост показателей спирометрии – ОФВ₁ и ФЖЕЛ, уменьшение количества баллов по шкалам mMRC и САТ, а также субъективного ощущения одышки. Более того, в обоих случаях на 1–2 % увеличилась SpO₂ в периферической крови. При анализе кардиоваскулярных параметров выявлены следующие тенденции: АД и артериальная жесткость оставались на стабильном уровне, у обоих пациентов существенно улучшились показатели вегетативной регуляции сердечного ритма, увеличилась исходно сниженная общая ВРС, возросла парасимпатическая модуляция сердечного ритма, что считается важным положительным кардиоваскулярным эффектом при ХОБЛ [17]. У обоих пациентов при выполнении ЭхоКГ отмечена тенденция к увеличению ФВ и ФУ ЛЖ, что требует дальнейшего исследования и вызывает вопросы.

Разработано несколько методик оценки сократительной способности ПЖ, одним из самых информативных способов является выявление показателя TAPSE, который по движению фиброзного кольца в М-режиме определяет контрактильную способность ПЖ [14]. Увеличение данного параметра свидетельствует об улучшении сократительной способности ПЖ, а уменьшение – о его снижении [18]. В обоих случаях отмечена динамика показателей TAPSE, свидетельствующая о возрастании сократительной способности ПЖ, и снижение СДЛА. Позитивные данные динамики состояния респираторной и сердечно-сосудистой систем хорошо соотносятся с данными литературы. По данным мета-анализа, у 4 635 пациентов [19], принимающих индакатерол дольше 6 мес., по сравнению с плацебо не увеличился риск сердечно-сосудистых событий. Более того, при приеме индакатерола наблюдался тренд к снижению риска смерти ($p = 0,054$). Возможно, данные закономерности обусловлены инотропным эффектом при взаимодействии β_2 -агониста индакатерола с β_1 -рецепторами, а также нормализацией вегетативного статуса. Безопасность терапии гликопиррония бромидом оценивались в исследованиях GLOW I, II и III [2, 8, 9]. Препарат хорошо переносился больными ХОБЛ, а частота серьезных и нежелательных явлений была сопоставима с компараторами (тиотропия бромидом и плацебо).

Согласно рекомендациям GOLD [1], начиная со среднетяжелой степени ХОБЛ, требуется ком-

бинированная терапия (длительно действующие β_2 -агонисты (ДДБА) + длительно действующие антихолинергические препараты (ДДАХП); ДДБА + ингаляционные глюкокортикостероиды (иГКС); длительно действующие холинолитические препараты + иГКС). Данным рекомендациям соответствуют ингаляции как свободной комбинации β_2 -агониста индакатерола и М-холинолитика гликопиррония бромида, так и их фиксированной комбинации, которые используются 1 раз в сутки и обеспечивают эффективный, безопасный и длительный контроль над заболеванием. В настоящее время при наличии данных препаратов как по отдельности, так и в составе комбинированной терапии облегчается индивидуальный подбор терапии, в особенности при средней и тяжелой степени заболевания. В исследовании SHINE показано, что двухкомпонентная терапия более эффективна по влиянию на респираторную функцию, чем гликопирроний, индакатерол или тиотропия бромид в качестве монотерапии [20]. При фиксированной комбинированной терапии отмечено ограничение одышки, реже встречались обострения ХОБЛ, уменьшилось число серьезных нежелательных явлений [21, 22]. Данная комбинация была более эффективна в отношении снижения бронхообструкции, чем некоторые комбинации с ГКС (сальбутамол + флутиказон) [23].

Приведенные клинические наблюдения в целом соответствуют данным клинических исследований в отношении как респираторных, так и кардиоваскулярных параметров.

Исследование было выполнено при поддержке гранта Президента РФ для молодых докторов наук (Н.Ш.Загидуллин). The study was supported by a grant for young Doctors of science (N.Sh.Zagidullin) approved by President of Russian Federation.

Статья опубликована при финансовой поддержке ООО «Новартис Фарма» (Россия) в соответствии с внутренними политиками общества и действующим законодательством Российской Федерации. ООО «Новартис Фарма», его работники либо представители не принимали участия в написании настоящей статьи, не несут ответственности за ее содержание и любые возможные договоренности, относящиеся к данной статье, либо финансовые соглашения с любыми третьими лицами. Мнение ООО «Новартис Фарма» может отличаться от мнения автора статьи и редакции.

510003/ GENMED/A4/02.15/2000

Литература / References

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (2013) Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. www.goldcopd.com
2. Beeh K.M., Beier J. Indacaterol: a new once daily long-acting beta2-adrenoceptor agonist. *Core Evidence*. 2009; 4: 37–41.
3. Feldman G., Siler T, Prasad N. et al. Efficacy and safety of indacaterol 150 microg once-daily in COPD: a double-blind, randomised, 12-week study. *BMC Pulm. Med*. 2010; 10: 11.
4. Chapman K.R., Rennard S.I., Dogra A. et al. Long-term safety and efficacy of indacaterol, a long-acting β_2 -agonist, in subjects with COPD: a randomized, placebo-controlled study. *Chest*. 2011; 140 (1): 68–75.
5. Dahl R., Chung K.F., Buhl R. et al. Efficacy of a new once daily long-acting inhaled β_2 -agonist indacaterol versus twice-daily formoterol in COPD. *Thorax*. 2010; 65: 473–479.
6. Buhl R., Banerji D. Profile of glycopyrronium for once-daily treatment of moderate-to-severe COPD. *Int. J. COPD*. 2012; 7: 729–741.
7. Ulrik C.S. Once-daily glycopyrronium bromide, a long-acting muscarinic antagonist, for chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review of clinical benefit. *Int. J. COPD*. 2012; 7: 673–678.
8. Barnes P.J. Anticholinergic Therapy in Obstructive Airway Disease. Ed. by N.Gross. London; 1993: 88–104.
9. Brown J.H., Taylor P. Goodman and Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics. Ed. by J.G. Hardman et al. New York; 1996: 141.
10. Lange P., Mogelvang R., Marott J.L. et al. Cardiovascular morbidity in COPD: a study of the general population. *COPD*. 2010; 7: 5–10.
11. Konecny T., Park J.Y., Somers K.R. et al. Relation of chronic obstructive pulmonary disease to atrial and ventricular arrhythmias. *Am. J. Cardiol*. 2014; 15: 114 (2): 272–277.
12. Zulkarneev R., Zagidullin N., Abdrahmanova G. et al. Ivabradine prevents heart rate acceleration in patients with chronic obstructive pulmonary disease and coronary heart disease after salbutamol inhalation. *Pharmaceuticals*. 2012; 5 (4): 398–404.
13. Hanrahan J.P., Grogan D.R., Baumgartner R.A. et al. Arrhythmias in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): occurrence frequency and the effect of treatment with the inhaled long-acting beta2-agonists arformoterol and salmeterol. *Medicine* (Baltimore). 2008; 87 (6): 319–328.
14. Karvandi M., Piranfar M.A., Ghaffaripour M. et al. An alternative method for perioperative estimation of pulmonary artery systolic pressure by echocardiography. *Shiraz E-Med. J*. 2007; 8: 4:174–182.
15. Curkendall S.M., DeLuise C., Jones J.K. et al. Cardiovascular disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease, Saskatchewan Canada cardiovascular disease in COPD patients. *Ann. Epidemiol*. 2006; 16: 63–70.
16. Schneider C., Bothner U., Jick S.S., Meier C.R. Chronic obstructive pulmonary disease and the risk of cardiovascular diseases. *Eur. J. Epidemiol*. 2010; 25: 253–260.
17. Roque A.L., Valenti V.E., Massetti T. et al. Chronic obstructive pulmonary disease and heart rate variability: a literature update. *Int. Arch. Med*. 2014; 3 (7): 43.
18. Forfia P.R., Fisher M.R., Mathai S.C. et al. Tricuspid annular displacement predicts survival in pulmonary hypertension. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2006; 174 (9): 1034–1041.
19. Worth H., Fan Chung K., Felser K. et al. Cardio- and cerebrovascular safety of indacaterol vs formoterol, salmeterol, tiotropium and placebo in COPD. *Respir. Med*. 2011; 105: 571–579.
20. Bateman E., Ferguson G.T., Barnes N. et al. Dual bronchodilation with QVA149 versus single bronchodilator therapy: the SHINE study. *Eur. Respir. J*. 2013; 42: 1484–1494.
21. Mahler D., Decramer M., D'Urzo A. et al. Dual bronchodilation with QVA149 reduces patient-reported dyspnoea in COPD: the BLAZE study. *Eur. Respir. J*. 2014; 43: 1599–1609.
22. Wedzicha J., Decramer M., Ficker J.H. et al. Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): a randomised, double-blind, parallel-group study. *The Lancet. Lancet Respir. Med*. 2013; 1 (3): 199–209.

23. Zhong N., Wang C., Zhou W. LANTERN: a randomized study of QVA149 versus salmeterol / fluticasone combination in patients with COPD. *Int. J. COPD*. 2015; 10: 1015–1026.

Поступила 18.12.15

УДК 616.24-036.12-085.23-092

Received December 18, 2015

UDC 616.24-036.12-085.23-092

Информация об авторах

Загидуллин Науфаль Шамилович – д. м. н., доцент, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России; тел.: (347) 246-53-97; e-mail: znaufal@mail.ru

Сафина Юлиана Фадисовна – аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России; тел.: (347) 246-53-97; e-mail: y.f.safina@mail.ru

Зулкарнеев Рустем Халитович – д. м. н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России; тел.: (347) 246-53-97; e-mail: zrustem@ufanet.ru

Азнабаева Юлия Геннадьевна – к. м. н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Башкирский государственный меди-

цинский университет» Минздрава России; тел.: (347) 246-53-97; e-mail: albert3574@rambler.ru

Загидуллин Шамиль Зарифович – д. м. н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России; тел.: (347) 246-53-97; e-mail: zshamil@inbox.ru

Author information

Zagidullin Naufal' Shamilevich, MD, Assistant Professor, Professor at Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Bashkir State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (347) 246-53-97; e-mail: znaufal@mail.ru

Safina Yuliana Fadisovna, PhD student at Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Bashkir State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (347) 246-53-97; e-mail: y.f.safina@mail.ru

Zulkarneev Rustem Khalitovich, MD, Professor at Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Bashkir State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (347) 246-53-97; e-mail: zrustem@ufanet.ru

Aznabaeva Yuliya Gennad'evna, PhD, Associate Professor at Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Bashkir State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (347) 246-53-97; e-mail: albert3574@rambler.ru

Zagidullin Shamil' Zarifovich, MD, Professor, Head of Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Bashkir State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (347) 246-53-97; e-mail: zshamil@inbox.ru

Гранулематоз с полиангиитом: астмаподобное и псевдопневмоническое начало болезни

А.Ю.Третьяков¹, С.П.Захарченко¹, В.Н.Шиленок²

1 – ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»: 308015, Белгород, ул. Победы, 85;

2 – ООО Центр медицинской диагностики «Томограф»: 305018, Курск, ул. Дружбы, 4

Резюме

Представлено описание случая гранулематоза с полиангиитом, характеризовавшегося трехлетним пароксизмальным астмаподобным симптомокомплексом (на фоне гранулематозных изменений в подскладочном пространстве гортани), последующей трансформацией в многофокусное деструктивное поражение легких (при отсутствии клинических признаков гломерулонефрита) с положительным терапевтическим ответом при назначении комбинированного лечения цитостатическим препаратом, ритуксимабом, системными глюкокортикостероидами.

Ключевые слова: гранулематоз с полиангиитом, антинейтрофильные цитоплазматические антитела, протеиназа-3.

DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-6-753-756

Granulomatosis with polyangiitis manifested with asthma-like syndrome followed by pneumonia-like syndrome

A.Yu.Tret'yakov¹, S.P.Zakharchenko¹, V.N.Shilenok²

1 – Federal Belgorod National Research University: 85, Pobedy str., Belgorod, 308015, Russia;

2 – Medical Diagnostic Center “Tomograph”: 4, Druzhby str., Kursk, 305018, Russia

Summary

A case of granulomatosis with polyangiitis is described in the article. The patient experienced 3-year paroxysmal asthma-like syndrome with granulomatous lesion of the subglottic portion of the larynx that further developed into multifocal destructive lesions of the lungs without clinical signs of glomerulonephritis and with positive response to combined therapy with cytostatic agents, rituximab and systemic steroids. The main criteria of granulomatosis with polyangiitis in this patient were high levels of ANCA and anti-proteinase-3 antibodies. Therefore, granulomatosis with polyangiitis is characterized by polymorphic onset of lung disease with co-existing paroxysmal respiratory syndrome, infiltrative and destructive pulmonary lesions.

Key words: granulomatosis with polyangiitis, ANCA, proteinase 3.

Гранулематоз с полиангиитом (ГП) – экстравакулярный гранулематоз, ассоциированный с продукцией антител к антигенам цитоплазмы нейтрофилов (АНЦА), в первую очередь к протеиназе-3 (ПР-3), наличием некротического васкулита малых / средних сосудов (капилляры, вены, артериолы, артерии) и клиническими признаками поражения верхних дыхательных путей, почек, с возможным вовлечением легочной ткани [1, 2]. Болезнь встречается сравнительно редко – ежегодная заболеваемость на 1 млн популяции составляет: в Японии – $\geq 5,8$; среди европейцев – $\leq 8,4-12,0$, распространенность в популяции последних – ≈ 95 случаев [3, 4]. Следует особо сказать об эволюции нозологии: прежнее наименование – гранулематоз Вегенера, нынешнее – ГП. В подобной замене (в медицинской истории редко столь драматично происходящей) кроется факт не столько восстановления исторической справедливости: подобный клинический случай за 5 лет до Ф.Вегенера был описан его коллегой Х.Клингером (1931) и обозначен используемым сегодня словосочетанием, однако Х.Клингер трактовал ГП как особый вариант узелкового периартериита [5, 6]. Важнее нравственная предпосылка такого

рода исправления – неправильно закрепить имя человека за описанным им явлением, когда такой частный исследовательский успех принадлежит лицу с настолько значительной мировоззренческой (нацистской по сути) деформацией [2, 7–9].

В патогенетическом отношении ГП неоднороден. В зависимости от преобладания гранулематозного процесса или васкулита внутри нозологии различаются 2 формы – системная и локальная. В 1-м случае васкулит реализован максимально, гранулематоз его лишь дополняет, а клиническая картина наиболее показательна вследствие поражения почек и легких. Во 2-м все ограничивается гранулематозным воспалением, локализованным в верхних и / или нижних дыхательных путях без иных системных признаков, но с местными некротическими, деструктивными изменениями [10–12]. Причем локальная форма ГП не обязательно трансформируется в системный вариант, и патология остается стойко сосредоточенной в указанных зонах [11, 12]. Такой вариант течения ГП (преимущественно без обнаружения ПР-3-АНЦА и миелопероксидазы-АНЦА) в России может достигать 30–50 % случаев [13]. Кроме того, среди системной формы могут встречаться

ситуации с практически полным отсутствием клинических проявлений гломерулонефрита [1], а также с симптомами иных заболеваний. Примером является следующий клинический случай.

Больная М. 58 лет, по профессии – медицинская сестра. Поступила в пульмонологическое отделение 19.03.12 с диагнозом внебольничная двусторонняя пневмония средней тяжести, с деструкцией, локализованная в S8 справа, S2, 5, 8, 9, 10 слева, парапневмонический экссудативный плеврит слева, дыхательная недостаточность I степени. Жалобы на интенсивный малопродуктивный кашель, одышку и повышение температуры до 38,5 °С на протяжении последних 5 дней. Появление симптомов больная связывает с переохлаждением. Последние 3 года страдает бронхиальной астмой (БА). Пароксизмальный бронхообструктивный синдром, интерпретируемый по амбулаторной карте как БА тяжелого течения с рецидивами 3–5 раз в год, являлся условием приема 10–20 мг в сутки преднизолона на протяжении 3 лет; с самого начала болезни назначались ингаляционные глюкокортикостероиды (иГКС) – беклометазона дипропионат 800–1 200 мкг в сутки – без должного эффекта; 5 мес. назад установлена транзиторная афония с последующей стойкой дисфонией, что связывалось с использованием иГКС. В последний месяц терапия БА состояла из преднизолона (15 мг в сутки), бекотида (800 мкг в сутки), салбутамола и теотарда (700 мг в сутки). На момент поступления: состояние средней тяжести; сознание ясное; гиперстенический статус; признаки диспластического ожирения; кожные покровы бледные, влажные; *acne vulgaris* в гирсутовых зонах; температура 38,2 °С; лимфатические узлы не увеличены; костно-мышечная система без особенностей. Осиплость голоса (говорит шепотом). Дыхание через нос свободное, видимой деформации ЛОР-органов нет, обе половины грудной клетки в дыхании участвуют равномерно, голосовое дрожание ослаблено в нижних отделах с обеих сторон, укорочение перкуторного звука в нижних отделах грудной клетки; над этими участками дыхание ослабленное, влажные консолидированные хрипы, частота дыхания – 22 в минуту. Границы сердца не изменены; тоны глухие, ритмичные, акцент II тона над легочной артерией; пульс 73 в минуту; артериальное давление – 110 / 60 мм рт. ст. Язык сухой, обложен белым налетом, глотание свободное, живот увеличен в объеме за счет жировой клетчатки, мягкий, безболезненный; печень, селезенка не увеличены; почки не пальпируются; симптом поколачивания отрицательный с 2 сторон.

Общий анализ крови (19.03.12): эритроциты – $4,79 \times 10^{12}$ / л; гемоглобин – 142 г / л; лейкоциты – $6,6 \times 10^9$ / л; гранулоциты – 89 % (N42,2–72,2 %); лимфоциты – 9,7 % (N20,5–51,2 %); моноциты – 1 % (N1,7–9,3 %); тромбоциты – 183×10^9 / л; скорость оседания эритроцитов – 17 мм / ч.

Общий анализ мочи (19.03.12): цвет желтый, pH 4,5, плотность – 1,018, белок – 0,033 г / л, эпителиальные клетки – 1–2 в поле зрения (п. з.), лейкоциты – 1–2 в п. з., эритроциты – 0; кристаллы оксалатов.

Биохимический анализ крови: общий белок – 59 г / л (N65–85 г / л); билирубин – 11,7 мкм / л; креатинин – 88 мкм / л; мочевина – 5,03 мМ / л; холестерин – 5,63 мМ / л; глюкоза – 6,2 мМ / л; аспартатаминотрансфераза – 16,5 ед / л; аланинаминотрансфераза – 31,3 ед / л; фибриноген – 3,2 г / л; активированное частичное тромбопластиновое время – 45 с; протромбиновый индекс – 90 %; Na – 131,1 мМ / л (N135–145 мМ / л); K – 5,03 мМ / л (N3,5–5,0 мМ / л); прокальцитонин – 0,144 нг / мл (N < 0,05 нг / мл); онкомаркер (30.03.12) Cyfra-21-1 – 1,2 нг / мл (N0–3,5 нг / мл). ВИЧ, RW, HbsAg и AntiHCV – отрицательно.

При выполнении компьютерно-томографического (КТ) исследования органов грудной клетки (20.03.12): двусторонние фокусы инфильтрации овальной и неправильной формы, участки кавитации с переменной толщиной стенок в S8 правого легкого, S2, 5, 8, 9, 10 левого легкого, отдельные цилиндрические бронхоэктазы в средней доле, небольшое количество жидкости в заднем синусе слева (рис. 1).

При проведении фибробронхоскопии выявлен катарально-гнойный эндобронхит.

Общий анализ мокроты (20.03.12): характер слизисто-гнойный, эпителиальные клетки – 15 в п. з., лейкоциты – 20 в п. з., альвеолярные макрофаги – 8 в п. з. При цитологическом исследовании мокроты клеточной атипии не выявлено.

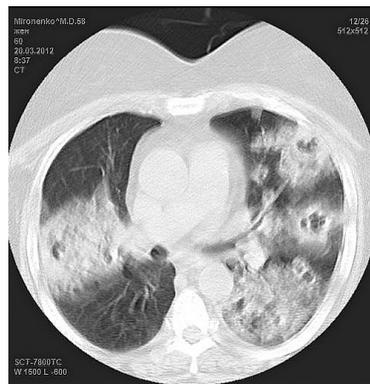


Рис. 1. КТ больной М. при поступлении (описание в тексте)
Figure 1. Patient M. Lung CT on admission

Микробиологическое исследование (26.03.12). Посев мокроты: *Streptococcus pyogenes* – 10^5 КОЕ / мл с чувствительностью к левофлоксацину, цефепиму, цефотаксиму, линезалиду; *Candida spp.* – 10^5 КОЕ / мл.

При исследовании с помощью полимеразной цепной реакции микобактерий туберкулеза (22.03.12) не выявлено.

При исследовании функции внешнего дыхания (22.03.12) установлены рестриктивные нарушения I степени без бронхиальной обструкции.

Электрокардиография (19.03.12): ритм синусовый, нормальная электрическая ось сердца, предсердная экстрасистолия.

Эхокардиография: без особенностей; при ультразвуковом исследовании печени, поджелудочной железы, почек, селезенки, органов малого таза патологических изменений не выявлено.

В связи с предполагаемой внебольничной пневмонией пациентке назначена антимикробная терапия (цефотаксим 3 г в сутки, левофлоксацин (Левифлокс) 500 мг в сутки *per os*), ингаляции суспензии будесонида (Пульмикорт) 2 мг в сутки. При выявлении с помощью КТ участков деструкции предполагался стафилококковый генез пневмонии, дополнительно назначена инфузия линезолида (Зивокс) 1 200 мг в сутки. Спустя 20 дней терапии в силу ее неэффективности с отсутствием рентгенологической динамики больная консультирована специалистами ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет». В качестве причины данного состояния рассматривался ГП, в связи с чем был сделан запрос в районную больницу по месту жительства пациентки для получения прежде выполненных флюорограмм и выполнена оценка титров АНЦА, полученных методом непрямой иммунофлюоресценции в фиксированных на этаноле гранулоцитах, и анти-PP-3, полученных методом иммуноферментного анализа при помощи тест-системы (INOVA Diagnostics, Inc. США).

Оказалось, что изменения в легких установлены еще за 4 мес. до нынешнего наблюдения (рис. 2), тогда как субъективных признаков болезни тогда не отмечалось. Кроме того, на протяжении всего срока госпитализации у пациентки ни разу не были зафиксированы типичные проявления БА. Титры АНЦА – 1 : 80 (N < 1 : 40); уровень анти-PP-3 – 32 ед / мл (N < 20 ед / мл).

При ларингоскопическом исследовании выявлен участок нестеногического (I степень по классификации Cotton–Myer) разрастания в подскладочном пространстве рыхлой грануляционной ткани размером $\approx 0,5 \times 1,0$ см светло-коричневого цвета. Исследование биоптата: материал представлен диффузным скоплением эпителиоидных клеток, лимфоцитов и нейтрофилов.

Несмотря на неспецифическую гистологическую картину, принимая во внимание повышение значений АНЦА, далее тера-



Рис. 2. Флюорограмма больной М. (26.11.11)
Figure 2. Patient M. Photofluorogram, November 26, 2011

пия ГП на протяжении 7 мес. проводилась с использованием цитостатических препаратов (циклофосфамид 1,0–1,5 мг / кг в сутки, азатиоприн 2 мг / кг в сутки), ритуксимаба (Мабтера 375 мг / м² 1 раз в неделю), системных ГКС. Выполнено локальное введение ГКС в зону подвязочного поражения гортани. В результате лечения произошло значительное разрешение легочных изменений с формированием участков посткавитарного пневмосклероза, улучшился голос, купирован бронхообструктивный синдром. К моменту последнего контроля (10.12.12) АНЦА – 1 : 20; анти-ПР-3 – 8 ед / мл.

При достаточно типичном в данном примере характере поражения легочной ткани для ГП следует отметить ряд особых качеств. Во-первых, присутствие продолжительного 3-летнего имитирующего БА этапа болезни, на протяжении которого терапия системными, а также и ГКС могла явиться модулирующим фактором клинической картины васкулита. Во-вторых, при значительных полостных инфильтративных поражениях легочной ткани на момент настоящей госпитализации сам манифест ГП имел относительно неярко выраженные черты системного и местного проявления, с отсутствием характерных признаков вовлечения почек и выраженной дыхательной недостаточности, несмотря на то, что с момента регистрации флюорографических данных и последующей полной клинической реализацией ГП отмечен 4-месячный бессимптомный период. Говоря о причинах, по которым явные флюорографические признаки респираторной патологии еще в ноябре 2011 г. не привлекли внимания соответствующих служб, отметим, что они имели больше социальную, нежели профессиональную основу. К 3-й особенности васкулита здесь следует отнести сравнительно быстрый ответ на лечение цитостатическими препаратами и ритуксимабом с редукцией клинической картины и заметного улучшения по результатам рентгенографии. В литературе такой терапевтический эффект встречается не так часто.

Главными критериями диагностики ГП у пациентки явились не результаты морфологической оценки материала из подскладочной зоны гортани (они не были показательными), а высокие титры АНЦА и уровень анти-ПР-3. Антитела к ПР-3 (3-й после идентифицированных эластазы и катепсина G, сериновой протеиназы азурофильных гранул нейтрофилов [14]) почти на 40 % превышали верхний допустимый уровень. Что касается изменений в гортани, то при встречаемости такой патологии примерно у 30–60 % больных ГП подскладочный стеноз регистрируется лишь в 16–23 % случаев, а гистологическая картина бывает специфичной только у 5–15 % пациентов [15–17]. С этих позиций на данном примере следует рассматривать и причину отсутствия демонстративности морфологического исследования, и генез пароксизмального респираторного дискомфорта, неверно причисленного в начальной стадии болезни к БА. Напоминающий БА симптомокомплекс имел под собой, по-видимому, нейрогенную природу. Грануляции в подскладочном пространстве стенотического уровня не достигали, тогда, вероятнее, все определялось либо эпизодически возникающей дисфункцией голосовых связок (ларингоспаз-

мом), либо бронхиальной констрикцией, как это иногда бывает при наличии патологического разрастания или инородного тела в проксимальных отделах бронхов.

Заключение

Таким образом, ГП свойствен клинический полиморфизм пульмонологических проявлений дебюта болезни, где пароксизмальный респираторный симптомокомплекс способен дополнять известный инфильтративно-деструктивный тип поражения легочной ткани.

Авторы выражают искреннюю признательность за оказанную помощь заведующей пульмонологическим отделением ОГБУЗ «Городская больница № 2» г. Белгорода М.А.Бочаровой, врачу О.В.Ермилову, аспиранту ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» Ю.Ю.Паламарчук, заведующему ревматологическим отделением Университетской клинической больницы № 3 ГБОУ ВПО «Первый московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Минздрава России к. м. н. П.И.Новикову.

Литература

1. Мухин Н.А., ред. Интерстициальные болезни легких: Практическое руководство. М.: *Lummeppa*; 2007.
2. Falk R.J., Jennette J.Ch. ANCA Disease: where is this field heading? *J. Am. Soc. Nephrol.* 2010; 21: 745–752.
3. Watts R.A., Mooney J., Skinner J. et al. The contrasting epidemiology of granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) and microscopic polyangiitis. *Rheumatology.* 2012; 51: 926–931.
4. Watts R.A., Scott D.G.I., Jayne D.R.W. et al. Renal vasculitis in Japan and the UK – are there differences in epidemiology and clinical phenotype? *Nephrol. Dial. Transplant.* 2008; 23 (12): 3928–3931.
5. de Campos F.P.F., Geller S.A. Churg-Strauss Syndrome: a syndrome described on clinical observation and autopsy findings. *Autopsy Case Rep.* 2013; 3 (2): 1–4.
6. Mercado U. Wegener's granulomatosis: the man behind the eponym. *Cleve. Clin. J. Med.* 1994; 61 (6): 428–430.
7. Woywodt A., Haubitz M., Haller H. et al. Wegener's granulomatosis. *Lancet.* 2006; 367: 1362–1366.
8. Woywodt A., Matteson E.L. Wegener's granulomatosis – probing the untold past of the man behind the eponym. *Rheumatology.* 2006; 45 (10): 1303–1306.
9. Falk R.J., Cross W.L., Guilevin L. et al. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's): an alternative name for Wegener's granulomatosis. *Arthrit. Rheum.* 2011; 63 (4): 863–864.
10. Gross W.L. Mueller A., Holle J. The Granulomatosis of Wegener's. Delving deeper into the nonvasculitis aspects of the disease. *The Rheumatologist.* May 2011; www.the-rheumatologist.org
11. Pagnoux C., Stubbe M., Lifermann F. et al. Wegener's granulomatosis strictly and persistently localized to one organ is rare: assessment of 16 patients from the French Vasculitis Study Group database. *Rheumatology.* 2011; 38 (3): 475–478.
12. Holle J.U., Voigt C., Both M. et al. Orbital masses in granulomatosis with polyangiitis are associated with a refractory course and a high burden of local damage. *Rheumatology.* 2013; 52 (1): 262–269.

13. Кривошеев О.Г. Гранулематоз Вегенера и климат. www.vasculitis.ru
14. Baggiolini M., Bretz U., Dewald B. et al. The polymorphonuclear leukocyte. *Agents Actions*. 1978; 8 (1–2): 3–10.
15. Daum T.E., Specks U., Colby T.V. et al. Tracheobronchial involvement in Wegener's granulomatosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 151 (2, Pt 1): 522–526.
16. Langford C.A., Sneller M.C., Hallahan C.W. et al. Clinical features and therapeutic management of subglottic stenosis in patients with Wegener's granulomatosis. *Arthrit. Rheum.* 1996; 39: 1754–1760.
17. Gluth M.B., Shinnars P.A., Kasperbauer J.L. Subglottic stenosis associated with Wegener's granulomatosis. *Laryngoscope*. 2003; 113 (8): 1304–1307.
10. Gross W.L. Mueller A., Holle J. The Granulomatosis of Wegener's. Delving deeper into the nonvasculitis aspects of the disease. *The Rheumatologist*. May 2011; www.the-rheumatologist.org
11. Pagnoux C., Stubbe M., Lifermann F. et al. Wegener's granulomatosis strictly and persistently localized to one organ is rare: assessment of 16 patients from the French Vasculitis Study Group database. *Rheumatology*. 2011; 38 (3): 475–478.
12. Holle J.U., Voigt C., Both M. et al. Orbital masses in granulomatosis with polyangiitis are associated with a refractory course and a high burden of local damage. *Rheumatology*. 2013; 52 (1): 262–269.
13. Krivosheev O.G. Wegener's granulomatosis and climate. www.vasculitis.ru

Поступила 20.11.14
УДК 616-006.443-036.1

References

1. Mukhin N.A., ed. *Interstitial Lung Diseases: Practical Handbook*. Moscow: *Litterra*; 2007 (in Russian).
2. Falk R.J., Jennette J.Ch. ANCA Disease: where is this field heading? *J. Am. Soc. Nephrol.* 2010; 21: 745–752.
3. Watts R.A., Mooney J., Skinner J. et al. The contrasting epidemiology of granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) and microscopic polyangiitis. *Rheumatology*. 2012; 51: 926–931.
4. Watts R.A., Scott D.G.I., Jayne D.R.W. et al. Renal vasculitis in Japan and the UK – are there differences in epidemiology and clinical phenotype? *Nephrol. Dial. Transplant.* 2008; 23 (12): 3928–3931.
5. de Campos F.P.F., Geller S.A. Churg-Strauss Syndrome: a syndrome described on clinical observation and autopsy findings. *Autopsy Case Rep.* 2013; 3 (2): 1–4.
6. Mercado U. Wegener's granulomatosis: the man behind the eponym. *Cleve. Clin. J. Med.* 1994; 61 (6): 428–430.
7. Woywodt A., Haubitz M., Haller H. et al. Wegener's granulomatosis. *Lancet*. 2006; 367: 1362–1366.
8. Woywodt A., Matteson E.L. Wegener's granulomatosis – probing the untold past of the man behind the eponym. *Rheumatology*. 2006; 45 (10): 1303–1306.
9. Falk R.J., Cross W.L., Guilevin L. et al. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's): an alternative name for Wegener's granulomatosis. *Arthrit. Rheum.* 2011; 63 (4): 863–864.

Received Nov 20, 2014
UDC 616-006.443-036.1

Информация об авторах

Третьяков Андрей Юрьевич – д. м. н., профессор ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»; тел.: (4722) 30-13-79; e-mail: opensource2007@yandex.ru
Захарченко Светлана Петровна – к. м. н., старший научный сотрудник ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»; тел.: (4722) 30-13-79, e-mail: openbox2013@yandex.ru
Шиленок Валерий Николаевич – к. м. н., зам. главврача по медицинской части Центр медицинской диагностики «Томограф»; тел.: (4712) 73-20-00; e-mail: chck@yandex.ru

Authors information

Tret'yakov Andrey Yur'evich, MD, Professor, Federal Belgorod National Research University, Belgorod, Russia; tel.: (4722) 30-13-79; e-mail: opensource2007@yandex.ru
Zakharchenko Svetlana Petrovna, PhD, Senior Researcher at Federal Belgorod National Research University; tel.: (4722) 30-13-79, e-mail: openbox2013@yandex.ru
Shilenok Valeriy Nikolaevich, PhD, Deputy Chief Medical Officer at Medical Diagnostic Center "Tomograph"; tel.: (4712) 73-20-00; e-mail: chck@yandex.ru

Случай успешного хирургического лечения рефлюкс-ассоциированной бронхиальной астмы

В.Л.Мартынов, А.Х.Хайрдинов, Н.В.Казарина

ГБУЗ Нижегородской области «Городская клиническая больница № 12 г. Нижнего Новгорода»: 603003, Нижний Новгород, ул. Павла Мочалова, 8

Резюме

Патогенетическая связь между рефлюксной болезнью дигестивного тракта и бронхиальной астмой (БА) реализуется через локальные и общие механизмы. Одним из основных локальных механизмов является микроаспирация желудочного содержимого в бронхи. Синдром избыточного бактериального роста тонкой кишки способствует общей сенсibilизации слизистой и поддерживает иммунное воспаление в ней. Представлено клиническое наблюдение пациентки, у которой выполнена хирургическая коррекция рефлюксов пищеварительного тракта с сопутствующей БА. Результатом стала полная ликвидация рефлюксов желудочно-кишечного тракта и снижение тяжести течения БА. Таким образом, недостаточность баугиниевой заслонки и хроническое нарушение дуоденальной проходимости и их последствия являются важными факторами патогенеза БА. Адекватная коррекция недостаточности баугиниевой заслонки и хронического нарушения дуоденальной проходимости – баугинопластика и дуоденоюностомия – являются перспективным методом лечения рефлюкс-ассоциированной БА.

Ключевые слова: бронхиальная астма, синдром избыточного бактериального роста тонкой кишки, рефлюксы пищеварительного тракта, недостаточность баугиниевой (илеоцекальной) заслонки.

DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-6-757-762

A case of successful surgical treatment of reflux-associated bronchial asthma

V.L.Martynov, A.Kh.Khayrdinov, N.V.Kazarina

Nizhny Novgorod State City Clinical Hospital N12: 8, Pavla Mochalova str., Nizhny Novgorod, 603003, Russia

Summary

Pathogenic relationship between gastro-oesophageal reflux disease (GORD) and bronchial asthma (BA) includes local and general mechanisms. One of basic local mechanisms is microaspiration of gastric content to the bronchial tree. Small intestine bacterial overgrowth (SIBO) syndrome can cause general sensitization and supports immune inflammation in the intestinal mucosa. A 50-year-old female with BA underwent surgery for GORD resulted in complete elimination of GORD and improvement in BA course. Thus, ileocecal valve dysfunction and chronic duodenum motility disorder are important pathogenic factors of BA. Adequate correction of these conditions, such as ileocecal valve correction and duodenojejunostomy, seem to be a perspective methods for treatment of GORD-associated BA.

Key words: bronchial asthma, small intestine bacterial overgrowth, gastro-oesophageal reflux disease, ileocecal valve dysfunction.

Бронхиальной астмой (БА) в настоящее время страдают не менее 300 млн человек, а согласно прогнозу специалистов, к 2025 г. этот показатель возрастет еще на 100 млн [1]. На БА приходится 1 из 250 летальных исходов в мире [2]. В России, как и в большинстве стран Европы, БА распространена среди 5 % взрослого населения и 7 % детей, т. е. в нашей стране насчитывается около 7 млн больных БА [3].

В работе *J. Bray* (1934) [4] указано на связь между патологией желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и БА, отмечается также растяжение желудка после еды с возникновением вагусных рефлюксов. *C. Mendelson* (1946) [4] приведено наблюдение аспирации желудочного содержимого, которое вызывало синдром, напоминающий БА. В ряде работ более позднего периода показана отчетливая связь между желудочно-пищеводным рефлюксом и БА [5–8]. По данным разных авторов, у больных БА желудочно-пищеводный рефлюкс выявляется в 40–82 % случаев [5, 6, 8].

Рефлюксная теория возникновения БА в настоящее время получила свое развитие. Накопление новых экспериментальных и клинических данных позволило по-новому интерпретировать патогенетическую связь БА и заболеваний дигестивного тракта.

Так, практически в 90 % случаев у больных БА выявляется дисбактериоз [4]. В работе *Е.С. Галимовой* [9] указано, что у 57,8 % больных БА с сочетанным поражением органов ЖКТ обнаружены дисбиотические сдвиги различной степени выраженности, при этом дисбиоз I–II степени наблюдался в 69,2 %, III степени – в 30,8 % случаев. В настоящей работе при обследовании пациентов с доказанной по результатам ирригоскопии недостаточностью илеоцекального клапана и сопутствующей БА получены аналогичные данные [10]. Нарушение микробного пейзажа тонкой кишки выявлено у 33 (80,8 %) пациентов: I степени – у 3, II – у 19, III – у 9, IV – у 2. Наиболее выраженные изменения касались анаэробной микрофлоры: полное отсутствие или дефицит бифидумбактерий установлено у 26 больных, лактобактерий – у 17, избыточный рост кишечной палочки – у 16, другой условно-патогенной флоры (протей, клебсиелла, кандиды) – у 12.

В связи с этим положительный эффект оказывает энтеросорбция [11], основными механизмами которой являются детоксикация кишечного содержимого, освобождение от эндотоксинов, сорбции пищевых аллергенов, гистамина и других биологически

активных веществ, бактериальных антигенов, нормализация кишечной микрофлоры, иммунокорригирующий эффект (сорбция циркулирующих иммунных комплексов, воздействие на лимфоидную ткань кишечника, блокирование иммуноглобулина Е – IgE).

Улучшения состояния больных БА можно добиться также при помощи разгрузочной диеты, механизмы действия которой связаны с подавлением аллергического воспаления, исключением пищевых аллергических продуктов с последующим проходом макромолекулярных остатков пищи через печень и лимфатическую систему ЖКТ в общий кровоток [12]. Элиминация продуктов инфекционной сенсибилизации, происходящих из ЖКТ путем гемосорбции и плазмафереза, сопровождается стимуляцией коры надпочечников с выбросом в кровь глюкокортикостероидов, а также угнетением иммунопатологического компонента патогенеза БА [3].

В настоящее время ни у кого не вызывает сомнения, что морфологической основой БА является аллергическое воспаление бронхов. В его развитии существенную роль играют нарушения функций местной системы иммунитета, представленной лимфоидной тканью, ассоциированной со слизистыми оболочками (*mucosa-associated lymphoid tissue* – MALT). Это относительно автономный орган иммунной системы, причем эволюционно он формируется прежде всего в ЖКТ, раньше, чем другие органы, как центральные, так и периферические, не связанные с кишечником [9].

Центральные органы иммунной системы в онтогенезе формируются из кишечной ткани, в частности из глоточных карманов. Пейеровы бляшки тонкой кишки являются важнейшими поставщиками Т- и В-лимфоцитов для лимфоидных образований всех слизистых оболочек и эндокринных органов [13]. В связи с этим понятен интерес исследователей к состоянию слизистой оболочки кишечника у больных БА и особенностям течения БА при различных воспалительных заболеваниях ЖКТ. По мнению *V. Chernow* [14], имеются доказательства диффузного вовлечения MALT у больных БА, поскольку у них найдены субклинические воспалительные изменения слизистой ЖКТ.

С одной стороны, различные аллергены, попадая в кишечник, своей мишенью, как и в бронхах, выбирают эпителий, могут вызывать развитие аллергического воспаления в эпителиальных тканях пищеварительной системы, с другой стороны, развитию патологического процесса в дыхательных путях могут способствовать и изменения иммунной системы (нарушение соотношения Т- и В-лимфоцитов, дефицит ряда компонентов комплемента, повышение уровня IgG, -М, -А и т. п.), выявленные некоторыми авторами у пациентов с *Helicobacter pylori*-ассоциированной патологией [13]. Таким образом, несомненно связь между воспалительным процессом в слизистой бронхов и ЖКТ.

Подтверждением тому явилась работа *Е.С. Галимовой* [9], в которой показано, что у больных БА па-

тология верхних отделов пищеварительного тракта диагностирована в 67,8 % случаев: поверхностный гастродуоденит – у 21,1 %, атрофический гастрит – у 8,9 %, эрозии двенадцатиперстной кишки (ДПК) – у 4,5 % пациентов. Дуоденогастральный рефлюкс и дискинезия желчевыводящих путей выявлены соответственно у 22,2 и 11,1 % больных БА.

У страдающих БА лиц ($n = 202$) проанализированы жалобы гастроэтерологического характера [10]. При этом пациенты предъявляли жалобы на боли (63 %) и тяжесть (61 %) в животе; тошноту (49 %); отрыжку воздухом (61 %); срыгивание пищей (45 %); изжогу и горечь во рту (74 %); диарею и послабление стула (43 %); непереносимость молока и другой пищи (41 %); неприятный запах изо рта (52 %); вздутие и урчание в животе (62 %).

Обозначенная патогенетическая связь между рефлюксной болезнью дигестивного тракта и ее внепищеварительными проявлениями, в частности БА, реализуется посредством общепризнанных локальных механизмов: микроаспирация желудочного содержимого в бронхопальмональное дерево с развитием хронического аллергического микровоспаления слизистой с последующим вовлечением всей стенки бронха. Синдром избыточного бактериального роста (СИБР) тонкой кишки способствует сенсибилизации слизистой бронхов через механизмы бактериальной транслокации [15] в общий кровоток со значительной токсической и аллергенной нагрузкой на иммунную систему. Предикторами бактериальной транслокации и аутоинтоксикации являются повышенная деконъюгация желчных кислот [16, 17] и разобщение латеробазальных межклеточных эпителиальных связей [18], которые сопровождают прямое цитотоксическое влияние толстокишечной флоры на эпителиоциты слизистой оболочки кишечника в условиях хронического альтеративного микровоспаления.

Основная группа причин развития и персистенции СИБР представляет собой органическое поражение прежде всего клапанных структур ЖКТ. Недостаточность баугиниевой заслонки (НБЗ) обуславливает ретроградную колонизацию тонкой кишки с последующим формированием дистального СИБР [10]. При условии постоянного сообщения полости слепой кишки с подвздошной кишкой происходит восходящее инфицирование проксимальных отделов ЖКТ – СИБР становится тотальным. Консервативное лечение в этом случае малоэффективно [18].

По данным [10], синдром хронического нарушения дуоденальной проходимости (ХНДП) определялся у 228 (64 %) пациентов с НБЗ. Это обстоятельство объясняется восходящим воспалением проксимальных отделов ЖКТ (за счет СИБР), нарушением функции клапанных структур, обеспечивающих однонаправленное движение химуса и повышением полостного давления в ДПК, панкреатобилиарном тракте и желудке. Итогом каскада рефлюксов становится гастроэзофагеальный рефлюкс и его послед-

Приводится клиническое наблюдение пациентки, у которой выполнена хирургическая коррекция рефлюксов пищеварительного тракта с сопутствующей БА.

Пациентка П. 1963 года рождения поступила в хирургическое отделение ГБУЗ Нижегородской области «Городская клиническая больница № 12 г. Нижнего Новгорода» в сентябре 2013 г. с жалобами на горечь во рту, изжогу, отрыжку кислым, периодические боли в правом подреберье после еды, периодические умеренные боли по всему животу, постоянную тошноту, однократную рвоту без последующего облегчения, общую слабость. Отмечает снижение массы тела в течение 2 лет на 10–15 кг, периоды запоров продолжительностью до 2 мес., сменяющиеся послаблением стула. Также предъявляла жалобы на урчание и вздутие живота. Отмечала приступы удушья, чаще в ночное время, при этом требовалось применение бронхолитических препаратов.

Считает себя больной в течение 5 лет, когда после выраженного стресса (смерть близкого родственника) стали беспокоить указанные симптомы. Интенсивность жалоб нарастала, неоднократно амбулаторно обследовалась: при эзофагогастродуоденоскопии выявлены признаки гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, зияние кардии и привратника, дуоденогастральный рефлюкс. Лечение в поликлинике по месту жительства было безрезультатным, заболевание неуклонно прогрессировало. БА наблюдается в течение 4 лет. Последние 2 года постоянно принимает базисную противовоспалительную терапию, купирует приступы удушья бронхолитическими средствами не реже 2 раз в месяц.

Отмечается отягощенный аллергологический анамнез: непереносимость антибактериальных препаратов пенициллинового ряда, димедрола, йода, бисептола, азитромицина, хлорида кальция, поливалентная пищевая аллергия; 5 лет назад перенесла лапаротомию по поводу фибромиомы матки.

Находится в пессимистическом настроении, отмечает, что жизнь стала серой, «беспросветной», ничего в собственном восприятии и в окружающей обстановке не радует, домашние хлопоты и обычные нагрузки на работе – в тягость, признается, что «медленно, постепенно умирает».

Объективный статус. Состояние средней тяжести. Сознание ясное, в собственной личности, месте и времени ориентируется. Активна. Телосложение астеническое. Кожа и видимые слизистые бледные, кожа сухая, отмечаются повышенное шелушение эпидермиса; гипотрофичные придатки кожи: ломкие, тусклые волосы и ногти. Периферические лимфоузлы не увеличены. Гемодинамика: артериальное давление 130 / 90 мм рт. ст., частота сердечных сокращений – 78 в минуту, пульс удовлетворительный. В легких дыхание усиленное везикулярное, определяются еди-

ничные свистящие хрипы, частота дыхания – 18 в минуту. Язык суховат, густо обложен белым налетом. Живот обычной формы, участвует в акте дыхания, симметричный, мягкий во всех отделах, при поверхностной пальпации отмечается незначительная боль в параумбиликальной области, в правой подвздошной области живота, при глубокой пальпации умеренная боль по ходу ободочной кишки, положительный симптом Герца. Мочепускание без особенностей. Дефекация на момент осмотра – до 3–4 раз в сутки, безболезненная, стул кашицеобразный, плохо смывается со стенок унитаза, без патологических примесей.

В клинических и биохимических анализах крови и мочи – без патологии. Индикан мочи положительный. В анализе кала – признаки мальдигестии и мальабсорбции. Кал на дисбактериоз: дисбактериоз III степени.

При ирригоскопии подтверждена НБЗ (рис. 1). По результатам контрастной рентгеноскопии желудка (рис. 2) – пищевод и кардия свободно проходима. Желудок правильной формы, удлинен, контуры ровные, смещаем. Складки слизистой продольные, утолщены. Перистальтика средней глубины. Луковица и подкова ДПК без особенностей. Пассаж бария по кишечнику свободен. В горизонтальном положении желудок под куполом диафрагмы. При проведении компьютерной томографии брюшной полости (рис. 3) выявлены признаки ХНДП: артериомезентериальная компрессия нижнегоризонтальной части ДПК – расстояние между аортой и верхней мезентериальной артерией на уровне нижнегоризонтальной части ДПК – 6 мм. При исследовании функции внешнего дыхания: жизненная емкость легких при вдохе (ЖЕЛ_{вд}) – 3,09 (81,1 %); форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) – 2,63 (71,66 %); объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) – 2,15 (69,92 %); отношение ОФВ₁ / ФЖЕЛ (индекс Тиффно) – 81,72 (100,91); пиковая объемная скорость (ПОС) – 5,47 (80,36 %); максимальная объемная скорость выдоха на уровне 25, 50 и 75 % ФЖЕЛ (МОС_{25, 50, 75}) – 4,59 (75,51 %), 2,77 (62,29 %) и 1,03 (50,27 %) соответственно; средняя скорость воздушного потока между 25 и 75 % ФЖЕЛ (средняя объемная скорость середины выдоха) – 2,33 (64,5 %). Заключение: умеренно выраженные нарушения легочной вентиляции обструктивного типа, нарушение бронхиальной проходимости на уровне мелких бронхов. ЖЕЛ на нижней границе нормы. При консультации пульмонолога выставлен диагноз: БА средней степени тяжести, стадия нестойкой ремиссии.

Пациентке выставлен клинический диагноз: ХНДП. НБЗ. БА среднетяжелого течения, фаза нестойкой ремиссии.

08.10.13 в плановом порядке выполнена дуоденоюностомия с межкишечным анастомозом по Брауну с «заглушкой» на приводящую петлю и баугинопластика по методикам профессора В.Л.Мартынова. Послеоперационный период протекал гладко,

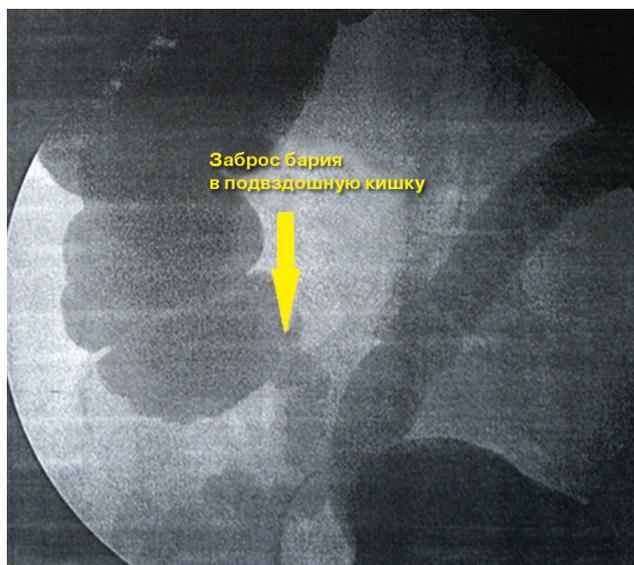


Рис. 1. Пациентка П. НБЗ (контраст поступает в подвздошную кишку)
Figure 1. Ileocecal valve dysfunction (contrast entered the ileum)

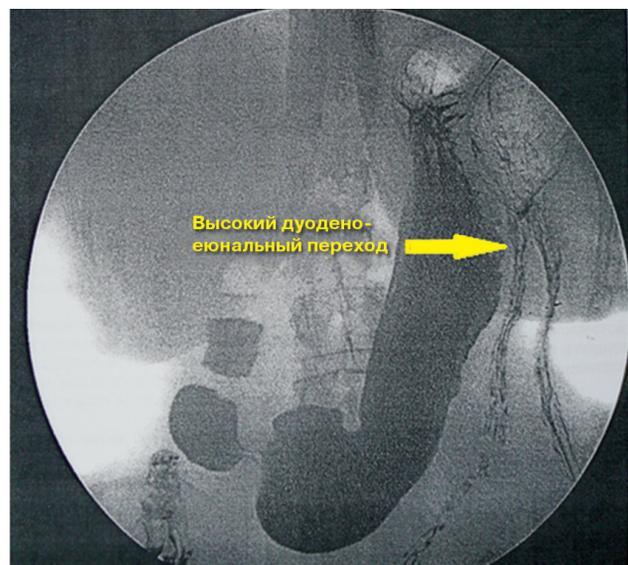


Рис. 2. Та же пациентка. Рентгеноскопия желудка. Определяется сглаженность слизистой оболочки, увеличенный «носковидный» желудок
Figure 2. X-ray examination of the stomach. Mucosal folds are flattened, the stomach is enlarged

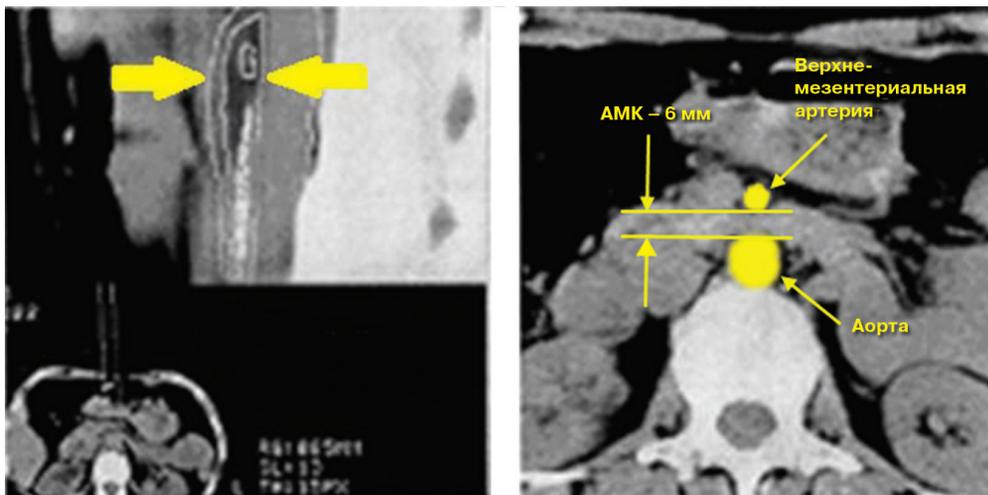


Рис. 3. Та же пациентка. Расстояние между аортой и верхней мезентериальной артерией на уровне нижнегоризонтальной части ДПК (артериомезентериальная компрессия) – 6 мм
Figure 3. A distance between the aorta and the upper mesenteric artery in the lower horizontal part of the duodenum is 6 mm

пациентка выписана из стационара на 10-е сутки после операции. Рекомендации носили общий характер после перенесенной операции на органах брюшной полости.

В послеоперационном периоде (спустя 1 год после операции) отмечает полное исчезновение умеренных болей по всему животу, нормализовалась частота дефекации, стул стал оформленным, исчезло постоянное чувство тошноты, изжога и отрыжка не беспокоили. Приступов БА за прошедший год не отмечено, бронхолитическими препаратами не пользовалась. Сохранились признаки пищевой аллергии на цитрусовые, которые проявляются крапивницей, бронхоспазмов не отмечено. Фон настроения позитивный, бытовая и профессиональная жизнь эмоционально окрашены. Отмечает повышение интереса к жизни.

Объективный статус: пациентка прибавила до 7 кг массы тела. При аускультации в легких – дыхание усиленное везикулярное, хрипов нет, частота дыхательных движений – 16 в минуту, язык незначительно обложен белым налетом, влажный. Живот обычной формы, участвует в акте дыхания, симметричный, мягкий, безболезненный во всех отделах.

Клинические и биохимические анализы крови и мочи – без патологии. Индикан мочи отрицательный. Копрограмма – без патологических изменений (единичные лейкоциты). По результатам анализа кала на дисбактериоз выявлен эубиоз.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости – без патологии. При эзофагогастродуоденоскопии выявлен поверхностный гастродуоденит без признаков атрофии слизистой, кардия и привратник не изменены, свободно проходимы. При-

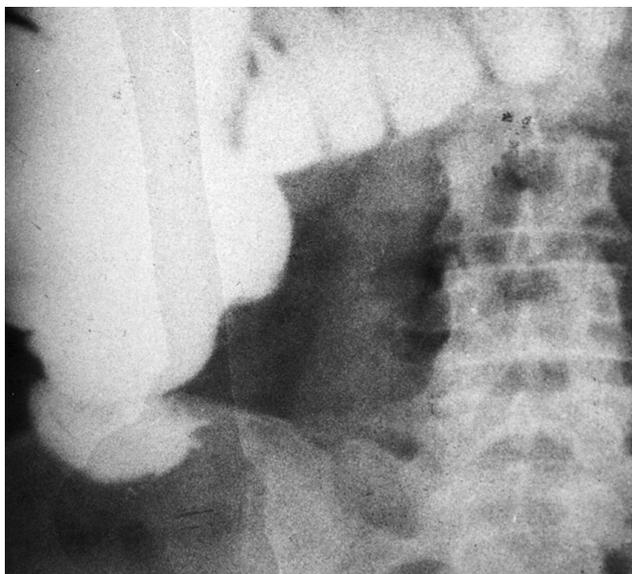


Рис. 4. Та же пациентка. Контрольная ирригограмма. Контраст в подвздошную кишку не поступает
Figure 4. Serial irrigography of patient P. The contrast does not enter the ileum

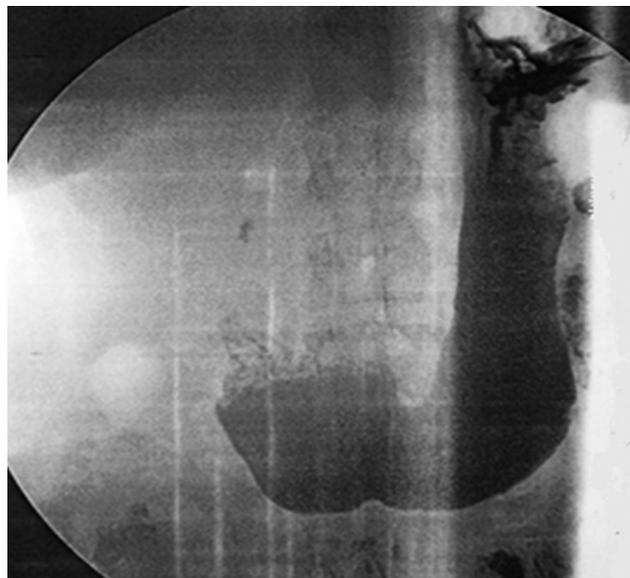


Рис. 5. Та же пациентка. Контрольная контрастная гастроскопия
Figure 5. A control contrast gastroscopy of patient P.

знаков дуоденогастрального и гастроэзофагеального рефлюкса не определяется. По результатам контрольной ирригоскопии – рельеф слизистой сохранен, заброса контраста в тонкую кишку не выявлено (рис. 4).

При рентгеноскопии желудка (рис. 5) органической патологии не определяется. В динамике желудок уменьшился в размерах, определяется нормотония стенки желудка.

При рентгеноскопии ДПК с зондом (рис. 6) признаков сдавления нижнегоризонтальной части ДПК не установлено.

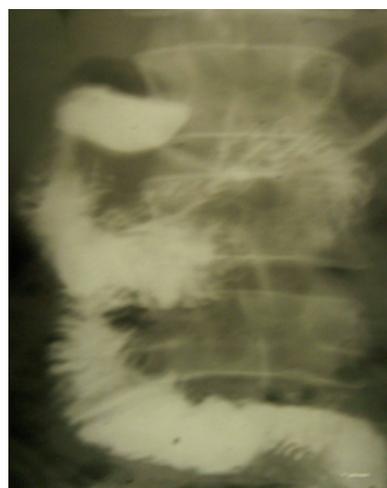


Рис. 6. Та же пациентка. Через выполненный дуоденоюноанастомоз контраст свободно поступает в тощую кишку (дуоденография с зондом без гипотонии). Коррекция ХНДП выполнена адекватно
Figure 6. Contrast medium freely entered the jejunum through duodenojejunal anastomosis (tube duodenography without hypotonia). Chronic duodenum motility disorder was resolved successfully

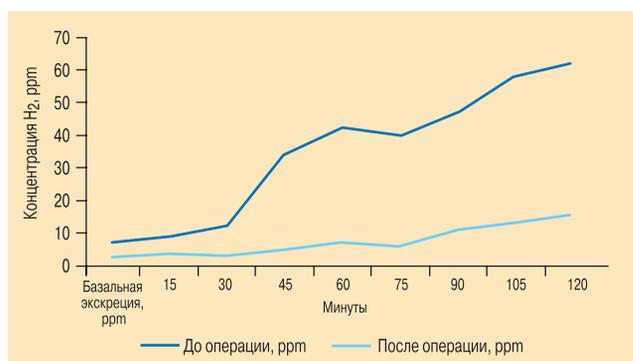


Рис 7. Та же пациентка. Показатели водородного дыхательного теста с нагрузкой лактулозой

Figure 7. Parameters of lactulose hydrogen breath test of patient P.

На контрольном обследовании функции внешнего дыхания: ЖЕЛ_{вд} – 2,49 (68 %), ФЖЕЛ – 2,38 (68 %), ОФВ₁ – 1,87 (64 %), индекс Тиффно – 75,1 (93), ПОС – 4,56 (69 %), МОС₂₅ – 3,68 (63 %), МОС₅₀ – 2,38 (56 %), МОС₇₅ – 0,93 (48 %). Заключение: легкое снижение ЖЕЛ, легкое нарушение проходимости дыхательных путей. Диагноз пульмонолога-консультанта: БА смешанная, легкой степени, вне обострения.

Пациентке проведен водородный дыхательный тест с нагрузкой лактулозой с помощью аппарата *Gastro + Gastrolyser (Bedfont Scientific Ltd, Великобритания)* до хирургической коррекции рефлюксной болезни и через 1 год после операции. Результаты представлены на рис. 7.

По результатам водородного теста до операции диагностированы СИБР, ассоциированный с НБЗ, и его успешная коррекция хирургическим способом.

Динамика показателей качества жизни с помощью шкалы MOS SF-36 у пациентки до хирургической коррекции рефлюксной болезни и через 1 год после операции представлена в таблице.

По результатам теста MOS SF-36 продемонстрированы значительное улучшение самочувствия пациентки, снижение негативного влияния болезни на социальное и личностное функционирование после хирургического лечения. Также снизились показатели тревожности пациентки.

Представленный клинический случай является примером триггерного влияния рефлюксов пищеварительного тракта и ассоциированного с ними СИБР на возникновение патологии дигестивного тракта и внепищеварительной патологии, в частности БА.

По данным [10] у обследованных пациентов, страдающих БА ($n = 228$), в подавляющем большинстве

Таблица
Показатели качества жизни пациентки П.
согласно критериям шкалы MOS SF-36
Table
Quality of life of patient P.

Период	До операции	После операции
Общее здоровье (<i>General Health</i>)	36	50
Физическая активность (<i>Physical Functioning</i>)	56	84
Роль физических проблем в ограничении жизнедеятельности (<i>Role-Physical</i>)	52	75
Роль эмоциональных проблем в ограничении жизнедеятельности (<i>Role-Emotional</i>)	0	67
Социальная активность (<i>Social Functioning</i>)	24	50
Боль (<i>Bodily Pain</i>)	79	51
Жизнеспособность (<i>Vitality</i>)	34	70
Психическое здоровье (<i>Mental Health</i>)	61	72

случаев клинические проявления гастроэнтероколитического характера типичны для НБЗ и ХНДП.

Признаками ХНДП у таких пациентов при эзофагогастродуоденоскопии явились: дуоденогастральный рефлюкс (69 %), зияние кардии (59 %), зияние привратника (73 %), рефлюкс-эзофагит (64 %).

При поэтажной манометрии методом открытого катетера также выявлены признаки ХНДП: изолированная дуоденальная гипертензия – у 28,9 %, дуоденальная гипертензия со «сбросом» в желудок – у 44,7 %, дуоденальная гипертензия со «сбросом» в желудок и в пищевод – у 10,5 %, гипертензия в желудке при нормотензии в ДПК – у 7,9 %, нормотензия в ДПК и желудке – у 7,9 % пациентов. Среднее давление в просвете ДПК составило $192,4 \pm 31,2$ мм вод. ст. (норма – 80–130 мм вод. ст.), в просвете желудка – $110,6 \pm 22,7$ мм вод. ст. (норма – 60–80 мм вод. ст.).

Скрининг-тесты наличия СИБР у пациентов с НБЗ и сопутствующей БА были положительными у большинства обследуемых. Так, реакция мочи на индикан оказалась положительной у 144 (63 %) больных, водородный дыхательный тест с нагрузкой лактулозой дал положительный результат в 23 (73 %) случаях.

Уровень средних молекул сыворотки крови был повышен у 173 (76 %) обследованных, в среднем это значение оказалось на 46 % выше нормальных показателей и составило $0,35 \pm 0,01$ при норме 0,24 ($p < 0,001$). Эти данные свидетельствуют о наличии у обследованных больных БА и НБЗ синдрома эндогенной интоксикации, развивающегося в рамках СИБР, который выражен значительно, чем у пациентов с НБЗ, не страдающих БА.

Заключение

Таким образом, в этиопатогенезе БА важными звеньями являются СИБР как следствие НБЗ, а также гастроэзофагеальный рефлюкс как следствие ХНДП. Адекватная коррекция НБЗ и ХНДП – баугинопластика и дуоденоюностомия – являются перспективным методом лечения БА.

Конфликт интересов отсутствует. Финансирование научной работы и процесса публикации – за счет авторов.

Conflict of interests

No conflict of interests. This publication was supported by the article's authors.

Литература

1. Маев И.В., Воробьев Т.П., Бусарова Г.А. Состояние органов пищеварения при хроническом обструктивном бронхите, бронхиальной астме и эмфиземе легких. *Пульмонология*. 2002; 4: 85–92.
2. Stanley B., Deschner K. Extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux. *Am. J. Gastroenterol.* 1989; 84 (1): 1–5.
3. Чучалин А.Г. Бронхиальная астма. М.: *Агар*; 1997. Т. 1, 2.
4. Пархоменко Л.К., Радбин О.С. Желудочно-пищеводный рефлюкс и бронхиальная астма. *Клиническая медицина*. 1994; 6: 47.

5. Геллер Л.И., Гринская Т.П., Николаева Л.И. и др. Желудочно-пищеводный рефлюкс и бронхиальная астма. *Терапевтический архив*. 1990; 2: 69–71.
6. Филимонов Л.Б., Можейко А.В., Дулькин Л.А. и др. Гастроэзофагеальный рефлюкс у детей, страдающих бронхиальной астмой. *Педиатрия*. 1990; 3: 20–23.
7. Mainsfield L.E., Stein M. Gastroesophageal reflux and respiratory disorders: a review. *Ann. Allergy*. 1989; 41 (3): 158–161.
8. Puchala M. Respirache komplikacia gastroezofagalno refluxu. *Stud. Pneumol. Phytiseol. Cech*. 1988; 48 (9): 581–593.
9. Галимова Е.С., Нуртдинова Г.М., Кучер И. и др. О сочетании заболеваний желудочно-кишечного тракта и бронхиальной астмы. *Известия высших учебных заведений. Поволжский регион*. 2010; 4 (14): 48–52.
10. Мартынов В.Л. Хирургическое лечение рефлюксной болезни. Нижний Новгород; 2013.
11. Бутвин С.Н. Применение энтеросорбции в лечении больных хроническим обструктивным бронхитом. *Врачебное дело*. 1989; 4: 80–82.
12. Кокосов А.Н., Осинин С.Г. Об изменении показателей иммунокомпетентной системы и гемодинамики у больных бронхиальной астмой под влиянием разгрузочно-диетической терапии. *Врачебное дело*. 1982; 1: 15–18.
13. Goodall R.J.R. Relationship between asthma and gastroesophageal reflux. *Thorax*. 1981; 36: 116–121.
14. Chernow B., Johnson L.F., Jauowitz W.R. et al. Pulmonary aspiration as a consequence of gastroesophageal reflux. *Dig. Dis. Sci*. 1979; 24: 839–844.
15. Жаркова М.С., Маевская М.В., Ивашкин В.Т. Влияние синдрома избыточного бактериального роста и бактериальной транслокации на течение заболевания у больных циррозом печени. *РЖГГК*. 2012; 22 (5): 56–63.
16. Zaidel O., Lin H. Uninvited Guests: The impact of small intestinal bacterial overgrowth on nutritional status. *Pract. Gastroenterol*. 2003; 27 (7): 24–37.
17. Quera R., Quigley E., Madrid A. Sobrecrecimiento bacteriano intestinal. *Rev. Med. Chil*. 2005; 133: 1361–1370.
18. Кучерявый Ю.А., Маевская Е.А., Ахтаева М.Л. и др. Неалкогольный стеатогепатит и кишечная микрофлора: есть ли потенциал пребиотических препаратов в лечении? *Медицинский совет*. 2013; 3: 10–15.
6. Filimonov L.B., Mozheyko A.V., Dul'kin L.A. et al. Gastroesophageal reflux in children with bronchial asthma. *Pediatrics*. 1990; 3: 20–23 (in Russian).
7. Mainsfield L.E., Stein M. Gastroesophageal reflux and respiratory disorders: a review. *Ann. Allergy*. 1989; 41 (3): 158–161.
8. Puchala M. Respirache komplikacia gastroezofagalno refluxu. *Stud. Pneumol. Phytiseol. Cech*. 1988; 48 (9): 581–593.
9. Galimova E.S., Nurtdinova G.M., Kucher I. et al. About comorbidity of digestive disorders and bronchial asthma. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region*. 2010; 4 (14): 48–52 (in Russian).
10. Martynov V.L. Surgical treatment of gastro-esophageal reflux disease. Nizhniy Novgorod; 2013 (in Russian).
11. Butvin S.N. Use of enterosorption in patients with chronic obstructive bronchitis. *Vrachebnoe delo*. 1989; 4: 80–82 (in Russian).
12. Kokosov A.N., Osinin S.G. About immune and hemodynamic changes in patients with bronchial asthma treated with a calorie-restricted diet. *Vrachebnoe delo*. 1982; 1: 15–18 (in Russian).
13. Goodall R.J.R. Relationship between asthma and gastroesophageal reflux. *Thorax*. 1981; 36: 116–121.
14. Chernow B., Johnson L.F., Jauowitz W.R. et al. Pulmonary aspiration as a consequence of gastroesophageal reflux. *Dig. Dis. Sci*. 1979; 24: 839–844.
15. Zharkova M.S., Maevskaya M.V., Ivashkin V.T. An influence of bacterial overgrowth syndrome and bacterial translocation on hepatic cirrhosis course. *RZhGGK*. 2012; 22 (5): 56–63 (in Russian).
16. Zaidel O., Lin H. Uninvited Guests: The impact of small intestinal bacterial overgrowth on nutritional status. *Pract. Gastroenterol*. 2003; 27 (7): 24–37.
17. Quera R., Quigley E., Madrid A. Sobrecrecimiento bacteriano intestinal. *Rev. Med. Chil*. 2005; 133: 1361–1370.
18. Kucheryavyy Yu.A., Maevskaya E.A., Akhtaeva M.L. et al. Non-alcoholic steatohepatitis and bowel microflora: it there a potential for prebiotic agents? *Meditsinskiy sovet*. 2013; 3: 10–15 (in Russian).

Received February 11, 2015

UDC K [616.248-06:616.33-008.17]-089

Поступила 11.02.15
УДК [616.248-06:616.33-008.17]-089

References

1. Maev I.V., Vorob'ev T.P., Busarova G.A. Digestive disorders in patients chronic obstructive bronchitis, bronchial asthma and emphysema. *Pul'monologiya*. 2002; 4: 85–92 (in Russian).
2. Stanley B., Deschner K. Extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux. *Am. J. Gastroenterol*. 1989; 84 (1): 1–5.
3. Chuchalin A.G. Bronchial asthma. Moscow: *Agar*; 1997. T. 1, 2 (in Russian).
4. Parkhomenko L.K., Radbin O.S. Gastro-esophageal reflux and bronchial asthma. *Klinicheskaya meditsina*. 1994; 6: 47 (in Russian).
5. Geller L.I., Grinskaya T.P., Nikolaeva L.I. et al. Gastroesophageal reflux and bronchial asthma. *Terapevticheskiy arkhiv*. 1990; 2: 69–71 (in Russian).

Информация об авторах

Мартынов Владимир Леонидович – д. м. н., доцент, профессор кафедры хирургических болезней ГБУЗ Нижегородской области «Городская клиническая больница № 12 г. Нижнего Новгорода»; тел.: (831) 225-66-29; e-mail: hirurgia12@mail.ru

Хайрдин Артур Хасянович – врач-хирург ГБУЗ Нижегородской области «Городская клиническая больница № 12 г. Нижнего Новгорода»; тел.: (831) 225-66-29; e-mail: xirurg.net@yandex.ru

Казарина Наталья Владимировна – врач-ординатор ГБУЗ Нижегородской области «Городская клиническая больница № 12 г. Нижнего Новгорода»; тел.: (831) 225-66-29; e-mail: hirurgia12@mail.ru

Author information

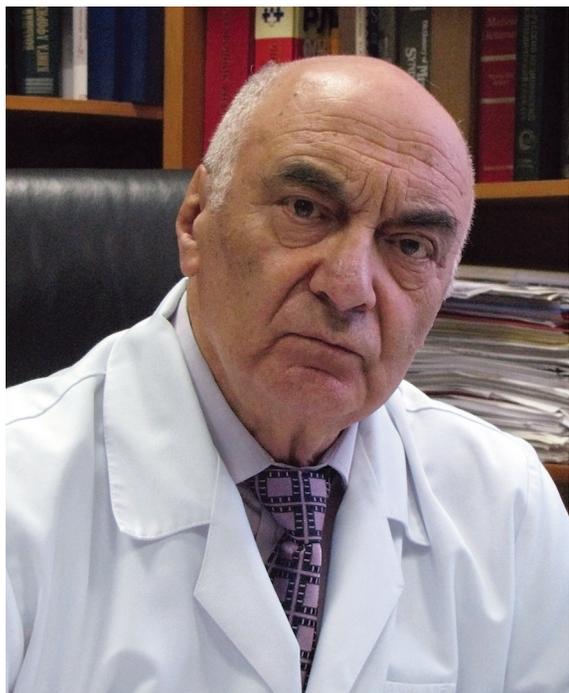
Martynov Vladimir Leonidovich, MD, Assistant Professor, Professor at Department of Surgery, Nizhniy Novgorod State City Clinical Hospital N 12; tel.: (831) 225-66-29; e-mail: hirurgia12@mail.ru

Khayrdinov Artur Khasyanovich, Surgeon at Surgical Department, Nizhniy Novgorod State City Clinical Hospital N 12; tel.: (831) 225-66-29; e-mail: xirurg.net@yandex.ru

Kazarina Natal'ya Vladimirovna, Attending Physician at Surgical Department, Nizhniy Novgorod State City Clinical Hospital N 12; tel.: (831) 225-66-29; e-mail: hirurgia12@mail.ru

Анатолий Петрович Зильбер. К 85-летию со дня рождения

Anatoliy P. Zil'ber. To the 85th birthday



13 февраля Анатолию Петровичу Зильберу исполняется 85 лет.

А.П.Зильбер родился в 1931 году в Запорожье. В 1941 г. семья была эвакуирована в Ташкент. По окончании школы Анатолий Зильбер в роли абитуриента приезжает в Ленинград. Попытка поступить в Ленинградский политехнический институт на факультет ядерной физики не удалась, однако золотой медалист стал студентом медицинского вуза.

В студенческие годы Анатолия Зильбера интересовало все, что было мало изучено — от вопросов биохимии до этических проблем медицины и «прогульщиков», которые оказались врачами-труэнтами. В 1954 г. сбылась мечта родителей А.П.Зильбера — он становится врачом и, вооруженный «красным» дипломом, прибывает в Петрозаводск, ставший для него в прямом смысле постоянным местом жительства и работы. Как сложилась бы жизнь главного врача медсанчасти судостроительного завода «Авангард» и одновременно хирурга республиканской больницы — сказать невозможно, если бы не один случай.

В 1957 г. в Совет Министров Карельской АССР пришла путевка с предложением обучения по анестезиологии. Трудно сказать, что было бы, если б не попала она на глаза главному терапевту Минздрава Карельской АССР И.М.Менделееву. Тот сразу предложил ее своему другу хирургу А.П.Зильберу — это дело новое, и может оказаться очень интересным.

Цикл обучения под руководством В.Л.Ваневского пролетел быстро; 15.05.57 был издан приказ главного врача Республиканской больницы Карелии Л.Т.Филимоновой о назначении А.П.Зильбера врачом-ане-

стезиологом. Его обязанностью было обеспечение работы врачей хирургических специальностей в 6 операционных. Был объявлен конкурс на замещение вакантных должностей сестер-анестезистов, организованы курсы их подготовки, и 07.03.59 в больнице открывается новое отделение, но не анестезиологическое, а интенсивной терапии, анестезии и реанимации (ИТАР), пациентами которого становились не только хирургические больные, но все оказавшиеся в критическом состоянии, независимо от профиля заболевания. Именно тогда и приобрел заведующий отделением ИТАР А.П.Зильбер привычку появляться в отделении ни свет ни заря — в 4-м часу утра, чтобы узнать о состоянии своих пациентов в самое опасное для них время суток. Эта привычка сохранилась у него на всю жизнь. Тогда же А.П.Зильбер был назначен главным анестезиологом Минздрава Карелии. В настоящее время служба ИТАР Республиканской больницы Карелии представлена 4 подразделениями.

Открытие медицинского факультета в составе Петрозаводского университета (1960) явилось еще одним стимулом для работы. По результатам исследований и поисков написаны кандидатская диссертация и первая монография «Операционное положение и обезбоживание» (1961). В 1962 г. в рамках кафедры общей хирургии доцент А.П.Зильбер начинает преподавание новой дисциплины — анестезиологии. В 1966 г. появился самостоятельный курс анестезиологии — первый в медицинском вузе, работавший по оригинальной, разработанной доцентом А.П.Зильбером программе. Никакой другой программы обучения студентов этой дисциплине тогда еще не было. В 1989 г. этот курс стал кафедрой анестезиологии и реаниматологии с курсом последипломного образования, а с 2009 г. — это кафедра критической и респираторной медицины.

В 1967 г. в Петрозаводске состоялся 1-й Пленум правления Всесоюзного общества анестезиологов-реаниматологов. Это был своего рода акт признания роли карельской школы анестезиологии-реаниматологии в развитии этого раздела медицины в СССР.

Благодаря деятельности А.П.Зильбера подготовка врачебных кадров для Карелии пошла активнее. Отделения ИТАР открываются не только в республиканских, но и в городских и районных лечебных учреждениях. Одновременно с этим шла исследовательская работа. В 1969 г. А.П.Зильбер защитил докторскую диссертацию, тогда же вышла в свет его новая монография «Регионарные функции легких». Но поистине знаковым был выход в свет 2 работ — «Клиническая физиология для анестезиолога» и «Клиническая физиология в анестезиологии и реаниматологии». Эти книги — своеобразная «библия» для начинающего анестезиолога-реаниматолога.

Вскоре А.П.Зильбер завершил разработку концепции *медицины критических состояний (МКС)* – раздела здравоохранения, ответственного за лечение больных, находящихся в критическом состоянии. Составляющими МКС называются анестезиология, интенсивная терапия, неотложная медицина и медицина катастроф.

Будучи основоположником клинической физиологии как основы органных реакций на развивающуюся патологию, профессор Зильбер особое внимание уделяет системе дыхания. Вышла в свет серия книг, ставших основой респираторной медицины – важного междисциплинарного раздела здравоохранения.

В 1985 г. в Петрозаводске по инициативе А.П.Зильбера проведен Объединенный пленум правлений всесоюзных обществ анестезиологов-реаниматологов и пульмонологов. В 1989 г. на базе филиала отделения ИТАР впервые в Советском Союзе организовано отделение респираторной терапии, в 2001 г. оно преобразовано в Республиканский респираторный центр. В 2006 г. на базе Республиканского респираторного центра и курса респираторной медицины ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет» открыт Петрозаводский филиал Института пульмонологии РАМН – Федерального центра респираторной медицины и пульмонологии России. Научная и организационная продукция Респираторного центра Карелии была неоднократно представлена на зарубежных и отечественных конгрессах, где идеи А.П.Зильбера получили высокое признание. На базе Респираторного центра в Петрозаводске проводились карельско-норвежские конференции по проблемам респираторной медицины, издавались труды по материалам этих конференций.

А.П.Зильберу принадлежала идея воссоздания кводлибета, т. е. диспута обо всем, который проводился в средневековых университетах как одна из основных форм образования. Тема была конкретизирована: «Взаимоотношения медицины и населения». Первый за 250 лет кводлибет состоялся 23.04.15 в ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет». В нем приняли участие более 600 человек – студенты, практические врачи Карелии, США, Австралии, преподаватели ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет» и медицинских вузов Санкт-Петербурга и Армении, велась его интернет-видеотрансляция. Кводлибетарием выступил, разумеется, профессор А.П.Зильбер.

А.П.Зильбер опубликовал более 450 печатных работ, в т. ч. 44 монографии, из которых 3 переведены на иностранные языки. Эти работы являются «фундаментом» клинической физиологии и респираторной медицины, а истоки данных направлений связаны с именем А.П.Зильбера. В них обсуждаются проблемы совершенствования современного образования, значение повышения гуманитарного образования студентов, врачей и их учителей.

С лекциями и выступлениями профессор А.П.Зильбер объехал не только всю Россию – он побывал в ближнем и дальнем зарубежье, странах Старо-

го и Нового Света. Всюду его сообщения с восторгом воспринимались слушателями. В последние годы профессор использует для своих выступлений телемедицинскую технологию (*Skype, V-Point*). Прекрасно организованные и интересные по форме лекции А.П.Зильбера для студентов и врачей содержат новейшие данные. Студенты старших курсов и врачи разных специальностей с удовольствием их посещают.

Профессор А.П.Зильбер ведет активную общественную работу. Он является членом бесчисленного количества обществ, ассоциаций, комиссий, редакционных советов медицинских журналов, сопредседатель Республиканского этического комитета Карелии, созданного по его инициативе еще в 1987 г.

И сегодня отмечающий свое 85-летие профессор А.П.Зильбер – заслуженный деятель науки РФ, академик Российской академии медико-технических наук, Академии проблем безопасности, обороны и правопорядка РФ, Почетный работник высшего профессионального образования РФ, Народный врач Республики Карелия, визирующий профессор Гарвардского и Южно-Калифорнийского университетов (США), почетный профессор Хорезмского университета (Узбекистан), Почетный член Правления Федерации анестезиологов и реаниматологов РФ, Почетный член Федерации анестезиологов и реаниматологов РФ – работает в том же режиме, что и много десятилетий назад. Его рабочий день начинается не позднее 4 часов утра, а заканчивается ближе к вечеру. Лекции для студентов и врачей в Петрозаводске и других городах, иногда одновременно в нескольких (да здравствует телемедицина!), консультации врачей по самым разным медицинским и этическим поводам, работа над очередной книгой о врачах-труэнтах – таков далеко не полный перечень ежедневных занятий А.П.Зильбера.

Окидывая взглядом пройденный Анатолием Петровичем путь, осознаешь, что все государственные и негосударственные награды, которых он удостоен, им заслужены – это ордена Дружбы (1998) и Почета (2006), орден Гиппократы, медали «За выдающиеся достижения в реаниматологии» (2004), «За укрепление авторитета Российской науки» (2007), золотая медаль А.Л.Чижевского «За профессионализм и деловую репутацию» (2008), медаль Ломоносова (2012), золотой знак «*Ibi Victoria ubi Concordia*» (2012), Памятная медаль имени академика РАМН В.А.Неговского (2013). Главное же достижение А.П.Зильбера – созданная им Петрозаводская школа критической и респираторной медицины – живет и работает, а подготовленные там специалисты высоко ценятся не только в России, но и далеко за ее пределами.

Вся неисчислимая армия учеников Анатолия Петровича Зильбера поздравляет своего Учителя со славным юбилеем и желает ему активного долголетия и дальнейших успехов!

В.В.Мальцев,
доцент ФГБОУ ВО «Петрозаводский
государственный университет»



Активный день. Спокойная ночь. Без симптомов ХОБЛ^{1,2}



Краткая инструкция по применению препарата Бретарис® Дженуэйр®³

Регистрационный номер: ЛП-003216 от 23.09.2015.

Торговое название: Бретарис® Дженуэйр®.

Фармакотерапевтическая группа: М-Холиноблокатор.

Международное непатентованное наименование (МНН): Аклидиния бромид
Лекарственная форма: порошок для ингаляций дозированных.

Состав одну дозу: Действующее вещество: аклидиния бромид микронизированный — 0,400 мг. В одной дозе содержится 400 мкг аклидиния бромид, что эквивалентно 343 мкг аклидиния. Это соответствует доставленной дозе 375 мкг аклидиния бромид, что эквивалентно 322 мкг аклидиния. **Вспомогательное вещество:** α-лактозы моногидрат - 12,60 мг.

Ингалятор Дженуэйр®. Пластиковый ингалятор белого цвета с зеленой защитной крышкой, с зеленой дозирующей клавишей и закрепленной сдвигающейся крышечкой, с картриджем, содержащим 30 или 60 доз препарата и счетчиком доз.

Показания к применению. Препарат Бретарис® Дженуэйр® предназначен для поддерживающей бронходилатирующей терапии с целью облегчения симптомов хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) у взрослых.

Противопоказания. Повышенная чувствительность к аклидиния бромиду, атропину и его производным (ипратропий, окситропий, или тиотропий) или к лактозе. Возраст до 18 лет (аффективность и безопасность не установлена). Непереносимость галактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция (препарат содержит лактозу).

Фертильность, беременность и лактация.

Беременность: нет клинических данных по применению аклидиния бромид у беременных женщин. **Период кормления грудью:** неизвестно, проникает ли аклидиния бромид и/или его метаболиты в грудное молоко у женщин. **Фертильность:** считается маловероятным, что аклидиния бромид, назначенный в рекомендованной дозе, воздействует на фертильность у человека.

Способ применения и дозы.

Для ингаляционного применения. Рекомендуемая доза составляет 322 мкг аклидиния (одна ингаляция) два раза в день. **Применение у пациентов пожилого возраста:** пациентам пожилого возраста корректировать дозу не требуется. **Применение у пациентов с нарушениями функции почек:** пациентам с нарушениями функции почек корректировать дозу не требуется.

Применение у пациентов с нарушениями функции печени: пациентам с нарушениями функции печени корректировать дозу не требуется.

Способ применения. Пациенты должны быть обучены правильному использованию ингалятора Дженуэйр®.

Побочное действие. Наиболее часто встречающимися побочными действиями при применении препарата Бретарис® Дженуэйр® являются головная боль (6,6%) и назофарингит (5,5%).

Передозировка.

Высокие дозы аклидиния бромид могут приводить к симптомам, связанным с антихолинэргическим действием. Однократная ингаляционная доза аклидиния

бромид до 6000 мкг у здоровых добровольцев не приводила к системным побочным антихолинэргическим эффектам. Развитие острой интоксикации при случайной передозировке аклидиния бромидом является маловероятным вследствие низкой биодоступности при приеме внутрь и ингаляционном способе дозирования препарата Бретарис® Дженуэйр®.

Форма выпуска.

Порошок для ингаляций дозированных, 322 мкг/доза. 30 доз порошка для ингаляций в ингаляторе: в картонной пачке 1 ингалятор в пакете из ламинированной алюминиевой фольги и 1 пакет с инструкцией по применению. 60 доз порошка для ингаляций в ингаляторе: в картонной пачке 1 ингалятор в пакете из ламинированной алюминиевой фольги и 1 пакет с инструкцией по применению.

Условия хранения. Хранить при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности. 2 года. После вскрытия пакета — 90 дней.

Условия отпуска.

По рецепту. Информация предназначена для специалистов здравоохранения. Перед назначением, пожалуйста, ознакомьтесь с полным текстом инструкции по медицинскому применению препарата Бретарис® Дженуэйр®. Для получения дополнительной информации обращайтесь в ООО «АстраЗенека Фармасьютikal»: Россия, 125284, г. Москва, ул. Беговая, д. 3, стр. 1

Тел.: +7 (495) 799 56 99, факс: +7 (495) 799 56 98

1. Jones PW, Singh D, Bateman ED, et al. Efficacy and safety of twice-daily aclidinium bromide in COPD patients: the ATTAIN study. Eur Respir J. 2012; 40(4):830-6.

2. Kerwin EM, D'Urzo AD, Gelb AF, et al. Efficacy and safety of a 12-week treatment with twice-daily aclidinium bromide in COPD patients (ACCORD COPD I). COPD. 2012;9(2):90-101.

3. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Бретарис® Дженуэйр® 322 мкг/доза (порошок для ингаляций дозированных). Регистрационное удостоверение ЛП-003216 от 23.09.15.

Симбикорт® Турбухалер® – препарат первой линии терапии пациентов с тяжелыми степенями тяжести ХОБЛ^{1,2}



**Жизнь становится лучше,
если правильные вещи вместе**



- Снижает частоту обострений у пациентов с ХОБЛ¹
- Улучшает переносимость физической нагрузки²
- Облегчает утренние симптомы³

СОКРАЩЕННАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА Симбикорт® Турбухалер® (Symbicort Turbuhaler)⁴

Регистрационный номер: ЛСР-002623/07. Торговое название: Симбикорт® Турбухалер®. Лекарственная форма: Порошок для ингаляций дозированных. Показания к применению: бронхиальная астма (недостаточно контролируемая приёмом ингаляционных ГКС и β_2 -адреностимуляторов короткого действия или адекватно контролируемая ингаляционными ГКС и бета2-адреностимуляторами длительного действия), ХОБЛ (симптоматическая терапия у пациентов с тяжелой хронической обструктивной болезнью легких (ОФВ1 < 50% от предпологаемого расчетного уровня) и с повторяющимися обострениями в анамнезе, которые имеют выраженные симптомы заболевания, несмотря на терапию бронходилататорами длительного действия). Противопоказания: повышенная чувствительность к будесониду, формотеролу или ингалируемой лактозе. Детский возраст до 12-ти лет. С осторожностью: туберкулез легких (активная или неактивная форма); грибковые, вирусные или бактериальные инфекции органов дыхания, тиреотоксикоз, феохромоцитоз, сахарный диабет, неконтролируемая гипокальциемия, идиопатический гипертрофический субаортальный стеноз, тяжелая артериальная гипертензия, аневризма любой локализации или другие тяжелые сердечно-сосудистые заболевания (ишемическая болезнь сердца, тахикардия или сердечная недостаточность тяжелой степени), удлинение интервала QT (приём формотерола может вызвать удлинение QTc-интервала). Способ применения и дозы: Симбикорт Турбухалер не предназначен для первоначального лечения бронхиальной астмы интермиттирующего и легкого персистирующего течения. Подбор дозы препаратов, входящих в состав Симбикорта Турбухалера, происходит индивидуально и в зависимости от степени тяжести заболевания. Бронхиальная астма. Взрослые (18 лет и старше): Симбикорт Турбухалер 320/9 мкг/доза: 1 ингаляция два раза в день. При необходимости возможно увеличение дозы до 2-х ингаляций два раза в день. После достижения оптимального контроля симптомов бронхиальной астмы на фоне приема препарата два раза в день, возможно снижение дозы до наименьшей эффективной, вплоть до приема один раз в день. Подростки (12-17 лет): Симбикорт Турбухалер 320/9 мкг/доза: 1 ингаляция два раза в день. Дозу следует снизить до наименьшей, на фоне которой сохраняется оптимальный контроль симптомов бронхиальной астмы. После достижения оптимального контроля бронхиальной астмы при приеме препарата два раза в день, рекомендуется титровать дозу до минимальной эффективной, вплоть до приема препарата один раз в день, в тех случаях, когда, по мнению врача, пациенту требуется поддерживающая терапия в комбинации с бронходилататором длительного действия. ХОБЛ. Взрослые: 1 ингаляция Симбикорт Турбухалер 320/9 мкг/доза два раза в день. Особые группы пациентов: нет необходимости в специальном подборе дозы препарата для пациентов пожилого возраста. Нет данных о приеме Симбикорта Турбухалера 320/9 мкг/доза пациентами со сниженной или печеночной недостаточностью. Так как будесонид и формотерол выводятся главным образом почками, при участии печеночного метаболизма, то у пациентов с тяжелым циррозом печени можно ожидать замедления скорости выведения препарата. Побочное действие: на фоне совместного назначения двух препаратов не было отмечено увеличения частоты возникновения побочных реакций. Наиболее частыми побочными реакциями, связанными с приемом препарата, являются такие фармакологически ожидаемые для β_2 -адреностимуляторов нежелательные побочные явления, как тремор и учащенное сердцебиение, симптомы обычно имеют умеренную степень выраженности и проходят через несколько дней после начала лечения. Форма выпуска: порошок для ингаляций дозированных 320/9 мкг/доза, содержащий 60 доз препарата, состоящий из дозирующего устройства, резервуара для хранения порошка, резервуара для десиканта, мундштука и навинчивающейся крышки. Каждый ингалятор помещается в картонную пачку с инструкцией по применению. Перед назначением препарата ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению. Информация предназначена для специалистов здравоохранения.

1. Calverley et al. ERI 2003; 22(6): 912–919. 2. Worth et al. Respir. Med. 2010; 104: 1450–1459. 3. Partridge M. R. et al. Ther. Adv. Respir. Dis. 2009; 3: 147–157. 4. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Симбикорт® Турбухалер® 320/9 мкг/доза (порошок для ингаляций дозированных) с учетом изменений №1, 2, 3. Регистрационное удостоверение ЛСР-002623/07 от 07.09.2007 г.

Дополнительная информация предоставляется по требованию.

ООО «АстраЗенка Фармацевтикалз»
Адрес: 125284, Москва, ул. Беговая, д. 3, стр. 1
Тел.: +7 (495) 799 56 99, факс: +7 (495) 799 56 98

SYM_838 501 011_21/07/2015

На правах рекламы

AstraZeneca



СИНГЛОН®

МОНТЕЛУКАСТ
4 мг, 5 мг, 10 мг

ОДНА ТАБЛЕТКА В ДЕНЬ

НА ОДНОМ ДЫХАНИИ



-  Повышает эффективность базисной терапии бронхиальной астмы¹
-  Альтернатива низким дозам ИГКС¹
-  Удобство применения без техники ингаляции²

1. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению бронхиальной астмы, 2013 г.
2. Инструкция по применению препарата Синглон®.



ГЕДЕОН РИХТЕР

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» (Венгрия): г. Москва 119049, 4-й Добрынинский пер., д. 8
Тел.: (495) 987-15-55, Факс: (495) 987-15-56 e-mail: centr@g-richter.ru www.g-richter.ru



НОВОСТИ ERS

Обращение президента ERS

В обращении президента ERS профессора *J. Vestbo* к членам ERS и ассоциированных национальных обществ подчеркивается сохранение и продолжение 5-летней стратегии ERS, начатой в 2013 г. и нацеленной на объединение всех национальных сообществ респираторной медицины в единое информационное пространство с едиными целями и путями их достижения. Задачи ERS и национальных обществ охватывают не только проблемы легочной патологии. Заболевания респираторной системы входят в четверку основных неинфекционных заболеваний человека наряду с сердечно-сосудистыми заболеваниями и сахарным диабетом, являясь причиной смерти человека в 63 % случаев. При этом наиболее часто неинфекционные заболевания, включая заболевания органов дыхания, протекают в виде коморбидной патологии. Профессор *J. Vestbo* в качестве президента ERS принял участие в работе Форума международных респираторных обществ в Женеве и отметил высокую заинтересованность Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в решении проблем, связанных с заболеваниями органов дыхания.

Научные достижения

Одним из интересных проектов, доложенных в рамках XXV конгресса ERS в Амстердаме, результаты которого опубликованы в *The Lancet Respiratory*

Medicine, является исследование U-BIOPRED. Это первое крупное панъевропейское исследование, в котором приняли участие пациенты с тяжелой бронхиальной астмой (БА) при использовании методов изучения мокроты с применением транскриптомного, протеомного и липидомного анализов, позволяющих узнавать заболевание по «отпечаткам». Это первое крупное исследование в области персонализированной медицины по изучению тяжелой БА. По клиническим проявлениям у пациентов с тяжелой БА отмечено больше симптомов и обострений по сравнению с пациентами с «мягкой» и среднетяжелой БА. У этих больных отмечалось худшее качество жизни и более высокий уровень тревоги и депрессии. Несмотря на лечение высокими дозами глюкокортикостероидов, в мокроте пациентов с тяжелой БА количество эозинофилов было достоверно выше по сравнению с больными «мягкой» и умеренной БА.

Новый тест для диагностики туберкулеза

Согласно данным ВОЗ, заболеваемость туберкулезом (ТБ) за последние 15 лет ежегодно снижается на 1,5 %. Однако 1,5 млн человек в год умирает от этого заболевания, что по мнению экспертов ВОЗ является неприемлемым для излечимой болезни. Необходимо добиться снижения заболеваемости ТБ в среднем на 10 новых случаев на 100 000, или 10 % ежегодно, и исключения ТБ из причин смерти человека к 2035 г. ТБ, устойчивый к рифампицину и изониазиду – самым эффективным лекарственным препаратам 1-й линии в лечении ТБ, а также с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ), представляет сложную диагностическую и терапевтическую проблему. По оценкам ВОЗ, в мире 3,3 % новых случаев ТБ и 20 % ранее пролеченных случаев являются МЛУ. В настоящее время из-за отсутствия чувствительных и надежных лабораторных тестов регистрируется < 30 % пациентов с МЛУ. ВОЗ одобрен новый диагностический тест, основанный на анализе ДНК, позволяющий одновременно проводить диагностику ТБ и выявлять МЛУ.

Проблемы муковисцидоза

Опубликованы результаты доклада целевой группы ERS и Европейского общества по изучению муковисцидоза (ECFS), направленные на поиск и создание новых ресурсов по лечению и наблюдению взрослых пациентов с муковисцидозом на ближайшие 15 лет. Согласно данным регистра ECFS, в странах Европы с развитой экономикой большинство детей с муковисцидозом доживает до зрелого возраста. Прогнозируемое число взрослых пациентов с муковисцидозом в Европе в период