



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

Редакционная колонка

Дорогие коллеги!

Вы держите в руках 6-й, заключительный номер журнала «Пульмонология» за 2016 год.

Передовая статья *С.В.Чубаровой и соавт.* «Особенности клинико-функциональных и лабораторных показателей при синдроме перекреста бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких» посвящена недостаточно изученному на сегодня ACOS-синдрому (*asthma-COPD overlap-syndrome*). В работе представлены результаты исследования клинических, функциональных и лабораторных показателей у пациентов с ACOS-синдромом по сравнению с больными, страдающими тяжелой бронхиальной астмой (БА). Показано, что для пациентов с ACOS-синдромом характерны более высокие степень тяжести течения и выраженность лабораторных признаков системного воспаления и эндотелиальной дисфункции.

Вашему вниманию представлены клинические рекомендации Европейского респираторного общества и Европейского общества клинической микробиологии и инфекционных заболеваний по диагностике и лечению хронического легочного аспергиллеза. Большинство форм этого заболевания, возникающего, как правило, в отсутствии признаков иммунодефицита, в настоящее время трудноизлечимы, однако своевременная диагностика и назначение терапии позволяют улучшить прогноз. Приводятся основные определения, диагностические критерии и рекомендации по лечению, обсуждается место хирургических методов, противогрибковой и иммуномодулирующей терапии в ведении больных.

В работе *Л.А.Шпаиной и соавт.* «Дифференцированная терапия различных фенотипов хронической обструктивной болезни легких» представлены результаты применения при терапии хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) дифференцированного подхода, основанного на фенотипировании, с учетом роли профессиональных воздействий и сопутствующих заболеваний. Назначение терапии проводилось на основании клинических различий, выявленных при разных фенотипах ХОБЛ и связанных, по-видимому, с особенностями их патогенеза.

Результаты исследования *А.Б.Пирогова и соавт.* «Особенности воспалительных паттернов бронхов и клинико-функциональная характеристика тяжелой неконтролируемой астмы у больных с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей» представляют интерес при фенотипировании больных БА и разработке дифференцированных подходов к терапии. На основании изучения цитологических показателей бронхографии у больных с указанной формой БА выявлена взаимосвязь между наличием хронического воспаления бронхов с нейтрофильным компонентом и тяжелым, резистентным к терапии течением заболевания.

Весьма интересная гипотеза обсуждается в статье *В.Н.Абросимова* «Бронхиальная астма, свистящие хрипы, флаттер. Возможные взаимоотношения». Приводятся современные представления о механизмах возникновения свистящих хрипов и вибрации (флаттер), а также рассматривается влияние вибрации на дыхательные пути. Различные эффекты вибрационного воздействия активно изучаются у больных с храпом и синдромом апноэ сна. Так, при моделировании храпа установлено, что вибрация индуцирует воспалительный каскад в клетках эпителия респираторного тракта и усиливает синтез интерлейкина-8. Механическое воздействие вибрации рассматривается как триггер воспаления в эпителии бронхов. На основании предположения, что флаттер может приводить к повреждению сосудистой стенки сонной артерии и / или разрыву атеросклеротической бляшки, предложены новые подходы к терапии БА.

В обзоре *А.Г.Кадушкина и А.Д.Тагановича* «Молекулярные механизмы формирования стероидорезистентности у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких» приводятся современные данные о молекулярных основах резистентности к терапии глюкокортикостероидами при ХОБЛ и обсуждаются механизмы ее преодоления.

Зам. главного редактора

Н.А.Дидковский



Вход в Иерусалим. 1-я половина 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.,
Кокосов А.Н., Котляров П.М.,
Овчаренко С.И., Синопальников А.И.,
Соодаева С.К., Стручков П.В.,
Тарабрин Е.А., Федосеев Г.Б.,
Чернеховская Н.Е., Черняев А.Л.,
Шмелев Е.И.

Редакционный совет

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

Содержание

Передовая статья

- Чубарова С.В., Собко Е.А., Демко И.В., Ищенко О.П., Крапошина А.Ю.,
Соловьева И.А., Гордеева Н.В., Салмина А.Б.
Особенности клинко-функциональных и лабораторных показателей
при синдроме перекреста бронхиальной астмы и хронической
обструктивной болезни легких 649

Клинические рекомендации

- Диагностика и лечение хронического легочного аспергиллеза: клинические
рекомендации Европейского респираторного общества и Европейского
общества клинической микробиологии и инфекционных заболеваний 657

Оригинальные исследования

- Шпагина Л.А., Шпагин И.С., Котова О.С., Поспелова Т.И., Герасименко О.Н.
Дифференцированная терапия различных фенотипов хронической
обструктивной болезни легких 681
- Логинова И.Ю., Каменская О.В., Чернявский А.М., Ломиворотов В.В.
Хроническая обструктивная болезнь легких как предиктор неблагоприятного
прогноза хирургического лечения хронической тромбоэмболической
легочной гипертензии 694
- Пирогов А.Б., Колосов В.П., Перельман Ю.М., Приходько А.Г., Зиновьев С.В.,
Гассан Д.А., Мальцева Т.А.
Особенности воспалительных паттернов бронхов и клинко-функциональная
характеристика тяжелой неконтролируемой астмы у больных с холодовой
гиперреактивностью дыхательных путей 701
- Конева О.А., Овсянникова О.Б., Старовойтова М.Н., Десинова О.В.,
Смирнов А.В., Алекперов Р.Т., Ананьева Л.П.
Изолированное снижение диффузионной способности легких при
системной склеродермии без легочной артериальной гипертензии:
длительное проспективное наблюдение 708
- Боровицкий В.С., Овчинникова Е.В., Халявина А.А., Тюлькин С.А., Игонина О.П.
Особенности диагностики хронической обструктивной болезни легких у лиц,
инфицированных вирусом иммунодефицита человека, отбывающих наказание
в учреждениях Федеральной службы исполнения наказаний России
в Кировской области 715

Дискуссии

- Абросимов В.Н.
Бронхиальная астма, свистящие хрипы, флаттер.
Возможные взаимоотношения 719

Обзоры

- Авдеев С.Н.
Легочная гипертензия при саркоидозе 725
- Кадушкин А.Г., Таганович А.Д.
Молекулярные механизмы формирования стероидорезистентности
у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких 736
- Терещенко С.Ю., Каспаров Э.В., Смольникова М.В., Кувшинова Е.В.
Дефицит маннозосвязывающего лектина при заболеваниях
респираторного тракта 748
- Соодаева С.К., Климанов И.А., Никитина Л.Ю.
Особенности цикла оксида азота при респираторных заболеваниях 753
- Горина Ю.В., Красовский С.А., Симонова О.И., Амелина Е.Л.
Ингаляционный маннитол — новый муколитический препарат
для лечения муковисцидоза 760

Заметки из практики

- Ахмедов В.А., Петров Д.В., Гаус О.В., Овсянников Н.В., Кочетов А.М.,
Машуров М.В., Моисеенко Ф.П.
Опыт применения препарата нинтеданиб у пациентки с идиопатическим
легочным фиброзом 766

Хроника. Информация

- Илькович М.М.
Пульмонология в Ленинграде — Санкт-Петербурге: путь длиной в 50 лет.
Актовая речь 770

Ретроспектива

- Боткин Е.С.
Что значит «баловать больных»? 775

Рецензии

- Рецензия на книгу Котлярова П.М. Виртуальная бронхоскопия
мультиспиральной компьютерной томографии. Мультиспиральная
компьютерная томография в диагностике заболеваний легких
и трахеобронхиальной системы.
Германия: Palmarium Academic Publishing; 2016. ISBN: 978-3-659-77275-2 ... 779

Юбилей

- Наталья Евгеньевна Чернеховская. К 70-летию со дня рождения

Contents

Editorial

- Chubarova S.V., Sobko E.A., Demko I.V., Ishchenko O.P., Kraposhina A.Yu., Solov'eva I.A., Gordeeva N.V., Salmina A.B.*
Clinical, functional and laboratory features of asthma—COPD overlap syndrome 649

Clinical guidelines

- Diagnosis and treatment of chronic pulmonary aspergillosis: clinical guidelines of European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases and European Respiratory Society 657

Original studies

- Shpagina L.A., Shpagin I.S., Kotova O.S., Pospelova T.I., Gerasimenko O.N.*
Treatment of different phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease 681
- Loginova I.Yu., Kamenskaya O.V., Chernyavskiy A.M., Lomivorotov V.V.*
Chronic obstructive pulmonary disease as a predictor of poor outcome of surgery for chronic thromboembolic pulmonary hypertension 694
- Pirogov A.B., Kolosov V.P., Perel'man Y.M., Prikhod'ko A.G., Zinov'ev S.V., Gassan D.A., Mal'tseva T.A.*
Airway inflammation patterns and clinical and functional features in patients with severe uncontrolled asthma and cold-induced airway hyperresponsiveness 701
- Koneva O.A., Ovsyannikova O.B., Starovoytova M.N., Desinova O.V., Smirnov A.V., Alekperov R.T., Anan'eva L.P.*
Isolated decrease of the lung diffusing capacity in patients with systemic sclerosis without pulmonary arterial hypertension: a long-term prospective study 708
- Borovitskiy V.S., Ovchinnikova E.V., Khalyavina A.A., Tyul'kin S.A., Igonina O.P.*
Chronic obstructive pulmonary disease in HIV-infected individuals serving sentence in the institutions of the Federal Penitentiary Service in Kirov region 715

Discussions

- Abrosimov V.N.*
Bronchial asthma, wheezing, flatter: probable relationships 719

Reviews

- Avdeev S.V.*
Pulmonary hypertension in sarcoidosis 725
- Kadushkin A.G., Taganovich A.D.*
Molecular mechanisms of corticosteroid resistance in patients with chronic obstructive pulmonary disease 736
- Tereshchenko S.Yu., Kasparov E.V., Smol'nikova M.V., Kuvshinova E.V.*
Mannose-binding lectin deficiency in respiratory diseases 748
- Soodaeva S.K., Klimanov I.A., Nikitina L.Yu.*
Particularities of nitric oxide cycle in respiratory disease 753
- Gorinova Y.V., Krasovskiy S.A., Simonova O.I., Amelina E.L.*
Inhaled mannitol as a new mucolytic for treatment of cystic fibrosis 760

Practical notes

- Akhmedov V.A., Petrov D.V., Gaus O.V., Ovsyannikov N.V., Kochetov A.M., Mashurov M.V., Moiseenko F.P.*
An experience of therapy with nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis 766

Current events. Information

- Il'kovich M.M.*
Pulmonology in Leningrad — Saint-Petersburg: a 50-year journey.
A commencement speech 770

Retrospective review

- Botkin E.S.*
What does it mean “to indulge patients?” 775

Book Reviews

- A review of Petr M. Kotlyarov' book Multidetector computed tomography-generated virtual bronchoscopy. Multidetector computed tomography for diagnosis of respiratory diseases.
Germany: Palmarium Academic Publishing; 2016. ISBN: 978-3-659-77275-2 779

Anniversaries

- Natal'ya E. Chernekhovskaya. To the 70th anniversary



**Entrance in to Jerusalem.
The First Half of the 16th century**
Pskov State Joint Historical,
Architectural and Art Museum
and Reserve

**Healthcare Ministry of Russian
Federation**

**Russian Respiratory
Society**

Editorial Board

Chief Editor – Aleksandr G. Chuchalin
Deputy Chief Editor – Nikolay A. Didkovskiy
Associate Editor – Dmitry G. Soldatov

Members

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

Editorial Council

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

тел.: (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 – Чучверова Л.В.
Перевод – Чикина С.Ю.
Компьютерная верстка – Солдатова Л.Н.
Художественный редактор – Ефремов П.П.

The Publications Office Address

ul. Odinnadtsataya Parkovaya 32, build. 4,
Moscow, 105077, Russia
Federal Institution "Pulmonology Research Institute",
Federal Medical and Biological Agency of Russia
The "Pul'monologiya" Editorial office

tel.: (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 – Tat'yana V. Parkhomenko
Science Editor – Sergey N. Avdeev
Editor – Lyudmila V. Chuchvera
Translation – Svetlana Yu. Chikina
Computer-aided makeup – Larisa N. Soldatova
Art Editor – Petr P. Efremov



Читайте в следующем номере:

Легочная гипертензия: диагностика и лечение
Клинические рекомендации ESC / ERS

Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению
хронической обструктивной болезни легких: алгоритм принятия
клинических решений
Айсанов З.Р., Авдеев С.Н., Архипов В.В. и др.

Хроническая обструктивная болезнь легких с легочной гипертензией:
особенности течения, выживаемость, предикторы летальности
Гайнитдинова В.В., Авдеев С.Н.

Подписано в печать 07.02.2017. Формат 60 × 90 1/8. Печать офсет. Тираж 2 000 экз.

ООО Научно-практический журнал «Пульмонология»

Отпечатано с готовых диапозитивов ООО «Универсалсервис»

© Пульмонология, 2017

Особенности клинико-функциональных и лабораторных показателей при синдроме перекреста бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких

С.В. Чубарова^{1,2}, Е.А. Собко^{1,2}, И.В. Демко^{1,2}, О.П. Ищенко^{1,2}, А.Ю. Крапошина¹, И.А. Соловьева^{1,2}, Н.В. Гордеева^{1,2}, А.Б. Салмина¹

1 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации: 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1;

2 – Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Краевая клиническая больница»: 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3а

Резюме

Дифференцированный подход к диагностике бронхиальной астмы (БА) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) является актуальной проблемой. В последние годы сочетание БА и ХОБЛ обозначается как ACOS-синдром (*asthma-COPD overlap syndrome*). **Цель.** Изучение особенностей клинико-функциональных и лабораторных показателей у больных БА в сочетании с ХОБЛ. **Материалы и методы.** Обследованы пациенты ($n = 108$) с сочетанием БА + ХОБЛ ($n = 54$) и БА тяжелого течения ($n = 54$). **Результаты.** ACOS-синдром характеризуется более тяжелым течением заболевания, низкими показателями функции внешнего дыхания, гиперинфляцией. В обеих группах регистрируется высокий уровень маркеров системного воспаления (интерлейкин-6, фактор некроза опухоли- α , С-реактивный белок). При ACOS-синдроме выявлена повышенная концентрация нейтрофильной эластазы в плазме крови, что может свидетельствовать о вовлечении нейтрофилов в воспаление. Изучены клеточно-молекулярные механизмы формирования эндотелиальной дисфункции посредством определения в плазме крови sCD31 – маркера эндотелиальной дисфункции, SPECAM-1 и CD38 на лимфоцитах периферической крови, показатели которых превышали значения в контрольной группе и сохранялись высокими на протяжении всего периода наблюдения в группе больных с ACOS-синдромом. **Заключение.** ACOS-синдром является малоисследованным заболеванием, особенности клинического течения и патогенеза требуют дальнейшего изучения.

Ключевые слова: бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, *overlap*-синдром; ACOS-синдром, синдром перекреста.

Для цитирования: Чубарова С.В., Собко Е.А., Демко И.В., Ищенко О.П., Крапошина А.Ю., Соловьева И.А., Гордеева Н.В., Салмина А.Б. Особенности клинико-функциональных и лабораторных показателей при синдроме перекреста бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*. 2016; 26 (6): 649–656. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-6-649-656

Clinical, functional and laboratory features of asthma–COPD overlap syndrome

Svetlana V. Chubarova^{1,2}, Elena A. Sobko^{1,2}, Irina V. Demko^{1,2}, Ol'ga P. Ishchenko^{1,2}, Angelina Yu. Kraposhina¹, Irina A. Solov'eva^{1,2}, Natal'ya V. Gordeeva^{1,2}, Alla B. Salmina¹

1 – V.F.Voyno-Yasenskiy Krasnoyarsk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; ul. Partizana Zheleznyaka 1, Krasnoyarsk, 660022, Russia;

2 – Krasnoyarsk State Territorial Clinical Hospital; ul. Partizana Zheleznyaka 3A, Krasnoyarsk, 660022, Russia

Abstract

The purpose of this study was to investigate clinical, functional and laboratory features of the ACOS syndrome (asthma-COPD overlap syndrome). **Methods.** We examined 108 patients: 54 patients with ACOS syndrome and 54 patients with severe asthma. **Results.** The ACOS syndrome was characterized by severe course, lower lung function and pulmonary hyperinflation. A high level of systemic inflammatory markers (IL-6, TNF- α , CRP) was registered in both the groups. An increased neutrophil elastase blood plasma concentration was revealed in patients with the ACOS syndrome that could indicate a role of neutrophils in the inflammation. sCD31/SPECAM-1 and CD38 on blood lymphocytes were higher in the ACOS group compared to the asthma group; this could be related to cellular and molecular mechanisms of endothelial dysfunction. **Conclusion:** The current knowledge on the ACOS syndrome is insufficient. Clinical course and pathogenesis of this disease require further investigation.

Key words: asthma; chronic obstructive pulmonary disease; overlap syndrome; ACOS syndrome.

For citation: Chubarova S.V., Sobko E.A., Demko I.V., Ishchenko O.P., Kraposhina A.Yu., Solov'eva I.A., Gordeeva N.V., Salmina A.B. Clinical, functional and laboratory features of asthma–COPD overlap syndrome. *Russian Pulmonology*. 2016; 26 (6): 649–656 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-6-649-656

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), численность больных бронхиальной астмой (БА) в мире составляет около 300 млн. По статистическим прогнозам, на фоне устойчивого роста заболеваемости БА к 2025 г. общее число пациентов увеличится еще на 100 млн [1]. Хроническая обструк-

тивная болезнь легких (ХОБЛ) является 4-й лидирующей причиной смерти в мире [1]. В развитых странах общие экономические расходы, связанные с данной патологией, в структуре легочных заболеваний занимают 2-е место после рака легких и 1-е – по прямым затратам, превышая расходы на БА в 1,9 раза [2].

Учитывая столь значительное число пациентов с БА и ХОБЛ, логично предположить, что даже при отсутствии связи между этими патологиями во многих случаях эти 2 заболевания могут сочетаться. Установлено, что наличие БА само по себе является фактором риска развития ХОБЛ [3]. Тем не менее реальная клиническая практика существенно сложнее, и часто встречаются пациенты, у которых имеются характерные признаки обеих нозологических форм, что влечет за собой определенные трудности диагностики и лечения [4, 5]. В последние годы в клиническую практику был введен новый термин, обозначающий сочетание БА + ХОБЛ – АСОС-синдром (*asthma-COPD overlap syndrome* – синдром перекреста БА – ХОБЛ) [3].

Некоторые больные БА являются курильщиками и имеют характеристики, схожие с ХОБЛ, с преобладанием нейтрофильного воспаления, ускоренным снижением функции легких или худшим ответом на терапию бронхорасширяющими средствами или глюкокортикостероидами (ГКС) [5]. Кроме того, курение табака способствует повышению экспрессии маркера CD38 [6], который катализирует образование циклической аденозиндифосфат-рибозы, выполняющей функцию мобилизатора кальция из внутриклеточных депо в гладкомышечных клетках бронхов, что приводит к гиперреактивности бронхов [7]. Установлено, что CD38 на лимфоцитах периферической крови может являться хорошим индикатором активности иммунного воспаления при БА, что нашло подтверждение в исследовании, по результатам которого показано, что экспрессия последнего взаимосвязана с симптомами заболевания и маркером развития дисфункции и повреждения эндотелия – CD31 [8]. Более того, встречаются больные ХОБЛ с особенностями клинической картины, характерными для БА, такими как повышенный уровень эозинофилов в мокроте или существенная обратимость после применения бронхорасширяющего средства. В обоих случаях воспаление связано со структурными изменениями в бронхах малого и среднего калибра, что в свою очередь может привести к клиническому однообразию симптомов заболевания или объединению синдромов с особенностями обеих болезней.

Целью работы явилось изучение особенностей клинико-функциональных и лабораторных показателей у больных БА + ХОБЛ.

Материалы и методы

Включенные в исследование пациенты ($n = 108$) были разделены на 2 группы: 1-ю ($n = 54$) составили лица с сочетанием БА + ХОБЛ; 2-ю – БА тяжелого течения ($n = 54$). Диагноз тяжелой БА установлен на основании одного из следующих критериев:

- показатель объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) $\leq 60\%$ долж.;
- объем базисной терапии: если для контроля над симптомами БА необходим большой объем базисной терапии, соответствующий 4-й или 5-й ступе-

ни по GINA [9], данное течение заболевания расценивалось как тяжелое. В подавляющем большинстве случаев для верификации тяжелой БА использовался 2-й критерий, т. к. на момент включения в исследование пациенты уже получали противоастматическую терапию.

Контрольную группу составили респонденты ($n = 40$: 20 женщин, 20 мужчин) в возрасте 37 (32; 47,5) лет. Группы были сопоставимы по возрасту. По гендерному составу в группе больных БА преобладали женщины (88,9 % vs 57 % в 1-й группе) ($p < 0,001$). Давность заболевания была существенно выше в группе больных БА + ХОБЛ ($p = 0,034$) (табл. 1). В группе больных БА чаще регистрировалась аллергическая форма заболевания ($p = 0,026$).

Согласно полученным данным в группе больных БА + ХОБЛ чаще встречались курящие пациенты ($p < 0,001$), что согласуется с результатами других работ [10]. При этом интенсивность курения, которая оценивалась с помощью индекса курящего человека и индекса пачко-лет, также была существенно выше в этой группе больных ($p = 0,033$; $p = 0,039$ соответственно) (см. табл. 1). Известно, что табакокурение способствует дисбалансу протеаз и антипротеаз в легочной ткани и развитию системного окислительно-го стресса, усиливающего воспаление.

Критериями включения в исследование являлись БА тяжелого течения; ХОБЛ, соответствующая спирометрическому классу II–III (GOLD); возраст > 18 и < 70 лет; возможность правильного использования базисных препаратов, адекватной оценки своего состояния (по мнению исследователя); получение информированного согласия на участие в исследовании; критериями исключения – БА легкой и средней степени тяжести; ХОБЛ, соответствующая

Таблица 1
Основные клинико-анамнестические данные
Table 1
The main clinical characteristics

Показатель	БА + ХОБЛ ($n = 54$)	БА ($n = 54$)	p
Возраст, Ме (Q1; Q3)	51,5 (47; 57)	51 (47,75; 54,25)	0,332
Пол, n (%)			
мужской	23 (43)	6 (11,1)	$< 0,001$
женский	31 (57)	48 (88,9)	$< 0,001$
Давность заболевания, Ме (Q1; Q3)	11 (4; 20)	8 (2,75; 15,25)	0,034
Аллергическая БА, n (%)	22 (40)	33 (61,1)	0,026
Неаллергическая БА, n (%)	32 (60)	21 (38,9)	0,026
Курение, n (%)	29 (54)	7 (12,9)	$< 0,001$
Стаж курения, Ме (Q1; Q3)	26 (11; 30,3)	20 (12,5; 27)	0,126
Индекс курящего человека, Ме (Q1; Q3)	150 (120; 240)	120 (87; 120)	0,033
Индекс пачко-лет, Ме (Q1; Q3)	12 (5,9; 26,3)	8,4 (6; 10)	0,039

Примечание: БА – бронхиальная астма; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; Ме – медиана; n – число больных; значимость различий качественных показателей оценивалась при помощи непараметрического критерия χ^2 ; значимость различий при исследовании количественных показателей – с использованием непараметрического критерия Манна–Уитни.

Notes. Qualitative parameters were compared using the nonparametric χ^2 test. Quantitative parameters were compared using the nonparametric Mann–Whitney test.

спирометрическому классу I, IV (GOLD); наличие цереброваскулярных заболеваний (инсульт, транзиторные ишемические атаки), заболевания сердца (ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда в анамнезе, коронарная реваскуляризация, хроническая сердечная недостаточность II и III стадии); злокачественные новообразования; тяжелая почечная и печеночная недостаточность; беременность и кормление грудью; сахарный диабет.

У 39 ($72,3 \pm 6,1$ %) пациентов 1-й группы значения ОФВ₁ соответствовали II спирометрическому классу; у 15 ($27,7 \pm 6,1$ %) – III (GOLD).

В настоящий момент для диагностики БА, ХОБЛ и АСОС-синдрома разработаны характерные признаки [11].

Признаки, характерные для БА:

- возраст дебюта заболевания до 20 лет;
- проявления гиперреактивности (симптомы изменяются по минутам, часам и дням);
- ухудшение ночью или в ранние утренние часы;
- симптомы появляются во время нагрузки, эмоций, контакта с аллергеном;
- переменные ограничения воздушного потока;
- нормальная функция легких между симптомами;
- диагностирование БА ранее;
- отягощенная наследственность по БА или другим атопическим заболеваниям;
- течение заболевания характеризуется отсутствием прогрессирования симптомов или наличием сезонной вариабельности;
- возможно спонтанное улучшение или быстрый эффект при приеме бронхолитических препаратов или в течение нескольких недель в ответ на ингаляционные ГКС;
- нормальная рентгенологическая картина.

Признаки, характерные для ХОБЛ:

- дебют заболевания в возрасте старше 40 лет;
- персистирование симптомов, несмотря на лечение;
- наличие «хороших» и «плохих» дней, но симптомы ежедневные;
- хронический кашель и продукция мокроты, обычно не связанные с триггерами, обычно предшествуют одышке;
- персистирующее ограничение воздушного потока;
- сниженная функция легких между симптомами;
- диагностирование ХОБЛ ранее;
- интенсивное воздействие факторов риска (курение, органическое топливо);
- течение заболевания характеризуется тем, что симптомы медленно прогрессируют (год от года);
- применение короткодействующих бронхолитических препаратов оказывает ограниченное облегчение;
- рентгенологическая гиперинфляция.

В настоящий момент АСОС-синдром может быть диагностирован при наличии как минимум 3 признаков из 11, характерных для БА, и 3 – для ХОБЛ [11], при этом число признаков БА вариабельно. Диагноз БА верифицируется у больных при наличии < 3 признаков, характерных для ХОБЛ, и наоборот.

Выраженность бронхиальной обструкции клинически оценивалась по количеству приступов удушья в течение дня, частоте ночных симптомов и ингаляций короткодействующих β_2 -агонистов (КДБА) в сутки.

Исследование функции внешнего дыхания (ФВД) включало проведение общей бодиплетизмографии (измерение функциональной остаточной емкости (ФОЕ) легких, определение общей емкости легких (ОЕЛ), остаточного объема легких (ООЛ) и их соотношения (ООЛ / ОЕЛ), сопротивление дыхательных путей на вдохе (СДП_{вд}) и выдохе (СДП_{вдл})), спирометрии (измерение жизненной емкости легких (ЖЕЛ), форсированной ЖЕЛ (ФЖЕЛ), ОФВ₁, индекса Тиффно (ОФВ₁ / ФЖЕЛ) и проведение пробы с бронхолитическим препаратом). Исследование ФВД проводилось на аппарате общей плевтизографии *Erich Jaeger* (Германия) с компьютерной спирометрией.

Содержание интерлейкина-4 (IL-4), IL-6, фактора некроза опухоли (TNF- α) в плазме крови определялось методом иммуноферментного анализа (ИФА) согласно инструкции фирмы-производителя по применению иммуноферментной тест-системы *Platinum ELISA* (*eBioscience*, США). Единица измерения – пг / мл.

Определение растворимой PECAM-1 (sCD31 / sPECAM-1), нейтрофильной эластазы (НЭ) в плазме крови проводилось методом твердофазного ИФА согласно инструкции фирмы-производителя по применению тест-системы *ELISA* (*eBioscience*, США) и *ELISA* (*Hycult biotech*, Нидерланды). Единица измерения – нг / мл.

Содержание С-реактивного белка (СРБ) в плазме крови определялось методом кинетики фиксированного времени путем фотометрического измерения реакции антиген–антитело между антителами к человеческому СРБ, иммобилизованными на полистироловых частицах, и СРБ, присутствующим в пробе, на приборе фирмы *Beckman Coulter* (США).

Детекция CD38 на лимфоцитах периферической крови, выделенных по стандартной методике, осуществлялась с использованием первичных и вторичных FITC-меченных антител по стандартному протоколу иммуноцитохимического исследования в фиксированных препаратах с регистрацией результатов с помощью люминесцентной микроскопии.

Статистическая обработка полученных данных выполнялась при помощи программы *Statistica* версии 7,0. Количественные значения представлены в виде медианы (*Me*) и интерквартильного интервала (Q1; Q3), где Q1 – 25-й перцентиль, Q3 – 75-й перцентиль. Качественные переменные описаны абсолютными и относительными частотами (процентами). При сравнительном анализе групп по количественным признакам использовался непараметрический U-критерий Манна–Уитни (не зафиксировано нормальное распределение выборок, определяемое по методу Колмогорова–Смирнова и критерию Шапиро–Уилка). Повторные измерения анализировались посредством непараметрического

Таблица 2

Число дневных и ночных приступов удушья, потребность в короткодействующих β_2 -агонистах при включении в исследование и через 12 мес. наблюдения; Ме (Q1; Q3)

Table 2

Number of daytime and nighttime asthma attacks, need in SABA at baseline and in 12 months of follow-up

Показатель	БА + ХОБЛ		БА		Значимость различий
	при включении (n = 54)	через 12 мес. (n = 36)	при включении (n = 54)	через 12 мес. (n = 33)	
	1	2	3	4	
Число приступов удушья:					
дневных	7 (5; 10)	4 (2; 7)*	6 (3,3; 7,8)	2 (0,1; 4)*	$p_{1-3} = 0,016$ $p_{2-4} = 0,008$
ночных	3 (2; 4)	2 (0,6; 4; 3)*	3 (2; 4)	0,4 (0; 2)*	$p_{1-3} = 0,263$ $p_{2-4} = 0,015$
Число ингаляций КДБА за 1 сутки	10 (7; 14)	6 (3,5; 8,5)*	7 (4; 10)	3 (0,1; 5)*	$p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-4} < 0,001$

Примечание: БА – бронхиальная астма; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; Ме – медиана; n – число больных; КДБА – короткодействующие β_2 -агонисты; значимость различий оценивалась с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни; * – различия по исследуемым показателям в динамике рассчитаны с использованием критерия Уилкоксона.

Notes. The groups were compared using the nonparametric Mann-Whitney test; *, difference according to the Wilcoxon test.

критерия Уилкоксона. Для оценки связи признаков применялся корреляционный анализ с расчетом корреляции по методу Спирмена. Различия считались статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Для ACOS-синдрома характерно более тяжелое течение заболевания (табл. 2), что подтверждается большим количеством дневных симптомов и потребностью в КДБА как на момент включения в исследование, так и через 12 мес. наблюдения в сравнении с пациентами 2-й группы, что, несомненно, способствует ухудшению качества жизни и большим социально-экономическим потерям. Вместе с тем на фоне регулярного применения противовоспалительной терапии в течение всего периода наблюдения регистрируется уменьшение интенсивности клинических симптомов в обеих группах.

Одним из признаков, характеризующих более тяжелое течение заболевания, является количество обострений и госпитализаций за последний год (табл. 3). По данным литературы, при ACOS-синдроме обострения заболевания отмечаются в 2,5 раза чаще [12]. В группе БА + ХОБЛ ≥ 2 обострений отмечено у 88,9 % больных vs 63 % во 2-й группе ($\chi^2 = 8,56$; $p = 0,003$). При включении в исследование ≥ 2 госпитализаций зарегистрировано в 34 % случаев среди больных 1-й группы vs 12 % случаев – во 2-й ($\chi^2 = 7,85$; $p = 0,005$). Кроме того, отмечена тенденция к более частому постоянному использованию системных ГКС (сГКС) в группе БА + ХОБЛ, что составило 54 % vs 37 % среди больных 2-й группы ($\chi^2 = 2,39$; $p = 0,061$).

При исследовании ФВД показано, что у пациентов с ACOS-синдромом существенно снижены показатели ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ₁, ОФВ₁ / ФЖЕЛ ($p < 0,001$) как на момент включения в исследование, так и через 12 мес. в сравнении с показателями как у практически здоровых, так и у больных 2-й группы. В этой же группе отмечалось отсутствие значимого

прироста ОФВ₁ в бронходилатационной пробе независимо от периода обследования (табл. 4) [13].

У больных БА анализируемые показатели снижены в сравнении с контролем, при этом зарегистрирован значимый прирост ОФВ₁ через 15 мин после применения бронхолитического препарата как в период включения, так и через 12 мес. наблюдения.

По данным бодиплетизмографии установлено, что у больных 1-й группы значительно увеличены показатели бронхиального сопротивления как вдоха, так и выдоха, а также ОЕЛ преимущественно за счет ООЛ, ООЛ / ОЕЛ, ФОЕ, независимо от периода наблюдения, в сравнении с показателями больных 2-й группы и контролем, что обусловлено развитием гиперинфляции (табл. 5). У больных БА при включении в исследование зарегистрировано незначительное повышение ООЛ, показатель которого не отличался от значений контроля в динамике через 12 мес.

Развитие гиперинфляции ассоциировано с выраженностью клинических проявлений, что подтверж-

Таблица 3

Число обострений, госпитализаций и постоянного использования системных глюкокортикостероидов при включении в исследование; n (%)

Table 3

Number of acute exacerbations, hospitalizations and regular use of systemic steroids at baseline

Показатель		БА + ХОБЛ (n = 54)	БА (n = 54)	p
Число обострений	0–1	6 (11,1)	20 (37)	0,003
	≥ 2	48 (88,9)	34 (63)	0,003
Число госпитализаций	0–1	36 (67)	45 (83,3)	0,037
	≥ 2	18 (34)	9 (16,7)	0,037
Использование сГКС	Да	29 (54)	20 (37)	0,061
	Нет	25 (46)	34 (63)	0,061

Примечание: БА – бронхиальная астма; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; Ме – медиана; n – число больных; сГКС – системные глюкокортикостероиды; значимость различий качественных показателей оценивалась при помощи непараметрического критерия χ^2 .

Note. The difference was evaluated using the nonparametric χ^2 test.

Таблица 4
Показатели функции внешнего дыхания в исследуемых группах в динамике заболевания; Me (Q1; Q3)
Table 4
Lung function parameters in the groups during the follow-up

Показатель	БА + ХОБЛ		БА		Контроль	Значимость различий
	при включении в исследование	через 12 мес.	при включении в исследование	через 12 мес.		
	1	2	3	4	5	
ЖЕЛ, %долж.	78,7 (67,9; 90,6)*	79,5 (71,5; 93,5)*	99,45 (88,9; 17,2)*	102,3 (85,9; 112,8)	112,25 (100,4; 120,8)	$p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-4} < 0,001$
ФЖЕЛ, %долж.	78* (63,2; 93,4)	71* (65; 86,3)	100,5 (91,5; 107,3)*	97,9 (85; 108)*	107 (95; 116,1)	$p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-4} < 0,001$
ОФВ ₁ , %долж.	51 (40,4; 65)*	51,4 (45,4; 62,5)*	76,3 (62,5; 82,1)*	84,9 (72,5; 96,2)*	107 (97; 115,4)	$p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-4} < 0,001$
ОФВ ₁ / ФЖЕЛ, %долж	54,85 (48,8; 63,34)*	60,4 (49,5; 66,5)*	78,04 (74,6; 82,6)*	76,1 (67,7; 82,8)*	84,5 (81,9; 86,9)	$p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-4} < 0,001$
Прирост ОФВ ₁ , %	7,1 (2,5; 15)	10,8 (4; 17,1)	14,2 (6,2; 22,8)*	11,8 (4,7; 26,3)*	3 (0,9; 6,0)	$p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-4} = 0,177$
Прирост ОФВ ₁ , мл	175 (22,1; 327,5)	190 (102,5; 422,5)	265 (110; 400)*	240 (70; 490)*	95 (30; 220)	$p_{1-3} = 0,040$ $p_{2-4} = 0,630$

Примечание: БА – бронхиальная астма; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; Me – медиана; n – число больных; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; значимость различий оценивалась с использованием непараметрического критерия Манна–Уитни и Уилкоксона;

* – статистически значимое различие между исследуемыми группами и контролем; прирост ОФВ₁, % – увеличение ОФВ₁ во время проведения бронходилатационного теста (%); прирост ОФВ₁, мл – увеличение ОФВ₁ во время проведения бронходилатационного теста, мл.

Notes. The groups were compared using nonparametric Mann–Whitney and Wilcoxon tests; *, a statistical significant difference between the study groups and controls.

дается установленными в данном исследовании прямыми корреляционными связями между бронхиальным сопротивлением выдоха, ООЛ и числом дневных приступов удушья ($r = 0,54$; $p = 0,002$; $r = 0,49$; $p = 0,007$ соответственно).

Особый интерес представляет изучение системного воспаления. Так, в обеих группах при включении в исследование зарегистрировано увеличение

содержания IL-6, IL-4, TNF- α и СРБ в плазме крови в сравнении с контролем (табл. 6). Через 12 мес. наблюдения уровень IL-6 снижался как в 1-й, так и во 2-й группе, при этом более значимое снижение концентрации IL-6 отмечалось в группе больных БА. Содержание IL-4, TNF- α и СРБ практически не изменялось при повторном обследовании. Концентрация НЭ увеличивалась в плазме крови в группе

Таблица 5
Показатели бодиплетизмографии в исследуемых группах в динамике заболевания; Me (Q1; Q3)
Table 5
Body plethysmographic parameters in the study groups during the follow-up

Показатель	БА + ХОБЛ		БА		Контроль	Значимость различий
	при включении в исследование	через 12 мес.	при включении в исследование	через 12 мес.		
	1	2	3	4	5	
СДП _{вд.} , кПа × л × с	0,37 (0,2; 0,5)*	0,42 (0,3; 0,62)*	0,21 (0,16; 0,29)*	0,24 (0,16; 0,3)*	0,16 (0,13; 0,2)	$p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-4} < 0,001$
СДП _{выд.} , кПа × л × с	0,55 (0,4; 0,84)*	0,61 (0,46; 1)*	0,29 (0,19; 0,43)*	0,27 (0,21; 0,4)*	0,19 (0,15; 0,25)	$p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-4} < 0,001$
ОЕЛ, %долж.	127,1 (117,8; 142,7)*	123,4 (111,7; 148,3)*	118,95 (106,4; 129,8)	117,5 (109,1; 128)	116,3 (106,7; 122,5)	$p_{1-3} = 0,002$ $p_{2-4} = 0,066$
ООЛ, %долж.	192,6 (159,8; 244,8)*	196,6 (177,3; 239)*	139,6 (124,6; 179,5)*	132,2 (109,7; 160,9)	118,5 (109,1; 138)	$p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-4} < 0,001$
ООЛ / ОЕЛ, %долж.	148,2 (135,1; 169,9)*	159,5 (144; 172,3)*	120,6 (105,9; 140)*	111,5 (95,1; 128,5)*	98,9 (94,9; 113,9)	$p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-4} < 0,001$
ФОЕ, % от ОЕЛ	65,64 (60,37; 70,47)*	64,02 (59,73; 69,1)*	60,15 (54,75; 64,03)	58,39 (55,05; 60,59)	53,75 (51,26; 63,01)	$p_{1-3} = 0,006$ $p_{2-4} = 0,004$

Примечание: БА – бронхиальная астма; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; Me – медиана; СДП_{вд.} – сопротивление дыхательных путей на вдохе; СДП_{выд.} – сопротивление дыхательных путей на выдохе; ОЕЛ – общая емкость легких; ООЛ – остаточный объем легких; ФОЕ – функциональная остаточная емкость легких; значимость различий оценивалась с использованием непараметрических критериев Манна–Уитни и Уилкоксона; * – различия между исследуемыми группами и контролем при $p < 0,005$.

Notes. The groups were compared using nonparametric Mann–Whitney and Wilcoxon tests; *, $p < 0,005$ for comparisons between the study groups and controls.

Таблица 6
Уровень цитокинов, С-реактивного белка и нейтрофильной эластазы в динамике заболевания
Table 6
Cytokine, C-reactive protein and neutrophil elastase levels during the follow-up

Показатель		n	БА + ХОБЛ	n	БА	Контроль, n = 40	Значимость различий
			1		2	3	
IL-6, пг / мл	При включении	17	2,67 (1,48; 5,02)*	39	2,56 (1,7; 5,4)*	1,6 (0,7; 4,4)	p ₁₋₂ = 0,876
	Через 12 мес.	15	1,5 (0,62; 2,37)**	38	0,78 (0,26; 1,3)*,**		p ₁₋₂ = 0,046
IL-4, пг / мл	При включении	10	5,56 (4,45; 7,27)*	29	5,4 (1,5; 8,76)*	1,97 (0,69; 3,33)	p ₁₋₂ = 0,579
	Через 12 мес.	13	5,03 (4,8; 7,15)*	24	5,9(4,6; 6,7)*		p ₁₋₂ = 0,718
TNF-α, пг / мл	При включении	20	17,07 (8,93; 39,61)*	42	20,4 (12,89; 33,54)*	7,35 (1,28; 10,27)	p ₁₋₂ = 0,150
	Через 12 мес.	19	20,76 (10,22; 45,51)*	34	19,25 (13,19; 32,44)*		p ₁₋₂ = 0,181
СРБ, мг / л	При включении	21	2,4 (1,25; 5,30)*	42	2 (0,9; 3,9)*	0,72 (0,41; 1,19)	p ₁₋₂ = 0,405
	Через 12 мес.	19	3,1 (1,2; 4,2)*	37	1,7 (0,85; 3,7)*		p ₁₋₂ = 0,595
НЭ, нг / мл	При включении	17	431,2 (245,2; 717)*	30	385,5 (243,4; 673,3)	322,2 (123,84; 667,5)	p ₁₋₂ = 0,561
	Через 12 мес.	15	474,2 (245,8; 1169,6)*	25	375,9 (195,3; 717,4)		p ₁₋₂ = 0,211

Примечание: БА – бронхиальная астма; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; n – число больных; IL – интерлейкин; TNF- α – фактор некроза опухоли- α ; СРБ – С-реактивный белок; НЭ – нейтрофильная эластаза; значимость различий оценивалась с использованием непараметрических критериев Манна–Уитни и Уилкоксона; * – различия между исследуемыми группами и контролем при $p < 0,005$; ** – различия между показателями в период включения в исследование и через 12 мес. при $p < 0,005$.
Notes. The groups were compared using nonparametric Mann–Whitney and Wilcoxon tests; *, $p < 0.005$ for comparisons between the study groups and controls; **, $p < 0.005$ for comparisons between groups at baseline and in 12 months.

больных с сочетанной патологией в сравнении с практически здоровыми, что может свидетельствовать о преимущественном вовлечении нейтрофилов в воспаление. Известно, что основным пусковым моментом деструкции легочной ткани при ХОБЛ является НЭ, которая является мощным стимулятором продукции бронхиального секрета [14] и может участвовать в деградации эластина [15].

Согласно полученным результатам, маркеры системного воспаления взаимосвязаны с клинико-функциональными показателями. Так, в группе больных БА + ХОБЛ установлены положительные взаимосвязи между содержанием СРБ в плазме крови и частотой госпитализаций ($r = 0,55$; $p = 0,025$), между концентрацией IL-6 и числом обострений ($r = 0,735$; $p = 0,004$). Кроме того, уровень IL-4 в плазме крови взаимосвязан с ФОЕ ($r = 0,78$;

$p = 0,012$), а концентрация IL-6 прямо коррелирует с показателем ООЛ / ОЕЛ ($r = 0,52$; $p = 0,033$).

При изучении экспрессии CD38 на лимфоцитах периферической крови выявлено его повышение в обеих группах в сравнении с контролем независимо от периода наблюдения (рис. 1). Более того, уровень детекции CD38 был сопоставим между исследуемыми группами при включении. При повторном исследовании в группе больных БА отмечается значительное снижение данного показателя, тогда как у больных с сочетанием БА и ХОБЛ экспрессия CD38 оставалась высокой.

Повышение уровня экспрессии CD38, отражающего характер активации иммунокомпетентных клеток, может быть маркером интенсивности иммунного воспаления, что подтверждается установленными прямыми корреляционными взаимосвязями между содержанием CD38 на лимфоцитах в крови и числом дневных приступов удушья ($r = 0,53$; $p = 0,023$).

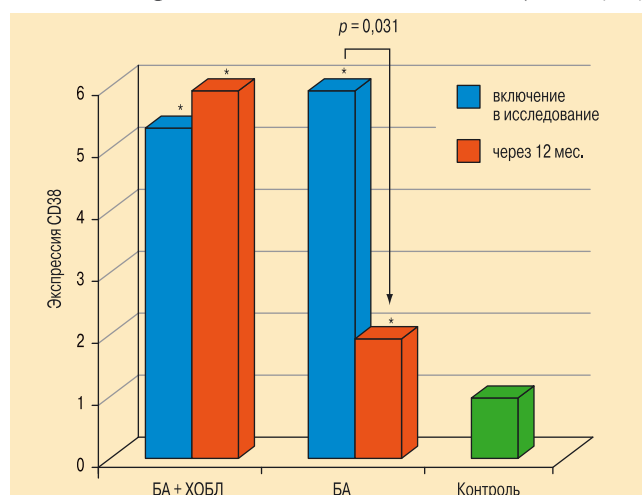


Рис. 1. Экспрессия CD38 на лимфоцитах периферической крови в динамике в сравнении с контролем

Примечание: значимость различий при исследовании количественных показателей оценивалась с использованием непараметрического критерия Манна–Уитни и Уилкоксона; * – значимость различий между исследуемыми группами и контролем при $p < 0,05$.

Figure 1. CD38 expression on blood lymphocytes during the follow-up compared to controls

Note. $p < 0.05$ for comparisons between the study groups and controls.

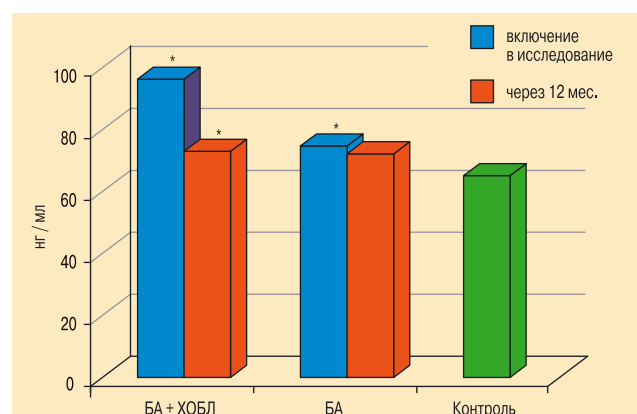


Рис. 2. Уровень эндотелиальной дисфункции sCD31 / sPECAM-1 в периферической крови в динамике по сравнению с контролем

Примечание: значимость различий при исследовании количественных показателей оценивалась с использованием непараметрического критерия Манна–Уитни и Уилкоксона; * – значимость различий между исследуемыми группами и контролем при $p < 0,05$.

Figure 2. Blood sCD31/sPECAM-1 levels during the follow-up compared to controls

Note. $p < 0.05$ for comparisons between the study groups and controls.

При изучении содержания в плазме крови sCD31 — доказанного маркера эндотелиальной дисфункции — отмечено, что у всех больных при включении в исследование наблюдалось повышение уровня этого показателя по сравнению с контролем (рис. 2).

В динамике у больных 1-й группы сохранялась повышенная концентрация sPECAM-1 в крови в сравнении с практически здоровыми, тогда как у больных БА этот показатель не отличался от контроля. По результатам корреляционного анализа показано, что в группе больных с ACOS-синдромом выраженность эндотелиального повреждения, ассоциированная с повышением содержания sCD31 / sPECAM-1 в плазме крови, взаимосвязана с числом обострений заболевания и госпитализаций ($r = 0,71$; $p = 0,003$ и $r = 0,58$; $p = 0,022$ соответственно).

Заключение

Таким образом, при сочетании БА + ХОБЛ отмечается более тяжелое течение заболевания, проявляющееся стойким снижением показателей ФВД, повышением легочных объемов, более значимым уровнем системного воспаления и формированием эндотелиальной дисфункции. Только в группе с ACOS-синдромом выявлено стойкое повреждение эндотелия, ассоциированное с клинико-функциональными параметрами. Полученные результаты могут иметь прогностическое значение и влиять на терапевтические и профилактические подходы. Вместе с тем необходимо дальнейшее изучение патогенетических особенностей ACOS-синдрома и причин его формирования.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует. Исследование проводилось без участия спонсоров.

Conflict of interest

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

Литература

1. Chuchalin A., Khaltayev N., Antonov N. et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of Russian Federation. *Intern. J. COPD*. 2014; 9: 963–974.
2. Чучалин А.Г., Айсанов З.Р., Авдеев С.Н. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких. *Русский медицинский журнал*. 2014; 22 (5): 331–346.
3. Зыков К.А., Агапова О.Ю., Бейлина В.Б. и др. Новые подходы к лечению пациентов с сочетанием бронхиальной астмы и ХОБЛ — фокус на пролонгированные М-холинолитики. *Русский медицинский журнал*. 2014; 25: 1836–1941.
4. Fu J., McDonald V., Gibson P. et al. Systemic inflammation in older adults with asthma-COPD overlap syndrome. *Allergy Asthma Immunol. Res*. 2014; 6 (4): 316–324.
5. Сочетание хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астмы: согласительный документ Испанского общества пульмонологов и торакальных хирургов. *Пульмонология*. 2013; (1): 13–19.
6. Wylam M., Sathish V., Van Oosten S. et al. Mechanisms of cigarette smoke effects on human airway smooth muscle. *PLoS One*. 2015; 10 (6): e0128778.

7. Guedes A., Deshpande D., Dileepan M. et al. CD38 and airway hyper-responsiveness: studies on human airway smooth muscle cells and mouse models. *J. Physiol. Pharmacol.* 2015; 93 (2): 145–153.
8. Собко Е.А., Крапошина А.Ю., Демко И.В. и др. Маркер эндотелиальной дисфункции CD38/АДФ-рибозилциклаза при бронхиальной астме. *Клиническая медицина*. 2013; 2: 34–38.
9. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Revised 2015. Available at: www.ginasthma.com
10. De Marco R., Pesce G., Marcon A. et al. The coexistence of asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD): prevalence and risk factors in young, middle-aged and elderly people from the general population. *PLoS One*. 2013; 8 (5): e62985.
11. Diagnosis of diseases of chronic airflow limitation: asthma, COPD and asthma-COPD overlap syndrome (ACOS). Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2014. Available at: <http://www.jinasthma.org> (Accessed at: 15.01.2016).
12. Papaiwannou A., Zarogoulidis P., Porpodis K et al. Asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome (ACOS): current literature review. *J. Thorac. Dis*. 2014; 6 (Suppl. 1): 146–151.
13. Soler-Cataluña J., Cosío B., Izquierdo J. et al. Consensus document on the overlap phenotype COPD-asthma in COPD. *Archivos de bronconeumología*. 2012; 48 (9): 331–337.
14. Авдеев С.Н. Воспаление дыхательных путей у больных ХОБЛ и новые возможности противовоспалительной терапии. *Практическая пульмонология*. 2012; 3: 28–36.
15. Vaguliene N., Zemaitis M., Lavinskiene S. et al. Local and systemic neutrophilic inflammation in patients with lung cancer and chronic obstructive pulmonary disease. *BMC Immunology*. 2013; 6:14–36.

Поступила 22.12.15

References

1. Chuchalin A., Khaltayev N., Antonov N. et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of Russian Federation. *Intern. J. COPD*. 2014; 9: 963–974.
2. Chuchalin A.G., Aysanov Z.R., Avdееv S.N. et al. Federal Clinical Guidelines on Diagnosis and Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2014; 22 (5): 331–346 (in Russian).
3. Zыков K.A., Agapova O.Yu., Beylina V.B. et al. Novel approach to treatment of patients with comorbidity of asthma and COPD: an emphasis on long-acting anticholinergics. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2014; 25: 1836–1941 (in Russian).
4. Fu J., McDonald V., Gibson P. et al. Systemic inflammation in older adults with asthma-COPD overlap syndrome. *Allergy Asthma Immunol. Res*. 2014; 6 (4): 316–324.
5. Сочетание хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астмы: согласительный документ Испанского общества пульмонологов и торакальных хирургов. *Пульмонология*. 2013; (1): 13–19.
6. Wylam M., Sathish V., Van Oosten S. et al. Mechanisms of cigarette smoke effects on human airway smooth muscle. *PLoS One*. 2015; 10(6): e0128778.
7. Guedes A., Deshpande D., Dileepan M. et al. CD38 and airway hyper-responsiveness: studies on human airway smooth muscle cells and mouse models. *J. Physiol. Pharmacol.* 2015; 93 (2): 145–153.

8. Sobko E.A., Kraposhina A.Yu., Demko I.V. et al. CD38/F-ribosyl cyclase as a marker of endothelial dysfunction in asthma. *Klinicheskaya meditsina*. 2013; 2: 34–38 (in Russian).
9. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Revised 2015. Available at: www.ginasthma.com
10. De Marco R., Pesce G., Marcon A. et al. The coexistence of asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD): prevalence and risk factors in young, middle-aged and elderly people from the general population. *PLoS One*. 2013; 8 (5): e62985.
11. Diagnosis of diseases of chronic airflow limitation: asthma, COPD and asthma-COPD overlap syndrome (ACOS). Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2014. Available at: <http://www.jinasthma.org> (Accessed at: 15.01.2016).
12. Papaiwannou A., Zarogoulidis P., Porpodis K et al. Asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome (ACOS): current literature review. *J. Thorac. Dis.* 2014; 6 (Suppl. 1): 146–151.
13. Soler-Cataluña J., Cosío B., Izquierdo J. et al. Consensus document on the overlap phenotype COPD-asthma in COPD. *Archivos de bronconeumología*. 2012; 48 (9): 331–337.
14. Avdeev S.N. Airway inflammation in COPD and new opportunities of antiinflammatory treatment. *Prakticheskaya pul'monologiya*. 2012; 3: 28–36 (in Russian).
15. Vaguliene N., Zemaitis M., Lavinskiene S. et al. Local and systemic neutrophilic inflammation in patients with lung cancer and chronic obstructive pulmonary disease. *BMC Immunology*. 2013; 6:14–36.

Received December 22, 2015

Информация об авторах

Чубарова Светлана Владимировна – к. м. н., ассистент кафедры внутренних болезней № 2 с курсом постдипломного образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации, врач-аллерголог Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения "Краевая клиническая больница": тел.: (913) 515-89-99; e-mail: svetachubarova@mail.ru

Собко Елена Альбертовна – д. м. н., доцент кафедры внутренних болезней № 2 с курсом постдипломного образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая отделением аллергологии Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения "Краевая клиническая больница", тел.: (923) 327-11-92; e-mail: sobko29@mail.ru

Демко Ирина Владимировна – д. м. н., профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней № 2 с курсом постдипломного образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (913) 507-84-08; e-mail: demko64@mail.ru

Ищенко Ольга Петровна – к. м. н., ассистент кафедры внутренних болезней № 2 с курсом постдипломного образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего

образования "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации, врач-аллерголог Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения "Краевая клиническая больница"; тел.: (908) 207-32-17; e-mail: fridag@yandex.ru

Крапошина Ангелина Юрьевна – к. м. н., ассистент кафедры внутренних болезней № 2 с курсом постдипломного образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (902) 990-37-67; e-mail: angelina-maria@inbox.ru

Соловьева Ирина Анатольевна – к. м. н., ассистент кафедры внутренних болезней № 2 с курсом постдипломного образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (913) 835-26-43; e-mail: solovieva.irina@inbox.ru

Гордеева Наталья Владимировна – к. м. н., ассистент кафедры внутренних болезней № 2 с курсом постдипломного образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (913) 199-06-53; e-mail: natagorday@yandex.ru

Салмина Алла Борисовна – д. м. н., профессор, заведующая кафедрой биологической химии с курсом медицинской, фармацевтической и токсикологической химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (913) 192-06-24; e-mail: allasalmina@mail.ru

Author information

Svetlana V. Chubarova, Candidate of Medicine, Assistant Lecturer at Department of Internal Medicine No.2 and Postgraduate Physician Training Course, V.F.Voyno-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; allergist at Krasnoyarsk State Territorial Clinical Hospital; tel.: (913) 515-89-99; e-mail: svetachubarova@mail.ru

Elena A. Sobko, Doctor of Medicine, Associate Professor at Head of Department of Internal Medicine No.2 and Postgraduate Physician Training Course, V.F.Voyno-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; Head of Division of Pulmonology and Allergy, Krasnoyarsk State Territorial Clinical Hospital; tel.: (923) 327-11-92; e-mail: sobko29@mail.ru

Irina V. Demko, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Internal Medicine No.2 and Postgraduate Physician Training Course, V.F.Voyno-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (913) 507-84-08; e-mail: demko64@mail.ru

Ol'ga P. Ishchenko, Candidate of Medicine, Assistant Lecturer at Department of Internal Medicine No.2 and Postgraduate Physician Training Course, V.F.Voyno-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; allergist at Krasnoyarsk State Territorial Clinical Hospital; tel.: (908) 207-32-17; e-mail: fridag@yandex.ru

Angelina Yu. Kraposhina, Candidate of Medicine, Assistant Lecturer at Department of Internal Medicine No.2 and Postgraduate Physician Training Course, V.F.Voyno-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (902) 990-37-67; e-mail: angelina-maria@inbox.ru

Irina A. Solov'eva, Candidate of Medicine, Assistant Lecturer, Department of Internal Medicine No.2 and Postgraduate Physician Training Course, V.F.Voyno-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (913) 835-26-43; e-mail: solovieva.irina@inbox.ru

Natal'ya V. Gordeeva, Candidate of Medicine, Assistant Lecturer at Department of Internal Medicine No.2 and Postgraduate Physician Training Course, V.F.Voyno-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (913) 199-06-53; e-mail: natagorday@yandex.ru

Alla B. Salmina, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Biological Chemistry with the course of Medicinal, Pharmaceutical and Toxicological Chemistry, V.F.Voyno-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (913) 192-06-24; e-mail: allasalmina@mail.ru

Диагностика и лечение хронического легочного аспергиллеза: клинические рекомендации Европейского респираторного общества и Европейского общества клинической микробиологии и инфекционных заболеваний

По материалам: D.W.Denning, J.Cadranel, C.Beigelman-Aubry, F.Ader, A.Chakrabarti, S.Blot, A.J.Ullmann, G.Dimopoulos, Ch.Lange on behalf of the European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases and European Respiratory Society. *Chronic pulmonary aspergillosis: rationale and clinical guidelines for diagnosis and management. Eur. Respir. J.* 2016; 47: 45–68. DOI: 10.1183/13993003.00583-2015

Резюме

Хронический легочный аспергиллез (ХЛА) — нечастое и труднодиагностируемое легочное заболевание, осложняющее многие другие респираторные заболевания. В настоящее время в Европе насчитывается около 240 тыс. больных ХЛА. Наиболее распространенной формой ХЛА является кавитарный ХЛА (ХКЛА) (с формированием полостей), который при отсутствии лечения может трансформироваться в хронический фиброзирующий ХЛА. К менее частым проявлениям ХЛА относятся аспергиллезные узлы и одиночная аспергиллема. Все перечисленные изменения встречаются у иммунонекомпromетированных пациентов с различными заболеваниями легких. Подострый инвазивный легочный аспергиллез (ранее называвшийся хроническим некротизирующим легочным аспергиллезом) — это быстро прогрессирующая (< 3 мес.) инфекция, обычно диагностируемая у больных с умеренным иммунодефицитом, которая должна лечиться как инвазивный аспергиллез. Диагностика и ведение больных ХЛА ранее рассматривалось в единичных клинических рекомендациях. В связи с этим была создана группа экспертов для разработки клинических, рентгенологических и микробиологических рекомендаций. При диагностике ХЛА требуется сочетание следующих признаков: одна или несколько полостей с грибковым конгломератом внутри или без такового либо узлы при лучевом обследовании легких; прямое подтверждение аспергиллезной инфекции (путем микроскопии или посева биопсийного материала) или иммунологическая реакция на *Aspergillus spp.* при исключении альтернативного диагноза. Все признаки должны наблюдаться в течение ≥ 3 мес. Уровень антител к *Aspergillus* (преципитины) повышен у $> 90\%$ больных. В случае технической возможности рекомендуется хирургическое удаление аспергиллемы, желательно методом видеоассистированной торакоскопии. При ХКЛА рекомендуется длительная пероральная противогрибковая терапия для улучшения состояния в целом и устранения респираторных симптомов, прекращения кровохарканья и предотвращения прогрессирования заболевания. Рекомендуется тщательное мониторирование сывороточной концентрации азола, лекарственного взаимодействия и возможных токсических эффектов. Кровохарканье и легочное кровотечение можно устранить с помощью транексамовой кислоты и эмболизации бронхиальных артерий, реже — с помощью хирургической резекции легкого. Кровохарканье может служить признаком неэффективности лечения и / или резистентности к противогрибковым препаратам. Больные с одиночным аспергиллезным узлом нуждаются в противогрибковой терапии только при невозможности резекции, а при множественных аспергиллезных узлах противогрибковая терапия может дать существенный терапевтический эффект. Такие больные нуждаются в тщательном наблюдении.

Ключевые слова: хронический легочный аспергиллез, аспергиллема, аспергиллезные узлы, кавитарный хронический легочный аспергиллез, диагностика, лечение, триазолы.

Для цитирования: Диагностика и лечение хронического легочного аспергиллеза: клинические рекомендации Европейского респираторного общества и Европейского общества клинической микробиологии и инфекционных заболеваний. *Пульмонология.* 2016; 26 (6): 657–679. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-6-657-679

Diagnosis and treatment of chronic pulmonary aspergillosis: clinical guidelines of European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases and European Respiratory Society

Abstract

Chronic pulmonary aspergillosis (CPA) is infrequent respiratory disease which is difficult for diagnosis and can complicate other respiratory diseases and conditions. Currently, there are about 240,000 CPA patients in Europe. The most prevalent variant of CPA is chronic cavitary pulmonary aspergillosis (CCPA) which could progress to chronic fibrosing pulmonary aspergillosis (CFPA) when is untreated. Aspergillus nodules and single aspergilloma are less frequent clinical variants of this disease. All clinical variants of aspergillosis could be found in non-immunocompromised patients with different underlying pulmonary disorders. Subacute invasive pulmonary aspergillosis, which was referred to as chronic necrotising pulmonary aspergillosis, is the most rapidly progressive clinical variant of the infection (< 3 months); it is typically diagnosed in moderately immunocompromised patients and should be treated as invasive aspergillosis. Diagnosis and management of CPA patients were previously described in sporadic guidelines. Due to this, expert group have been convened to develop clinical, radiological and microbiological guidelines. Diagnosis of CPA requires a combination of the following criteria existing for 3 months or more: one or more cavities in the lungs with or without fungal mass inside or nodules found on radiological examination; direct evidence of Aspergillus infection (using microscopic examination or biopsy culturing) or immunological response to Aspergillus spp. and exclusion of alternative diseases. Antibodies against Aspergillus spp. (precipitins) are increased in $> 90\%$ of patients. Aspergilloma should be resected if technically possible; video-assisted thoracic surgery is preferable. Chronic cavitary pulmonary aspergillosis requires long-term oral antifungal therapy to improve the patients' health and respiratory symptoms, to arrest haemoptysis and prevent the disease progression. Azole serum concentration and drug interaction should be thoroughly monitored to avoid toxic effects. Haemoptysis could be arrested using therapy with tranexamic acid or bronchial artery embolization; surgical resection of the lung is rarely required. Haemoptysis could

indicate therapeutic failure and / or resistance to antifungals. Patients with a single *Aspergillus* nodule need antifungal therapy only if surgical resection is impossible. Antifungal therapy could be beneficial in patients with multiple *Aspergillus* nodules; these patients need careful follow-up.

Key words: chronic pulmonary aspergillosis, aspergilloma, aspergillus nodules, chronic cavitary pulmonary aspergillosis, diagnosis, treatment, triazoles.

For citation: Diagnosis and treatment of chronic pulmonary aspergillosis: clinical guidelines of European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases and European Respiratory Society. *Russian Pulmonology*. 2016; 26 (6): 657–679 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-6-657-679

Хронический легочный аспергиллез (ХЛА) впервые описан как фатальное заболевание в 1842 г. в Эдинбурге (Великобритания) [1], а первый опыт терапии амфотерицином опубликован в 1957 г. у больного ХЛА на фоне туберкулеза [2]. Рентгенологическая картина аспергиллемы впервые описана в 1938 г. во Франции как «большая мицетома внутри бронхоэктазов» [3]. К середине XX в. получено множество клинических описаний аспергиллемы. В 1959 г. предложена классификация аспергиллеза, в которой использован термин «мицетома», тогда как сегодня этот термин обозначает только подкожную грибковую инфекцию [4]. В 1960-х годах в Великобритании открыты антитела к *Aspergillus* [5], которые использовались как способ подтверждения грибковой природы округлых грибковых конгломератов («грибковых шаров»), выявляемых при проведении рентгенографии (РГ) или компьютерной томографии (КТ). Термины полуннвазивного [6] и хронического некротизирующего легочного аспергиллеза (ХНЛА) [7] введены в начале 1980-х годов. К тому времени с помощью достижений торакальной хирургии от аспергиллемы излечены несколько пациентов с одиночными очагами поражения; известно, что при множественных полостях (сложная аспергиллема) исход заболевания неблагоприятный [8, 9]. В литературе описаны единичные случаи терапии амфотерицином В [10] и первые открытые исследования итраконазола, хотя и без стандартизованных критериев эффективности, все же показали частичное клиническое улучшение без изменений РГ-картины [11]. В 2003 г. предложены критерии диагностики и стратификации больных [10], которые затем были обновлены [12, 13]. Выполнено несколько проспективных исследований по лечению аспергиллеза [14–16]. Подсчитан ущерб от ХЛА в мировом масштабе, включая ХЛА на фоне туберкулеза легких ($n = 1,74$ млн), аллергического бронхолегочного аспергиллеза (АБЛА) ($n = 411\,000$) и саркоидоза ($n = 72\,000$) [17–19], при этом показано всемирное значение данной проблемы.

Изучение ХЛА обусловлено высокой распространенностью этого заболевания, в частности разработаны методы диагностики и четкие критерии эффективности противогрибковой терапии. Европейским обществом клинической микробиологии и инфекционных заболеваний (*European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* – ESCMID) в сотрудничестве с Европейской конфедерацией медицинской микологии (*European Confederation of Medical Mycology* – ECMM) и Европейским респираторным обществом (*European Respiratory Society* – ERS) раз-

работаны клинические рекомендации по диагностике и ведению ХЛА. В 2000 г. Обществом инфекционных заболеваний Америки опубликованы подробные рекомендации по ведению больных с аспергиллемой [20], обновленные в 2008 г. [21], согласно которым при одиночной аспергиллеме рекомендуется резекция как оптимальный метод лечения (сила рекомендаций В, качество доказательств III), при хроническом кавитарном легочном аспергиллезе (ХКЛА) – длительная лекарственная терапия итраконазолом или вориконазолом (сила рекомендации В, качество доказательств III). В то же время клинические рекомендации для лечения ХЛА отсутствуют.

Методы

Экспертами Исследовательской группы по грибковым инфекциям ESCMID (*European Fungal Infection Study Group* (EFISG) – F.Ader, C.Beigelman-Aubry, A.Chakrabarti, D.W.Denning, A.J.Ullmann и ERS – S.Blott, J.Cadranel, G.Dimopoulos, C.Lange) проведен поиск опубликованных и неопубликованных работ. Документы и обзоры обсуждались по электронной почте, на телеконференциях и при личных встречах (2014). Достигнуто единое мнение по определению заболевания, диагностике, лечению и мониторингованию; рекомендации были оценены по силе и качеству доказательств. Первоначальный вариант рекомендаций был представлен для широкого обсуждения на Европейском конгрессе по клинической микробиологии и инфекционным заболеваниям (2014). Окончательный вариант рекомендаций получен в результате соглашения между членами экспертной группы и одобрен Советами ERS и ESCMID.

Поиск соответствующих научных публикаций проводился в базе данных PubMed. Использовались основные ключевые слова «*chronic pulmonary aspergillosis*», «*chronic cavitary pulmonary aspergillosis*», «*chronic necrotizing pulmonary aspergillosis*» и «*aspergilloma*». Время поиска не ограничивалось. Последний поиск литературы выполнен в августе 2014 г., однако в процессе написания рекомендаций добавлялись новые данные. При поиске литературы не было ограничений по типу и языку публикаций. По ссылкам в отобранных статьях выполнялся поиск дополнительных публикаций. Помимо этого эксперты искали и неопубликованные исследования в виде абстрактов, представленных на конференциях, в основном через сайт www.aspergillus.org.uk – всемирный интернет-ресурс по *Aspergillus* с еженедельным обновлением базы данных. Анализировались статьи, описания клинических случаев, обзоры литературы

Таблица 1
Сила рекомендаций
Table 1
Strength of recommendation grades

Сила рекомендаций	Описание
A	ESCMID (EFISG), ECMM и ERS полностью поддерживают применение этой рекомендации
B	ESCMID (EFISG), ECMM и ERS умеренно поддерживают применение этой рекомендации
C	ESCMID (EFISG), ECMM и ERS слабо поддерживают применение этой рекомендации
D	ESCMID (EFISG), ECMM и ERS не рекомендуют использовать данный метод

Примечание: ESCMID (European Fungal Infection Study Group) – Европейское общество клинической микробиологии и инфекционных заболеваний; EFISG – Исследовательская группа по грибковым инфекциям ESCMID; ECMM (European Confederation of Medical Mycology) – Европейская конфедерация медицинской микологии; ERS (European Respiratory Society) – Европейское респираторное общество.
Notes. ESCMID: European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases; EFISG: ESCMID Fungal Infections Study Group; ECMM: European Confederation of Medical Mycology; ERS: European Respiratory Society.

и абстракты протоколов крупных мероприятий. Публикации на другом языке, помимо английского, должны были иметь абстракт на английском языке.

Методы для оценки качества доказательств и для достижения консенсуса при выработке рекомендаций были описаны ранее [22]. Определение силы рекомендаций приведено в табл. 1. Качество и источник (при необходимости) опубликованных доказательств показаны в табл. 2. Разделение качества доказательств на 3 уровня может привести к тому, что множество опубликованных доказательств будут отнесены к уровню II. Сила рекомендаций и качество доказательств оценивались отдельно, в результате в некоторых рекомендациях, например с низким уровнем доказательств, полностью поддерживались определенные процедуры.

Таблица 2
Качество и источники доказательств
Table 2
Quality of evidence levels and source of evidence

Качество доказательств	Описание
I	Доказательства основаны на результатах как минимум 1 хорошо спланированного РКИ, основная цель которого совпадает с данными рекомендациями
II	Доказательства основаны на результатах как минимум 1 хорошо спланированного клинического исследования без рандомизации; когортных или случай-контролируемых аналитических исследований (преимущественно проведенных в > 1 центре); клинических исследований с множественными контрольными точками или значимых результатах неконтролируемых экспериментов
r	Метаанализ или систематический обзор РКИ
t	Доказательства перенесены из других когорт больных или аналогичных ситуаций
h	Для сравнения использовался исторический контроль
u	Неконтролируемые исследования
a	Опубликованные абстракты, представленные на международных симпозиумах или конференциях
III	Доказательства основаны на мнении авторитетных экспертов и их клиническом опыте, описаниях клинических случаев или заключениях экспертных комитетов

Примечание: РКИ – рандомизированное контролируемое исследование.

Согласительные определения ХЛА

Наиболее частой формой легочного аспергиллеза являются ХЛА и ХКЛА. При отсутствии лечения они могут прогрессировать до хронического фиброзирующего легочного аспергиллеза (ХФЛА). Менее частыми проявлениями ХЛА являются аспергиллезные

Таблица 3
Диагностические критерии для выбора тактики ведения больных хроническим легочным аспергиллезом
Table 3
Diagnostic criteria for different management of chronic pulmonary aspergillosis

Термин	Описание
Простая аспергиллема	Одиночная полость в легком, содержащая «грибковый шар», выявленная при серологическом или микробиологическом подтверждении инфекции <i>Aspergillus spp.</i> у иммунонекомпromетированного больного при минимальной симптоматике или ее отсутствии и при отсутствии рентгенологического прогрессирования как минимум в течение 3 мес. наблюдения
ХКЛА	≥ 1 полости в легких (с толстыми или тонкими стенками), возможно, содержащие ≥ 1 аспергиллемы или другой внутриполостной материал неправильной формы, выявленные при серологическом или микробиологическом подтверждении инфекции <i>Aspergillus spp.</i> , с выраженными легочными или системными проявлениями и явным рентгенологическим прогрессированием (появление новых полостей, нарастание перикавитарной инфильтрации или фиброза) в течение по крайней мере 3 мес. наблюдения
ХФЛА	Выраженная фиброзная деструкция в ≥ 2 долях легкого, которая является осложнением ХКЛА и приводит к значительному снижению легочной функции. Выраженная фиброзная деструкция 1 доли легкого с образованием полости расценивается как ХКЛА с поражением этой доли. Фиброз обычно проявляется консолидацией, но возможно и образование больших полостей в окружении фиброза
Аспергиллезные узлы	≥ 1 узла с полостями внутри или без таковых представляют собой нечастую форму ХЛА. Они могут походить на туберкулему, рак легкого, кокцидиомикоз или другие заболевания; окончательный диагноз устанавливается гистологически. Несмотря на нередкое развитие некроза, тканевая инвазия не выявляется
ПИА (ХНЛА, полуинвазивный аспергиллез)	Инвазивный аспергиллез, обычно у больных с небольшим иммунодефицитом, возникает в течение 1–3 мес. с различными рентгенологическими проявлениями, включающими образование полостей, прогрессирующую консолидацию с формированием абсцессов. При биопсии в пораженной легочной ткани выявляются гифы, результаты микробиологического исследования соответствуют инвазивному аспергиллезу, в секрете дыхательных путей и крови выявляется антиген <i>Aspergillus</i> ГМ

Примечание: ХЛА – хронический легочный аспергиллез; ХКЛА – хронический кавитарный легочный аспергиллез; ХФЛА – хронический фиброзирующий легочный аспергиллез; ПИА – подострый инвазивный аспергиллез; ХНЛА – хронический некротизирующий легочный аспергиллез; ГМ – галактоманнан.



Рис. 1. Различные формы хронического легочного аспергиллеза, в т. ч. нередко встречающиеся перекрестные формы
Figure 1. A schematic to illustrate the different forms of chronic pulmonary aspergillosis, in particular the overlap that is often seen

узлы и одиночная аспергиллема. Все эти варианты встречаются у иммунонекомпromетированных больных с предшествующими или существующими легочными заболеваниями. Подострый инвазивный аспергиллез (ПИА) легких, ранее называвшийся ХНЛА, — это наиболее быстро прогрессирующая (< 3 мес.) форма, обычно выявляемая у больных с умеренной иммунокомпрометацией [23]. Итоговые определения приведены в табл. 3 и на рис. 1.

Аспергиллема

Это морфологическое проявление грибкового конгломерата («грибкового шара»), состоящего из гифов гриба и экстрацеллюлярного матрикса. Это наиболее типичное проявление ХЛА, которое обычно визуализируется при проведении КТ легких в легочной или плевральной полости или в эктазированной бронхе. Аспергиллема может присутствовать при любой форме ХЛА, кроме аспергиллезных узлов. Аспергиллема считается поздним проявлением заболевания, которое формируется в результате поверхностного роста гриба в полости. Другие грибы, кроме *Aspergillus*, крайне редко формируют «грибковый

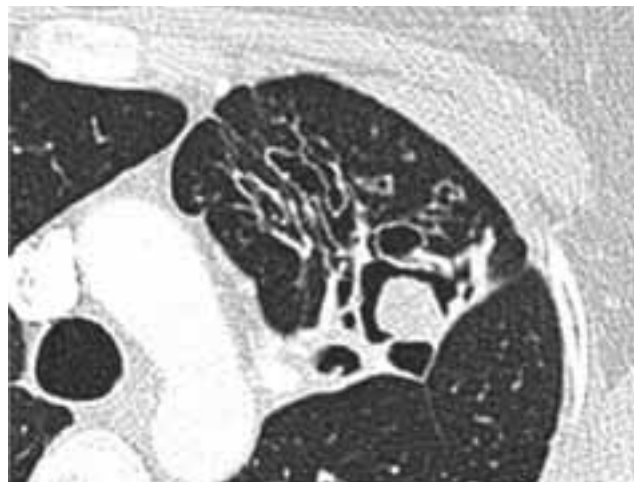


Рис. 2. Простая аспергиллема, которая развилась внутри посттуберкулезного фиброателектаза верхней доли левого легкого с мешотчатыми бронхоэктазами. Больному выполнена хирургическая видеоассистированная торакоскопическая (ВТС) резекция в связи с рецидивирующим кровохарканьем и необходимостью назначения антикоагулянтной терапии

Figure 2. Simple aspergilloma that developed within a post-tuberculous cicatricial atelectasis of the left upper lobe with saccular bronchiectasis. Surgical resection by video-assisted thoracic surgery was performed because of recurrent haemoptysis and a requirement for anticoagulant therapy

шар». Симптом «воздушного серпа», или «полумесяца», также типичен для инвазивного легочного аспергиллеза, когда содержимое полости представляет собой некротизированную легочную ткань, содержащую *Aspergillus* (или другой гриб). Последний феномен также называется секвестрацией микотического легкого и встречается у иммунокомпрометированных больных. Аспергиллема является высокоспецифичным признаком ХЛА, но для подбора терапии требуется дополнительная информация.

Простая (одиночная) легочная аспергиллема

Простая (одиночная) легочная аспергиллема представляет собой одиночный «грибковый шар» в одиночной полости легочной ткани. Он не прогрессирует

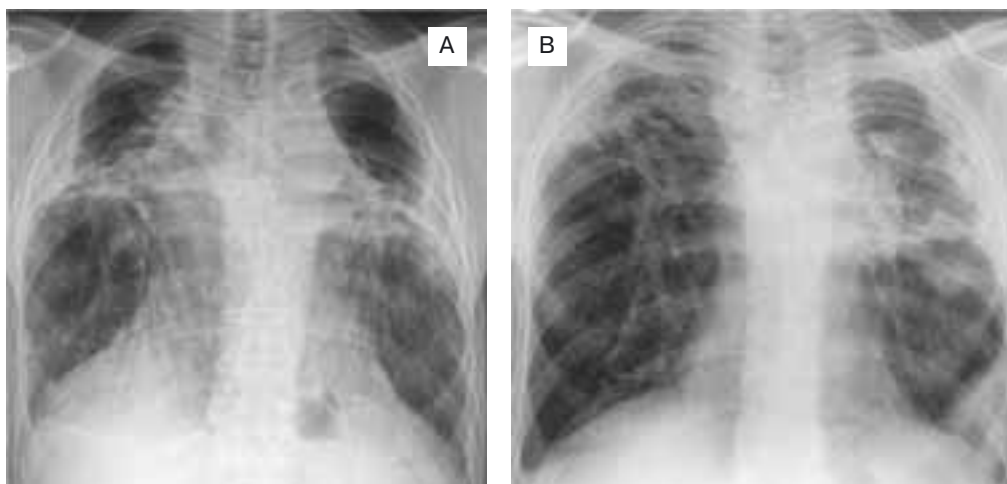


Figure 3. Chronic cavitary pulmonary aspergillosis showing marked progression between A, 2007 and B, 2012. Chest radiographs prior to 2007 (i.e. 1990s) showed “upper lobe fibrosis”, without a firm diagnosis. A large cavity with pleural thickening is visible on the left in both images, with additional small cavities inferiorly in 2012, and contraction of the left upper lobe. The right side shows interval development of a large cavity, with some pleural thickening. Neither cavity contains a fungal ball

Рис. 3. Хронический кавитарный легочный аспергиллез с выраженным прогрессированием: А — с 2007 г.; В — до 2012 г. На рентгенографии легких до 2007 г. (в 1990-х годах) выявлен фиброз верхней доли (без точного диагноза). В левом легком видна большая полость с утолщением плевры, а на снимке 2012 г. дополнительно появились несколько мелких полостей в нижележащих отделах с уменьшением размеров верхней доли левого легкого. В правом легком появилась большая полость с некоторым утолщением плевры. Ни одна полость не содержит «грибкового шара»

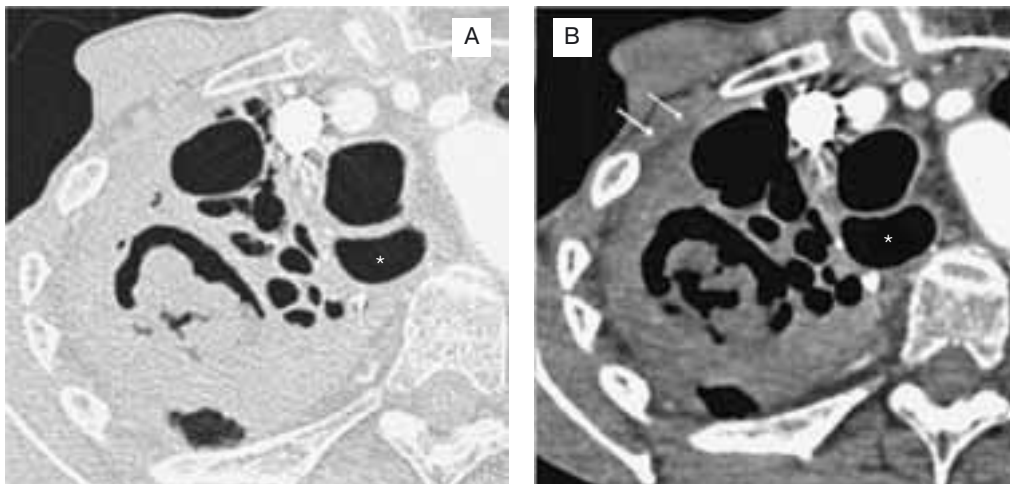


Рис. 4. Хронический кавитарный легочный аспергиллез (аксиальный срез): А — «легочное окно»; В — «медиастинальное окно» на уровне верхней доли правого легкого. Видны множественные полости с «грибковым шаром» внутри самой большой полости. Стенка полостей сливается с утолщенной плеврой и прилегающей альвеолярной консолидацией. Участки пониженной плотности соответствуют экстраплевральному жиру (белые стрелки)
Примечание: * — не следует путать дилатированный пищевод с полостью.

Figure 4. Imaging showing chronic cavitary pulmonary aspergillosis showing an axial view with A, lung and B, mediastinal windows at the level of the right upper lobe. Multiple cavities are visible with a fungus ball lying within the largest one. The wall of the cavities cannot be distinguished from the thickened pleura or the neighbouring alveolar consolidation. The extra pleural fat is hyperattenuated (white arrows)
Note. *, the dilated oesophagus should not be confused with a cavity.

ет при наблюдении в течение месяцев и редко сопровождается легочными или системными симптомами и серологическими или микробиологическими подтверждениями инфекции *Aspergillus spp.* (рис. 2).



Рис. 5. Хронический фиброзирующий легочный аспергиллез, осложнивший хронический кавитарный легочный аспергиллез, который, в свою очередь, развился на фоне перенесенного туберкулеза и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) легкого течения. Период от обнаружения полости в верхней доле левого легкого с уровнем жидкости (февраль 1998) до развития полного затемнения левого гемиторакса (май 1999). При неоднократной чрескожной биопсии левого легкого выявлено хроническое воспаление без гранулем и гифов грибов
Figure 5. Imaging of chronic fibrosing pulmonary aspergillosis complicating chronic cavitary pulmonary aspergillosis, which followed tuberculosis, with mild chronic obstructive pulmonary disease. Complete opacification of the left hemi-thorax developed between February 1998, when a left upper lobe cavity with a fluid level was present, and May 1999. Multiple left lung autopsy percutaneous biopsies showed evidence of chronic inflammation, but no granulomas or fungal hyphae

Хронический кавитарный легочный аспергиллез

ХКЛА, ранее называвшийся сложной аспергиллемой, обычно представляет собой несколько полостей, которые содержат (но не всегда) аспергиллемы (рис. 3, 4) при наличии легочных или системных проявлений и росте воспалительных маркеров в течение по крайней мере 3 мес. наблюдения [10]. При отсутствии лечения спустя годы эти полости увеличиваются в размерах и сливаются между собой, формируя перикавитарные инфильтраты или перфорируя плевру, и аспергиллема может появляться или исчезать. Для подтверждения диагноза необходимо серологическое или микробиологическое подтверждение инфекции *Aspergillus*.

Хронический фиброзирующий легочный аспергиллез

ХФЛА — распространенный фиброз с фиброзной деструкцией как минимум 2 долей легкого, который нередко представляет собой результат нелеченого ХКЛА (рис. 5) и приводит к значительному нарушению легочной функции. Обычно фиброз локализуется в 1 участке как солидное образование, но фиброз может также окружать крупные или мелкие полости. Возможно наличие 1 или нескольких аспергиллем. Для диагностики требуется серологическое или микробиологическое подтверждение инфекции *Aspergillus spp.* [4]

Аспергиллезные узлы

Нечастую форму ХЛА представляют собой аспергиллезные узлы < 3 см (≥ 1 узла), как правило, без полостей (рис. 6). Эти узлы могут походить на рак легкого, метастазы, криптококковые узлы, кокцидиомикоз или заболевания, вызванные другими редкими возбудителями; окончательный диагноз устанавливается гистологически. У больных с ревматоидным артритом аналогичные узлы могут быть чисто ревматоидными или содержать *Aspergillus*. Несмотря на нередкое развитие некроза, тканевая инвазия не обнаруживается. Иногда встречаются узлы > 3 см в диаметре и с некротическим центром. Подобных

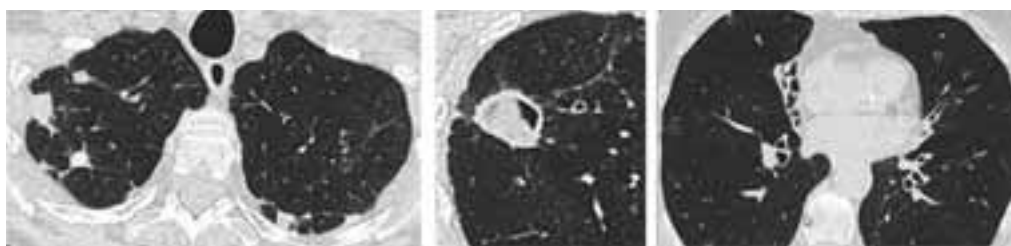


Рис. 6. У пациента с существовавшими ранее бронхоэктазами и фиброателектазом средней доли на последовательных аксиальных срезах в «легочном окне» видны аспергиллезные узлы разных размера и формы и «грибковый шар» в полости с стенками разной толщины

Figure 6. Successive axial views within the lung window showing *Aspergillus* nodules, of variable size and borders, and a fungus ball filling a cavity with a wall of variable thickness in a patient with pre-existing bronchiectasis and cicatricial atelectasis of the middle lobe

описаний в литературе мало, чаще встречается формулировка «участки повреждений, вызванных *Aspergillus spp.*».

Подострый инвазивный аспергиллез

ПИА ранее назывался ХНЛА или полуинвазивным легочным аспергиллезом. ПИА возникает у больных с небольшой иммунокомпрометацией или у очень ослабленных лиц и имеет те же клинические и рентгенологические проявления, что и ХКЛА (рис. 7, 8), но прогрессирует гораздо быстрее [7]. ПИА обычно возникает у больных сахарным диабетом, алкоголизмом, гипотрофией, в пожилом возрасте, при длительном приеме глюкокортикостероидов (ГКС) или других препаратов с умеренными иммунодепрессивными свойствами, при ХОБЛ, заболеваниях соединительной ткани, после лучевой терапии, при нетуберкулезном микобактериозе (НТМ) или инфекции вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) [24–27]. У таких больных более вероятно обнаружение антигена *Aspergillus* в крови, а при выполнении биопсии легочной ткани — гифов в легочной паренхиме.

Диагностика

Диагностические критерии

При диагностике ХЛА требуется сочетание нескольких признаков — стойких изменений на РГ или, что предпочтительнее, на КТ легких, прямых доказа-

тельств инфекции *Aspergillus* или иммунологического ответа на антигены *Aspergillus* и исключения некоторых альтернативных заболеваний. Помимо этого, болезнь должна продолжаться ≥ 3 мес., даже если эта продолжительность предполагается только на основании симптомов или прогрессирующих рентгенологических изменений. Больные обычно не имеют иммунных нарушений, связанных с ВИЧ-инфекцией, химиотерапией рака или иммуносупрессивной терапией. Редко у больных выявляется некоторая иммуносупрессия, поэтому пороговой дозой преднизолона, рекомендуемой для ведения таких больных, выбрана произвольная доза 10 мг в сутки (или эквивалентная доза другого ГКС). Иммуносупрессия более высокого уровня может ускорить прогрессирование ХЛА при отсутствии противогрибковой терапии.

Если в легочной ткани выявлен «грибковый шар», для подтверждения аспергиллезной этиологии требуется только выявление антител к иммуноглобулину (Ig) G или преципитинов к *Aspergillus* в крови, которые обнаруживаются в $> 90\%$ случаев. У больных может одновременно отмечаться ХЛА и другая инфекция.

При наличии ≥ 1 полостей в легких, соответствующих ХЛА, для подтверждения диагноза требуется исключение других заболеваний, выявление IgG-антител или преципитинов к *Aspergillus* в крови, резко

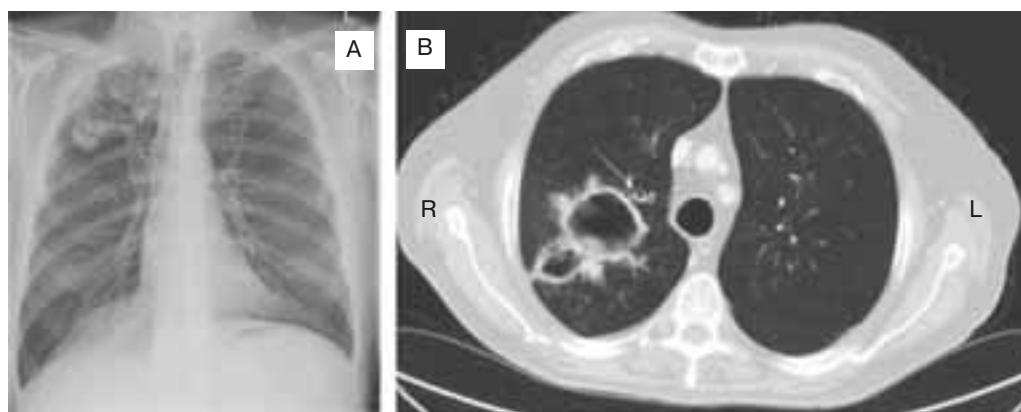


Рис. 7. Подострый инвазивный аспергиллез у пациента с неоперабельным гепатоцеллюлярным раком, получавшего лечение сорафенибом (мультикиназный ингибитор с иммуносупрессивным воздействием на Т-клетки). А — на рентгенографии в верхней доле правого легкого видна большая неправильной формы полость, которая появилась одновременно с разнообразными клиническими симптомами через 6 нед. терапии сорафенибом; В — на компьютерной томограмме видна двойная полость с умеренным утолщением стенок, неровными внешними контурами и содержимым на фоне почти неизменной легочной ткани (L — левое, R — правое легкое)

Figure 7. Subacute invasive aspergillosis in a patient with hepatocellular carcinoma being treated with the sorafenib (a multityrosine and Raf kinase inhibitor with some immunosuppressive features against T-cells). A, The chest radiograph shows a large irregular right upper-lobe cavitary lesion that developed with multiple symptoms over 6 weeks during treatment with sorafenib. The patient presented with unresectable hepatocellular carcinoma. B, The computed tomography scan shows a dual cavity with moderately thick walls, an external irregular edge and some material within the cavity on an almost normal lung background. L, left side; R, right side

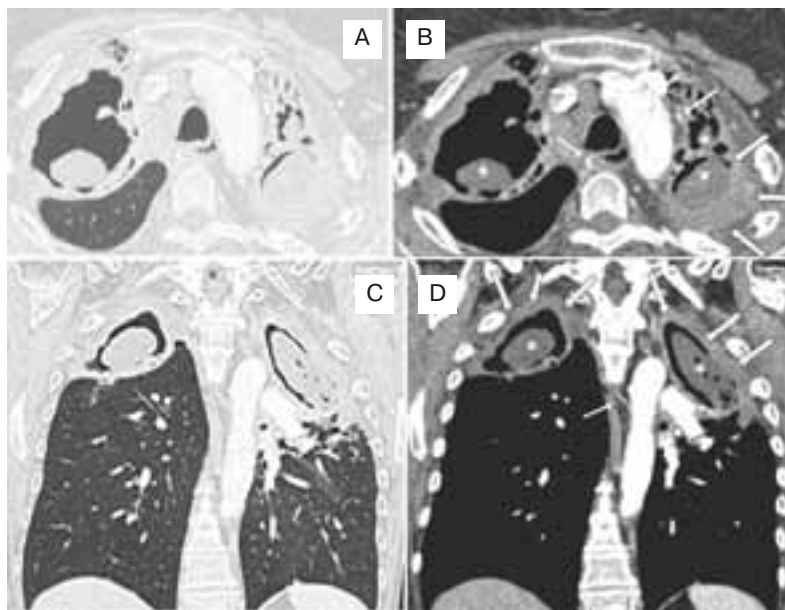


Рис. 8. хронический кавитарный легочный аспергиллез у курильщика с предшествующим инфицированием *Mycobacterium kansasii*, сниженным питанием и циррозом печени. У пациента было несколько эпизодов тяжелых легочных кровотечений (ЛК), купированных эмболизацией артерий и длительной терапией вориконазолом.

А, В — аксиальные срезы; С — фронтальные срезы в медиастинальном (В, D) и легочном «окнах» (А, С). В обоих легких видны типичные «грибовые шары» (*), слева почти полностью заполняющие полость. Следует отметить небольшие включения воздуха внутри «грибовых шаров» (С, D) слева и неровность стенок полости справа (А), отражающие поверхностный рост *Aspergillus* по внутренней поверхности полости. По сравнению с утолщенной уплотненной плеврой (толстые белые стрелки) и альвеолярной консолидацией (треугольные стрелки) складывается впечатление, что плотность «грибовых шаров» понижена. Видны гипертрофированные бронхиальные артерии (тонкая белая стрелка). Рисунок из личного архива A. Khalil (клиника «Тенон», Париж, Франция)

Figure 8. Chronic, cavitary pulmonary aspergillosis in a smoker with previous infection caused by *Mycobacterium kansasii*, poor nutrition and cirrhosis. The patient had had several episodes of severe haemoptysis treated by arterial embolisation with long-term treatment by voriconazole. A, B, Axial and C, D, coronal sections in mediastinal (B and D) and lung windows (A and C). Typical bilateral fungus balls (*) are seen almost filling the cavities on the left side. Of note are small air pockets within the fungus ball (C and D) on the left side and the irregular walls of the cavity on the right side (A) representing surface growth of *Aspergillus* on the interior cavity surface. The fungus balls appear hypoattenuated compared to enhanced thickened pleura (thick white arrows) and alveolar consolidation (arrow heads). Note the hypertrophic systemic arteries (thin white arrow). Figure reproduced courtesy of A. Khalil (Tenon Hospital, Paris, France; personal communication)

положительный тест на антиген или ДНК *Aspergillus* в респираторных жидкостях, обнаружение гифов гриба в чрескожной или эксцизионной биопсии либо растущих *Aspergillus* в полости. Если гифы прорастают в паренхиму легкого, диагностируется острый аспергиллез или ПИА. При обнаружении гифов, похожих на *Aspergillus*, и / или растущего гриба *Aspergillus*, и / или положительном результате полимеразной цепной реакции (ПЦР) с *Aspergillus* в респираторных жидкостях диагноз подтверждается, но для постановки диагноза ХЛА одних этих признаков недостаточно, поскольку *Aspergillus* в дыхательных путях может обнаруживаться при многих других заболеваниях.

ПИА диагностируется по установленным критериям инвазивного аспергиллеза у иммунокомпрометированных (или крайне ослабленных) больных при более медленном по сравнению с острым инвазивным аспергиллезом темпе прогрессирования (1–3 мес.) и, как правило, при обнаружении антител и антигенов *Aspergillus* в сыворотке крови. Гистологическая диагностика основана на обнаружении гифов гриба, прорастающего паренхиму.

В зависимости от географической локализации и анамнеза поездок можно выделить 3 грибковых заболевания со сходными проявлениями на начальных этапах — хронический кавитарный легочный гистоплазмоз, паракокцидиомикоз и кокцидиомикоз. Дифференциальная диагностика строится на обнаружении антител / антигенов и посевах респираторного материала.

Другая инфекция, требующая дифференциальной диагностики с ХЛА, — микобактериальная. Туберкулез легких и НТМ могут предшествовать, воз-

никать одновременно с ХЛА или осложнять его течение. Вследствие этого важным компонентом дифференциальной диагностики ХЛА являются исследование мазков, ПЦР и посевы респираторного материала на микобактерии. Вместе с тем диагноз микобактериальной инфекции не исключает наличия ХЛА. Помимо этого ХЛА следует дифференцировать с распадающимся раком легкого, инфарктом легкого, васкулитом и ревматоидными узлами.

Длительно существующие легочные полости, типичные для ХЛА, могут инфицироваться банальными бактериями, такими как *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenza*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, и анаэробными бактериями. Практически при любой подобной инфекции требуется лечение, но не исключается диагноз ХЛА.

Роль гистологических, микроскопических, микробиологических и молекулярно-генетических методов диагностики при ХЛА

Выявление *Aspergillus fumigatus* в мокроте не несет диагностической информации из-за повсеместного присутствия грибов и связанных с ними разнообразных форм патологии. Однако выявление *A. fumigatus* в бронхоскопическом материале гораздо более характерно для инфекции, чем для колонизации [29], и требует исключения ХЛА. При микроскопии мокроты или бронхоскопического материала часто выявляются грибы, но данное обстоятельство на систематической основе (сила рекомендаций А, качество доказательств III) не изучалось (табл. 4). В опубликованных сериях наблюдений частота положительных посевов составляет 56–81 % (сила рекомендаций А, качество доказательств II) [10, 30, 31]. Посев

Таблица 4
Основные методы исследования респираторного материала у иммунонекомпрометированных больных с кавитарными или узелковыми легочными инфильтратами
Table 4
Key tests on respiratory samples for patients with cavitary or nodular pulmonary infiltrate in non-immunocompromised patients

Исследование	Сила рекомендаций	Качество доказательств
Прямая микроскопия для поиска грибов*	A	II
Посев на грибы (мокроты или БАС)**	A	III
Гистологическое исследование	A	II
Посев на грибы (трансторакальный аспират)	B	II
ПЦР на <i>Aspergillus</i> в секрете дыхательных путей***	C	II
Посев на бактерии (мокроты или БАС)	C	III

Примечание: БАС – бронхоальвеолярный смыв; ; ПЦР – полимеразная цепная реакция; * – выявление грибов при микроскопии является сильным индикатором инфекции; ** – среды для высевания бактерий менее чувствительны, чем среды для высевания грибов; *** – ПЦР более чувствительна, чем посев.

респираторного материала на специальные среды для грибов более информативен, чем посев на обычные среды для бактерий [32]. При посеве разного материала повышается информативность у пациентов с АБЛА [33, 34], что, скорее всего, распространяется и на все остальные формы легочного аспергиллеза. Применение обычных диагностических методов обнаружения мицелия грибов в мокроте нередко дает ложноотрицательные результаты; результативность исследования повышается при отделении сгустков мокроты от слюны и помещении образцов объемом 150 мг непосредственно на картофельно-декстрозный агар [35]. Посев неразведенного респираторного материала большего объема гораздо чаще позволяет выделить *Aspergillus*, чем стандартный метод посева, принятый в Великобритании [36]. Получение положительных результатов посева на фоне противогрибковой терапии означает резистентность к азолам [37].

Молекулярные методы, такие как ПЦР, более чувствительны, чем посев (сила рекомендаций C, качество доказательств II) [17]. Мощный сигнал при

ПЦР означает наличие инфекции с высокой грибковой нагрузкой. Интенсивный сигнал при ПЦР на фоне противогрибковой терапии более соответствует резистентности к противогрибковым препаратам; в настоящее время технически возможно напрямую установить основные мутации, лежащие в основе этой резистентности [17].

Биопсия или резекция поврежденного участка легкого позволяет точно дифференцировать ПИА и ХКЛА и лучше оценить реакцию легочной ткани на инфекцию *Aspergillus* (сила рекомендаций B, качество доказательств II) (табл. 5). При ХКЛА в резецированной полости могут выявляться хроническое воспаление и септированные гифы, иногда целиком заполняющие полость и облитерирующие ее. Иногда обнаруживаются гранулемы, окруженные фиброзом или воспалительным инфильтратом. При ПИА, наоборот, гифы обнаруживаются в легочной паренхиме с признаками острого воспаления или некроза [10, 12, 29, 40, 41].

Роль ГМ в диагностике ХЛА

Чувствительность и специфичность антигена *Aspergillus* ГМ в бронхоальвеолярном лаваже (БАЛ) составляют 77,2 и 77,0 % соответственно (при пороговом значении 0,4), а в сыворотке крови – 66,7 и 63,5 % соответственно при пороговом значении 0,7 для диагностики ХЛА [38]. В другом исследовании при проведении теста обнаружения антигена ГМ в БАЛ показаны чувствительность и специфичность 85,7 и 76,3 % соответственно при пороговом значении > 0,5 [28]. В одном из последних исследований чувствительность ГМ в сыворотке была всего 23 % [39]. Таким образом, для диагностики ХЛА следует использовать БАЛ (сила рекомендаций B, качество доказательств II), а не сыворотку крови (сила рекомендаций C, качество доказательств III).

Роль антител в диагностике ХЛА

Определение антител к *Aspergillus* является основным диагностическим признаком ХЛА (табл. 6). Присутствие антител против *Aspergillus* позволяет дифференцировать инфицированных и колонизированных больных с положительным прогностическим значением 100 % при установлении инфекции [29]. Сегодня помимо стационарных серологических ме-

Таблица 5
Место антигена в диагностике хронического легочного аспергиллеза
Table 5
Contribution of antigen to the diagnosis of chronic pulmonary aspergillosis

Популяция больных	Цель	Метод диагностики	Сила рекомендаций	Качество доказательств	Ссылка	Комментарии
Иммунонекомпрометированные больные с кавитарными или узелковыми легочными инфильтратами	Подтверждение или исключение ХЛА	Антиген в БАС	B	II	[38]	Антиген выявляется в БАС и сыворотке крови, но не в мокроте
		Антиген в сыворотке	C	II	[28, 38, 39]	–
		Антиген в мокроте	Нет данных	Нет данных	–	–

Примечание: ХЛА – хронический легочный аспергиллез; БАС – бронхоальвеолярный смыв.

тодов можно приобрести множество тест-систем для определения антител, чаще это определение преципитинов *Aspergillus* методом иммунодиффузии или противоточного иммуноэлектрофореза [5, 29, 42, 43, 45–47, 52–54]. При сравнении различных серологических методов измерения титра IgG-антител vs *Aspergillus* у больных ХЛА в 3 исследованиях определенное заключение о преимуществах какого-либо из методов отсутствует [42–44]. Вероятно, различия в чувствительности, специфичности и вариабельности методов существуют, однако для их установления требуется хорошо подобранная когорта больных. Некоторые тесты могут давать перекрестные реакции с другими грибами, например *Histoplasma* или *Coccidioides spp.*, но этот вопрос изучен недостаточно и в Европе большого значения не имеет.

Содержание антител IgG к *Aspergillus* или преципитинов должно исследоваться у всех больных с подозрением на ХЛА или ПИА (сила рекомендаций А, качество доказательств II). Иногда возможны ложно-негативные результаты. Если клиническое подозрение на аспергиллез высоко, следует измерять уровень антител IgE к *A. fumigatus* (сила рекомендаций В, качество доказательств II), особенно у больных БА или муковисцидозом [10, 51], и как альтернатива – уровень антител IgG (сила рекомендаций А, качество доказательств II) при учете результатов других диагностических методов (посева мокроты и ПЦР, определения антигена *Aspergillus*, чрескожной биопсии / аспирации и т. д.). В литературе не описано исследование IgG к *A. fumigatus* у больных с вероятными аспергиллезными узлами. У отдельных лиц с ХЛА присутствует гипогаммаглобулинемия, у других может быть выявлена селективная неспособность вырабатывать антитела IgG к *Aspergillus*. У некоторых больных обнаруживается низкий уровень антител к пнев-

мококку и *Haemophilus*. Единичные случаи ХЛА обусловлены другими видами аспергилл, отличными от *A. fumigatus*; аналогичные клинические проявления возможны при хроническом кавитарном легочном гистоплазмозе, кокцидиомикозе и инфекции *Scedosporium spp.* Данные о роли антитела IgA [49, 50] или IgM [48] к *A. fumigatus* скудные, поэтому определение этих антител не рекомендуется (сила рекомендаций D, качество доказательств III).

Титр антител мало связан с распространенностью и тяжестью заболевания, хотя при аспергиллезе чаще встречается очень высокий уровень антител [5]. При эффективном лечении уровень антител медленно снижается, но редко исчезает полностью, за исключением случаев, когда лечение продолжается годами. Резкое возрастание титра антител, как правило, является признаком неэффективности терапии или рецидива инфекции, но прежде чем менять лечение, следует повторить анализ во избежание лабораторных ошибок.

Рентгенологическая диагностика и наблюдение больных ХЛА

Технические аспекты

При подозрении и подтверждении ХЛА первым визуализационным методом по-прежнему остается РГ органов грудной клетки (табл. 7). КТ грудной клетки дает гораздо больше дополнительной информации и позволяет лучше определить вариант болезни и локализацию поражения, а также его распространенность. Внутривенное контрастное усиление (КТ-ангиография) требуется хотя бы при исходной КТ-диагностике перед началом терапии. При КТ-ангиографии также может быть выявлен источник кровохарканья и причины неэффективности терапии (сила рекомендаций В, качество доказательств II).

Таблица 6
Антитела в диагностике хронического легочного аспергиллеза
Table 6
Antibody diagnosis of chronic pulmonary aspergillosis

Популяция больных	Цель	Метод диагностики	Сила рекомендаций	Качество доказательств	Ссылка	Комментарии
Иммунокомпрометированные больные с кавитарными или узелковыми легочными инфильтратами	Подтверждение или исключение ХЛА	IgG-антитела к <i>Aspergillus</i>	A	II	[42–44]	Тест на определение IgG и преципитинов стандартизован не полностью
		Преципитины к <i>Aspergillus</i>	A	II	[29, 43, 45–47]	В основном тесты собственной разработки, невалидизированные; основной проблемой является их неизученная чувствительность
		IgM-антитела к <i>Aspergillus</i>	D	III	[48]	Скудные данные
		IgA-антитела к <i>Aspergillus</i>	D	III	[49, 50]	Часто выявляются при ХКЛА вне зависимости от фонового заболевания, при повышении общего IgE
Пациенты с БА, АБЛА или муковисцидозом		IgE-антитела к <i>Aspergillus</i>	B	II	[10, 51]	

Примечание: ХЛА – хронический легочный аспергиллез; ХКЛА – хронический кавитарный легочный аспергиллез; АБЛА – аллергический бронхолегочный аспергиллез; Ig – иммуноглобулин; БА – бронхиальная астма.

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) не имеет диагностической ценности при аспергиллезе, при котором положительный результат не связан со злокачественным новообразованием (сила рекомендаций D, качество доказательств III) [57, 60]. При неинвазивном легочном аспергиллезе описаны изометаболический симптом «серпа» и изометаболические узлы при проведении ПЭТ / КТ с 2-фтор-2-дезоксид-D-глюкозой [58].

Визуализационная диагностика

Визуализация ХЛА представляет собой сочетание признаков фонового легочного заболевания и изменений, обусловленных инфекцией *Aspergillus* и связанных с хроническим воспалением и иммунным ответом на *Aspergillus spp.* [61]. ХЛА чаще всего развивается в существовавшей ранее полости в легком или (реже) в плевральной полости, но нередко сам приводит к формированию и распространению новых полостей или узлов, иногда — к консолидации легочной ткани. В качестве фоновых могут выступать различные заболевания [62]. Преобладающими факторами риска являются туберкулез, НТМ, АБЛА; также часто встречаются ХОБЛ, предшествующие пневмоторакс или леченый рак легкого [26, 62], саркоидоз в стадии фиброза [19], анкилозирующий спондилит, пневмокониоз [63] и силикоз с прогрессирующим массивным фиброзом [40, 55, 64–69]. Изменения, связанные непосредственно с инфекцией *Aspergillus spp.*, могут иметь разные проявления — от типичных признаков «грибкового шара» внутри полости в легком (одиночная или простая аспергиллема) до выраженного плевропаренхиматозного поражения с прогрессирующей деструкцией легочной

ткани [61]. Типичными признаками ХЛА являются новые и / или увеличивающиеся полости со стенкой разной толщины на фоне хронического заболевания легких с формированием внутриполостного «грибкового шара» или без такового, нередко с утолщением плевры и выраженной паренхиматозной деструкцией и / или фиброзом. Встречается эмпиема, вызванная *Aspergillus* [11]. Сопутствующая дилатация бронхиальных или других системных артерий, реже — псевдоаневризмы могут приводить к кровохарканью и легочному кровотечению (ЛК), которое иногда может стать фатальным.

Перед формированием аспергиллемы нередко можно увидеть плащевой рост гриба по внутренней поверхности полости с характерными неровностями внутреннего контура (рис. 9). Развитие аспергиллемы обычно начинается как поверхностная инфекция на фоне колонизации в полости или в бронхоэктазах [56, 61]. Аспергиллема является поздним проявлением ХЛА [26]. Аспергиллема обычно выглядит как солидные округлые или овальные внутриполостные массы в верхней доле легкого, частично окруженные подвижными при полипозиционном исследовании серпом воздуха (симптом «серпа») [40, 56, 67] (рис. 10). Она также может быть фиксированной и неподвижной, как губчатое образование неправильной формы, заполняющее полость и содержащее воздух. Грибковые нити, представляющие собой мицелий гриба, отделившийся от внутренней поверхности полости и образующий мицелиальную пленку, также могут формировать грубую неровную сеть с пустотами (см. рис. 9), которая часто формирует «грибковый шар» [56], в котором можно увидеть кальцинацию в виде плотных вкраплений и узлов

Таблица 7
Лучевая диагностика и наблюдение при хроническом легочном аспергиллезе
Table 7
Radiological diagnoses and follow-up of chronic pulmonary aspergillosis

Популяция больных	Цель	Метод диагностики	Сила рекомендаций	Качество доказательств	Ссылка	Комментарии
Любые признаки полости в легком, «грибкового шара», утолщения плевры и / или фиброза верхней доли легкого	Подтверждение или исключение ХЛА	Заключение рентгенолога должно содержать упоминание о возможном ХЛА	A	II	[10, 11, 24, 25, 40, 55, 56]	Диагноз ХЛА нередко не выставляется годами, пациент получает неправильное лечение. Для подтверждения диагноза требуется микробиологическое обследование
Подозрение на ХЛА при РГ легких	Подтверждение или исключение ХЛА	КТ легких с контрастированием	A	II	[55]	КТ высокого разрешения легких с визуализацией сосудов
		ПЭТ	D	III	[57, 58]	Требуется экспертное заключение специалиста по имидж-диагностике
Наблюдение на фоне лечения или при отсутствии лечения		КТ легких (низкодозовая)	B	III	[15, 55]	Основная цель – минимизировать дозу облучения, особенно при повторных КТ
		РГ легких	B	III	[15, 59]	
		Повторное обследование через 3–6 мес. или при изменении клинического состояния	A	II		

Примечание: ХЛА – хронический легочный аспергиллез; РГ – рентгенография; КТ – компьютерная томография.

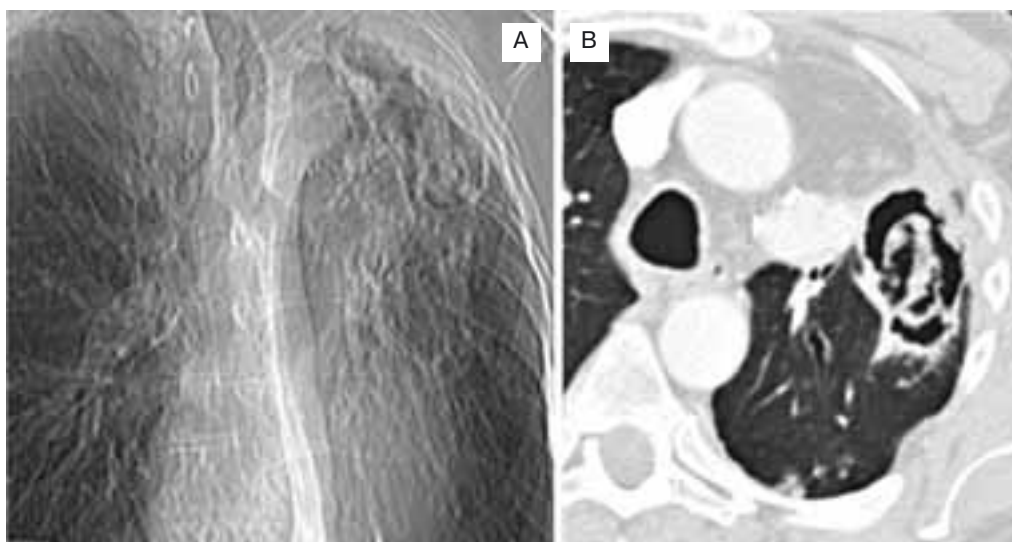


Рис. 9. Полость с неровным контуром и аспергиллема, имеющая вид фиброзных тяжей неправильной формы, у больного с предшествующей резекцией верхней доли левого легкого: А — на компьютерной топограмме легких хорошо видна утолщенная апикальная плевра, отграничивающая полость; В — аксиальный срез в «легочном окне» на уровне верхней доли левого легкого

Figure 9. Cavity with irregular edge and aspergilloma presenting as a coarse and irregular network in a patient with a previous left upper-lobe resection. Note the apical pleural thickening bordering the cavity well seen on the topogram of the A, computed tomography scan. B, Axial view with lung window at the level of the left upper lobe

или кальцинацию всей аспергиллемы [64, 56, 70]. «Грибковые шары» не накапливают контрастное вещество [71]. Нередко наблюдается утолщение прилежащей плевры [67]. Аспергиллема может быть простой или сложной, последняя соответствует ХКЛА. Аспергиллема может развиваться на фоне любого заболевания [67]. Известны несколько масок аспергиллемы, включая рак легкого с распадом [72].

Типичными проявлениями ХКЛА являются одно- или двусторонние зоны консолидации (рис. 11) и множественные, обычно толстостенные, полости (см. рис. 3, 4, 8), которые могут содержать одну или несколько аспергиллем [26, 55], с утолщением плевры на разном протяжении. Утолщение плевры, которое обычно сопровождается патологической плотностью внеплеврального жира, трудно отличить от прилежащих зон консолидации или стенок полости. Как правило, эти изменения асимметричные, располагаются преимущественно в участках легких с имев-

шимися ранее изменениями за счет фонового заболевания [10]. Рентгенологическая динамика обычно происходит более медленно, чем при ПИА, может продолжаться в течение нескольких лет (см. рис. 3) [10]. При отсутствии лечения с течением времени эти полости увеличиваются в размерах и сливаются, а «грибковые шары» могут появляться и снова исчезать [11]. Дифференциальный диагноз включает активный туберкулез [26], НТМ, гистоплазмоз, актиномикоз, кокцидиомикоз и рак легкого; последний иногда сопровождается хронической инфекцией *Aspergillus* или инвазивным аспергиллезом [73, 74].

ХФЛА представляет собой терминальную стадию эволюции ХКЛА [26]. Эта ситуация может возникать при отсутствии лечения ХКЛА, прогрессирующего до распространенного легочного фиброза (см. рис. 4, 12). Фиброз может ограничиваться одной или обеими верхними долями, но нередко поражает и весь гемиторакс [10]. Характерные черты фиброза, связан-

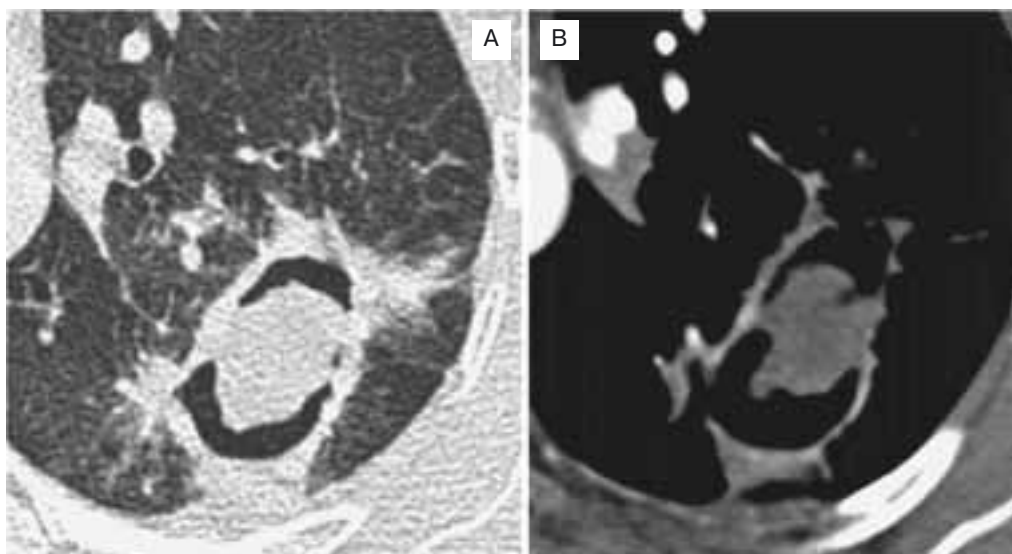


Рис. 10. Аспергиллема при хроническом кавитарном легочном аспергиллезе: А — аксиальный срез в легочном, В — медиастинальном «окнах». В верхней доле левого легкого видно солидное овальное образование («грибковый шар»), частично окруженное серповидными скоплениями воздуха — симптом воздушного «серпа»; А — внутри толстостенной полости слегка неправильной формы. В этом случае следует обратить внимание на независимую локализацию аспергиллемы и типичное отсутствие накопления контраста (В)

Figure 10. Aspergilloma in chronic, cavitary pulmonary aspergillosis. Axial view with A, lung and B, mediastinal windows. The fungus ball appears as a left upper lobe solid oval mass partially surrounded by a crescent of air, the “air-crescent” sign A, within a thick-walled and slightly irregular cavity. Note in this case the nondependent location of the aspergilloma and the typical absence of enhancement after contrast media administration in (B)

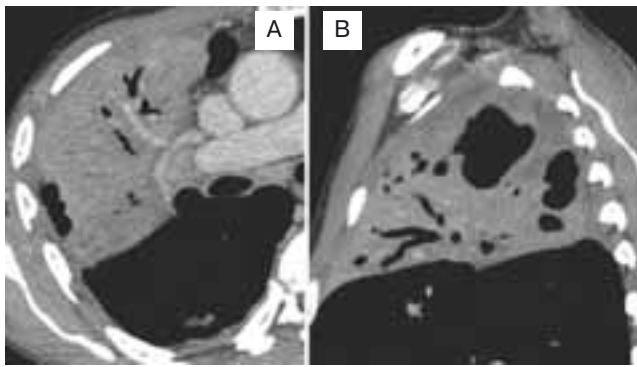


Рис. 11. Хронический кавитарный легочный аспергиллез верхней доли правого легкого: А — на аксиальном, В — сагиттальном срезах в «медиастинальном окне» видна альвеолярная консолидация с полостями, снизу отграниченная междолевой щелью. Акцент — на плотности экстраплеврального жира

Figure 11. Chronic cavitary pulmonary aspergillosis of the right upper lobe. A, Axial view and B, sagittal reformat in mediastinal window show cavitary alveolar consolidation delimited inferiorly by fissures. Note the dense extrapleural fat

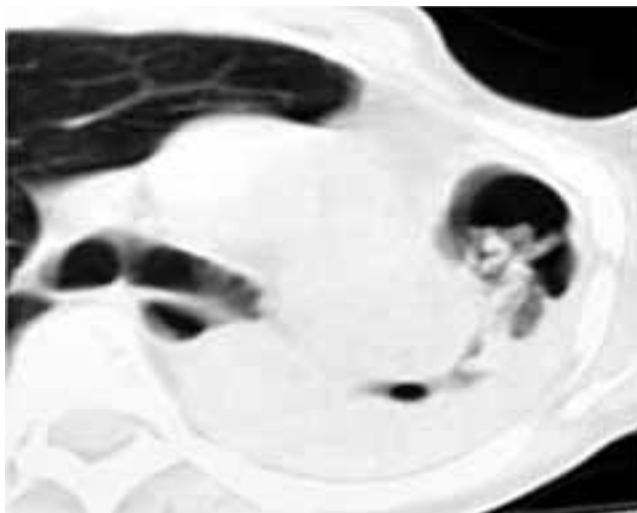


Рис. 12. Хронический фиброзирующий легочный аспергиллез с ателектазом и фиброзом всего левого легкого, осложнивший нелеченый хронический кавитарный легочный аспергиллез. Плотность содержит нити *Aspergillus*

Figure 12. Chronic fibrosing aspergillosis with atelectasis and fibrosis of the whole left lung, secondary to untreated chronic cavitary pulmonary aspergillosis. The cavity contains strands of *Aspergillus*

ного с ХКЛА, отсутствуют, а полости и «грибковые шары» располагаются в тесном соседстве друг с другом.

Аспергиллезные узлы (см. рис. 6, 13) по внешнему виду очень похожи на злокачественные опухоли, кокцидиомикозные узлы [75], НТМ [76] и актиномикоз [77], а также ревматоидные узлы [78, 79]. В большинстве случаев эти образования имеют

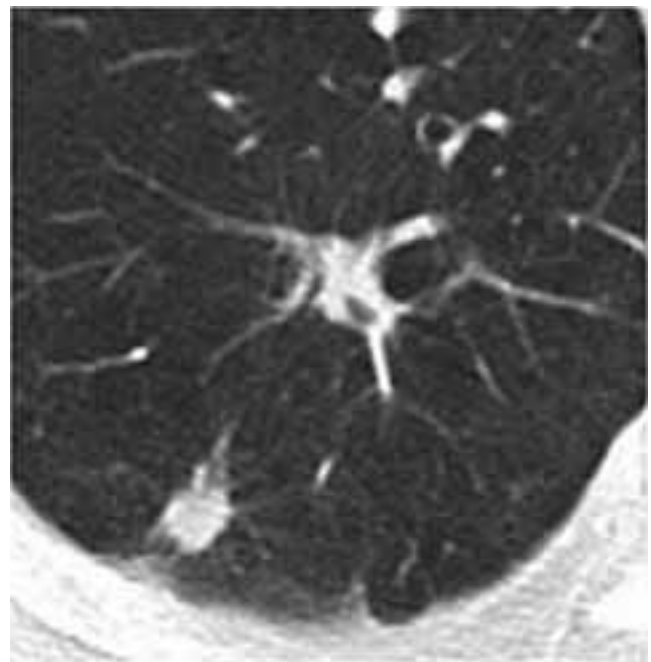


Рис. 13. Аксиальный срез в «легочном окне» на уровне верхней доли правого легкого. Узел в верхней доле правого легкого с неровным, несколько лучистым контуром удален хирургически с последующим подтверждением, что это аспергиллезный узел

Figure 13. Axial view of lung window at the level of the right upper lobe. Nodule of the right, upper lobe, with irregular and slightly spiculated borders that was surgically resected and proven to be an *Aspergillus* nodule

округлую форму с просветлением или полостью внутри. Некоторые узлы могут иметь лучистый контур. Они бывают одиночными или множественными. Размеры аспергиллезных узлов не ограничены, но крупные узлы встречаются нечасто и, как правило, имеют полость (рис. 14).

Для ПИА типично отсутствие предшествующих полостных изменений в легких [6, 55, 67, 80]. Как правило, в верхней доле обнаруживается одиночная зона консолидации, которая прогрессирует в течение нескольких дней или недель до образования полости внутри (см. рис. 7) [40]. Иногда первоначальным признаком является тонкостенная полость, которая увеличивается в размерах в течение 1–3 мес. [10]. Могут появляться плевральные утолщения и «грибковые шары» [24, 25], а также пневмоторакс и плевральный выпот [81], а также симптом «серпа» — признак вероятного развития некроза, что означает утяжеление заболевания [82].

Несмотря на типичные симптомы, возможны перекрестные проявления [61] между этими тремя формами заболевания, одна форма ХЛА может с течением времени трансформироваться в другую [26].

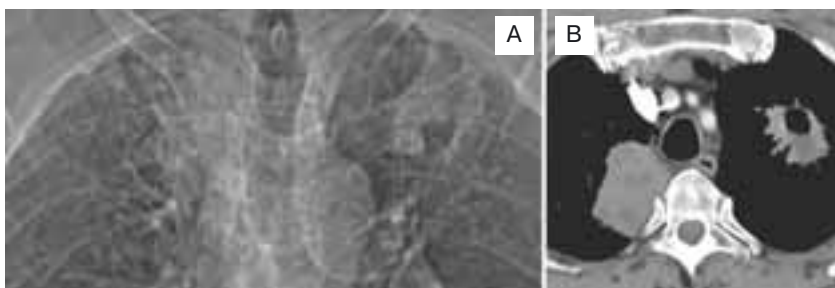


Рис. 14. Хронический легочный аспергиллез в верхних долях обоих легких в виде скопления масс с частичным некрозом и полостью в левом легком: А — компьютерная топограмма легких; В — аксиальный срез в «медиастинальном окне» с контрастированием

Figure 14. Chronic pulmonary aspergillosis presenting as bilateral upper lobes lung masses partly necrotic and cavitary on the left. A, Topogram of the chest computed tomography. B, Axial view in mediastinal window with contrast media administration

Иногда трудно или невозможно дифференцировать ХКЛА и ПИА без гистологического исследования и / или информации о дальнейшем течении заболевания.

Лечение и наблюдение

Терапия пероральными триазолами при ХЛА

Большинство рекомендаций по ведению больных ХЛА основаны на когортных исследованиях (проспективных или ретроспективных) или описаниях клинических случаев. Исключение составляют 2 проспективных исследования пероральной терапии II фазы: одно — РКИ 2 внутривенных противогрибковых препаратов [14], другое — рандомизированное исследование терапии пероральными азолами по сравнению с отсутствием лечения [83]. В большинстве когортных исследований типы ХЛА четко не дифференцированы. Ни в одном исследовании не проводилось прямое сравнение 2 препаратов триазольной группы. При анализе эффективности лекарственных препаратов использовалась сложная шкала, включающая оценку клинической, рентгенологической и микологической эффективности; вероятно, шкала менялась в разных исследованиях. Помимо клинической оценки побочных эффектов, при анализе безопасности лекарственных препаратов требуется мониторинг терапевтической концентрации противогрибковых препаратов в плазме (сила рекомендаций А, качество доказательств II) (табл. 8) и серологический мониторинг, однако в опубликованных исследованиях это редко полностью выполняется и описывается. Указанные недостатки повлияли на разработку данных рекомендаций.

Решение о начале терапии ХЛА пероральными триазолами зависит от варианта заболевания или клинического фенотипа и наличия показаний к хирургическому лечению. В целом пероральная амбулаторная терапия триазолами, вероятно, дает некоторый терапевтический эффект при прогрессировании и / или при ХЛА с клиническими проявлениями. Решение может основываться на оценке качества жизни с помощью, например, шкалы респираторного вопроса Клиники Святого Георгия для больных ХОБЛ (*The Saint George Respiratory Questionnaire* — SGRQ) [84, 85] или шкалы респираторных симптомов [15].

Пероральная терапия итраконазолом эффективна при предотвращении или лечении жизнеугрожающих ЛК (сила рекомендаций А, качество доказа-

тельств II) [86–88], а также для стабилизации клинических и рентгенологических проявлений у больных ХКЛА при сравнительно небольшом риске с точки зрения переносимости [83]. В настоящее время пероральная терапия триазолами считается стандартом лечения. По данным некоторых исследований, пероральный вориконазол при приемлемой переносимости также эффективен в случае ХКЛА, в качестве стартовой терапии (сила рекомендаций А, качество доказательств II) или после лечения итраконазолом (при неэффективности или непереносимости последнего) (сила рекомендаций А, качество доказательств II) [15, 30, 89–92]. В ретроспективном когортном исследовании подтверждены доказательства того, что пероральный позаконазол можно рассматривать как альтернативное лечение (сила рекомендаций В, качество доказательств II) [59].

ХФЛА обычно является терминальной фазой нелеченного ХКЛА с исходом в распространенный легочный фиброз. Длительное лечение итраконазолом может быть эффективно для стабилизации общего состояния пациента, но с ограниченным влиянием на одышку [10].

В данных рекомендациях однозначно советуется лечить ПИА так же, как острый инвазивный аспергиллез, как описано в Клинических рекомендациях по аспергиллезу ESCMID (2016) и т. д. В нескольких когортных исследованиях указано, что в некоторых случаях больные ПИА могут отвечать на длительную пероральную терапию итраконазолом [31, 86, 87, 93, 94]. В проспективном многоцентровом исследовании ХЛА с терапией вориконазолом подтверждены результаты предыдущего исследования, по результатам которого показано, что эффективность вориконазола значительно выше при ПИА, чем при ХКЛА [15, 90, 95].

Длительность противогрибковой терапии ХЛА

При ХКЛА ответ на противогрибковую терапию, как правило, наступает медленно. В то же время у большинства больных с эффективной терапией положительный эффект лечения очевиден к 6-му месяцу [59]. Таким образом, первоначальная терапия пероральными триазолами должна продолжаться ≥ 4 –6 мес. (сила рекомендаций А, качество доказательств I). У больных с развившимся ухудшением за этот период данную терапию следует признать неэффективной и использовать другой режим лечения. У больных с минимальным ответом на первоначальную

Таблица 8
Терапия пероральными триазолами при хроническом легочном аспергиллезе

Table 8
Oral triazole therapy of chronic pulmonary aspergillosis

Противогрибковый препарат и доза	Сила рекомендаций	Качество доказательств
Итраконазол 200 мг 2 раза в день с коррекцией по концентрации в сыворотке крови	A	II
Вориконазол* 150–200 мг 2 раза в день с коррекцией по концентрации в сыворотке крови	A	II
Позаконазол 400 мг 2 раза в день (жидкий) или 300 мг 1 раз в день (таблетки)	B	II

Примечание: ХЛА – хронический легочный аспергиллез; * – для больных старше 70 лет с низкой массой тела, серьезными заболеваниями печени и уроженцев Северо-Восточной Азии, которые могут быть медленными метаболитерами, рекомендуются более низкие дозы.

Note. *, lower doses advised in those aged >70 years, low weight, significant liver disease and those of North East Asian descent who may be slow metabolisers.

терапию она должна быть продолжена как минимум 9 мес.; если терапия все же эффективна у данного больного, за это время эффект почти всегда должен проявиться (сила рекомендаций С, качество доказательств III) [59]. У больных, ответивших на первоначальную терапию и продолживших лечение, длительность его четко не определена, но исход, как правило, более благоприятный (сила рекомендаций В, качество доказательств II) [83]. Если достигнута только стабилизация заболевания, то длительная терапия неэффективна, но при этом каждый случай следует анализировать отдельно с учетом таких факторов, как дыхательная недостаточность, переносимость терапии, лекарственное взаимодействие с другими препаратами и стоимость лечения. Поскольку основной целью терапии является предотвращение ЛК и фиброзирование, эффективность лечения даже у пациента со стабильным течением заболевания может определяться как отсутствие прогрессирования. Нередко, хотя и не у всех больных, при прекращении лечения развиваются обострения заболевания [83].

Внутривенное альтернативное лечение ХЛА

Внутривенная противогрибковая терапия ХЛА может потребоваться пациентам с прогрессирующим течением, неэффективностью или непереносимостью пероральных триазолов, либо при развитии резистентности к триазолам (табл. 9). Кроме того, в некоторых исследованиях внутривенная противогрибковая терапия рассматривалась как начальная фаза, направленная на достижение контроля над инфекцией, с последующим переводом больных на пероральную поддерживающую терапию противогрибковыми препаратами. Для внутривенного введения используются амфотерицин В или эхинокандины, которые являются альтернативой триазолам.

При кратковременном (2–4 нед.) внутривенном назначении микафунгина по сравнению с внутри-

венным вориконазолом у больных ХЛА был достигнут эквивалентный ответ на терапию (60 % vs 53 % соответственно) при значительном улучшении профиля безопасности [14]. В небольшом двойном слепом РКИ показано улучшение качества жизни больных ХЛА при применении представителя эхинокандинов каспофунгина — так же, как при использовании микафунгина [97]. В отдельных ситуациях сложного ХЛА на фоне саркоидоза возможны циклические курсы каспофунгина в сочетании с пероральной поддерживающей терапией триазолами между курсами вливаний [102].

На фоне коротких курсов внутривенного липосомального амфотерицина В (средняя суточная доза 3 мг / кг в течение 17 дней) после первоначальной терапии пероральными триазолами у больных ХЛА клиническое улучшение достигалось в 65 % случаев, хотя при этом в 32 % случаев развивалось острое повреждение почек [103], не всегда обратимое. Внутривенный амфотерицин В дезоксихолат у больных ХЛА малоэффективен или совсем неэффективен [10, 31].

Местная внутриполостная терапия при ХЛА

Если невозможно применить хирургическое лечение по поводу рецидивирующих ЛК, у больных без геморрагического диатеза можно рассматривать инстилляцию противогрибкового препарата в аспергиллезную полость (сила рекомендаций С, качество доказательств II). В нескольких клинических сообщениях описано разрешение аспергиллемы после внутриполостных инстилляций противогрибкового препарата, тогда как системная противогрибковая терапия была неэффективной либо вызывала побочные эффекты [104–113]. Введение противогрибкового препарата в полость может осуществляться через эндобронхиальный катетер при бронхоскопии либо через чрескожную трансторакальную иглу или

Таблица 9
Длительность терапии хронического легочного аспергиллеза
Table 9
Duration of therapy for chronic pulmonary aspergillosis

Популяция больных	Цель	Лечение	Сила рекомендаций	Качество доказательств	Ссылка	Комментарии
Больные ХЛА, получающие противогрибковую терапию	Контроль над инфекцией, устранение легочного фиброза, предотвращение кровохарканья, улучшение качества жизни	6 мес. противогрибковой терапии	В	II	[15, 30, 31, 59, 83, 89, 96]	Оптимальная продолжительность терапии ХЛА не установлена; у отдельных больных может потребоваться поддерживающая терапия неопределенной длительности
		Длительная противогрибковая терапия в зависимости от клинического состояния и переносимости лекарственного препарата	С	III	[15, 30, 89, 59]	
Больные ПИА / ХНЛА	Излечение	6 мес.	В	II	[15, 30]	Может потребоваться более длительная терапия у больных, продолжающих получать иммуносупрессоры

Примечание: ХЛА – хронический легочный аспергиллез; ПИА – подострый инвазивный аспергиллез; ХНЛА – хронический некротизирующий легочный аспергиллез.

катетер, помещенные в аспергиллезную полость. Обычно используется чрескожный катетер, что позволяет избежать повторных бронхоскопий и сократить длительность лечения [107].

К противогрибковым препаратам, применяемым для инстилляций, относятся амфотерицин В, азолы (миконазол, итраконазол), йодид натрия и нистатин. Опубликованная краткосрочная эффективность составляет 70–100 %. Препаратом выбора является амфотерицин В (50 мг в 20 мл 5%-ного раствора декстрозы) (сила рекомендаций С, качество доказательств II); вводимое количество зависит от размеров полости. Следует избегать вливания амфотерицина непосредственно в бронхиальное дерево из-за риска токсических эффектов. К возможным осложнениям терапии амфотерицином относятся кашель, боль в грудной клетке, пневмоторакс или эндобронхиальный рефлюкс, который опасен для больных с низким респираторным резервом. При эффективном лечении инстилляций противогрибкового препарата приводят к исчезновению кровохарканья и болевого синдрома, прекращению высевания *Aspergillus* в мокроте, снижению титра антител к *Aspergillus*, иногда – к исчезновению или уменьшению аспергиллемы.

Наблюдение

Единственным способом оценки прогрессирования ХЛА является визуализационный контроль. Полную информацию дают РГ и КТ легких. Для динамического наблюдения оптимальным считается КТ со сниженной дозой лучевой нагрузки в соответствии с принципом ALARA (принцип наиболее возможных низких доз) [74, 114]. Рекомендуются выполнять контрольные КТ легких каждые 3–6 мес. от начала противогрибковой терапии [15, 59] с последующим увеличением интервалов между исследованиями и при каждом серьезном изменении клинического состояния пациента (сила рекомендаций В, качество доказательств III) (табл. 10). Рентгенологическая картина ХЛА меняется медленно и при повторной КТ или РГ легких ранее чем через 3 мес. видимые изменения весьма незначительны. Признаками улучшения являются уменьшение плевральных утолщений; уменьшение объема масс или жидкости,

заполняющих полость, неровности внутреннего контура полости, размеров узлов или зоны перикавитарной консолидации. К признакам неэффективности терапии относятся увеличение размеров полости, появление новых полостей или слияние старых, формирование аспергиллемы, увеличение площади перикавитарной консолидации. Эффективность лечения оценивается прежде всего по распространенности зоны консолидации, толщине стенок полости и ее размерам, «грибковым шарам» и плевральным утолщениям по сравнению с аналогичными изменениями на предшествующих снимках. Также можно использовать волюметрическую оценку патологических изменений.

Терапия ГКС при ХЛА

Одним из важных факторов риска прогрессирования или диссеминации при ХЛА является терапия системными или ингаляционными ГКС [115]. При отсутствии адекватной противогрибковой терапии лечение ГКС ускоряет прогрессирование заболевания. В то же время лечение таких фоновых заболеваний, как саркоидоз, ревматоидный артрит, ХОБЛ, АБЛА или БА порой невозможно без иммуносупрессивных препаратов, включая ГКС. В этих случаях преднизолон в дозе 5–30 мг в сутки или другие иммуносупрессоры можно использовать только на фоне адекватной противогрибковой терапии [74] (сила рекомендаций В, качество доказательств II).

Иммунотерапия интерфероном-γ при ХЛА

При ХЛА можно выявить различные, иногда скрытые иммунологические дефекты, но единственным дефектом, который можно восполнить, является дефицит интерферона-γ (IFN-γ). Сниженная продукция IFN-γ и интерлейкина (IL)-12, необходимого для выработки IFN-γ, выявлены в группе больных ХЛА ($n = 30$) [116]. В то же время у них наблюдались нормальные механизмы ответа на стимуляцию цельной крови *in vitro* различными стимулами, что проводилось в целях изучения IL-12- и IFN-γ-зависимых реакций. Снижение иммунного ответа, медиаторов IFN-γ, отмечено у больных ($n = 2$) с прогрессирующим, несмотря на адекватную про-

Таблица 10
Внутривенная альтернативная терапия хронического легочного аспергиллеза
Table 10
Intravenous alternatives for the treatment of chronic pulmonary aspergillosis

Популяция больных	Цель	Лечение	Сила рекомендаций	Качество доказательств	Ссылка
Больные ХЛА с прогрессирующим течением при неэффективности, плохой переносимости или резистентности к триазолам	Контроль над инфекцией	Микафунгин 150 мг в сутки	В	II	[16, 90, 97–100]
		Амфотерицин В дезоксихолат 0,7–1,0 мг / кг в сутки	С	III	[10]
		Липосомальный амфотерицин В 3 мг / кг в сутки	В	IIa	[101]
		Каспофунгин 50–70 мг в сутки	С	IIa	[96, 102]

Примечание: ХЛА – хронический легочный аспергиллез.

тивогрибковую терапию, ХЛА [117]. Это наблюдение позволяет говорить о возможности заместительной терапии у больных ХЛА. У обоих больных дополнительное назначение IFN- γ (50–60 мг подкожно 3 раза в неделю) привело к клиническому улучшению [117]. В другом наблюдательном исследовании сообщается о больных ($n = 3$) со стабилизацией или улучшением течения заболевания после добавления IFN- γ к противогрибковой терапии [10]. В связи с небольшим числом описанных случаев и отсутствием контролируемых исследований разработка рекомендаций по этому вопросу невозможна.

Лечение ЛК при ХЛА

Течение ХКЛА и простой аспергиллемы может осложниться кровохарканьем, реже — умеренным или жизнеугрожающим ЛК [61]. Кровохарканье и умеренное ЛК обычно поддаются терапии транексамовой кислотой (обычно 500 мг 3 раза в день), хотя этот препарат не предназначен для такой ситуации (сила рекомендаций А, качество доказательств III) [118, 119]. Транексамовая кислота препятствует растворению тромбов, т. к. подавляет фибринолиз. На фоне лечения транексамовой кислотой повышается риск инфаркта и снижается частота мозговых инсультов. Явления непереносимости чаще всего проявляются желудочно-кишечными симптомами.

При умеренных и тяжелых ЛК может возникнуть необходимость в эмболизации — либо как временной мере перед хирургическим лечением, либо как самостоятельной лечебной процедуре. При ХЛА источником ЛК могут стать патологическая и вновь образованная сеть мелких сосудов, принадлежащих к большому кругу кровообращения, и непосредственно прилежащая к пораженной области. Как пра-

вило, эти сосуды относятся к бронхиальным артериям, но могут происходить из других артерий: межреберных, подключичных или внутренних грудных (маммарных). В такой ситуации нередко появляются многочисленные патологические сосудистые анастомозы. Успешная эмболизация приводит к закрытию этих сосудов.

У больных с анастомозами между межреберными артериями и передней спинальной артерией безопасная эмболизация возможна только при введении катетера кзади от передней спинальной артерии.

Эмболизация бронхиальных артерий — сложная процедура, требующая участия опытного интервенционного рентгенолога. Эмболизация эффективна в 50–90 % случаев в зависимости от опыта рентгенолога [120–123]. Рецидив ЛК в течение 3 лет возникает у 30–50 % больных [123], но, вероятно, частоту рецидивов можно уменьшить с помощью эффективной противогрибковой терапии. К осложнениям эмболизации относятся боли в грудной клетке, мозговой инсульт с корковым кровоизлиянием или снижением зрения, инфаркт спинного мозга, гематомы грудной стенки, почечная недостаточность и аллергические реакции на контрастное вещество. При терапии внутривенным амфотерицином В он должен быть отменен на 24–48 ч после эмболизации бронхиальных артерий во избежание аддитивной нефротоксичности.

Показания к хирургическому лечению ХЛА

Хирургическая резекция аспергиллемы — это самостоятельный вариант лечения у больных с сохранной легочной функцией (сила рекомендаций А, качество доказательств II) (табл. 11) [124, 125]. Успешность хирургического лечения зависит от возможности

Таблица 11
Виды хирургического лечения и показания к нему при хроническом легочном аспергиллезе
Table 11
Indications for and types of surgery for chronic pulmonary aspergillosis

Популяция больных	Цель	Метод лечения	Сила рекомендаций	Качество доказательств	Ссылка	Комментарии
Одиночная / простая аспергиллема	Излечение и предотвращение жизнеугрожающего ЛК	Лобэктомия или другая сегментарная резекция	A	II	[9, 21, 124–131]	Необходима оценка соотношения риска и пользы. Больные должны наблюдаться в центрах с опытом хирургического лечения аспергиллеза
		ВТС	B	II	[129, 132]	Может потребоваться торакотомия
ХКЛА, рефрактерный к противогрибковой терапии, включая резистентность к различным азолам, или с жизнеугрожающими ЛК	Улучшение контроля над заболеванием, по возможности — излечение	Тщательная оценка риска, связанного с лобэктомией или пульмонэктомией	A	II	[125, 127]	Предшествующая эмболизация как выжидательная мера
		Торакопластика с одновременной каверностомией и перемещением мышечного лоскута	C / D	III	[133, 134]	Необходима опытная хирургическая бригада

Примечание: ХЛА — хронический легочный аспергиллез; ЛК — легочное кровотечение; ВТС — видеоассистированная торакоскопия; ХКЛА — хронический кавитарный легочный аспергиллез.

полностью резецировать аспергиллему без риска заноса элементов грибка в плевральную полость. При простой аспергиллеме риск рецидива заболевания и ЛК невелик, тогда как при ХКЛА эффективность хирургического лечения ниже [124–126].

Возможность хирургического лечения должна обсуждаться у всех больных с тяжелыми ЛК. Важным фактором благоприятного исхода является наличие хирургов с опытом резекции аспергиллем. При тяжелом ЛК жизнеспасающей процедурой перед хирургическим лечением может стать катетерная эмболизация бронхиальных артерий (сила рекомендаций В, качество доказательств II) [135]. Поскольку хирургическое лечение при очень тяжелом ЛК нечасто дает полный эффект, целесообразно сначала провести elective хирургическое вмешательство, которое требует тщательного отбора больных [125], поскольку многие больные физически истощены, что повышает риск летального исхода, пери- и послеоперационных осложнений. В этой связи особый акцент следует сделать на состоянии сердечно-легочной системы. Больные с дефицитом массы тела должны получать дополнительное питание перед хирургическим вмешательством для улучшения нутритивного статуса, в т. ч. с использованием назогастрального зонда или чрескожной эндоскопической гастростомы, если пероральное питание недостаточно эффективно. Если хирургическое лечение невозможно вследствие высокого риска, можно обсуждать возможность бронхоскопического удаления аспергиллемы (сила рекомендаций В, качество доказательств III) [136, 137].

Возможными осложнениями резекции аспергиллемы являются пневмоторакс, эмпиема плевры, пневмония, раневая инфекция, бронхоплевральная фистула, дыхательная недостаточность, массивное ЛК и летальный исход [127, 138]. Риск пери- и послеоперационных осложнений и летального исхода значительно выше у больных с множественными полостями в легких (ХКЛА) по сравнению с простой аспергиллемой [9, 127, 128]. На отдаленный исход также влияет вариант течения заболевания. При простой аспергиллеме 10-летняя выживаемость составляет 69–90 %, тогда как при ХКЛА летальность выше и 10-летняя выживаемость — 63–80 % [125, 127, 129, 138].

В последние годы по мере улучшения хирургической техники исходы лечения улучшаются [130]. Сегодня возможны буллэктомия, сегментэктомия, сублобарная резекция, краевая резекция, лобэктомия, плеврэктомия, пульмонэктомия. При ВТС снижается число осложнений и продолжительность госпитализации, данный метод рассматривается как альтернатива открытой хирургической резекции простой аспергиллемы и множественных полостей без инфильтрации средостения (сила рекомендаций В, качество доказательств II) [129, 132]. В ходе операции могут возникнуть непредвиденные обстоятельства с необходимостью конверсии в торакотомию (кровотечения, плотные фиброзные сращения, сращения междолевой плевры, лимфаденопатия

средостения) [132]. У некоторых больных с распространенным поражением может потребоваться торакопластика с одновременной кавернотомией и перемещением мышечного лоскута (сила рекомендаций С, качество доказательств III) [133, 134].

Для предотвращения аспергиллезной эмпиемы или рецидива заболевания в случае, когда полная резекции аспергиллемы невозможна, назначается противогрибковая терапия [125], однако данные об эффективности триазолов после хирургического удаления простой аспергиллемы отсутствуют [139, 140], хотя по мнению экспертов, в этой ситуации требуется более дифференцированный подход [125]. Простая аспергиллема, которая может быть резецирована без риска распространения грибкового материала, вероятно, не требует адъювантной противогрибковой терапии (сила рекомендаций D, качество доказательств II) [139, 140]. Если нельзя исключить риск распространения грибковой инфекции вследствие сложности хирургического вмешательства, противогрибковая терапия может назначаться в течение нескольких недель до операции (сила рекомендаций А, качество доказательств III). Рекомендуется интраоперационный посев на грибы части аспергиллемы или полости, особенно у больных, ранее получавших противогрибковую терапию. В случае периоперационного распространения грибковой инфекции плевральная полость должна быть промыта либо амфотерицином В деоксихолатом, либо тауролидином (сила рекомендаций В, качество доказательств III) [125]. У таких больных желательно назначение противогрибковой терапии в послеоперационном периоде (сила рекомендаций А, качество доказательств III). Послеоперационная противогрибковая терапия рекомендуется в следующих случаях: если до и после операции получены положительные посевы либо обнаружены гифы гриба в резецированной легочной паренхиме (в отличие от полости); если в процессе удаления аспергиллемы присутствовал риск распространения инфекции на соседние легочные сегменты и / или плевру; при неполной резекции и сохранении части поражений в легком. В настоящее время отсутствуют рекомендации по длительности противогрибковой терапии при неполном удалении аспергиллемы; этот вопрос решается индивидуально.

Наблюдение после резекции аспергиллезных узлов

Диагноз аспергиллезных узлов обычно выставляется по результатам гистологического исследования эксцизионной биопсии, иногда чрескожной или других видов биопсии (табл. 12). Пациент с одиночным аспергиллезным узлом не нуждается в противогрибковой терапии (сила рекомендаций В, качество доказательств III), если он иммунонекомпрометирован (сила рекомендаций А, качество доказательств III), что нередко встречается у больных, например, ревматоидным артритом. Измерение антител IgG к *Aspergillus* — удобный метод мониторинга пациентов с аспергиллезными узлами, но в настоящее время отсутствуют данные об его эффективности.

Если одиночный узел не резецирован (например, диагноз поставлен по чрескожной биопсии), требуется тщательное наблюдение больного с количественным определением антител IgG к *Aspergillus*, воспалительных маркеров и рентгенологическим наблюдением каждые 3 мес. для своевременного назначения противогрибковой терапии (сила рекомендаций В, качество доказательств III). При множественных аспергиллезных узлах, среди которых 1 был удален, а остальные оставлены, рекомендуется противогрибковая терапия (сила рекомендаций В, качество доказательств III), при которой, как ожидается, могут уменьшиться размеры большинства узлов; если же некоторые узлы, напротив, увеличиваются в размерах, следует заподозрить другую их природу, например, злокачественную опухоль. Необходимо тщательный РГ-контроль (каждые 3 мес.) для своевременного выявления прогрессирования. Во всех случаях следует минимизировать лечение ГКС.

Обсуждение

Установлено, что у больных ХЛА при длительной противогрибковой терапии может быть получен положительный результат и повыситься 5-летняя выживаемость без других терапевтических вмешательств (75–80 %). Это диктует необходимость ранней и возможно более точной диагностики. Выбор между хирургической резекцией либо лекарственной терапией (в реальности — отсутствием лечения), который существовал в 1970–1990-х гг., после 2010 г. заменен на более широкий выбор вариантов ведения больных ХЛА. Для больных, не желающих подвергаться хирургическому вмешательству или имеющих противопоказания, лечение точно не определено, и даже после хирургического лечения возможны рецидивы заболевания. Таким образом, большинство больных ХЛА нуждаются в хроническом лечении. Во многих случаях основной целью лечения является уменьшение симптомов и предотвращение прогрессирования. Иногда больные не имеют ни клинических проявлений, ни прогрессирования даже при отсутствии лечения. Противоположная ситуация

складывается у лиц с выраженными клиническими симптомами, у которых болезнь прогрессирует, несмотря на интенсивную противогрибковую терапию, иногда в комбинации с иммунотерапией. Остановка прогрессирования, в частности минимизация снижения легочной функции, является важной целью лечения, которая не всегда достижима. При противогрибковой терапии нормализуется масса тела, уменьшаются утомляемость, кашель, продукция мокроты, кровохарканье и одышка; однако достичь этого также удастся не всегда.

Данные клинические рекомендации прежде всего обрисовывают диагностические, хирургические и лекарственные аспекты ведения больных ХЛА и мониторингирования их состояния. Разработка этих рекомендаций стала возможной благодаря многочисленным публикациям по разным аспектам ХЛА. В некоторых случаях сила рекомендаций установлена авторами с большим клиническим опытом ведения больных ХЛА. Без сомнения, дальнейшие исследования и высококачественные публикации, а также новые диагностические и терапевтические методы сделают данные рекомендации более конкретными, а сегодняшние подходы покажутся архаичными. Однако очевидно, что сегодня клиницисты сталкиваются с множеством проблем при постановке диагноза ХЛА и подборе эффективного терапевтического режима.

ХЛА является легочным заболеванием, следовательно, основная роль врачей-пульмонологов и рентгенологов заключается в настороженности относительно ХЛА и раннем начале обследования для подтверждения или исключения этого диагноза. Немалую роль при этом играют микологические и / или иммунологические методы диагностики. Если выбран хирургический метод лечения, необходимо оценить риски для предотвращения распространения инфекции на плевру и рецидивов заболевания. Если хирургическое лечение невозможно или нежелательно, может быть начата долговременная противогрибковая терапия и длительное наблюдение такого больного должно осуществляться врачом, имеющим опыт лечения противогрибковыми препаратами,

Таблица 12
Наблюдение больных с аспергиллезными узлами после хирургического лечения
Table 12
Follow up of *Aspergillus* nodules after resection surgery

Популяция больных	Цель	Лечение	Сила рекомендаций	Качество доказательств	Ссылка	Комментарии
Больные с аспергиллезными узлами, не получающие противогрибковую терапию	Раннее выявление прогрессирования и / или рака легкого при множественном поражении	Клиническое наблюдение в течение 3–6 мес. с использованием низкодозовых методов лучевой диагностики, воспалительных маркеров и IgG-антител / преципитинов к <i>Aspergillus</i>	A	III	[125, 141]	Не требуется, если одиночный узел был удален полностью
Пациенты, перенесшие лобэктомию / пульмонэктомию	Раннее выявление рецидива	Наблюдение в течение 3–6 мес., затем каждые 6 мес. в течение 3 лет, исследование воспалительных маркеров и IgG-антител / преципитинов к <i>Aspergillus</i>	A	III	[125]	В настоящее время отсутствуют факторы прогноза рецидива. При стойком повышении титра IgG-антител к <i>Aspergillus</i> требуется полное обследование

либо командой врачей с опытом как противогрибковой терапии, так и ведения респираторных осложнений фонового легочного заболевания. При таких характеристиках ХЛА, как длительная противогрибковая терапия с необходимостью мониторинга терапевтических концентраций препаратов и резистентности к ним и выявления неэффективности противогрибковой терапии, данное заболевание следует отнести к инфекционным, требующим соответствующего клинического опыта, но при этом врачи, как правило, не имеют достаточного опыта ведения фоновых легочных заболеваний — ХОБЛ, саркоидоза, тяжелой БА и т. д. Нередкой проблемой больных ХЛА являются коинфекции, особенно НТМ. В любом случае при ведении таких пациентов требуется высококачественная микологическая диагностика. Рекомендации по решению этих проблем можно вы-

работать не всегда. Как во многих других сложных клинических ситуациях, дальнейшее накопление опыта и наблюдения больных позволит улучшить исходы этого заболевания.

Значительная доля больных ХЛА живут в странах с низким или средним уровнем дохода, ХЛА у них развивается на фоне легочного туберкулеза. Не все изложенные рекомендации могут применяться в странах с низким социальным уровнем. Однако эксперты специально не «занижали» рекомендации, а, напротив, призывают коллег, работающих в таких странах, адаптировать данные рекомендации и развивать необходимые медицинские службы. Например, иногда хирургическое лечение может быть более предпочтительным, чем длительная противогрибковая терапия, даже если имеется определенный риск.

Список сокращений

ECMM (*European Confederation of Medical Mycology*) — Европейская конфедерация медицинской микологии
 EFISG (*European Fungal Infection Study Group*) — Исследовательская группа по грибковым инфекциям ESCMID
 ERS (*European Respiratory Society*) — Европейское респираторное общество
 ESCMID (*European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*) — Европейское общество клинической микробиологии и инфекционных заболеваний
 IFN- γ — интерферон- γ
 Ig — иммуноглобулин
 SGRQ (*The Saint George Respiratory Questionnaire*) — Респираторный вопросник Клиники Святого Георга для больных ХОБЛ
 АБЛА — аллергический бронхолегочный аспергиллез
 БА — бронхиальная астма
 БАЛ — бронхоальвеолярный лаваж

БАС — бронхоальвеолярный смыв
 ВИЧ — вирус иммунодефицита человека
 ВТС — видеоассистированная торакоскопия
 ГКС — глюкокортикостероид
 ГМ — галактоманнан
 КТ — компьютерная томография
 ЛК — легочное кровотечение
 НТМ — нетуберкулезный микобактериоз
 ПИА — подострый инвазивный аспергиллез
 ПЦР — полимеразная цепная реакция
 ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография
 РГ — рентгенография
 РКИ — рандомизированное контролируемое исследование
 ХКЛА — хронический кавитарный легочный аспергиллез
 ХЛА — хронический легочный аспергиллез
 ХНЛА — хронический некротизирующий легочный аспергиллез
 ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких
 ХФЛА — хронический фиброзирующий легочный аспергиллез

Литература / References

- Bennett J. On the parasitic vegetable structures found growing in living animals. *Trans Royal Soc. Edinburgh*. 1842; 15: 277–279.
- Kelmenson V.A. Treatment of pulmonary aspergillosis. *Dis. Chest*. 1959; 36: 442–443.
- Deve F. Une nouvelle forme anatomo-radiologique mycose pulmonaire primitive. Le mega-mycetome intra-bronchiectasique [A new anatomical shape radiological primary pulmonary fungal infection. The megamycetoma intra-bronchiectasique]. *Arch. Med. Chir. Appar. Respir.* 1938; 13: 337.
- Finegold S.M., Will D., Murray J.F. Aspergillosis: a review and report of 12 cases. *J. Med.* 1959; 27: 463–482.
- Longbottom J.L., Pepys J., Clive F.T. Diagnostic precipitin test in Aspergillus pulmonary mycetoma. *Lancet*. 1964; 1: 588–589.
- Gefer W.B., Weingrad T.R., Epstein D.M. et al. «Semi-invasive» pulmonary aspergillosis: a new look at the spectrum of aspergillus infections of the lung. *Radiology*. 1981; 140: 313–321.
- Binder R.E., Faling L.J., Pugatch R.D. et al. Chronic necrotizing pulmonary aspergillosis: a discrete clinical entity. *Medicine*. 1982; 61: 109–124.
- Battaglini J.W., Murray G.F., Keagy B.A. et al. Surgical management of symptomatic pulmonary aspergilloma. *Ann. Thorac. Surg.* 1985; 39: 512–516.
- Daly R.C., Pairolero P.C., Piehler J.M. et al. Pulmonary aspergilloma. Results of surgical treatment. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1986; 92: 981–988.
- Denning D.W., Riniotis K., Dobrashian R. et al. Chronic cavitary and fibrosing pulmonary and pleural aspergillosis: case series, proposed nomenclature change, and review. *Clin. Infect. Dis.* 2003; 37 (Suppl. 3): S265–S280.
- Godet C., Philippe B., Laurent F. et al. Chronic pulmonary aspergillosis: an update on diagnosis and treatment. *Respiration*. 2014; 88: 162–174.
- Hope W.W., Walsh T.J., Denning D.W. The invasive and saprophytic syndromes due to Aspergillus spp. *Med. Mycol.* 2005; 43 (Suppl. 1): S207–S238.

13. Izumikawa K., Tashiro T., Tashiro M. et al. Pathogenesis and clinical features of chronic pulmonary aspergillosis – is it possible to distinguish CNPA and CCPA clinically? *J. Infect. Chemother.* 2014; 20: 208–212.
14. Kohno S., Izumikawa K., Ogawa K. et al. Intravenous micafungin versus voriconazole for chronic pulmonary aspergillosis: a multicenter trial in Japan. *J. Infect.* 2010; 61: 410–418.
15. Cadranell J., Philippe B., Hennequin C. et al. Voriconazole for chronic pulmonary aspergillosis: a prospective multicenter trial. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2012; 31: 3231–3239.
16. Kohno S., Masaoka T., Yamaguchi H. et al. A multicenter, open-label clinical study of micafungin (FK463) in the treatment of deep-seated mycosis in Japan. *Scand. J. Infect. Dis.* 2004; 36: 372–379.
17. Denning D.W., Perlin D.S. Azole resistance in *Aspergillus*: a growing public health menace. *Future Microbiol.* 2011; 6: 1229–1232.
18. Denning D.W., Pleuvry A., Cole D.C. Global burden of allergic bronchopulmonary aspergillosis with asthma and its complication chronic pulmonary aspergillosis in adults. *Med. Mycol.* 2013; 51: 361–370.
19. Denning D.W., Pleuvry A., Cole D.C. Global burden of chronic pulmonary aspergillosis complicating sarcoidosis. *Eur. Respir. J.* 2013; 41: 621–626.
20. Stevens D.A., Kan V.L., Judson M.A. et al. Practice guidelines for diseases caused by *Aspergillus*. *Clin. Infect. Dis.* 2000; 30: 696–709.
21. Walsh T.J., Anaissie E.J., Denning D.W. et al. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin. Infect. Dis.* 2008; 46: 327–360.
22. Ullmann A.J., Cornely O.A., Donnelly J.P. et al. ESCMID guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: developing European guidelines in clinical microbiology and infectious diseases. *Clin. Microbiol. Infect.* 2012; 18: Suppl. 7, 1–8.
23. Dai Z., Zhao H., Cai S. et al. Invasive pulmonary aspergillosis in non-neutropenic patients with and without underlying disease: a single-centre retrospective analysis of 52 subjects. *Respirology*. 2013; 18: 323–331.
24. Kim S.Y., Lee K.S., Han J. et al. Semiinvasive pulmonary aspergillosis: CT and pathologic findings in six patients. *Am. J. Roentgenol.* 2000; 174: 795–798.
25. Kobashi Y., Fukuda M., Yoshida K. et al. Chronic necrotizing pulmonary aspergillosis as a complication of pulmonary *Mycobacterium avium* complex disease. *Respirology*. 2006; 11: 809–813.
26. Kosmidis C., Denning D.W. The clinical spectrum of pulmonary aspergillosis. *Thorax*. 2015; 70: 270–277.
27. Denning D.W., Follansbee S., Scolaro M. et al. Pulmonary aspergillosis in the acquired immunodeficiency syndrome. *N. Engl. J. Med.* 1991; 324: 654–662.
28. Kono Y., Tsushima K., Yamaguchi K. et al. The utility of galactomannan antigen in the bronchial washing and serum for diagnosing pulmonary aspergillosis. *Respir. Med.* 2013; 107: 1094–1100.
29. Uffredi M.L., Mangiapan G., Cadranell J. et al. Significance of *Aspergillus fumigatus* isolation from respiratory specimens of nongranulocytopenic patients. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2003; 22: 457–462.
30. Camuset J., Nunes H., Dombret M.-C. et al. Treatment of chronic pulmonary aspergillosis by voriconazole in nonimmunocompromised patients. *Chest*. 2007; 131: 1435–1441.
31. Nam H.-S., Jeon K., Um S.-W. et al. Clinical characteristics and treatment outcomes of chronic necrotizing pulmonary aspergillosis: a review of 43 cases. *Int. J. Infect. Dis.* 2010; 14: e479–e482.
32. Horvath J.A., Dummer S. The use of respiratory-tract cultures in the diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis. *Am. J. Med.* 1996; 100: 171–178.
33. McCarthy D.S., Pepys J. Allergic broncho-pulmonary aspergillosis. Clinical immunology. 2. Skin, nasal and bronchial tests. *Clin. Allergy*. 1971; 1: 415–432.
34. Chakrabarti A., Sethi S., Raman D.S.V. et al. Eight-year study of allergic bronchopulmonary aspergillosis in an Indian teaching hospital. *Mycoses*. 2002; 45: 295–299.
35. Pashley C.H., Fairs A., Morley J.P. et al. Routine processing procedures for isolating filamentous fungi from respiratory sputum samples may underestimate fungal prevalence. *Med. Mycol.* 2012; 50: 433–438.
36. Fraczek M.G., Kirwan M.B., Moore C.B. et al. Volume dependency for culture of fungi from respiratory secretions and increased sensitivity of *Aspergillus* quantitative PCR. *Mycoses*. 2014; 57: 69–78.
37. Howard S.J., Cerar D., Anderson M.J. et al. Frequency and evolution of azole resistance in *Aspergillus fumigatus* associated with treatment failure. *Emerg. Infect. Dis.* 2009; 15: 1068–1076.
38. Izumikawa K., Yamamoto Y., Mihara T. et al. Broncho-alveolar lavage galactomannan for the diagnosis of chronic pulmonary aspergillosis. *Med. Mycol.* 2012; 50: 811–817.
39. Shin B., Koh W.-J., Jeong B.-H. et al. Serum galactomannan antigen test for the diagnosis of chronic pulmonary aspergillosis. *J. Infect.* 2014; 68: 494–499.
40. Franquet T., Mäller N.L., Giménez A. et al. Spectrum of pulmonary aspergillosis: histologic, clinical, and radiologic findings. *Radiographics*. 2001; 21: 825–837.
41. Tashiro T., Izumikawa K., Tashiro M. et al. A case series of chronic necrotizing pulmonary aspergillosis and a new proposal. *Jpn. J. Infect. Dis.* 2013; 66: 312–316.
42. van Toorenbergen A.W. Between-laboratory quality control of automated analysis of IgG antibodies against *Aspergillus fumigatus*. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 2012; 74: 278–281.
43. Baxter C.G., Denning D.W., Jones A.M. et al. Performance of two *Aspergillus* IgG EIA assays compared with the precipitin test in chronic and allergic aspergillosis. *Clin. Microbiol. Infect.* 2013; 19: E197–E204.
44. Guitard J., Sendid B., Thorez S. et al. Evaluation of a recombinant antigen-based enzyme immunoassay for the diagnosis of noninvasive aspergillosis. *J. Clin. Microbiol.* 2012; 50: 762–765.
45. Aspergilloma and residual tuberculous cavities – the results of a resurvey. *Tubercle*. 1970; 51: 227–245.
46. Kitasato Y., Tao Y., Hoshino T. et al. Comparison of *Aspergillus* galactomannan antigen testing with a new cut-off index and *Aspergillus* precipitating antibody testing for the diagnosis of chronic pulmonary aspergillosis. *Respirology*. 2009; 14: 701–708.
47. Ohba H., Miwa S., Shirai M. et al. Clinical characteristics and prognosis of chronic pulmonary aspergillosis. *Respir. Med.* 2012; 106: 724–729.
48. Brouwer J. Detection of antibodies against *Aspergillus fumigatus*: comparison between double immunodiffusion, ELISA and immunoblot analysis. *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.* 1988; 85: 244–249.
49. Schønheyder H. Pathogenetic and serological aspects of pulmonary aspergillosis. *Scand. J. Infect. Dis.* 1987; 51 (Suppl.): 1–62.

50. Ninomiya H., Harada S., Harada Y. et al. [Serological diagnosis of pulmonary aspergillosis-measurement of IgG-, IgM- and IgA-antibodies against *Aspergillus fumigatus* by means of ELISA]. *Kekkaku*. 1990; 65: 263–272.
51. Agarwal R., Garg M., Aggarwal A.N. et al. Serologic allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA-S): long-term outcomes. *Respir. Med.* 2012; 106: 942–947.
52. McCarthy D.S., Pepys J. Pulmonary aspergilloma-clinical immunology. *Clin. Allergy*. 1973; 3: 57–70.
53. Brummund W., Resnick A., Fink J.N. et al. *Aspergillus fumigatus*-specific antibodies in allergic bronchopulmonary aspergillosis and aspergilloma: evidence for a polyclonal antibody response. *J. Clin. Microbiol.* 1987; 25: 5–9.
54. Page I.D., Richardson M., Denning D.W. Antibody testing in aspergillosis-quo vadis? *Med. Mycol.* 2015; 52: 417–439.
55. Greene R. The radiological spectrum of pulmonary aspergillosis. *Med. Mycol.* 2005; 43 (Suppl. 1): S147–S154.
56. Roberts C.M., Citron K.M., Strickland B. Intrathoracic aspergilloma: role of CT in diagnosis and treatment. *Radiology*. 1987; 165: 123–128.
57. Baxter C.G., Bishop P., Low S.E. et al. Pulmonary aspergillosis: an alternative diagnosis to lung cancer after positive [18F]FDG positron emission tomography. *Thorax*. 2011; 66: 638–640.
58. Kim J.Y., Yoo J.-W., Oh M. et al. (18)F-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography/computed tomography findings are different between invasive and noninvasive pulmonary aspergillosis. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 2013; 37: 596–601.
59. Felton T.W., Baxter C., Moore C.B. et al. Efficacy and safety of posaconazole for chronic pulmonary aspergillosis. *Clin. Infect. Dis.* 2010; 51: 1383–1391.
60. Baliko Z., Sarosi V., Illes M.B. et al. PET-CT imaging and reality. *Pathol. Oncol. Res.* 2011; 17: 393–395.
61. Patterson K.C., Streck M.E. Diagnosis and treatment of pulmonary aspergillosis syndromes. *Chest*. 2014; 146: 1358–1368.
62. Smith N.L., Denning D.W. Underlying conditions in chronic pulmonary aspergillosis including simple aspergilloma. *Eur. Respir. J.* 2011; 37: 865–872.
63. Kato T., Usami I., Morita H. et al. Chronic necrotizing pulmonary aspergillosis in pneumoconiosis: clinical and radiologic findings in 10 patients. *Chest*. 2002; 121: 118–127.
64. Parakh U.K., Sinha R., Bhatnagar A.K. et al. Chronic necrotizing pulmonary aspergillosis: a rare complication in a case of silicosis. *Indian. J. Chest Dis. Allied. Sci.* 2005; 47: 199–203.
65. Blanco J.J., Barcala F.J.G., Moure M.A.A. et al. Aspergilosis pulmonar necrotizante crónica como complicación de silicosis [Chronic necrotizing pulmonary aspergillosis as a complication of silicosis]. *An. Sist. Sanit. Navar.* 2011; 34: 109–114.
66. Lachkar S., Dominique S., Thiberville L. et al. Aspergillose et sarcoïdose [Aspergillosis and sarcoidosis]. *Rev. Mal. Respir.* 2007; 24: 943–953.
67. Soubani A.O., Chandrasekar P.H. The clinical spectrum of pulmonary aspergillosis. *Chest*. 2002; 121: 1988–1999.
68. Huang C.-W., Lee M.-A., Lu R.-H. et al. A case of pulmonary aspergilloma and actinomycosis. *J. Med. Microbiol.* 2011; 60: 543–546.
69. Bal A., Bagai M., Mohan H. et al. Aspergilloma in a pulmonary hydatid cyst: a case report. *Mycoses*. 2008; 51: 357–359.
70. Pimentel J.C. Pulmonary calcification in the tumor-like form of pulmonary aspergillosis: pulmonary aspergilloma. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1966; 94: 208–216.
71. Park Y., Kim T.S., Yi C.A. et al. Pulmonary cavitory mass containing a mural nodule: differential diagnosis between intracavitary aspergilloma and cavitating lung cancer on contrast-enhanced computed tomography. *Clin. Radiol.* 2007; 62: 227–232.
72. Gazzoni F.F., Severo L.C., Marchiori E. et al. Fungal diseases mimicking primary lung cancer: radiologic-pathologic correlation. *Mycoses*. 2014; 57: 197–208.
73. Adeyemo A.O., Odelowo E.O., Makanjuola D.I. Management of pulmonary aspergilloma in the presence of active tuberculosis. *Thorax*. 1984; 39: 862–867.
74. Hafeez I., Muers M.F., Murphy S.A. et al. Non-tuberculous mycobacterial lung infection complicated by chronic necrotising pulmonary aspergillosis. *Thorax*. 2000; 55: 717–719.
75. Yoon S.H., Park C.M., Goo J.M. et al. Pulmonary aspergillosis in immunocompetent patients without air-meniscus sign and underlying lung disease: CT findings and histopathologic features. *Acta. Radiol.* 2011; 52: 756–761.
76. Lim J., Lyu J., Choi C.-M. et al. Non-tuberculous mycobacterial diseases presenting as solitary pulmonary nodules. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2010; 14: 1635–1640.
77. Baik J.J., Lee G.L., Yoo C.G. et al. Pulmonary actinomycosis in Korea. *Respirology*. 1999; 4: 31–35.
78. McConnochie K., O'Sullivan M., Khalil J.F. et al. *Aspergillus* colonization of pulmonary rheumatoid nodule. *Respir. Med.* 1989; 83: 157–160.
79. Cavazza A., Paci M., Turrini E. et al. Fungus colonisation of pulmonary rheumatoid nodule. *J. Clin. Pathol.* 2003; 56: 636–637.
80. Denning D.W., Follansbee S.E., Sclaro M. et al. Pulmonary aspergillosis in the acquired immunodeficiency syndrome. *N. Engl. J. Med.* 1991; 324: 654–662.
81. Rajalingham S., Anshar F.M. Chronic necrotizing pulmonary aspergillosis presenting as bilateral pleural effusion: a case report. *J. Med. Case Rep.* 2012; 6: 62.
82. Schweer K.E., Wittersheim M., Bangard C. et al. Chronische pulmonale aspergilloses: vier klinische fallbeispiele und überblick über die aktuelle literatur [Chronic pulmonary aspergillosis: four exemplary clinical cases and literature overview]. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 2014; 139: 2242–2247.
83. Agarwal R., Vishwanath G., Aggarwal A.N. et al. Itraconazole in chronic cavitory pulmonary aspergillosis: a randomised controlled trial and systematic review of literature. *Mycoses*. 2013; 56: 559–570.
84. Jones P.W., Quirk F.H., Baveystock C.M. et al. A self-complete measure of health status for chronic airflow limitation: the St. George's Respiratory Questionnaire. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992; 145: 1321–1327.
85. Al-shair K., Atherton G.T.W., Kennedy D. et al. Validity and reliability of the St. George's Respiratory Questionnaire in assessing health status in patients with chronic pulmonary aspergillosis. *Chest*. 2013; 144: 623–631.
86. Dupont B. Itraconazole therapy in aspergillosis: study in 49 patients. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1990; 23: 607–614.
87. De Beule K., De Doncker P., Cauwenbergh G. et al. The treatment of aspergillosis and aspergilloma with itraconazole, clinical results of an open international study (1982–1987). *Mycoses*. 1988; 31: 476–485.
88. Judson M.A., Stevens D.A. The treatment of pulmonary aspergilloma. *Curr. Opin. Invest. Drugs*. 2001; 2: 1375–1377.

89. Jain L.R., Denning D.W. The efficacy and tolerability of voriconazole in the treatment of chronic cavitary pulmonary aspergillosis. *J. Infect.* 2006; 52: e133–e137.
90. Sambatakou H., Dupont B., Lode H. et al. Voriconazole treatment for subacute invasive and chronic pulmonary aspergillosis. *Am. J. Med.* 2006; 119: 527.e17–e24.
91. Saito T., Fujiuchi S., Tao Y. et al. Efficacy and safety of voriconazole in the treatment of chronic pulmonary aspergillosis: experience in Japan. *Infection.* 2012; 40: 661–667.
92. Cucchetto G., Cazzadori A., Conti M. et al. Treatment of chronic pulmonary aspergillosis with voriconazole: review of a case series. *Infection.* 2015; 43: 277–286.
93. Caras W.E., Pluss J.L. Chronic necrotizing pulmonary aspergillosis: pathologic outcome after itraconazole therapy. *Mayo Clin. Proc.* 1996; 71: 25–30.
94. Saraceno J.L., Phelps D.T., Ferro T.J. et al. Chronic necrotizing pulmonary aspergillosis: approach to management. *Chest.* 1997; 112: 541–548.
95. Camuset J., Lavolé A., Wislez M. et al. [Infections aspergillaires broncho-pulmonaires du sujet nonimmunodéprimé [Bronchopulmonary aspergillosis infections in the non-immunocompromised patient]. *Rev. Pneumol. Clin.* 2007; 63: 155–166.
96. Yoshida K., Shoji H., Takuma T. et al. Iliopsoas abscess caused by *Aspergillus fumigatus* complicated by pulmonary aspergillosis. *J. Infect. Chemother.* 2012; 18: 569–575.
97. Kohno S., Izumikawa K., Yoshida M. et al. A double-blind comparative study of the safety and efficacy of caspofungin versus micafungin in the treatment of candidiasis and aspergillosis. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2013; 32: 387–397.
98. Yasuda S., Ohnishi R., Suzuki T. et al. [Short-term efficacy evaluation of chronic pulmonary aspergillosis treated with micafungin and maintenance therapy of itraconazole]. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi.* 2009; 47: 985–990.
99. Kohno S., Izumikawa K., Kakeya H. et al. Clinical efficacy and safety of micafungin in Japanese patients with chronic pulmonary aspergillosis: a prospective observational study. *Med. Mycol.* 2011; 49: 688–693.
100. Izumikawa K., Ohtsu Y., Kawabata M. et al. Clinical efficacy of micafungin for chronic pulmonary aspergillosis. *Med. Mycol.* 2007; 45: 273–278.
101. Newton P.J., Harris C., Denning D.W. The clinical response to a short-term course of intravenous liposomal amphotericin B therapy in patients with chronic pulmonary aspergillosis. Available from: <http://www.aspergillus.org.uk/content/clinical-response-short-term-course-intravenous-liposomal-amphotericin-b-therapy-patients>
102. Keir G.J., Garfield B., Hansell D.M. et al. Cyclical caspofungin for chronic pulmonary aspergillosis in sarcoidosis. *Thorax.* 2014; 69: 287–288.
103. Newton P.J., Harris C., Denning D.W. The clinical response to a short-term course of intravenous liposomal amphotericin B therapy in patients with chronic pulmonary aspergillosis. *Mycoses.* 2013; 56 (Suppl. 3): 164.
104. Rumbak M., Kohler G., Eastridge C. et al. Topical treatment of life threatening haemoptysis from aspergillomas. *Thorax.* 1996; 51: 253–255.
105. Kravitz J.N., Berry M.W., Schabel S.I. et al. A modern series of percutaneous intracavitary instillation of amphotericin B for the treatment of severe haemoptysis from pulmonary aspergilloma. *Chest.* 2013; 143: 1414–1421.
106. Giron J., Poey C., Fajadet P. et al. CT-guided percutaneous treatment of inoperable pulmonary aspergillomas: a study of 40 cases. *Eur. J. Radiol.* 1998; 28: 235–242.
107. Yamada H., Kohno S., Koga H. et al. Topical treatment of pulmonary aspergilloma by antifungals: relationship between duration of the disease and efficacy of therapy. *Chest.* 1993; 103: 1421–1425.
108. Hargis J.L., Bone R.C., Stewart J. et al. Intracavitary amphotericin B in the treatment of symptomatic pulmonary aspergillomas. *Am. J. Med.* 1980; 68: 389–394.
109. Lee K.S., Kim H.T., Kim Y.H. et al. Treatment of hemoptysis in patients with cavitary aspergilloma of the lung: value of percutaneous instillation of amphotericin B. *Am. J. Roentgenol.* 1993; 161: 727–731.
110. Shapiro M.J., Albelda S.M., Mayock R.L. et al. Severe hemoptysis associated with pulmonary aspergilloma: percutaneous intracavitary treatment. *Chest.* 1988; 94: 1225–1231.
111. Munk P.L., Vellet A.D., Rankin R.N. et al. Intracavitary aspergilloma: transthoracic percutaneous injection of amphotericin gelatin solution. *Radiology.* 1993; 188: 821–823.
112. Jackson M., Flower C.D., Shneerson J.M. Treatment of symptomatic pulmonary aspergillomas with intracavitary instillation of amphotericin B through an indwelling catheter. *Thorax.* 1993; 48: 928–930.
113. Krakowska M., Traczyk K., Walczak J. et al. Local treatment of aspergilloma of the lung with a paste containing nystatin of amphotericin B. *Tubercle.* 1970; 51: 184–191.
114. Hendee W.R., Edwards F.M. ALARA and an integrated approach to radiation protection. *Semin. Nucl. Med.* 1986; 16: 142–150.
115. Rafferty P., Biggs B.A., Crompton G.K. et al. What happens to patients with pulmonary aspergilloma? Analysis of 23 cases. *Thorax.* 1983; 38: 579–583.
116. Döffinger R., Harris C., Lear S. et al. Impaired Th1 and Th17 immunity in chronic pulmonary aspergillosis. In: NHS England National Commissioning Group Chronic Pulmonary Aspergillosis national service, The National Aspergillosis Centre Annual Report 2013–2014. NHS England, London; 2014. Available from: <http://www.uhsm.nhs.uk/nac/news/Documents/NAC%20annual%20report%202013-4%20web.pdf>
117. Kelleher P., Goodsall A., Mulgirigama A. et al. Interferon- γ therapy in two patients with progressive chronic pulmonary aspergillosis. *Eur. Respir. J.* 2006; 27: 1307–1310.
118. Prutsky G., Domecq J.P., Salazar C.A. et al. Anti-fibrinolytic therapy to reduce haemoptysis from any cause. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012; 4: CD008711.
119. Moen C.A., Burrell A., Dunning J. Does tranexamic acid stop haemoptysis? *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2013; 17: 991–994.
120. Jardin M., Remy J. Control of hemoptysis: systemic angiography and anastomoses of the internal mammary artery. *Radiology.* 1988; 168: 377–383.
121. Swanson K.L., Johnson C.M., Prakash U.B.S. et al. Bronchial artery embolization: experience with 54 patients. *Chest.* 2002; 121: 789–795.
122. Corr P. Management of severe hemoptysis from pulmonary aspergilloma using endovascular embolization. *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* 2006; 29: 807–810.
123. Serasli E., Kalpakidis V., Iatrou K. et al. Percutaneous bronchial artery embolization in the management of massive hemoptysis in chronic lung diseases. Immediate and long-term outcomes. *Int. Angiol.* 2008; 27: 319–328.
124. Brik A., Salem A.M., Kamal A.R. et al. Surgical outcome of pulmonary aspergilloma. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2008; 34: 882–885.

125. Farid S., Mohamed S., Devbhandari M. et al. Results of surgery for chronic pulmonary aspergillosis, optimal antifungal therapy and proposed high risk factors for recurrence — a National Centre's experience. *J. Cardiothorac. Surg.* 2013; 8: 180.
126. Regnard J.F., Icard P., Nicolosi M. et al. Aspergilloma: a series of 89 surgical cases. *Ann. Thorac. Surg.* 2000; 69: 898–903.
127. Kim Y.T., Kang M.C., Sung S.W. et al. Good long-term outcomes after surgical treatment of simple and complex pulmonary aspergilloma. *Ann. Thorac. Surg.* 2005; 79: 294–298.
128. Pratap H., Dewan R.K., Singh L. et al. Surgical treatment of pulmonary aspergilloma: a series of 72 cases. *Indian. J. Chest Dis. Allied. Sci.* 2007; 49: 23–27.
129. Muniappan A., Tapias L.F., Butala P. et al. Surgical therapy of pulmonary aspergillomas: a 30-year North American experience. *Ann. Thorac. Surg.* 2014; 97: 432–438.
130. Lejay A., Falcoz P.-E., Santelmo N. et al. Surgery for aspergilloma: time trend towards improved results? *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2011; 13: 392–395.
131. Chen Q.-K., Jiang G.-N., Ding J.-A. Surgical treatment for pulmonary aspergilloma: a 35-year experience in the Chinese population. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2012; 15: 77–80.
132. Chen Q.-K., Chen C., Chen X.-F. et al. Video-assisted thoracic surgery for pulmonary aspergilloma: a safe and effective procedure. *Ann. Thorac. Surg.* 2014; 97: 218–223.
133. Igai H., Kamiyoshihara M., Nagashima T. et al. Pulmonary aspergilloma treated by limited thoracoplasty with simultaneous cavernostomy and muscle transposition flap. *Ann. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2012; 18: 472–474.
134. Grima R., Krassas A., Bagan P. et al. Treatment of complicated pulmonary aspergillomas with cavernostomy and muscle flap: interest of concomitant limited thoracoplasty. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2009; 36: 910–913.
135. Srivastava D.N., Jana M., Bhalla A. et al. Bronchial artery embolization in pulmonary diseases: current scenario. *J. Int. Med. Sci. Acad.* 2013; 26: 69–71.
136. Stather D.R., Tremblay A., MacEachern P. et al. Bronchoscopic removal of a large intracavitary pulmonary aspergilloma. *Chest.* 2013; 143: 238–241.
137. Stather D., Tremblay A., MacEachern P. et al. Intracavitary pulmonary aspergilloma removal using combined virtual, ultrathin, and rigid bronchoscopy — a case series. *Chest.* 2013; 144: 817A.
138. Akbari J.G., Varma P.K., Neema P.K. et al. Clinical profile and surgical outcome for pulmonary aspergilloma: a single center experience. *Ann. Thorac. Surg.* 2005; 80: 1067–1072.
139. Sagan D., Goździuk K. Surgery for pulmonary aspergilloma in immunocompetent patients: no benefit from adjuvant antifungal pharmacotherapy. *Ann. Thorac. Surg.* 2010; 89: 1603–1610.
140. Benhamed L., Woelffle D. Adjuvant antifungal therapy after pulmonary surgery for aspergilloma: is it useful? *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2014; 18: 835–837.
141. Muldoon E.G., Page I., Bishop P. et al. Aspergillus pulmonary nodules; presentation, radiology, and histology features. In: NHS England National Commissioning Group Chronic Pulmonary Aspergillosis national service, The National Aspergillosis Centre Annual Report 2013–2014. NHS England, London; 2014. Available from: <http://www.uhsm.nhs.uk/nac/news/Documents/NAC%20annual%20report%202013-4%20web.pdf>

Поступила 25.12.16
Received December 25, 2016

ИЗМЕНИМ ТЕЧЕНИЕ ИДИОПАТИЧЕСКОГО ЛЕГОЧНОГО ФИБРОЗА

ВАРГАТЕФ® нинтеданиб замедляет прогрессирование у подавляющего большинства пациентов с различными фенотипами ИЛФ*¹⁻¹⁰

- ▶ Уменьшает скорость снижения функции легких на 50%²
- ▶ Снижает риск обострений ИЛФ на 47%¹⁰
- ▶ Снижает риск смерти от ИЛФ на 30%^{4,8}
- ▶ Контролируемый профиль безопасности^{1,2,4,10}
- ▶ Простота применения: 1 капсула 2 раза в день¹



*ИЛФ – идиопатический легочный фиброз.

Перед назначением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полным текстом инструкции по медицинскому применению препарата.

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ВАРГАТЕФ®

Рег. уд. № ЛП-002830. Торговое название: ВАРГАТЕФ®. МНН: нинтеданиб (nintedanib). **Лекарственная форма и описание:** мягкие капсулы 100 мг и 150 мг. **Активное вещество:** нинтеданиб этансульфат, капсулы препарата содержат в своем составе соевый лецитин. **Фармакотерапевтическая группа:** противоопухолевое средство – протеинотирозинкиназы ингибитор. **Код АТХ:** L01XE31. **Фармакологические свойства.** Нинтеданиб – тройной ингибитор ангиокиназы, блокирующий рецепторы фактора роста эндотелия сосудов 1-3 (VEGFR 1-3), рецепторы тромбоцитарного фактора роста α и β (PDGFR α и β) и рецепторы фактора роста фибробластов 1-3 (FGFR 1-3). Конкурентно взаимодействует с АТФ-связывающим участком этих рецепторов и блокирует внутриклеточную передачу сигналов, которая крайне важна для пролиферации, выживания эндотелиальных и периваскулярных клеток, а также для пролиферации, миграции и трансформации фибробластов, представляющих основные патологические механизмы идиопатического легочного фиброза (ИЛФ). **Показания к применению.** Идиопатический легочный фиброз (идиопатический фиброзирующий альвеолит); для лечения и замедления прогрессирования заболевания. **Противопоказания.** Гиперчувствительность к нинтеданибу, сое или арахису или любому вспомогательному компоненту препарата; беременность и период грудного вскармливания; нарушения функции печени средней и тяжелой степени тяжести и тяжелые нарушения функции почек (клиренс креатинина <30 мл/мин), т.к. отсутствует опыт применения; возраст младше 18 лет (опыт применения отсутствует). **С осторожностью.** Нарушения функции печени легкой степени тяжести; наследственная предрасположенность к кровотечениям (болезнь фон Виллебранда); стабильные метастазы в головной мозг; терапия антикоагулянтами; венозные тромбозы; перфорации ЖКТ в анамнезе; пациенты, которые ранее подвергались абдоминальному хирургическому вмешательству; артериальная тромбозия. **Применение при беременности и в период грудного вскармливания.** ВАРГАТЕФ® не должен применяться во время беременности и в период кормления грудью. **Способ применения и дозы.** Капсулы принимают внутрь во время еды. Капсулы следует проглатывать целиком, запивая водой, не разжевывая и не разламывая. Рекомендуемая доза препарата составляет 150 мг два раза в день, приблизительно через каждые 12 часов. Максимальная суточная доза составляет 300 мг. **Побочное действие.** Наиболее частыми нежелательными реакциями, связанными с применением нинтеданиба, были диарея, тошнота и рвота, боль в области живота, снижение аппетита, снижение массы тела и повышение уровня ферментов печени. ЖКТ: очень часто – диарея, тошнота, боль в области живота; часто – рвота. Гепатобилиарная система: очень часто – повышение уровня печеночных ферментов; часто – повышение активности АЛТ, АСТ, повышение активности гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ); нечасто – повышение активности щелочной фосфатазы, повышение концентрации билирубина и др. **Особые указания.** Диарея – адекватная гидратация и антидиарейные лекарственные средства, например лоперамид, следует начинать при появлении первых признаков. Тошнота и рвота. В случае сохранения симптомов тошноты и рвоты, несмотря на симптоматическое лечение (включая противорвотную терапию), может потребоваться снижение дозы, прерывание лечения или прекращение терапии. Нарушения функции печени. У пациентов с нарушениями функции печени средней (класс В по шкале Чайлд-Пью) или тяжелой (класс С по шкале Чайлд-Пью) степени тяжести применение препарата ВАРГАТЕФ® не рекомендуется. В связи с повышением концентрации препарата в крови риск развития нежелательных явлений может быть выше у пациентов с легкими нарушениями функции печени (класс А по шкале Чайлд-Пью). Пациенты с легкими нарушениями функции печени (класс А по шкале Чайлд-Пью) должны получать сниженную дозу препарата ВАРГАТЕФ®. Рекомендуется оценивать активность печеночных трансаминаз и концентрацию билирубина до начала терапии препаратом ВАРГАТЕФ®, а затем периодически или по клиническим показаниям. В случае повышения уровня трансаминаз более чем в 3 раза выше верхней границы нормы рекомендовано прервать терапию препаратом ВАРГАТЕФ® и проводить мониторинг состояния пациента. Если повышение каких-либо показателей функции печени связано с клиническими симптомами поражения печени, например желтухой, лечение препаратом ВАРГАТЕФ® следует окончательно прекратить. Как только показатели трансаминаз вернутся к исходному уровню, лечение препаратом ВАРГАТЕФ® можно возобновить в сниженной дозе (100 мг 2 раза в день), которая впоследствии может быть повышена до полной дозы (150 мг 2 раза в день). Артериальная тромбозия. Необходимо соблюдать осторожность при лечении пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском, включая известное заболевание коронарных артерий. Следует рассмотреть возможность прерыва в лечении пациентов, у которых развились симптомы острой ишемии миокарда. Перфорации ЖКТ. ВАРГАТЕФ® может применяться только как минимум через 4 недели после больших хирургических вмешательств. В случае возникновения гастроинтестинальной перфорации терапия препаратом ВАРГАТЕФ® должна прекращаться. **Влияние препарата на способность управления транспортными средствами, механизмами.** Во время применения препарата ВАРГАТЕФ® пациентам нужно рекомендовать соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами или механизмами. **Форма выпуска.** Капсулы 100 мг, 150 мг. По 10 капсул в AL/AL блистер, 6 блистеров в пачке картонной с инструкцией по медицинскому применению. **Условия хранения.** Хранить в оригинальной упаковке в сухом месте при температуре не выше 25 °C и в недоступном для детей месте. **Срок годности.** 3 года. **Условия отпуска.** Отпускается по рецепту.

1. OEFY summary of product characteristics. Boehringer Ingelheim International GmbH, January 2015. 2. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, et al. for the INPULSIS Trial Investigators. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. N Engl J Med. 2014;380(22):2071-2082. 3. Cottin V, Taniguchi H, Richeldi L, et al. Effect of baseline emphysema on reduction in FVC decline with nintedanib in the INPULSIS trials. Abstract presented at the 18th International Colloquium on Lung and Airway Fibrosis, Mont Tremblant, Canada, September 20-24, 2014. Available at: <http://iclf.com/conference/index.php/2014/ICLAF/paper/view/151>. Accessed June 11, 2015. 4. Cottin V. Nintedanib: a new treatment for idiopathic pulmonary fibrosis. Clin Invest (Lond). 2015;125(7):621-632. 5. Kato M, Richeldi L, Kimura T, Stowasser S, Hallmann C, du Bois RM. Effect of baseline FVC on decline in lung function with nintedanib in patients with IPF: results from the INPULSIS trials. Abstract presented at the 110th American Thoracic Society International Conference, Denver, Colorado, May 15-20, 2015. Available at: http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/atsjournals-2015.191.1_MeetingAbstracts.A1021. Accessed August 5, 2015. 6. Raghu G, Wible A, Nicholson AG, et al. Consistent effect of nintedanib on decline in FVC in patients across subgroups based on HRCT diagnosis: results from the INPULSIS trials in IPF. Abstract presented at the 110th American Thoracic Society Conference, Denver, Colorado, May 15-20, 2015. Available at: http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/atsjournals-2015.191.1_MeetingAbstracts.A1022. Accessed August 5, 2015. 7. Cottin V, Taniguchi H, Richeldi L, et al. Effect of baseline FVC on decline in lung function with nintedanib: results from the INPULSIS trials. Abstract presented at the European Respiratory Society International Congress, Munich, Germany, September 6-10, 2014. Available at: http://erj.ersjournals.com/content/44/Suppl_S87/1907.short. Accessed August 5, 2015. 8. Keating GM. Nintedanib: a review of its use in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Drugs. 2015;75(10):1131-1140. 9. Boorda F, Stowasser S, Willeit L. Idiopathic pulmonary fibrosis: current treatment options and critical appraisal of nintedanib. Drug Des Dev Ther. 2015;9:6407-6419. 10. Richeldi L, Cottin V, et al. Nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: combined evidence from the TOMORROW and INPULSIS trials. Res Med. 2016; doi: 10.1016/j.rmed.2016.02.001.

RU/VAR-161133

НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ

ООО "Берингер Ингельхайм"
125171, Москва, Ленинградское шоссе, 16А, стр. 3.
Тел. +7 (495) 544 50 44, факс +7 (495) 544 56 20
www.boehringer-ingelheim.ru

 **Boehringer
Ingelheim**

Дифференцированная терапия различных фенотипов хронической обструктивной болезни легких

Л.А.Шпагина, И.С.Шпагин, О.С.Котова, Т.И.Поспелова, О.Н.Герасименко

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 630091, Новосибирск, Красный проспект, 52

Резюме

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) — гетерогенное состояние, проявления и прогноз, а также ответ на терапию которого в значительной степени различаются. Известно, что экзогенный этиологический фактор при профессиональной ХОБЛ (ХОБЛ_{проф.}) и другой патологический процесс (при коморбидной ХОБЛ) влияют на клинко-патогенетические особенности болезни. Следовательно, существует вероятность иного, чем в общей популяции больных, ответа на лечение, что определяет необходимость исследования эффективности существующих схем базисной терапии ХОБЛ у этих групп больных и разработки дифференцированной терапевтической стратегии. **Цель.** Оптимизация лечения ХОБЛ_{проф.} и ХОБЛ в сочетании с артериальной гипертензией (АГ) на основе изучения фенотипических отличий. **Материалы и методы.** Проведено одноцентровое проспективное когортное наблюдательное исследование больных ХОБЛ_{проф.} ($n = 97$), экспонированных к химическому ($n = 42$), пылевому ($n = 55$) и промышленным аэрозолям (ПА), а также больных ХОБЛ в сочетании с АГ ($n = 103$). Группы сравнения — больные ХОБЛ от воздействия табакокурения (ХОБЛ_{тк}) ($n = 73$) и ХОБЛ без АГ ($n = 99$). ХОБЛ диагностировалась в соответствии с критериями *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* — Глобальной стратегии диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ (2011), АГ — Европейского общества гипертензии (*European Society of Hypertension*) / Европейского общества кардиологов (*European Society of Cardiology*) (2013). Определены фенотипические особенности не только ХОБЛ_{проф.} при воздействии различных ПА, но и ХОБЛ в сочетании с АГ. На основании полученных результатов разработаны дифференцированные схемы лечения и проведено одноцентровое открытое сравнительное исследование эффективности терапии с учетом фенотипа ХОБЛ. Исследуемая терапия ХОБЛ от воздействия химического фактора (ХОБЛ_{хф}) — комбинация ультрамелкодисперсного беклометазона / формотерола и тиотропия; ХОБЛ от воздействия пылевого фактора (ХОБЛ_{пф}) — комбинация индакатерола, гликопиррония и будесонида; ХОБЛ в сочетании с АГ — комбинация аclidиния и будесонида / формотерола. Первичные конечные точки — частота обострений и изменение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду. **Результаты.** В результате терапии с учетом фенотипа у больных ХОБЛ_{хф} и ХОБЛ_{пф} уменьшились частота обострений и симптомы болезни, улучшились функция легких, состояние гемодинамики малого круга. У больных ХОБЛ в сочетании с АГ при коррекции терапии улучшилась функция легких, значительно уменьшились легочная гипертензия и симптомы болезни. **Заключение.** Этиопатогенетический фактор ХОБЛ_{проф.} и коморбидность с АГ могут рассматриваться как маркеры ответа на терапию.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, фенотип, лечение.

Для цитирования: Шпагина Л.А., Шпагин И.С., Котова О.С., Поспелова Т.И., Герасименко О.Н. Дифференцированная терапия различных фенотипов хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*. 2016; 26 (6): 681–693. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-681-693

Treatment of different phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease

Lyubov' A. Shpagina, Il'ya S. Shpagin, Ol'ga S. Kotova, Tat'yana I. Pospelova, Oksana N. Gerasimenko

Novosibirsk State Medical University; Krasnyy prospect 52, Novosibirsk, 630091, Russia

Abstract

The aim of the study was to investigate COPD phenotypes in order to improve treatment efficacy of occupational COPD and comorbidity of COPD and hypertension. **Methods.** This single-center observational study involved 97 patients with occupational COPD (according to GOLD 2011 criteria) exposed to chemicals ($n = 42$) or dusts ($n = 55$) and 103 patients with of COPD and hypertension (according to ESH/ESC 2013 criteria). Comparison groups included patients with 73 smokers with COPD and 99 patients with COPD without hypertension. Phenotypic features of occupational COPD caused by different work-related factors and comorbidity of COPD and hypertension were described. The obtained results underlie the treatment programs for each group. A single-center open-label comparative study was conducted to evaluate the efficacy of this approach. **Results.** Beclomethasone/formoterol combination and tiotropium were used for therapy of COPD related to chemical exposure; indacaterol, glycopyrronium and budesonide were used for therapy of dust-related COPD. Patients with comorbidity of COPD and hypertension were treated with budesonide/formoterol combination and aclidinium. Co-primary endpoints were exacerbation rate and change of FEV_{1pred}. Treatment with beclomethasone/formoterol and tiotropium decreased the exacerbation rate, increased FEV₁, improved symptoms, and decreased pulmonary hypertension in patients with COPD related to chemical exposure. Treatment with indacaterol, glycopyrronium and budesonide decreased the exacerbation rate, increased FEV₁, improved symptoms, and decreased pulmonary hypertension in patients with dust-related COPD. Treatment with budesonide/formoterol and aclidinium improved lung function, decreased pulmonary hypertension and improved symptoms in patients with comorbidity of COPD and hypertension. **Conclusion.** Different risk factors of COPD could be considered as markers of therapeutic response.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, phenotype, treatment.

For citation: Shpagina L.A., Shpagin I.S., Kotova O.S., Pospelova T.I., Gerasimenko O.N. Treatment of different phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease. *Russian Pulmonology*. 2016; 26 (6): 681–693 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-681-693

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) — тяжелое прогрессирующее заболевание, для которого характерны специфическое ремоделирование

легочной паренхимы — бронхиолит, приводящий к развитию частично необратимой бронхообструкции, а также эмфизема и гиперинфляция легких [1, 2].

Лечение ХОБЛ остается сложной задачей. В настоящее время технологии, позволяющие остановить процесс ремоделирования легких, отсутствуют, а основными целями лечения ХОБЛ являются уменьшение симптомов и предотвращение обострений [2]. Современные возможности терапии ХОБЛ — прекращение действия экзогенного фактора, реабилитация, бронходилатация в режиме «по требованию» и постоянная (базисная) фармакотерапия пролонгированными бронхолитическими препаратами и противовоспалительными средствами [1, 2]. Применяются длительно действующие β_2 -агонисты (ДДБА) и антихолинергические (ДДАХП) препараты — М-холиноблокаторы, теofilлины, а также противовоспалительными препаратами — ингаляционные глюкокортикостероиды (иГКС) и рофлумиласт [1, 2]. В последнее время возможности фармакотерапии существенно расширились за счет появления лекарств ультрапролонгированного действия, эффект которых сохраняется > 24 ч [3, 4], и ультрамелкодисперсных (размеры частиц ≤ 2 мкм) форм ингаляционных препаратов, позволяющих доставить необходимую дозу лекарства в мелкие дыхательные пути даже при низкой скорости инспираторного потока, т. к. частицы мелких размеров дольше остаются во взвешенном состоянии [5].

ХОБЛ — заболевание гетерогенное, проявления и прогноз в значительной степени меняются. Следовательно, для выбора оптимальной терапевтической стратегии в конкретном случае только нозологической диагностики недостаточно. Одним из методов индивидуализации лечения и ведения больного ХОБЛ является фенотипирование — выделение

подгрупп со сходными клинико-инструментальными, лабораторными признаками и прогнозом. Основой для выделения фенотипа может быть любой признак, отличающий одну группу больных ХОБЛ от других, при этом наиболее важно найти маркеры, позволяющие прогнозировать ответ на лечение с тем, чтобы достичь максимального положительного эффекта от лечения для больного, у которого к этой терапии больше показаний (есть маркеры ответа на терапию) и избежать нежелательных лекарственных явлений для пациента, у которого к этому методу лечения меньше показаний (нет маркеров ответа на терапию), при той же нозологической форме [6]. Известны особенности ответа на терапию фенотипов ХОБЛ — эозинофильной / нейтрофильной [7], с частыми / редкими обострениями [8], бронхиальная астма (БА) + ХОБЛ [9]. В случае эозинофильного типа воспаления или фенотипа БА + ХОБЛ ожидается хороший ответ на иГКС [7], при нейтрофильной ХОБЛ иГКС малоэффективны и их применение ассоциировано с высоким риском пневмонии [9]. При фенотипе с частыми обострениями эффективна противовоспалительная терапия ингибитором фосфодиэстеразы-5 (рофлумиласт) [10].

По результатам ряда исследований показано, что при профессиональной ХОБЛ (ХОБЛ_{проф.}) состав промышленного аэрозоля (ПА) влияет на фенотипические характеристики болезни [11]. Например, экспозиция дыма и газа ассоциирована с бронхитом, а неорганической пыли — с большей тяжестью симптомов [12], биорезистентная пыль ассоциирована только с ХОБЛ, тогда как ХОБЛ, вызванная кварцевой или асбестовой пылью, сопровождается фиброз-



Рис. 1. Дизайн исследования. I этап — наблюдательное исследование

Примечание: ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких; ХОБЛ_{тк} — ХОБЛ табакокурения; ХОБЛ_{хф} — ХОБЛ от воздействия химического фактора; ХОБЛ_{пф} — ХОБЛ от воздействия пылевого фактора; АГ — артериальная гипертензия; n — число больных; ИК — индекс курения, пачко-лет; ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ФОЕ — функциональная остаточная емкость; ООЛ — остаточный объем легких; ОЕЛ — общая емкость легких; СДЛА — среднее давление в легочной артерии; ЛСС — легочное сосудистое сопротивление; TNF- α — фактор некроза опухоли- α ; IL — интерлейкин.

Figure 1. The study design. The 1st stage was designed as an observational study

ными изменениями легких [13], экспозиция пыли или газа ассоциирована с развитием атрофии слизистой бронхов и сухим кашлем [14], что дает основание для фенотипирования в зависимости от действующего этиопатогенетического фактора. Патогенетической основой фенотипических отличий ХОБЛ_{проф.}, вероятно, являются особенности воспалительного ответа на компоненты ПА, в частности преимущественная активация макрофагов при действии пылевого (ХОБЛ_{пф}) или химического (ХОБЛ_{хф}) факторов [14].

Коморбидность ХОБЛ и артериальной гипертензии (АГ) модифицирует течение обоих заболеваний, что позволяет говорить об этом состоянии как об отдельном фенотипе ХОБЛ. При исследовании больных ХОБЛ когорты ECLIPSE наличие АГ было ассоциировано с большей тяжестью одышки, меньшей тяжестью эмфиземы и худшими результатами 6-минутного шагового теста (6-МШТ) [15]. Основой фе-

нотипа ХОБЛ + АГ также являются особенности патогенеза, в частности в ремоделировании легких значительную роль играет ренин-ангиотензин-альдостероновая система [16].

Клинико-патогенетическими отличиями ХОБЛ_{проф.} и ХОБЛ + АГ определяется вероятность иной, чем в общей популяции, реакции на лечение и необходимость дополнительного исследования эффективности схем базисной терапии ХОБЛ у этих групп больных.

Целью исследования явилась оптимизация лечения больных ХОБЛ_{проф.} и ХОБЛ + АГ на основе изучения фенотипических отличий.

Материалы и методы

Дизайн исследования и план характеристики фенотипа представлены на рис. 1–3. На 1-м этапе проведено одноцентровое проспективное когортное наблю-

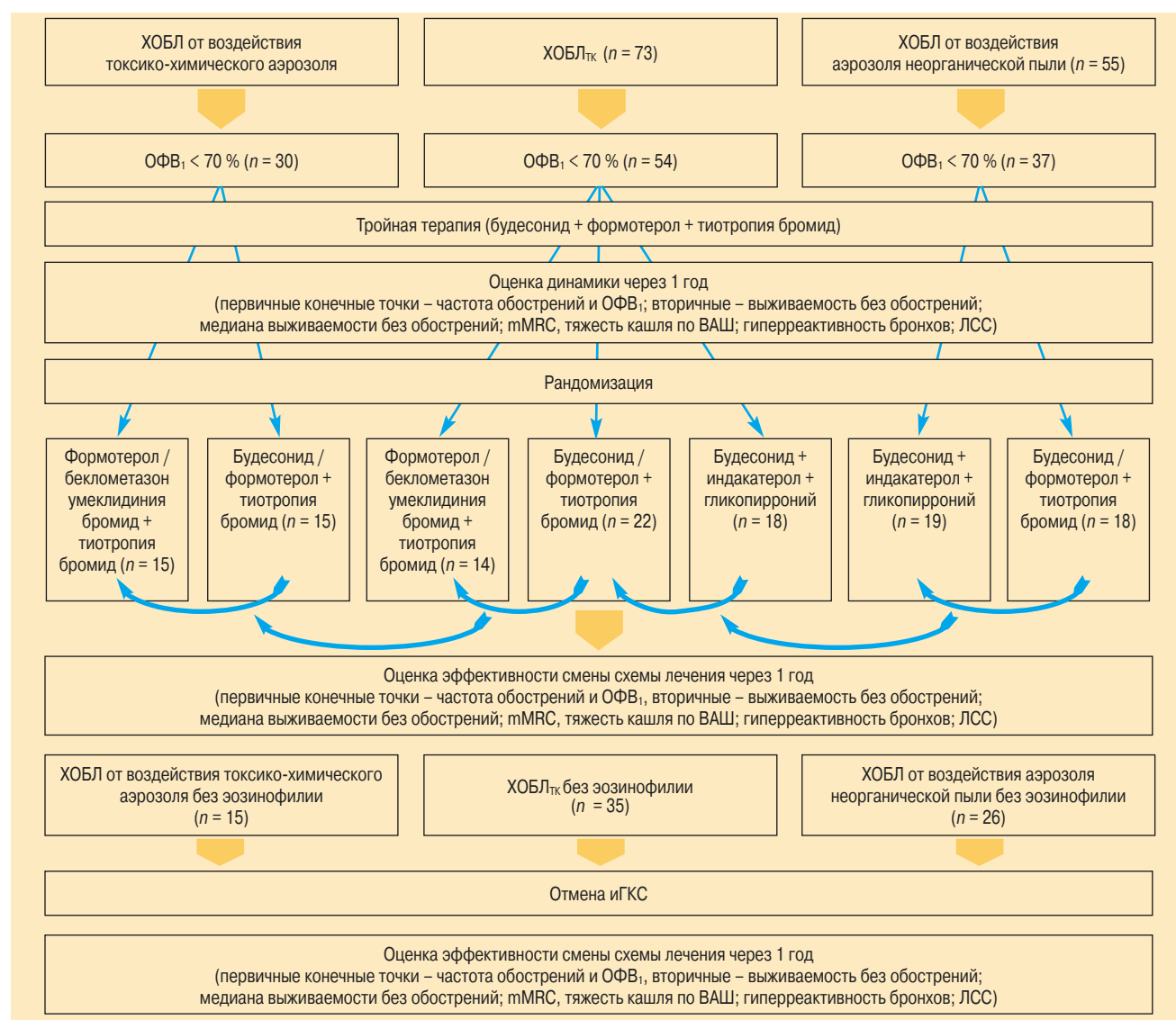


Рис. 2. Дизайн исследования. II этап – оценка эффективности терапии с учетом фенотипа профессиональной ХОБЛ
Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ХОБЛ_{проф.} – профессиональная ХОБЛ; ХОБЛ_{тк} – ХОБЛ табакокурения; ХОБЛ_{хф} – ХОБЛ от воздействия химического фактора; ХОБЛ_{пф} – ХОБЛ от воздействия пылевого фактора; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; n – число больных; mMRC (*Modified Medical Research Council*) – модифицированная шкала одышки; ЛСС – легочное сосудистое сопротивление; ВАС – визуальная аналоговая шкала; иГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды.

Figure 2. The study design. The 2nd stage was designed to evaluate treatment efficacy with consideration of COPD phenotype (occupational COPD)

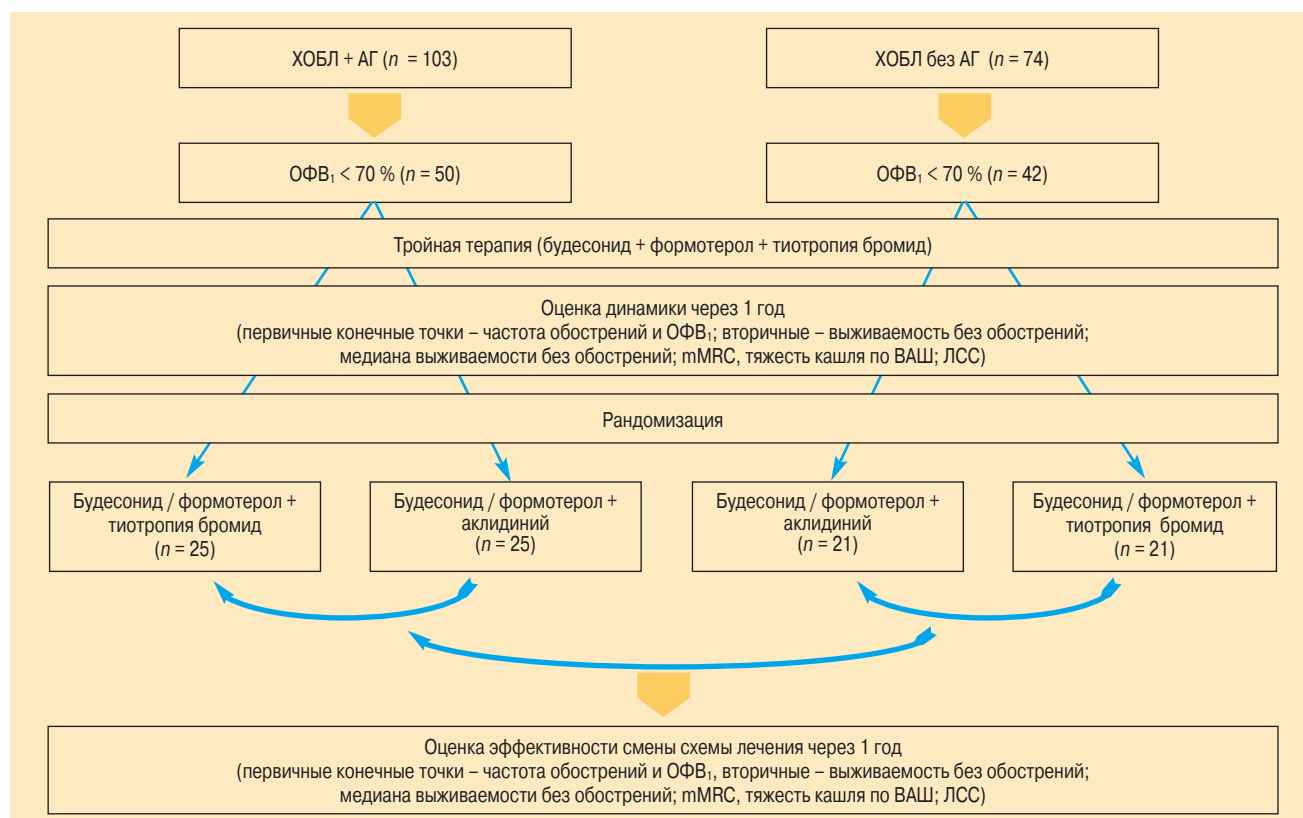


Рис. 3. Дизайн исследования. II этап – оценка эффективности терапии с учетом фенотипа ХОБЛ в сочетании с АГ

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; АГ – артериальная гипертензия; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; n – число больных; mMRC (*Modified Medical Research Council*) – модифицированная шкала одышки; ЛСС – легочное сосудистое сопротивление; ВАШ – визуальная аналоговая шкала;

Figure 3. The study design. The 3rd stage was designed to evaluate treatment efficacy with consideration of COPD phenotype (comorbidity of COPD and hypertension)

дательное исследование больных ХОБЛ_{проф.} (n = 97) и ХОБЛ + АГ (n = 103). Группа сравнения для ХОБЛ_{проф.} – больные ХОБЛ табакокурения (ХОБЛ_{ТК}) (n = 73). Группа сравнения для больных ХОБЛ, коморбидной с АГ, – больные ХОБЛ без АГ (n = 74).

В зависимости от эколого-производственного фактора или наличия АГ пациенты были включены параллельно в 5 страт: 1-я (n = 42) – ХОБЛ от действия токсико-химического аэрозоля; 2-я (n = 55) – ХОБЛ от действия аэрозоля неорганической пыли; 3-я (n = 73) – ХОБЛ_{ТК}; 4-я (n = 103) – ХОБЛ + АГ; 5-я (n = 74) – ХОБЛ без АГ. Диагноз ХОБЛ устанавливался на основании критериев *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* – Глобальной стратегии диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ (GOLD, 2011): соотношение показателей ОФВ₁ и форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) ≤ 0,7 [2]. Диагноз АГ устанавливался на основании критериев Европейского общества гипертензии (*European Society of Hypertension* – ESH) и Европейского общества кардиологов (*European Society of Cardiology* – ESC, 2013): по результатам суточного мониторинга среднесуточное АД составило ≥ 135 / 85 мм рт. ст. [17]. Критерии включения и исключения приведены в табл. 1. Группы ХОБЛ_{проф.}, ХОБЛ + АГ, ХОБЛ без АГ были сопоставимы по возрасту, полу, доле курильщиков, ИК, длительности ХОБЛ и действия экзогенного фактора (p < 0,05). Оценка фенотипических особенностей ХОБЛ проводилась вне обострения.

Экспертиза связи заболевания с профессией осуществлена на базе центра профессиональной патологии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Новосибирской области «Городская клиническая больница № 2» (Новосибирск). Длительность экспозиции, состав ПА устанавливались по данным санитарно-гигиенических характеристик условий труда. Для оценки статуса курения проводилось анкетирование больных. Профессия больных группы ХОБЛ от действия токсикохимического ПА – маляры (машиностроительная отрасль), основные компоненты ПА – ароматические углеводороды (бензол, толуол, ксилол, уайт-спирит), среднесменная и кумулятивная концентрация которых составила 2,5–6 ПДК. Профессии больных группы ХОБЛ_{пф} – машинист буровой установки, проходчик, слесарь по ремонту агрегатов, слесарь систем вентиляции (горнодобывающая, стекольная промышленность), среднесменная концентрация умеренно фиброгенной пыли в воздухе рабочей зоны составила 2,5–6 ПДК. Обследование, наблюдение и лечение больных осуществлялось в соответствии с действующими рекомендациями [1, 2, 17]. У всех больных оценивались жалобы, анамнез по данным, сообщенным самим больным, и по данным медицинской документации (паспорт здоровья, амбулаторная карта, выписка из карты стационарного больного); выполнялись физикальное исследование и спирография по стандарту Американского торакального и Европейского респираторного обществ

(American Thoracic Society / European Respiratory Society – ATS / ERS, 2005) [18] с определением постбронхолатационных ОФВ₁ / ФЖЕЛ и ОФВ₁ при помощи спирографа *MicroLab* (*Care Fusion*, США), проведением пробы с физической нагрузкой, бодиплетизмография с определением ФОЕ, ОЕЛ, ООЛ и отношения ООЛ / ОЕЛ при помощи бодиплетизмографа (*Q-box*, Германия), доплер-эхокардиография с расчетом СДЛА, ЛСС при помощи ультразвукового сканера *Mindray* (DC-7, Китай), оценка обострений, тяжести одышки (при помощи вопросника mMRC), 6-МШТ по стандарту ATS (2002), оценка тяжести кашля по ВАШ, цитологическое исследование индуцированной мокроты, эозинофилия крови, исследование фракции оксида азота в выдыхаемом воздухе с помощью прибора *NIOX MINO* (*Aerocrine AB*, Швеция), оценка соответствия фенотипу БА + ХОБЛ (анкета GOLD, 2016) [2]. Методом твердофазного иммуноферментного метода сэндвич-типа (ELISA) в сыворотке крови больных группы ХОБЛ + АГ и группы ХОБЛ без АГ определялись концентрация TNF- α , IL-1- β , ангиотензина II, эндотелина-1 (*RnD Systems*, США) на иммуноферментном 8-канальном планшетном фотометре *ExpertPlus* (*Asyshi-tech*, Австрия), стандартная длина волны измерения 450 нм; оксид азота исследован биохимическим методом (*RnD Systems*, США) в микропланшетном формате (детекция), длина волны измерения – 540 нм, результаты исследования сравнивались с таковыми у практически здоровых людей (контрольная группа 60 доноров).

На 2-м этапе исследования на основании выявленных фенотипических особенностей ХОБЛ_{проф.} и ХОБЛ + АГ разработаны схемы дифференцированной терапии (см. рис. 2, 3). Больные групп С и D по GOLD (2011) или до включения в исследование получавшие тройную терапию ДДБА, ДДАХП и иГКС, были включены в одноцентровое открытое сравнительное исследование эффективности терапии с учетом фенотипа ХОБЛ. В течение 1 года все пациенты получали комбинированную терапию будесонидом / формотеролом и тиротропиом [1, 2], затем лица каждой страты ХОБЛ_{проф.} были рандомизированы на 2 подгруппы: в основной терапии была скорректирована с учетом фенотипа, в подгруппах сравнения продолжен прием будесонида / формотерола и тиротропия. Пациенты ХОБЛ_{тк} рандомизированы в 3 подгруппы: в 2 подгруппах назначена та же терапия, что и в основных подгруппах ХОБЛ_{проф.}, в 3-й – продолжено лечение будесонидом / формотеролом и тиотропиом. Больные ХОБЛ + АГ и ХОБЛ без АГ рандомизированы в 2 подгруппы: в основной терапии была изменена с учетом фенотипа, в подгруппах сравнения продолжалось лечение будесонидом / формотеролом и тиотропиом. Период наблюдения – 1 год. В течение следующего года лицам, у которых признаков эозинофильного типа воспаления дыхательных путей не выявлено, иГКС были отменены [8]. Первичные конечные точки – частота обострений на 1 пациента в год и ОФВ₁, вторичные конечные точки представлены на рис. 2, 3. Оценка эффективности терапии проводилась вне обострения.

Таблица 1
Критерии включения и исключения из исследования

Table 1
Inclusion and exclusion criteria

Критерии включения	Критерии исключения
Информированное согласие на участие в исследовании	Отсутствие информированного согласия больного
Диагноз ХОБЛ по GOLD (2011)	Другие, кроме ХОБЛ, заболевания бронхолегочной системы, за исключением простого хронического бронхита (БА как основной диагноз, атопическая БА, туберкулез легких, бронхоэктатическая болезнь, муковисцидоз, интерстициальные болезни легких)
Возраст от 18 до 80 лет (мужчины и женщины)	Состояния, кроме ХОБЛ, сопровождающиеся развитием эозинофилии
1-я страта – наличие документированной экспозиции химического ПА с превышением ПДК на рабочем месте	Другие, кроме ХОБЛ, воспалительные заболевания (включая аутоиммунные и активные очаги хронической инфекции, паразитозы)
2-я страта – наличие документированной экспозиции неорганической пыли с превышением ПДК на рабочем месте	Инфицирование вирусом иммунодефицита человека
3-я страта – табакокурение > 5 лет и одновременно отсутствие профессиональных вредностей	Рак легкого или злокачественное новообразование любой другой локализации
4-я страта – одновременные диагнозы ХОБЛ по GOLD (2011) и эссенциальная АГ по ESH / ESC (2013)	Левожелудочковая сердечная недостаточность стадии IIA, IIB, III
	Неспособность понимать и выполнять требования протокола исследования
	Наличие противопоказаний к диагностическим процедурам, предусмотренным протоколом исследования
	Дополнительные критерии исключения для подгруппы исследования терапии с учетом фенотипа
Дополнительные критерии включения в подгруппу исследования терапии с учетом фенотипа:	Обострение на момент включения в исследование
• категория С или D по GOLD (2011) либо получение тройной терапии ДДБА, М-холиноблокатором и иГКС	Повышенная чувствительность к любому компоненту исследуемой терапии
• стабильная фаза болезни на момент коррекции лечения	Терапия пролонгированными теофиллинами или рофлумиластом

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; БА – бронхиальная астма; АГ – артериальная гипертензия; ПА – промышленные аэрозоли; ПДК – предельно допустимая концентрация; ESH (*European Society of Hypertension*) – Европейское общество кардиологов; ESC (*European Society of Cardiology*) – Европейское общество гипертонии; ДДБА – длительно действующие β_2 -агонисты; иГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды.

Статистическая обработка данных проведена с использованием программы Statistica 9.0. Критический уровень значимости $p = 0,05$. Соответствие данных нормальному распределению определено методом Колмогорова—Смирнова. Описательная статистика — средняя и стандартная ошибка средней (данные представлены в виде $M \pm m$) для количественных переменных, для качественных переменных определены их доли. Для сравнения количественных переменных двух независимых выборок применялся U критерий Манна—Уитни, зависимых групп — метод Уилкоксона. Для сравнения количественных переменных ≥ 3 независимых выборок применялся критерий Краскела—Уоллиса ANOVA с последующим попарным сравнением при помощи критерия Данна. Для сравнения качественных переменных использован критерий χ^2 . Влияние эколого-производственного фактора на основные клинические и функциональные параметры, характеризующие фенотип, определялись однофакторной линейной регрессией, затем проведен множественный регрессионный анализ для оценки влияния возможных конфаундеров; 1-годичная выживаемость без обострений и медиана выживаемости без обострений определены методом Каплана—Майера, достоверность различий между группами — при помощи критерия лог-ранк.

Дизайн исследования и текст информированного согласия утвержден локальным этическим комитетом Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. У всех пациентов получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Результаты и обсуждение

При оценке фенотипических особенностей для ХОБЛ от действия токсикохимического ПА учитывались тяжелая одышка (счет mMRC — $2,50 \pm 0,12$), низкая толерантность к физической нагрузке, редкий малопродуктивный кашель или его отсутствие, редкие, но тяжелые обострения; наименьшие из групп ХОБЛ_{проф.} снижение ОФВ₁ ($65,70 \pm 3,21$ %) и скорость прогрессирования бронхообструкции, эмфизема и тяжелая гиперинфляция (ФОЕ — $158,60 \pm 1,11$ %), легочная гипертензия, часто эозинофильный тип воспаления (59 %). Тяжелая гиперинфляция легких определяет низкую скорость потока воздуха на вдохе, следовательно, у больных ХОБЛ_{хф} применялись ультрамелкодисперсные ингаляционные препараты [5]. Кроме того, выраженная эмфизема и гиперинфляция легких — результат воспалительного процесса, повреждающего эластический каркас легкого [11], что определяет необходимость противовоспалительной терапии, при этом высокий уровень эозинофилии в этой группе больных позволял прогнозировать высокую эффективность ИГКС. Терапия с учетом фенотипа больных ХОБЛ_{хф} проводи-

лась беклометазоном / формотеролом ультрамелкодисперсным 100 / 6 мкг 2 раза в сутки ингаляционно; при отсутствии эффекта доза могла быть увеличена до 200 / 12 мкг 2 раза в сутки + тиотропий 18 мкг 1 раз в сутки утром ингаляционно.

Для ХОБЛ_{хф} характерны гиперреактивность бронхов (у 25 % больных), интенсивный малопродуктивный кашель, редко — тяжелые обострения и эозинофильный тип воспаления, меньшие тяжесть одышки (счет mMRC — $1,80 \pm 0,11$), легочная гипертензия, эмфизема и гиперинфляция (ФОЕ — $130,60 \pm 0,71$ %), более высокая толерантность к физической нагрузке. Дополнительные показания к усилению бронходилатационной терапии у этих больных определялись гиперреактивностью бронхов и тяжестью симптома кашля, что возможно за счет применения препаратов ультрапродолжительного действия и комбинации ДДБА и ДДАХП [19]. Ингаляционная терапия с учетом фенотипа в группе ХОБЛ_{хф} проводилась индакатеролом 150 мкг 1 раз в сутки, гликопирронием 50 мкг 1 раз в сутки и будесонидом 200 мкг 2 раза в сутки.

Для ХОБЛ + АГ были характерны тяжелая одышка (счет mMRC — $2,5 \pm 1,5$; в группе ХОБЛ без АГ — $1,3 \pm 1,0$), низкая толерантность к физической нагрузке, редко — кашель. Основными отличительными признаками ХОБЛ + АГ были тяжелая легочная гипертензия (ЛСС — $302,0 \pm 205,6$ дин / с / см⁻⁵; в группе только ХОБЛ — $86,0 \pm 52,4$ дин / с / см⁻⁵) и повышение ангиотензина II в сыворотке крови ($13,80 \pm 3,16$ пг / мл; в контроле — $9,2 \pm 6,1$ пг / мл). Показатели частоты обострений, распространенности основных паттернов воспаления, функции легких, концентрации провоспалительных цитокинов существенно не различались в группах ХОБЛ + АГ и ХОБЛ без АГ. В настоящее время нет четких рекомендаций относительно лечения легочной гипертензии при ХОБЛ, но наиболее распространено мнение, что при этом специфического лечения не требуется [1, 2]. Таким образом, основной способ коррекции повышения давления в системе легочной артерии при ХОБЛ — это интенсификация терапии самого заболевания, при которой снижаются активность воспаления в легочной ткани и гипоксемия и уменьшается легочная гипертензия. Одновременно терапия ХОБЛ + АГ должна обеспечивать минимальный уровень риска нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы. Наиболее безопасным бронхолитическим препаратом в настоящее время является аклидиний, обладающий наименьшей системной биодоступностью. Одновременно этот препарат обеспечивает стабильный бронхорасширяющий эффект в течение 1 суток [20]. Терапия основной подгруппы фенотипа ХОБЛ и АГ — будесонид / формотерол 160 / 12 мкг 2 раза в сутки ингаляционно и аклидиний 400 мкг 2 раза в сутки ингаляционно.

Исходная характеристика больных представлена в табл. 2, 3.

В результате лечения у больных ХОБЛ_{хф} в основной подгруппе частота обострений снизилась с 0,87

до 0,27 ($p = 0,008$), в подгруппе сравнения значимо не изменилась (с 0,73 до 0,87; $p = 0,5$). В страте ХОБЛ_{ТК} при терапии беклометазоном / формотеролом ультратрамелкодисперсным и тиотропием снизилась частота обострений с 1,5 до 1,4 ($p = 0,04$), а при продолжении терапии будесонидом / формотеролом и тиотропием частота всех обострений не

изменилась (1,91 – до лечения, 2,05 – после; $p = 0,1$). Изменения частоты всех обострений в течение 1 года достоверно различались между подгруппами коррекции терапии и сравнения страты ХОБЛ_{ХФ} ($p = 0,0003$), подгруппами коррекции терапии ХОБЛ_{ХФ} и ХОБЛ_{ТК} ($p = 0,04$), подгруппами коррекции терапии и сравнения страты ХОБЛ_{ТК} ($p = 0,002$).

Таблица 2
Исходная характеристика больных ХОБЛ
Table 2
Baseline characterization of patients with occupational COPD

Характеристика	ХОБЛ _{хф} , n = 42		ХОБЛ _{пф} , n = 55		ХОБЛ _{тк} , n = 73			p
Возраст, годы	64,50 ± 1,39		64,30 ± 1,17		64,1 ± 1,3			0,9
	Подгруппы исследования эффективности терапии с учетом фенотипа, n							0,9
	n = 30		n = 37		n = 54			
	65,80 ± 1,78		65,30 ± 1,43		65,10 ± 1,58			
	Лечение с учетом фенотипа, n = 15	Подгруппа сравнения, n = 15	Лечение с учетом фенотипа, n = 19	Подгруппа сравнения, n = 18	Подгруппа сравнения для ХОБЛ _{хф} , n = 14	Подгруппа сравнения для ХОБЛ _{пф} , n = 18	Без изменения терапии, n = 22	0,6
64,30 ± 2,76	67,3 ± 2,22	63,80 ± 1,78	67,3 ± 2,2	63,20 ± 3,17	66,10 ± 2,44	65,60 ± 2,64		
Пол, мужчины / женщины, n (%)	36 (86) / 6 (14)		50 (91) / 5 (9)		64 (88) / 9 (12)			0,4
	Подгруппы исследования эффективности терапии с учетом фенотипа							0,1
	25 (83) / 5 (17)		31 (83) / 6 (17)		46 (85) / 8 (15)			
	Лечение с учетом фенотипа	Подгруппа сравнения	Лечение с учетом фенотипа	Подгруппа сравнения	Подгруппа сравнения для ХОБЛ _{хф}	Подгруппа сравнения для ХОБЛ _{пф}	Без изменения терапии	
	12 (80) / 3 (20)	13 (87) / 2 (13)	16 (84) / 3 (16)	15 (83) / 3 (17)	12 (86) / 2 (14)	15 (83) / 3 (17)	19 (86) / 3 (14)	0,7
Длительность действия экзогенного фактора, годы	26,00 ± 1,45		25,40 ± 1,27		26,10 ± 0,96			0,7
	Подгруппы исследования эффективности терапии с учетом фенотипа							
	28,20 ± 1,58		28,30 ± 1,35		31,10 ± 0,75			
	Лечение с учетом фенотипа	Подгруппа сравнения	Лечение с учетом фенотип а	Подгруппа сравнения	Подгруппа сравнения для ХОБЛ _{хф}	Подгруппа сравнения для ХОБЛ _{пф}	Без изменения терапии	0,1
	28,80 ± 1,93	27,60 ± 2,56	30,20 ± 2,04	25,9 ± 1,6	31,80 ± 1,45	32,60 ± 1,23	26,9 ± 1,2	
Интенсивность действия экзогенного фактора, годы	ИК, пачко-лет							
	15,0 ± 4,2		16,0 ± 3,1		15,0 ± 3,3			
	Среднесменная концентрация бензола в воздухе рабочей зоны, мкг / м³							
	50,100 ± 0,016		20,10 ± 3,42		–			
	Подгруппы исследования эффективности терапии с учетом фенотипа, мг / м³							
	51,2 ± 0,0		25,40 ± 2,46		16,0 ± 2,1			
	Лечение с учетом фенотипа	Подгруппа сравнения	Лечение с учетом фенотипа	Подгруппа сравнения	Подгруппа сравнения для ХОБЛ _{хф}	Подгруппа сравнения для ХОБЛ _{пф}	Без изменения терапии	
55,40± 0,012	53,600 ± 0,113	23,50 ± 1,22	26,40 ± 2,15	16,0 ± 1,5	16,0 ± 2,6	15,0 ± 4,1		
Длительность болезни, годы	19,70 ± 1,23		18,90 ± 1,04		18,70 ± 0,58			0,7
	Подгруппы исследования эффективности терапии с учетом фенотипа							0,1
	20,30 ± 1,57		20,20 ± 1,25		19,90 ± 0,68			
	Лечение с учетом фенотипа	Подгруппа сравнения	Лечение с учетом фенотип а	Подгруппа сравнения	Подгруппа сравнения для ХОБЛ _{хф}	Подгруппа сравнения для ХОБЛ _{пф}	Без изменения терапии	
	22,00 ± 1,86	18,70 ± 2,53	18,10 ± 1,49	21,80 ± 26,17	19,10 ± 0,86	18,80 ± 1,51	16,10 ± 0,96	
ОФВ ₁ , %	65,70 ± 3,21		60,90 ± 2,05		59,00 ± 2,16			0,2
	Подгруппы исследования эффективности терапии с учетом фенотипа							0,1
	56,40 ± 2,78		53,50 ± 1,98		49,70 ± 1,62			
	Лечение с учетом фенотипа	Подгруппа сравнения	Лечение с учетом фенотип а	Подгруппа сравнения	Подгруппа сравнения для ХОБЛ _{хф}	Подгруппа сравнения для ХОБЛ _{пф}	Без изменения терапии	
	55,10 ± 3,88	57,70 ± 4,07	53,70 ± 2,51	53,30 ± 3,20	50,80 ± 2,31	45,80 ± 2,69	43,10 ± 2,85	

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ХОБЛ_{ТК} – ХОБЛ табакокурения; ХОБЛ_{ХФ} – ХОБЛ от воздействия химического фактора; ХОБЛ_{ЛФ} – ХОБЛ от воздействия пылевого фактора; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ИК – индекс курения, пачко-лет; n – число больных.

Таблица 3
Исходная характеристика больных ХОБЛ + АГ
Table 3
Baseline characterization of patients with comorbidity of COPD and hypertension

Показатель	ХОБЛ + АГ, n = 103		ХОБЛ, n = 101		p	
Пол, мужчины / женщины, n (%)	72 (70) / 31 (30)		76 (75) / 25 (26)		0,2	
	Подгруппы исследования эффективности терапии с учетом фенотипа					
	n = 50		n = 42			
	34 (68) / 16 (32)		28 (67) / 14 (33)		0,3	
	Лечение с учетом фенотипа, n = 25	Подгруппа сравнения, n = 25	Лечение с учетом фенотипа, n = 21	Подгруппа сравнения, n = 21		
	18 (72) / 7 (28)	16 (64) / 9 (36)	14 (67) / 7 (33)	14 (67) / 7 (33)	0,2	
Возраст, годы	65,20 ± 1,43		66,10 ± 1,94		0,8	
	Подгруппы исследования эффективности терапии с учетом фенотипа					
	63,6 ± 1,13		62,2 ± 1,20		0,9	
	Лечение с учетом фенотипа	Подгруппа сравнения	Лечение с учетом фенотипа	Подгруппа сравнения		
	64,10 ± 1,32	62,5 ± 1,9	61,60 ± 1,23	64,10 ± 1,57	0,8	
Длительность АГ, годы	12,30 ± 2,15		Неприменимо			
	Подгруппа исследования эффективности терапии с учетом фенотипа					
	12,80 ± 3,16					
	Лечение с учетом фенотипа	Подгруппа сравнения				
	13,10 ± 2,52	12,30 ± 2,65			0,8	
Степень тяжести АГ, %:	Неприменимо					
I					0	
II					7	
III					93	
Подгруппа исследования эффективности терапии с учетом фенотипа						
0						
8						
92						
Лечение с учетом фенотипа					Подгруппа сравнения	
0					0	0,9
	6	9				
	94	91				
Длительность ХОБЛ, годы	9,20 ± 2,15		11,90 ± 3,14		0,8	
	Подгруппы исследования эффективности терапии с учетом фенотипа					
	10,50 ± 3,13		11,30 ± 1,19		0,8	
	Лечение с учетом фенотипа	Подгруппа сравнения	Лечение с учетом фенотипа	Подгруппа сравнения		
	9,80 ± 1,36	10,1 ± 2,2	11,00 ± 1,06	10,20 ± 1,25	0,8	
ОФВ ₁ , %	62,30 ± 4,25		58,80 ± 3,17		0,7	
	Подгруппы исследования эффективности терапии с учетом фенотипа					
	62,30 ± 4,25		59,10 ± 5,16		0,8	
	Лечение с учетом фенотипа	Подгруппа сравнения	Лечение с учетом фенотипа	Подгруппа сравнения		
	58,10 ± 5,13	63,10 ± 2,33	60,10 ± 1,28	61,00 ± 2,09	0,7	
ИК, пачко-лет	13,00 ± 2,11		14,0 ± 3,1		0,6	
	Подгруппы исследования эффективности терапии с учетом фенотипа					
	13,00 ± 3,17		14,00 ± 2,87		0,8	
	Лечение с учетом фенотипа	Подгруппа сравнения	Лечение с учетом фенотипа	Подгруппа сравнения		
	14,00 ± 2,34	12,00 ± 3,05	12,00 ± 1,18	15,00 ± 2,67	0,7	

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; АГ – артериальная гипертензия; n – число больных; ИК – индекс курения, пачко-лет.

Таким образом, при комбинации ультрамелкодисперсного будесонида / формотерола и тиотропия частота обострений у больных ХОБЛ_{ХФ} снижается эффективнее, чем у больных ХОБЛ_{ТК}.

Кумулятивная выживаемость без обострений в течение 1 года в страте ХОБЛ_{ХФ} в основной подгруппе

составила 72,3 %, медиана выживаемости не достигнута; в подгруппе сравнения – 34,3 %, медиана выживаемости – 10 мес. (p = 0,03) (рис. 4). В страте ХОБЛ_{ТК} в подгруппе терапии беклометазоном / формотеролом ультрамелкодисперсным и тиотропином у всех больных наблюдались обострения, медиана

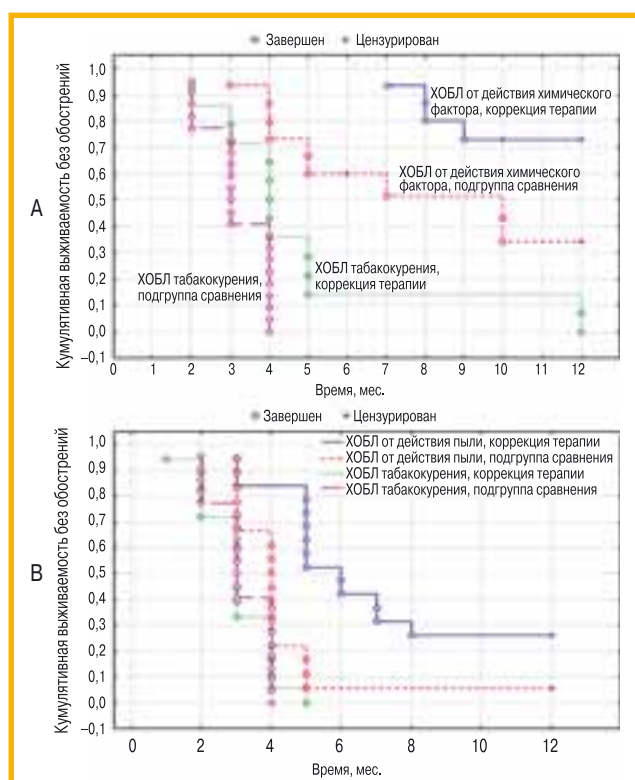


Рис. 4. Выживаемость без обострений больных профессиональной ХОБЛ в результате коррекции терапии с учетом фенотипа: А – ХОБЛ от действия химического фактора vs ХОБЛ табакокурения; В – ХОБЛ от действия пыли vs ХОБЛ табакокурения. Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

Figure 4. Survival without exacerbations in patients with occupational COPD after changing the treatment: A, COPD related to chemical exposure vs smoking-related COPD; B, dust-related COPD vs smoking-related COPD

выживаемости без обострений составила 4 мес., в подгруппе терапии будесонидом / формотеролом и тиотропием обострения также отмечены у всех больных, медиана выживаемости без обострений – 3 мес., достоверность различий между группами $p = 0,04$. Достоверность различий выживаемости без

обострений подгрупп коррекции терапии ХОБЛ_{ХФ} и ХОБЛ_{ТК} $p = 0,0002$.

В результате лечения с учетом фенотипа у больных ХОБЛ_{ХФ} наблюдалось увеличение показателей ОФВ₁, результатов 6-МШТ и снижение ЛСС (изменения указанных параметров оказались больше, чем в подгруппе сравнения и у больных ХОБЛ_{ТК}). Увеличение счета mMRC и уменьшение тяжести кашля было также статистически достоверно больше, чем в подгруппе сравнения и сопоставимо с изменениями этих параметров у больных ХОБЛ_{ТК}, получавших тот же объем терапии (табл. 4).

После отмены иГКС у больных без эозинофилии дыхательных путей группы ХОБЛ_{ХФ} частота всех обострений увеличилась с 0,73 до 1,6 ($p = 0,006$), а частота тяжелых обострений – с 0,6 до 1,46 ($p = 0,002$). Выживаемость без обострений составила 6,6 %, медиана выживаемости без обострений – 4 мес. Показатель ОФВ₁ снизился на $102,0 \pm 3,0$ мл ($p = 0,0007$), счет mMRC увеличился на $0,30 \pm 0,13$ балла ($p = 0,003$), результаты 6-МШТ снизились на $46,60 \pm 6,13$ м ($p = 0,006$), тяжесть кашля по ВАШ увеличилась на $1,90 \pm 0,16$ см ($p = 0,006$), ЛСС увеличилась на $13,70 \pm 1,88$ дин / с / см⁻⁵. Досрочно завершили этот этап исследования 12 (80 %) из 15 больных, после возобновления терапии иГКС у всех больных ухудшение нивелировалось.

В страте ХОБЛ_{ПФ} в результате коррекции терапии с учетом фенотипа частота обострений снизилась с 1,60 до 1,05 ($p = 0,003$), в подгруппе сравнения таковая значимо не изменилась: до лечения – 1,5, после – 1,6 ($p = 0,3$), достоверность различий между подгруппами $p = 0,001$. В группе ХОБЛ_{ТК} при терапии будесонидом, индакатеролом и гликопирронием частота обострений снизилась с 1,7 до 1,3 ($p = 0,04$).

Кумулятивная выживаемость без обострений в течение 1 года в подгруппе коррекции терапии страты ХОБЛ_{ПФ} составила 26,3 %, медиана выживаемости – 6 мес., в подгруппе сравнения у всех боль-

Таблица 4
Изменение функции легких, симптомов ХОБЛ, легочной гипертензии в результате коррекции терапии с учетом фенотипа у больных ХОБЛ_{ХФ} по сравнению с ХОБЛ_{ТК}

Table 4
Change in lung function, symptoms of COPD, and pulmonary hypertension after changing the treatment in patients with COPD related to chemical exposure

Изменение параметра	ХОБЛ _{ХФ} , n = 30		ХОБЛ _{ТК} , n = 54	
	лечение с учетом фенотипа, n = 15	подгруппа сравнения, n = 15	подгруппа сравнения для ХОБЛ _{ХФ} , n = 14	без изменения терапии, n = 22
ОФВ ₁ , мл	200,0 ± 7,5 ¹⁻³	-25,0 ± 4,6 ^{1,2}	156,0 ± 1,7 ¹⁻³	-21,0 ± 2,7 ^{1,2}
Счет mMRC	-1,10 ± 0,07 ^{1,2}	-0,30 ± 0,13 ^{1,2}	-1,10 ± 0,07 ^{1,2}	-0,20 ± 0,08 ²
Расстояние 6-МШТ, м	102,0 ± 4,7 ¹⁻³	24,0 ± 2,6 ^{1,2}	85,0 ± 6,7 ¹⁻³	24,0 ± 1,8 ^{1,2}
Тяжесть кашля по ВАШ, см	-1,30 ± 0,13 ^{1,2}	-0,2 ± 0,1 ^{1,2}	-1,40 ± 0,11 ^{1,2}	-0,60 ± 0,15 ^{1,2}
ЛСС, дин / с / см ⁻⁵	-27,90 ± 7,17 ¹⁻³	-12,10 ± 1,06 ^{1,2}	-5,00 ± 2,72 ¹⁻³	-2,30 ± 0,91 ²

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ХОБЛ_{ХФ} – ХОБЛ от воздействия химического фактора; ХОБЛ_{ТК} – ХОБЛ табакокурения; n – число больных; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; mMRC (Modified Medical Research Council) – модифицированная шкала одышки; 6-МШТ – 6-минутный шаговый тест; ЛСС – легочное сосудистое сопротивление; ВАШ – визуальная аналоговая шкала; различия достоверны между: ¹ – значениями признака до и после лечения; ² – подгруппами коррекции терапии с учетом фенотипа и сравнения; ³ – подгруппами коррекции терапии страт профессиональной ХОБЛ и ХОБЛ табакокурения.

Notes. ¹, statistically significant difference between baseline and post-treatment parameters; ², statistically significant difference between groups after changing the treatment; ³, statistically significant difference between groups of occupational COPD and smoking-related COPD after changing the treatment.

Таблица 5
Изменение функции легких, симптомов ХОБЛ, легочной гипертензии в результате коррекции терапии с учетом фенотипа у больных ХОБЛ_{пф} по сравнению с ХОБЛ_{тк}
Table 5

Change in lung function, symptoms of COPD, and pulmonary hypertension after changing the treatment in patients with dust-related COPD

Изменение параметра	ХОБЛ _{хф} , n = 37		ХОБЛ _{тк} , n = 54	
	лечение с учетом фенотипа, n = 19	подгруппа сравнения, n = 18	подгруппа сравнения для ХОБЛ _{пф} , n = 18	без изменения терапии, n = 22
ОФВ ₁ , мл	207,40 ± 2,14 ¹⁻³	-23,1 ± 3,6 ^{1,2}	157,8 ± 2,1 ¹⁻³	-21,40 ± 2,66 ^{1,2}
Счет mMRC	-1,30 ± 0,17 ¹⁻³	-0,10 ± 0,08 ²	-0,9 ± 0,1 ¹⁻³	-0,20 ± 0,08 ²
Расстояние 6-МШТ, м	105,6 ± 6,0 ¹⁻³	21,60 ± 1,28 ^{1,2}	89,4 ± 4,0 ¹⁻³	24,0 ± 1,8 ^{1,2}
Тяжесть кашля по ВАШ, см	-2,90 ± 0,39 ¹⁻³	-0,20 ± 0,07 ^{1,2}	-1,30 ± 0,16 ¹⁻³	-0,60 ± 0,15 ^{1,2}
ЛСС, дин / с / см ⁻⁵	-11,60 ± 4,29 ¹	-0,60 ± 0,56	-3,60 ± 1,94	-2,30 ± 0,91 ²

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ХОБЛ_{пф} – ХОБЛ от воздействия пылевого фактора; ХОБЛ_{тк} – ХОБЛ табакокурения; n – число больных; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; mMRC (Modified Medical Research Council) – модифицированная шкала одышки; 6-МШТ – 6-минутный шаговый тест; ВАШ – визуальная аналоговая шкала; ЛСС – легочное сосудистое сопротивление; различия достоверны между: ¹ – значениями признака до и после лечения; ² – подгруппами коррекции терапии с учетом фенотипа и сравнения; ³ – подгруппами коррекции терапии страт профессиональной ХОБЛ и ХОБЛ табакокурения.

Notes. ¹, statistically significant difference between baseline and post-treatment parameters; ², statistically significant difference between groups after changing the treatment; ³, statistically significant difference between groups of occupational COPD and smoking-related COPD after changing the treatment.

ных наблюдались обострения, медиана выживаемости – 3 мес. ($p = 0,0002$). В страте ХОБЛ_{тк} в подгруппе терапии будесонидом, индакатеролом и гликопирронием обострения наблюдались у всех больных, медиана выживаемости – 3 мес., различий выживаемости без обострений по сравнению с подгруппой терапии будесонидом, формотеролом и тиотропином не отмечено ($p = 0,3$). Достоверность различий выживаемости без обострений подгрупп коррекции терапии ХОБЛ_{пф} и ХОБЛ_{тк} составила $p = 0,0002$ (см. рис. 4).

В результате лечения в основной подгруппе страты ХОБЛ_{пф} наблюдались увеличение ОФВ₁, дистанции 6-МШТ, снижение счета mMRC, тяжести кашля, при этом изменение параметров больше, чем в подгруппе сравнения и у больных ХОБЛ_{тк}, получавших такое же лечение. Частота синдрома гиперреактивности бронхов снизилась с 40 до 19 % ($p = 0,002$). На величину ЛСС терапия будесонидом,

индакатеролом и гликопирронием не повлияла (табл. 5).

После отмены иГКС у больных без эозинофилии дыхательных путей группы ХОБЛ_{пф} значимых изменений частоты обострений, функции легких, симптомов ХОБЛ и состояния гемодинамики малого круга не отмечено.

При коррекции терапии с учетом фенотипа у больных ХОБЛ + АГ и ХОБЛ без АГ частота обострений не изменилась, но значительно уменьшились симптомы ХОБЛ и улучшилось состояние гемодинамики малого круга кровообращения. В основной подгруппе страты ХОБЛ + АГ, в отличие от подгруппы сравнения, увеличились ОФВ₁ и дистанция 6-МШТ, уменьшились счет mMRC и тяжесть кашля, снизилась ЛСС. Изменения счета mMRC, результатов 6-МШТ, ЛСС в результате коррекции лечения с учетом фенотипа у больных ХОБЛ + АГ были больше, чем у больных ХОБЛ без АГ, получавших такое

Таблица 6
Изменение функции легких, симптомов ХОБЛ, легочной гипертензии в результате коррекции терапии с учетом фенотипа у больных ХОБЛ в сочетании с АГ по сравнению с ХОБЛ без АГ
Table 6

Change in lung function, symptoms of COPD, and pulmonary hypertension after changing the treatment in patients with comorbidity of COPD and hypertension

Изменение параметра	ХОБЛ + АГ, n = 50		ХОБЛ без АГ, n = 42	
	будесонид / формотерол + аклидиний, n = 25	будесонид / формотерол + тиотропий, n = 25	будесонид / формотерол + аклидиний, n = 21	будесонид / формотерол + тиотропий, n = 21
ОФВ ₁ , мл	125,00 ± 5,48 ^{1,2}	-22,10 ± 4,23 ^{1,2}	115,80 ± 2,15 ^{1,2}	-20,30 ± 2,67 ^{1,2}
Счет mMRC	-1,90 ± 0,22 ¹⁻³	0,30 ± 0,18 ^{1,2}	-1,10 ± 0,11 ¹⁻³	0,20 ± 0,16 ^{1,2}
Расстояние 6-МШТ, м	120,10 ± 8,45 ¹⁻³	25,50 ± 3,36 ^{1,2}	100,4 ± 4,5 ¹⁻³	26,30 ± 2,38 ^{1,2}
Тяжесть кашля по ВАШ, см	-2,10 ± 0,47 ^{1,2}	-0,50 ± 0,22 ^{1,2}	-2,20 ± 0,16 ^{1,2}	-0,50 ± 0,34 ^{1,2}
ЛСС, дин / с / см ⁻⁵	-80,2 ± 4,0 ¹	-5,60 ± 0,21	-40,30 ± 1,92	-32,30 ± 0,82 ²

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; АГ – артериальная гипертензия; n – число больных; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; mMRC (Modified Medical Research Council) – модифицированная шкала одышки; 6-МШТ – 6-минутный шаговый тест; ВАШ – визуальная аналоговая шкала; ЛСС – легочное сосудистое сопротивление; различия достоверны между: ¹ – значениями признака до и после лечения; ² – подгруппами коррекции терапии с учетом фенотипа и сравнения; ³ – подгруппами коррекции терапии страт ХОБЛ в сочетании с АГ и ХОБЛ без АГ.

Notes. ¹, statistically significant difference between baseline and post-treatment parameters; ², statistically significant difference between groups after changing the treatment; ³, statistically significant difference between groups of COPD with and without hypertension.

же лечение, изменения ОФВ₁ и тяжести кашля оказались сопоставимыми (табл. 6).

Нежелательные явления со стороны сердечно-сосудистой системы в подгруппе лечения будесонидом / формотеролом и аклидинием страты ХОБЛ + АГ наблюдались у 1 (0,04 %) больного (синусовая тахикардия), в подгруппе контроля — у 0,2 % больных (3 случая синусовой тахикардии, 1 случай пароксизмальной фибрилляции предсердий и 1 случай пароксизмальной наджелудочковой тахикардии).

В результате лечения с учетом фенотипа первичные конечные точки — частота обострений и улучшение функции легких, оцениваемое по увеличению ОФВ₁, достигнуты в группах и ХОБЛ_{хф}, и ХОБЛ_{пф}. Изменения, наблюдаемые в подгруппах коррекции терапии с учетом фенотипа ХОБЛ_{проф}, были значительнее, чем у больных ХОБЛ_{тк}, получавших такое же лечение.

В группе ХОБЛ + АГ достигнута 2-я первичная конечная точка — коррекция терапии позволила увеличить ОФВ₁ по сравнению с исходным уровнем, однако изменения были сопоставимы с таковыми в группе ХОБЛ без АГ. У больных ХОБЛ + АГ при активной бронхолитической терапии в течение суток эффективнее, чем у больных ХОБЛ без АГ, уменьшились симптомы ХОБЛ и увеличилась толерантность к физической нагрузке. Вероятная причина этого преимущества в том, что у больных ХОБЛ + АГ улучшение функции легких позволило уменьшить выраженность легочной гипертензии. У больных ХОБЛ + АГ, принимавших аклидиний реже, чем в подгруппе сравнения, регистрировались нежелательные явления со стороны сердечно-сосудистой системы.

Эффективность ультрамелкодисперсного будесонида / формотерола, индакатерола, гликопиррония, аклидиния для предотвращения обострений и уменьшения симптомов ХОБЛ хорошо известна [3, 4, 5, 20]. В настоящем исследовании дополнительно показано, что дифференцированная терапия с учетом фенотипа ХОБЛ позволяет максимально использовать преимущества той или иной группы препаратов для повышения эффективности лечения. Состав ПА влияет на клинко-патогенетические особенности ХОБЛ, формируя уникальный фенотип болезни, и может определять ответ на терапию. В настоящее время доказана возможность безопасной отмены иГКС у больных ХОБЛ независимо от степени тяжести бронхообструкции и частоты обострений [8], основными показаниями к их применению являются наличие эозинофильного воспаления дыхательных путей и фенотип БА + ХОБЛ [7, 9]. В данном исследовании после отмены иГКС у больных ХОБЛ_{проф} без эозинофилии, экспонированных к химическому ПА, наблюдалось достоверное ухудшение — увеличение частоты обострений, усиление симптомов и снижение функции легких. Предположительно, фенотип ХОБЛ_{хф} может быть самостоятельным показанием к применению иГКС. Также по результатам исследования продемонстрирована преимущественная эффективность примене-

ния ультрамелкодисперсных форм ингаляционных препаратов у пациентов с ХОБЛ_{хф} по сравнению с ХОБЛ_{тк}, что также следует учитывать при дифференцированной терапии.

При ХОБЛ_{пф} при отсутствии эозинофилии или фенотипа БА + ХОБЛ иГКС могут быть отменены, так же как и в общей популяции больных ХОБЛ [8], при этом преимущественно требуется бронхолитическая терапия. При использовании комбинации ДДБА и ДДАХП ультрапродолжительного действия у этих больных отмечалась эффективная бронходилатация, уменьшение симптомов болезни, что дополнительно позволило контролировать синдром гиперреактивности бронхов.

Заключение

По результатам изложенного сделаны следующие выводы:

- этиопатогенетический фактор ХОБЛ_{проф} может быть использован как маркер ответа на терапию. При ХОБЛ_{хф} преимущественно эффективны ультрамелкодисперсные иГКС в сочетании с бронхолитическими препаратами. При ХОБЛ_{пф} преимущественно эффективны бронхолитические препараты пролонгированного действия, при отсутствии эозинофилии или фенотипа БА + ХОБЛ иГКС не оказывают дополнительного влияния на результат лечения;
- в случае ХОБЛ + АГ дополнительные преимущества имеет активная бронхолитическая терапия и препараты с минимальной системной биодоступностью.

Конфликт интересов

Авторы не имеют конфликта интересов, связанных с рукописью. Спонсорская поддержка отсутствовала, исследование выполнено в рамках НИР № 01201463369.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest related to this publication. The study was not sponsored and was conducted within the context of research work, Registration No.01201463369.

Литература

1. Чучалин А.Г., Айсанов З.Р., Авдеев С.Н. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких [Электронный ресурс]. <http://www.pulmonology.ru/publications/guide.php> (дата обращения: 20.07.2016).
2. Global Initiative for chronic obstructive lung disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (revised 2016). Available at: <http://www.goldcopd.org/guidelines-global-strategy-for-diagnosis-management.html>. 2016. Accessed July 20, 2016.
3. Kornmann O., Dahl R., Centanni S. et al. Once-daily indacaterol versus twice-daily salmeterol for COPD: a placebo-controlled comparison. *Eur. Respir. J.* 2011; 37 (2): 273–279. DOI: 10.1183/09031936.00045810.
4. Marin J.M., Beeh K.M., Clemens A. et al. Early bronchodilator action of glycopyrronium versus tiotropium in moderate-to-severe COPD patients: a cross-over blinded randomized study (Symptoms and pulmonary function in

- the moRnING). *Int. J. Chron. Obstruct. Pulm. Dis.* 2016; 11: 1425–134.
5. Wedzicha J.A., Singh D., Vestbo J. et al. Extrafine beclomethasone/formoterol in severe COPD patients with history of exacerbations. *Respir. Med.* 2014; 108 (8): 1153–1162. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2014.05.013>.
 6. Agusti A., Bel E., Thomas M. et al. Treatable traits: toward precision medicine of chronic airway diseases. *Eur. Respir. J.* 2016; 47 (2): 410–419. DOI: 10.1183/13993003.01359-2015.
 7. Pavord I.D., Lettis S., Locantore N. et al. Blood eosinophils and inhaled corticosteroid/long-acting β -2 agonist efficacy in COPD. *Thorax*. 2016; 71 (2): 118–125.
 8. Suissa S., Dell'Aniello S., Ernst P. Long-term natural history of chronic obstructive pulmonary disease: severe exacerbations and mortality. *Thorax*. 2012; 67 (11): 957–963. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2011-201518.
 9. Miravittles M., Soler-Cataluna J.J., Calle M., Soriano J.B. Treatment of COPD by clinical phenotypes: putting old evidence into clinical practice *Eur. Respir. J.* 2013; 41 (6): 1252–1256.
 10. Rennard S.I., Calverley P.M., Goehring U.M. et al. Reduction of exacerbations by the PDE4 inhibitor roflumilast – the importance of defining different subsets of patients with COPD. *Respir. Res.* 2011; 12: 18.
 11. Чучалин А.Г., Шпагина Л.А., Васильева О.С. и др. Профессиональная хроническая обструктивная болезнь легких. Профессиональные заболевания органов дыхания: Национальное руководство. М.: ГЭОТАР; 2015: 293–338.
 12. Rodríguez E., Ferrer J., Zock J.P. et al. Lifetime occupational exposure to dusts, gases and fumes is associated with bronchitis symptoms and higher diffusion capacity in COPD patients. *PLoS One*. 2014; 9 (2): e88426.
 13. Bröske I., Thiering E., Heinrich J. et al. Biopersistent granular dust and chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2013; 8 (11): e80977.
 14. Шпагина Л.А., Воевода М.И., Котова О.С. и др. Профессиональная хроническая обструктивная болезнь легких с позиций молекулярно-генетических исследований. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2013; (49): 8–15.
 15. Miller J., Edwards L.D., Agustí A. et al. Comorbidity, systemic inflammation and outcomes in the ECLIPSE cohort. *Respir. Med.* 2013; 107 (9): 1376–1384.
 16. Shrikishna D., Astin R., Kemp P.R., Hopkinson N.S. Renin-angiotensin system blockade: a novel therapeutic approach in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin. Sci. (Lond)*. 2012; 123 (8): 487–498.
 17. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J. Hypertens.* 2013; 31 (7): 1281–1357.
 18. Miller M.R., Hankinson J., Brusasco V. et al. ATS/ERS Task Force. Standardisation of spirometry. *Eur. Respir. J.* 2005; 26 (2): 319–338.
 19. Rossi A., Zanardi E., Poletti V., Cazzola M. Clinical role of dual bronchodilation with an indacaterol-glycopyrronium combination in the management of COPD: its impact on patient-related outcomes and quality of life. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulm. Dis.* 2015; 10: 1383–1392.
 20. Beier J., Kirsten A.M., Mróz 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 IIb study. *COPD*. 2013; 10 (4): 511–522.

Поступила 14.09.16

References

1. Chuchalin A.G., Aysanov Z.R., Avdeev S.N. et al. Russian Respiratory Society. Federal Clinical Guidelines on Diagnosis and Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Available at: <http://www.pulmonology.ru/publications/guide.php> (in Russian).
2. Global Initiative for chronic obstructive lung disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (revised 2016). Available at: <http://www.goldcopd.org/guidelines-global-strategy-for-diagnosis-management.html>. 2016. Accessed July 20, 2016.
3. Kornmann O., Dahl R., Centanni S. et al. Once-daily indacaterol versus twice-daily salmeterol for COPD: a placebo-controlled comparison. *Eur. Respir. J.* 2011; 37 (2): 273–279. DOI: 10.1183/09031936.00045810.
4. Marin J.M., Beeh K.M., Clemens A. et al. Early bronchodilator action of glycopyrronium versus tiotropium in moderate-to-severe COPD patients: a cross-over blinded randomized study (Symptoms and Pulmonary function in the moRnING). *Int. J. Chron. Obstruct. Pulm. Dis.* 2016; 11: 1425–134.
5. Wedzicha J.A., Singh D., Vestbo J. et al. Extrafine beclomethasone/formoterol in severe COPD patients with history of exacerbations. *Respir. Med.* 2014; 108 (8): 1153–1162. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2014.05.013>.
6. Agusti A., Bel E., Thomas M. et al. Treatable traits: toward precision medicine of chronic airway diseases. *Eur. Respir. J.* 2016; 47 (2): 410–419. DOI: 10.1183/13993003.01359-2015.
7. Pavord I.D., Lettis S., Locantore N. et al. Blood eosinophils and inhaled corticosteroid/long-acting β -2 agonist efficacy in COPD. *Thorax*. 2016; 71 (2): 118–125.
8. Suissa S., Dell'Aniello S., Ernst P. Long-term natural history of chronic obstructive pulmonary disease: severe exacerbations and mortality. *Thorax*. 2012; 67 (11): 957–963. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2011-201518.
9. Miravittles M., Soler-Cataluna J.J., Calle M., Soriano J.B. Treatment of COPD by clinical phenotypes: putting old evidence into clinical practice *Eur. Respir. J.* 2013; 41 (6): 1252–1256.
10. Rennard S.I., Calverley P.M., Goehring U.M. et al. Reduction of exacerbations by the PDE4 inhibitor roflumilast – the importance of defining different subsets of patients with COPD. *Respir. Res.* 2011; 12: 18.
11. Chuchalin A.G., Shpagina L.A., Vasil'eva O.S. et al. Occupational Chronic Obstructive Pulmonary Disease. National Guidelines. Moscow: GEOTAR; 2015: 293–338 (in Russian).
12. Rodríguez E., Ferrer J., Zock J.P. et al. Lifetime occupational exposure to dusts, gases and fumes is associated with bronchitis symptoms and higher diffusion capacity in COPD patients. *PLoS One*. 2014; 9 (2): e88426.
13. Bröske I., Thiering E., Heinrich J. et al. Biopersistent granular dust and chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2013; e80977.
14. Shpagina L.A., Voevoda M.I., Kotova O.S. et al. Occupational chronic obstructive pulmonary disease. *Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya*. 2013; (49): 8–15 (in Russian).
15. Miller J., Edwards L.D., Agustí A. et al. Comorbidity, systemic inflammation and outcomes in the ECLIPSE cohort. *Respir. Med.* 2013; 107 (9): 1376–1384.

16. Shrikrishna D., Astin R., Kemp P.R., Hopkinson N.S. Renin-angiotensin system blockade: a novel therapeutic approach in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin. Sci. (Lond)*. 2012; 123 (8): 487–498.
17. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J. Hypertens.* 2013; 31 (7): 1281–1357.
18. Miller M.R., Hankinson J., Brusasco V. et al. ATS/ERS Task Force. Standardisation of spirometry. *Eur. Respir. J.* 2005; 26 (2): 319–338.
19. Rossi A., Zanardi E., Poletti V., Cazzola M. Clinical role of dual bronchodilation with an indacaterol-glycopyrronium combination in the management of COPD: its impact on patient-related outcomes and quality of life. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulm. Dis.* 2015; 10: 1383–1392.
20. Beier J., Kirsten A.M., Mróz 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.

Received September 14, 2016

Информация об авторах

Шпагина Любовь Анатольевна – д. м. н., профессор, заведующая кафедрой госпитальной терапии и медицинской реабилитации Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (383) 279-99-45; e-mail: mkb-2@yandex.ru

Шпагин Илья Семенович – к. м. н., ассистент кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский универси-

тет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (383) 279-99-45; e-mail: mkb-2@yandex.ru

Котова Ольга Сергеевна – к. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (383) 279-99-45; e-mail: mkb-2@yandex.ru

Поспелова Татьяна Ивановна – д. м. н., профессор, проректор по научной работе, заведующий кафедрой терапии, гематологии и трансфузиологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (383) 279-99-45; e-mail: mkb-2@yandex.ru

Герасименко Оксана Николаевна – д. м. н., доцент, профессор кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (383) 279-01-67; e-mail: ongerasimenko@muzgkb2.ru

Author information

Lyubov' A. Shpagina, Doctor of Medicine, Professor, Honorary Physician, Head of Department of Hospital Therapy and Medical Rehabilitation, Novosibirsk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (383) 279-99-45; e-mail: mkb-2@yandex.ru

Il'ya S. Shpagin, Candidate of Medicine, Assistant Lecturer at Department of Therapy, Hematology, and Transfusiology, Faculty of Postgraduate Physician Training, Novosibirsk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (383) 279-99-45; e-mail: mkb-2@yandex.ru

Ol'ga S. Kotova, Candidate of Medicine, Associate Professor at Department of Hospital Therapy and Medical Rehabilitation, Novosibirsk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (383) 279-99-45; e-mail: mkb-2@yandex.ru

Tat'yana I. Pospelova, Doctor of Medicine, Professor, Vice-rector for Academic Affairs, Head of Department of Therapy, Hematology, and Transfusiology, Faculty of Postgraduate Physician Training, Novosibirsk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (383) 279-99-45; e-mail: mkb-2@yandex.ru

Oksana N. Gerasimenko, Doctor of Medicine, Assistant Professor, Professor at Department of Hospital Therapy and Medical Rehabilitation, Novosibirsk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (383) 279-01-67; e-mail: ongerasimenko@muzgkb2.ru

Хроническая обструктивная болезнь легких как предиктор неблагоприятного прогноза хирургического лечения хронической тромбоэмболической легочной гипертензии

И.Ю.Логинова, О.В.Каменская, А.М.Чернявский, В.В.Ломиворотов

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Сибирский федеральный биомедицинский исследовательский центр имени академика Е.Н.Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 630055, Новосибирск, ул. Речкуновская, 15

Резюме

Цель. Оценка влияния вентилиционных и диффузионных нарушений функции внешнего дыхания (ФВД) на результаты тромбэндартерэктомии (ТЭЭ) из ветвей легочной артерии (ЛА). **Материалы и методы.** В исследование включены пациенты с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией (ХТЭЛГ), разделенные затем на 2 группы в зависимости от наличия (1-я группа; $n = 43$) или отсутствия (2-я группа; $n = 88$) сопутствующей хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Всем пациентам выполнены бодиплетизмография и оценка диффузионной способности легких (DL_{CO}) за 1 сутки до предполагаемого хирургического вмешательства в объеме ТЭЭ из ветвей ЛА. Анализировались клинические периоперационные характеристики, осложнения и госпитальная летальность пациентов. **Результаты.** Установлено, что частота встречаемости ХОБЛ в исследуемой группе пациентов с ХТЭЛГ практически в 2 раза превышает частоту наличия диагноза ХОБЛ в анамнезе. По результатам функциональных легочных тестов закономерно показаны более выраженные нарушения ФВД у пациентов с ХТЭЛГ с сопутствующей ХОБЛ, включая более выраженное снижение DL_{CO} . При наличии ХОБЛ у пациентов с ХТЭЛГ достоверно повышаются риск возникновения дыхательной недостаточности (ДН) в раннем послеоперационном периоде (отношение шансов (ОШ) – 2,1 (1,25–4,76); $p = 0,020$), длительность госпитализации ($p = 0,02$) и риск госпитальной летальности (ОШ – 4,4 (1,21–16,19); $p = 0,023$). При анализе DL_{CO} показана независимая предикторная ценность в отношении риска развития ДН в раннем послеоперационном периоде (ОШ – 1,8 (1,08–3,57); $p = 0,050$). **Заключение.** При ХОБЛ у пациентов с ХТЭЛГ значительно увеличивается риск неблагоприятного исхода ТЭЭ из ветвей ЛА.

Ключевые слова: хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, хроническая обструктивная болезнь легких, диффузионная способность легких.

Для цитирования: Логинова И.Ю., Каменская О.В., Чернявский А.М., Ломиворотов В.В. Хроническая обструктивная болезнь легких как предиктор неблагоприятного прогноза хирургического лечения хронической тромбоэмболической легочной гипертензии. *Пульмонология*. 2016; 26 (6): 694–700. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-6-694-700

Chronic obstructive pulmonary disease as a predictor of poor outcome of surgery for chronic thromboembolic pulmonary hypertension

Irina Yu. Loginova, Oksana V. Kamenskaya, Aleksandr M. Chernyavskiy, Vladimir V. Lomivorotov

Academician E.N. Meshalkin Novosibirsk Federal Research Institute of Circulatory Pathology, Healthcare Ministry of Russian Federation; ul. Rechkunovskaya 15, Novosibirsk, 630055, Russia

Abstract

Aim. The aim of this study was to investigate an influence of pulmonary ventilation and diffusion disorders on outcome of pulmonary endarterectomy. **Methods.** The study involved patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) with ($n = 43$) or without ($n = 88$) chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Body plethysmography and lung diffusing capacity measurement were performed in all patients before pulmonary endarterectomy. We analyzed perioperative clinical characteristics, complications and in-hospital mortality. **Results.** COPD was diagnosed twice more often in patients with CTEPH. Patients with CTEPH and COPD had more severe lung function disorders including more significant reduction in lung diffusing capacity. Comorbidity of COPD and CTEPH significantly increased a risk of respiratory failure in early postoperative period (OR = 2.1 (1.25 – 4.76), $p = 0.020$), length of hospitalization ($p = 0.02$), and a risk of in-hospital mortality (OR = 4.4 (1.21 – 16.19), $p = 0.023$). Lung diffusion capacity had an independent predictive value to predict the development of the respiratory failure in early postoperative period (OR = 1.8 (1.08 – 3.57), $p = 0.050$). **Conclusion.** Diagnosis of COPD in patients with CTEPH significantly increased risk of poor outcome of the pulmonary endarterectomy.

Key words: chronic thromboembolic pulmonary hypertension, chronic obstructive pulmonary disease, lung diffusing capacity.

For citation: Loginova I.Yu., Kamenskaya O.V., Chernyavskiy A.M., Lomivorotov V.V. Chronic obstructive pulmonary disease as a predictor of poor outcome of surgery for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Russian Pulmonology*. 2016; 26 (6): 694–700 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-6-694-700

Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ) – достаточно редкое осложнение острой тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), которое, по разным данным, встречается в 0,4–9,1 %

случаев и имеет крайне негативный долгосрочный прогноз [1–3]. Клинические признаки хронической ТЭЛА, особенно в случае поражения мелких ветвей легочной артерии (ЛА), малоспецифичны, связаны

с расстройствами дыхания, что делает проблему ХТЭЛГ актуальной для многих направлений медицины, таких как сосудистая хирургия, кардиология и пульмонология [1]. Трудность клинической диагностики заключается еще и в том, что в 50 % случаев в момент развития эмболии (даже массивной) венозный тромбоз протекает бессимптомно и симптомы вентилиционно-перфузионных нарушений являются первыми признаками ХТЭЛГ [1].

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) значительно распространена среди взрослого населения, достигая 10 % среди людей 40 лет и старше и находясь на 3-м месте среди причин заболеваемости и смертности в мире [4, 5]. Установлено, что у кардиохирургических пациентов сопутствующая ХТЭЛГ ХОБЛ является предиктором легочных осложнений, продленной госпитализации и смертности в ближайшем и отдаленном послеоперационном периоде [6–8]. При анализе 3-летней выживаемости неоперированных пациентов с ХТЭЛГ также показано негативное влияние ХОБЛ [3]. Однако при оценке влияния ХОБЛ на результаты хирургического лечения пациентов с ХТЭЛГ требуется дальнейшее изучение данного вопроса.

Тромбэндартерэктомия (ТЭЭ) из ветвей ЛА в настоящее время является одним из эффективных методов лечения ХТЭЛГ [9]. Изучение влияния предоперационных вентилиционных и диффузионных нарушений функции внешнего дыхания (ФВД) на результаты ТЭЭ из ветвей ЛА представляется актуальной темой, т. к. пациенты с тромбоэмболией ЛА (ТЭЛА) относятся к группе высокого риска осложнений со стороны дыхательной системы.

Материалы и методы

В исследование включены пациенты с ХТЭЛГ ($n = 131$), поступившие в Федеральное государственное бюджетное учреждение «Сибирский федеральный биомедицинский исследовательский центр имени академика Е.Н.Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации для оперативного лечения в объеме ТЭЭ из ветвей ЛА. Данное когортное проспективное исследование одобрено локальным этическим комитетом, у всех пациентов до включения в исследование получено добровольное информированное согласие.

Критерии исключения: острая форма ТЭЛА, острый инфаркт миокарда (ИМ) и / или острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) за < 6 мес. до включения в исследование, гемодинамически значимое поражение коронарных или периферических артерий, острые или хронические респираторные заболевания в стадии обострения, саркоидоз легких, сахарный диабет.

Всем пациентам проводилось стандартное предоперационное обследование. Верификация диагноза ХТЭЛГ, оценка объема поражения легочного русла, состояния легочной перфузии определялись при проведении ангиопульмонографии и мультиспиральной компьютерной ангиографии. Оценивались

уровень давления в ЛА, сердечный индекс (СИ), сопротивление сосудов (СС) малого круга кровообращения (МКК).

Бодиплетизмография и оценка диффузионной способности легких (DL_{CO}) методом одиночного вдоха выполнялись на компьютерном бодиплетизмографе *MasterScreen Body* (Jaeger, Германия) за 1 сутки до предполагаемого хирургического вмешательства. Обследование и оценка результатов проводились в соответствии с критериями Европейского респираторного и Американского торакального обществ [10, 11]. Проанализированы следующие показатели: специфическое эффективное бронхиальное сопротивление ($SBS_{эфф.}$); остаточный объем легких (ООЛ); общая емкость легких (ОЕЛ); внутригрудной объем (ВГО); жизненная емкость легких (ЖЕЛ); форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ); объем форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$); $ОФВ_1$ / ЖЕЛ (индекс Тиффно); максимальная объемная скорость в момент выдоха: 25 % ФЖЕЛ (MOC_{25}), 50 % ФЖЕЛ (MOC_{50}), 75 % ФЖЕЛ (MOC_{75}); минутный объем дыхания (МОД); DL_{CO} . Все параметры приведены в абсолютных значениях и в виде отношения к должным величинам. При проведении пульсоксиметрии оценивалась артериальная оксигенация (%).

Диагноз ХОБЛ верифицирован на основании клинических данных и результатов легочных функциональных тестов в соответствии с мировыми рекомендациями [5, 12].

Всем пациентам выполнено хирургическое вмешательство в объеме ТЭЭ из ветвей ЛА в условиях глубокой гипотермии (18 °С) и циркуляторного ареста. Проанализированы длительность искусственного кровообращения и циркуляторного ареста, искусственной вентиляции легких, пребывания в палате реанимации, госпитализации, а также ранние послеоперационные осложнения и летальность.

Статистический анализ полученных результатов проведен с использованием пакета статистических программ *Statistica 6.1*. Количественные переменные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Me ($Q_{25} - Q_{75}$)), качественные переменные — в виде частоты встречаемости и / или процентного отношения. Достоверность различий независимых выборок оценивались по критериям Манна–Уитни или Уилкоксона. Предикторная ценность показателей определялась с помощью логистической регрессии, результаты представлены в виде отношения шансов (ОШ) и 95%-ного доверительного интервала. Кривые выживаемости построены по методу Каплана–Мейера с оценкой достоверности различий между группами с помощью критерия лог-ранк. Значение $p < 0,05$ считалось статистически значимым.

Результаты и обсуждение

По результатам предоперационного клинического обследования и оценки состояния ФВД среди пациентов с ХТЭЛГ выявлено 43 (33 %) случая ХОБЛ. У 25 (19 %) из них нарушения ФВД по обструктивно-

му типу выявлены впервые. В то же время у 5 (4 %) больных с диагностированной ХОБЛ вентиляционные нарушения не были подтверждены.

Для оценки влияния сопутствующей ХОБЛ на результаты ТЭЭ из ЛА пациенты рандомизированы в 2 группы: 1-я ($n = 43$) – ХТЭЛГ в сочетании с ХОБЛ, 2-я ($n = 88$) – ХТЭЛГ без сопутствующих бронхолегочных заболеваний. Клиническая характеристика групп и результаты ангиопульмонографии представлена в табл. 1.

Как видно из табл. 1, различий по возрасту, антропометрическим показателям и сопутствующей патологии в исследуемых группах не отмечено. Тромбоэмболическое поражение легочного русла в 24 % случаев носило сегментарный характер, в 76 % были поражены долевые ветви ЛА без значимых различий между группами, что подтверждают сопоставимые результаты ангиопульмонографии.

При проведении функциональных легочных тестов закономерно показаны более выраженные нарушения ФВД у пациентов с сопутствующей ХОБЛ (табл. 2).

У пациентов с ХТЭЛГ на фоне основного заболевания формируются незначительные нарушения легочной вентиляции в виде снижения скорости форсированного экспираторного потока на уровне мелких бронхов, умеренной гипервентиляции в покое, увеличения ООЛ на фоне нормальных ЖЕЛ

и ОЕЛ. Снижение DL_{CO} на фоне данных спирометрических показателей подтверждает внелегочный (тромбоэмболический) характер нарушений.

В группе с сопутствующей ХОБЛ зарегистрированы вентиляционные нарушения по обструктивному типу (значительное снижение $ОФВ_1$, индекса Тиффно, ФЖЕЛ и бронхиальной проводимости на уровне всего бронхиального дерева) в сочетании с рестриктивными нарушениями. Компенсаторно развивается гипервентиляция и гиперинфляция легких, которые, однако, не обеспечивают нормальную DL_{CO} . DL_{CO} при ХТЭЛГ в сочетании с ХОБЛ достоверно ниже по сравнению группой без сопутствующей патологии.

ТЭЭ из ветвей ЛА во всех случаях выполнена с применением искусственного кровообращения, в условиях глубокой гипотермии и циркуляторного ареста (табл. 3).

Циркуляторный арест в большинстве случаев выполнялся в 2 этапа в среднем до 20 мин с периодом реперфузии. Длительность искусственной вентиляции легких в общей группе составила 18 (15–45) ч, длительность пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии – 4 (3–7) суток. ДН в раннем послеоперационном периоде в общей группе зарегистрирована в 27 % случаев и преобладала в группе с сопутствующей ХОБЛ. Летальность в раннем послеоперационном периоде в среднем составила 8 %,

Таблица 1
Исходная характеристика пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией
Table 1
Baseline characteristics of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension

Параметр	Общая группа, $n = 131$	1-я группа, $n = 43$ ХТЭЛГ + ХОБЛ	2-я группа, $n = 88$ ХТЭЛГ	p
Пол, n (%):				
мужской	78 (60)	25 (58)	53 (60)	
женский	53 (40)	18 (42)	35 (40)	0,44
Возраст, годы	51 (42–58)	51 (44–58)	51 (40–59)	0,72
Индекс массы тела, $кг / м^2$	28 (24–32)	28 (22–32)	28 (24–32)	0,58
Курильщики, n (%)	39 (30)	17 (39)	22 (25)	0,08
Длительность заболевания, годы	2,0 (1,3–3,4)	1,3 (1,2–2,2)	2,0 (1,3–3,5)	0,24
Генетически подтвержденная тромбофилия, n (%)	60 (46)	19 (44)	41 (47)	0,82
Тромбофлебит нижних конечностей, n (%)	87 (66)	25 (58)	62 (70)	0,25
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	16 (12)	6 (14)	10 (11)	0,74
ИМ в анамнезе, n (%)	6 (4,6)	2 (4,7)	4 (4,5)	0,62
ОНМК в анамнезе, n (%)	2 (1,5)	1 (2,3)	1 (1,1)	0,83
Фибрилляция предсердий, n (%)	4 (3)	1 (2,3)	3 (3,4)	0,47
Функциональный класс хронической СН по NYHA, n (%):				
II	16 (12)	5 (12)	11 (13)	0,52
III	102 (78)	33 (76)	69 (78)	
IV	13 (10)	5 (12)	8 (9)	
Фракция выброса левого желудочка, %	67 (61–72)	67 (54–69)	67 (62–73)	0,18
Давление в ЛА, мм рт. ст.	77 (59–93)	73 (60–91)	78 (56–96)	0,75
СИ, $л / мин / м^2$	3,5 (3,0–4,0)	3,6 (3,1–3,9)	3,5 (2,9–4,1)	0,19
СС МКК, $дин \times с \times см^{-5}$	720 (450–1142)	569 (260–1014)	740 (502–1103)	0,24
Артериальная оксигенация, %	94 (92–96)	94 (91–94)	95 (93–96)	0,11

Примечание: ХТЭЛГ – хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; n – число больных; ИМ – инфаркт миокарда; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; СН – сердечная недостаточность; NYHA – функциональная классификация хронической сердечной недостаточности Нью-Йоркской кардиологической ассоциации; ЛА – легочная артерия; СИ – сердечный индекс; СС МКК – сопротивление сосудов малого круга кровообращения.

Таблица 2

Параметры функции внешнего дыхания у пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией
 Table 2
 Lung function parameters in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension

Параметр	1-я группа, n = 43 ХТЭЛГ + ХОБЛ		2-я группа, n = 88 ХТЭЛГ		p
	абс.	% доп.	абс.	% доп.	
СБС _{эфф.} , кПа × с	0,89 (0,58–1,20)	76 (54–103)	0,71 (0,55–0,90)	65 (47–84)	0,12
ООЛ, л	3,1 (2,5–3,7)	146 (123–173)	2,9 (2,3–3,8)	161 (125–180)	0,43
ОЕЛ, л	6,6 (5,4–7,5)	98 (88–103)	6,3 (5,2–7,7)	118 (102–125)	< 0,001
ВГО, л	3,3 (2,7–4,1)	100 (85–118)	3,2 (2,6–3,9)	109 (91–129)	0,16
ЖЕЛ, л	3,1 (2,8–4,1)	74 (68–81)	3,4 (2,6–4,2)	91 (84–102)	< 0,001
ФЖЕЛ, л	3,0 (2,5–3,9)	75 (66–79)	3,3 (2,6–4,0)	94 (86–100)	< 0,001
ОФВ ₁ , л	2,3 (1,9–2,6)	65 (60–72)	2,6 (2,2–3,2)	89 (83–99)	< 0,001
ОФВ ₁ / ЖЕЛ, %	73 (64–77)	–	80 (75–83)	–	< 0,001
МОС ₇₅ , л / с	3,7 (2,9–4,9)	51 (39–68)	5,2 (4,0–7,3)	83 (68–97)	< 0,001
МОС ₅₀ , л / с	2,1 (1,6–2,4)	45 (34–56)	2,9 (2,4–3,9)	71 (58–86)	< 0,001
МОС ₂₅ , л / с	0,6 (0,4–0,9)	35 (26–43)	0,9 (0,6–1,3)	58 (41–69)	< 0,001
МОД, л / мин	16 (13–18)	133 (103–163)	14 (12–19)	127 (106–169)	0,81
DL _{CO} , ммоль / л / кПа	5,6 (3,9–6,5)	53 (45–66)	5,5 (5,1–6,3)	66 (59–71)	0,03

Примечание: ХТЭЛГ – хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; СБС_{эфф.} – специфическое эффективное бронхиальное сопротивление; ООЛ – остаточный объем легких; ОЕЛ – общая емкость легких; ВГО – внутригрудной объем; ЖЕЛ – жизненная емкость легких; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ОФВ₁ / ЖЕЛ – индекс Тиффно; МОС₂₅, МОС₅₀, МОС₇₅ – максимальная объемная скорость в момент выдоха 25, 50 и 75 % ФЖЕЛ соответственно; МОД – минутный объем дыхания; DL_{CO} – диффузионная способность легких.

также с преобладанием в группе ХОБЛ (см. рисунок). Причинами летальности были прогрессирование СН, реперфузионный синдром легких, полиорганная недостаточность.

По результатам регрессионного анализа сопутствующая ХОБЛ явилась значимым отрицательным фактором риска в отношении практически всех параметров неблагоприятного исхода хирургического лечения ХТЭЛГ. Так, у пациентов с ХТЭЛГ + ХОБЛ повышается риск развития ДН (ОШ – 2,1 (1,25–4,76); $p = 0,02$), имеется тенденция к увеличению риска развития СН (ОШ – 1,8 (0,96–3,57); $p = 0,057$) в раннем послеоперационном периоде. Соответственно увеличивается длительность госпитализа-

ции ($p = 0,02$), а также достоверно возрастает риск летального исхода (ОШ – 4,4 (1,21–16,19); $p = 0,023$). Значимой взаимосвязи наличия ХОБЛ с другими клинико-функциональными характеристиками, сопутствующей патологией, а также с курением не выявлено. Среди параметров ФВД независимую предикторную ценность показала DL_{CO} в отношении риска развития ДН (ОШ – 1,8 (1,08–3,57); $p = 0,05$).

Среди других факторов значимость, близкая к достоверности, показана только уровнем СС МКК в отношении риска летального исхода (ОШ – 1,6 (0,97–2,66); $p = 0,055$). Антропометрические данные, состояние сократительной способности миокарда, функциональный класс СН и сопутствующая

Таблица 3

Характеристики периоперационного периода и осложнений тромбэндартерэктомии из ветвей легочной артерии

Table 3

Characteristics of postoperative period and complications of pulmonary endarterectomy

Параметр	1-я группа, n = 43 ХТЭЛГ + ХОБЛ	2-я группа, n = 88 ХТЭЛГ	p
Длительность:			
• искусственного кровообращения, мин	223 (200–250)	211 (194–245)	0,52
• циркуляторного ареста, мин	33 (27–39)	34 (26–40)	0,84
• искусственной вентиляции легких, ч	20 (16–70)	17 (12–39)	0,22
• пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии, дни	4 (3–7)	4 (3–7)	0,25
• госпитализации, дни	21 (18–29)	15 (12–21)	0,02
Повторные операции / кровотечения, n (%)	1 (2,3)	2 (2,3)	0,49
СН, n (%)	12 (28)	13 (15)	0,08
ДН, n (%)	16 (37)	19 (22)	0,05
Неврологические осложнения, n (%)	3 (7)	13 (15)	0,52
Полиорганная недостаточность, n (%)	6 (14)	9 (10)	0,44
Летальный исход, n (%)	5 (12)	6 (7)	0,04

Примечание: ХТЭЛГ – хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; СН – сердечная недостаточность; ДН – дыхательная недостаточность; n – число больных.

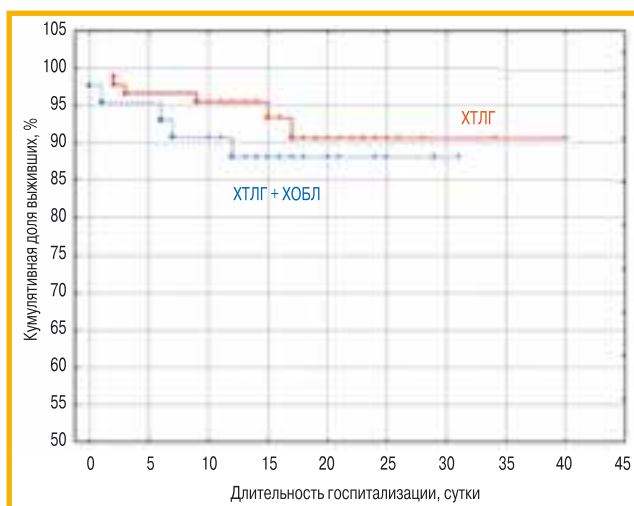


Рисунок. Выживаемость на госпитальном этапе пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией и хронической тромбоэмболической легочной гипертензией, осложненной хронической обструктивной болезнью легких (лог-ранк; $p = 0,047$)

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ХТЭЛГ – хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия.

Figure. In-hospital survival of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension vs patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease (log-rank test, $p = 0,047$)

патология значимого влияния на периоперационные характеристики и результаты ТЭЭ из ветвей ЛА не оказывают.

В проведенном исследовании продемонстрировано значимое влияние вентиляционных и диффузионных нарушений ФВД у пациентов с ХТЭЛГ на результаты ТЭЭ из ветвей ЛА.

Известно, что при хроническом эмболическом поражении ЛА повышается легочное СС и нарушается газообмен через альвеолярно-капиллярную мембрану. Вследствие нарушения вентиляционно-перфузионных соотношений, шунтирования крови и ускорения легочного кровотока снижается напряжение кислорода в артериальном русле. Одновременно из-за повышенного потребления кислорода тканями снижается насыщение кислородом венозной крови. При артериальной гипоксемии усугубляется кислородная недостаточность миокарда, что в условиях увеличения постнагрузки на сердце может осложниться развитием левожелудочковой недостаточности [1]. СН, даже клинически стабильная, также оказывает негативное влияние на легочный газообмен через альвеолярно-капиллярную мембрану за счет морфологических изменений легочной ткани, возникающих в результате гидростатической перегрузки легких [13]. В свою очередь, к повышению давления в ЛА и нагрузки на сердце приводит и повышение бронхиального сопротивления, развивающееся при ХОБЛ. Нарушение газообмена, гипоксия и ее компенсаторные механизмы, такие как эритроцитоз и тахикардия, приводят к усугублению СН и повышению давления в сосудах МКК [14].

Таким образом, развитие ХТЭЛГ и ХОБЛ сопровождается общими патофизиологическими механизмами кардиореспираторных нарушений, что приводит к взаимному отягощению патологий и по-

вышению риска развития осложнений со стороны как легких, так и сердца [15].

В результате проведенного исследования показано, что ХТЭЛГ сопровождается нарушениями газообмена, о чем свидетельствует снижение DL_{CO} и артериальной оксигенации. Увеличение остаточного объема и некоторое увеличение ВГО легких на фоне нормального уровня ОЕЛ и ЖЕЛ свидетельствует о повышении воздухонаполненности легких, которая является не только следствием патологического процесса, но и компенсаторно-приспособительной реакцией, направленной на увеличение поверхности диффузии и улучшение условий газообмена [16].

При сопутствующей ХОБЛ ожидаемо ухудшаются параметры легочной вентиляции и газообмена. Отмечены выраженные нарушения вентиляции по обструктивному типу, которые в сочетании со снижением DL_{CO} и увеличением ООЛ свидетельствуют о наличии признаков эмфизематозного изменения легочной ткани. Кроме того, выявлены и рестриктивные нарушения ФВД, связанные, вероятно, с нарушением свойств альвеолярно-капиллярной мембраны в результате фиброзных изменений.

Повышение показателей ООЛ и ОЕЛ являются признаками повышенной воздушности легких (легочной гиперинфляции). Однако гиперинфляция легких при выраженных обструктивных нарушениях и утрате эластических свойств уже не обладает компенсаторными свойствами, а приводит к увеличению энергозатрат и ухудшению условий газообмена [16]. Это подтверждает и полученное в данном исследовании достоверно более низкое значение DL_{CO} у пациентов с ХТЭЛГ + ХОБЛ.

Снижение DL_{CO} в изучаемой группе пациентов с ХТЭЛГ + ХОБЛ обусловлено многокомпонентным механизмом. Для данного сочетания патологий характерно уменьшение перфузионной поверхности в результате эмболического поражения и эффективной альвеолярной площади, возникающей при эмфизематозном изменении легочной ткани, а также изменение свойств альвеолярно-капиллярной мембраны как результат СН и легочного фиброза.

ТЭЭ из ветвей ЛА является операцией высокого риска легочных осложнений [9]. Помимо неспецифических осложнений кардиохирургических вмешательств, таких как ателектаз легких, экссудативный перикардит, дисфункция диафрагмального нерва, для хирургического лечения ХТЭЛГ характерны осложнения в виде реперфузионного синдрома легких и резидуальной легочной гипертензии. Данные осложнения имеют высокий риск неблагоприятного исхода [9], а сопутствующая патология дыхательной системы может еще более усугублять результаты хирургического вмешательства.

Показано практически 2-кратное повышение риска развития ДН в раннем послеоперационном периоде ТЭЭ из ветвей ЛА у пациентов с сопутствующей ХОБЛ. Это соотносится и с увеличением длительности госпитализации и повышением риска летального исхода данной категории больных.

Среди параметров функциональных легочных тестов особый интерес исследователей в последние годы привлекает DL_{CO} у пациентов кардиохирургического профиля [17, 18].

Полученные в исследовании данные о взаимосвязи DL_{CO} и риска развития респираторных осложнений в раннем послеоперационном периоде соотносятся с данными *М.М. Hoeper et al.* [18], где показана значимая взаимосвязь низкого уровня диффузии с неблагоприятным прогнозом у пациентов с легочной гипертензией. Показана значимая взаимосвязь DL_{CO} и риска развития ДН в раннем послеоперационном периоде ТЭЭ из ветвей ЛА. Однако достоверной взаимосвязи низкой DL_{CO} со смертностью пациентов с ХТЭЛГ в данной работе не получено. Возможно, сопоставимые результаты будут получены при дальнейшей оценке долгосрочных результатов хирургического лечения.

Ввиду высокой предикторной ценности респираторных нарушений в отношении прогноза хирургического лечения ХТЭЛГ обращает на себя внимание высокая частота отсутствия верифицированного диагноза ХОБЛ в исследуемой группе пациентов. У 25 из 43 больных вентиляторные нарушения выявлены впервые, а у 4 %, напротив, существующий диагноз ХОБЛ не был подтвержден инструментальными методами. По данным литературы нарушения вентиляции и газообмена зачастую являются первыми признаками эмболического поражения легочных сосудов [1, 19].

Заключение

Таким образом, проведение легочных функциональных тестов — бодиплетизмографии и оценки DL_{CO} — имеет важное клиническое значение в комплексе предоперационной подготовки пациентов с ХТЭЛГ с целью оптимизации тактики лечения и снижения риска неблагоприятного исхода ТЭЭ из ветвей ЛА.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует. Исследование проводилось без участия спонсоров.

Conflict of interest

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

Литература

1. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений. *Флебология*. 2010; 2 (4): 1–37.
2. 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: 462–468. <https://doi.org/10.1183/09031936.00049312>
3. Delcroix M., Lang I., Pepke-Zaba J. et al. Long-term outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Clin. Perspect. Circulat.* 2016; 133 (9): 859–871. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.115.016522>
4. Halbert R.J., Natoli J.L., Gano A. et al. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. *Eur. Respir. J.* 2006; 28 (3): 523–532. <https://doi.org/10.1183/09031936.06.00124605>
5. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р. и др. Российское респираторное общество. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*. 2014; (3): 15–54. <http://dx.doi.org/10.18093/0869-0189-2014-0-3-15-54>
6. Leavitt B.J., Ross C.S., Spence B. et al. Long-term survival of patients with chronic obstructive pulmonary disease undergoing coronary artery bypass surgery. *Circulation*. 2006; 114: 430–434. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.105.000943>
7. O'Boyle F., Mediratta N., Chalmers J. et al. Long-term survival of patients with pulmonary disease undergoing coronary artery bypass surgery. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2013; 43 (4): 697–703. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezs454>
8. Пономарев Д.Н., Каменская О.В., Климова А.С. и др. Влияние синдрома бронхиальной обструкции на периоперационные характеристики у пациентов при аортокоронарном шунтировании: промежуточные результаты проспективного когортного исследования. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2015; 19 (4): 72–78. <http://dx.doi.org/10.21688/1681-3472-2015-4-72-78>
9. Jenkins D.P., Madani M., Mayer E. et al. Surgical treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.* 2012; 41 (3): 735–742. <https://doi.org/10.1183/09031936.00058112>
10. Miller M.R., Crapo R., Hankinson J. et al. General considerations for lung function testing. *Eur. Respir. J.* 2005; 26: 153–161. <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00034505>
11. Pellegrino R., Viegi G., Brusasco V. et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur. Respir. J.* 2005; 26 (5): 948–968. <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00035205>
12. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, 2015.
13. Iversen K.K., Kjaergaard J., Akkan D. et al. The prognostic importance of lung function in patients admitted with heart failure. *Eur. J. Heart Fail.* 2010; 12 (7): 685–691. <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfq050>
14. Кароли Н.А., Бородин А.В., Ребров А.П. Хроническая сердечная недостаточность различного генеза у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Пульмонология*. 2016; 26 (1): 38–45. <http://dx.doi.org/10.18093/0869-0189-2016-26-1-38-45>
15. Ватулин Н.Т., Смирнова А.С. Коморбидность хронической обструктивной болезни легких и сердечно-сосудистой патологии: особенности лечения. *Пульмонология*. 2016; 26 (3): 364–371. <http://dx.doi.org/10.18093/0869-0189-2016-26-3-364-371>
16. Савушкина О.И., Черняк А.В. Клиническое применение метода бодиплетизмографии. *Атмосфера. Пульмонология и аллергология*. 2013; 2: 38–41.
17. Кашуба М.В., Каретникова В.Н., Поликутина О.М. и др. Оценка показателей вентиляционно-диффузионной способности легких у пациентов с инфарктом миокарда. *Сердце: журнал для практикующих врачей*. 2014; 75 (1): 26–31.
18. Hoeper M.M., Meyer K., Rademacher J. et al. Diffusion capacity and mortality in patients with pulmonary hypertension due to heart failure with preserved ejection fraction. *JACC: Heart Failure*. 2016; 4 (6): 441–449. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2015.12.016>

19. Шостак Н.А., Клименко А.А., Демидова Н.А. Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия и проблема редкого и междисциплинарного заболевания. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2014; 10 (1): 73–78.

Поступила 28.11.16

Reference

1. Russian clinical guidelines on diagnosis, treatment and prevention of venous thromboembolic complications. *Flebologiya*. 2010; 2 (4): 1–37 (in Russian).
2. 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: 462–468. <https://doi.org/10.1183/09031936.00049312>
3. Delcroix M., Lang I., Pepke-Zaba J. et al. Long-term outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Clin. Perspect. Circulat.* 2016; 133 (9): 859–871. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.115.016522>
4. Halbert R.J., Natoli J.L., Gano A. et al. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. *Eur. Respir. J.* 2006; 28 (3): 523–532. <https://doi.org/10.1183/09031936.06.00124605>
5. Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aysanov Z.R. et al. Russian Respiratory Society. Federal Clinical Guidelines on Diagnosis and Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Pul'monologiya*. 2014; 3: 15–54. <http://dx.doi.org/10.18093/0869-0189-2014-0-3-15-54> (in Russian).
6. Leavitt B.J., Ross C.S., Spence B. et al. Long-term survival of patients with chronic obstructive pulmonary disease undergoing coronary artery bypass surgery. *Circulation*. 2006; 114: 430–434. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.105.000943>
7. O'Boyle F., Mediratta N., Chalmers J. et al. Long-term survival of patients with pulmonary disease undergoing coronary artery bypass surgery. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2013; 43 (4): 697–703. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezs454>
8. Ponomarev D.N., Kamenskaya O.V., Klinkova A.S. et al. An influence of bronchial obstruction on perioperative characteristics of patients underwent aortocoronary bypass: interim results of a prospective cohort study. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokirurgiya*. 2015; 19 (4): 72–78. <http://dx.doi.org/10.21688/1681-3472-2015-4-72-78> (in Russian).
9. Jenkins D.P., Madani M., Mayer E. et al. Surgical treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.* 2012; 41 (3): 735–742. <https://doi.org/10.1183/09031936.00058112>
10. Miller M.R., Crapo R., Hankinson J. et al. General considerations for lung function testing. *Eur. Respir. J.* 2005; 26: 153–161. <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00034505>
11. Pellegrino R., Viegi G., Brusasco V. et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur. Respir. J.* 2005; 26 (5): 948–968. <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00035205>
12. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, 2015.
13. Iversen K.K., Kjaergaard J., Akkan D. et al. The prognostic importance of lung function in patients admitted with heart failure. *Eur. J. Heart Fail.* 2010; 12 (7): 685–691. <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfq050>
14. Karoli N.A., Borodkin A.V., Rebrov A.P. Chronic heart failure in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Pul'monologiya*. 2016; 26 (1): 38–45. <http://dx.doi.org/10.18093/0869-0189-2016-26-1-38-45> (in Russian).
15. Vatutin N.T., Smirnova A.S. Comorbidity of chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular diseases: therapeutic approach. *Pul'monologiya*. 2016; 26 (3): 364–371. <http://dx.doi.org/10.18093/0869-0189-2016-26-3-364-371> (in Russian).
16. Savushkina O.I., Chernyak A.V. A clinical role of body plethysmography. *Atmosfera. Pul'monologiya i allergologiya*. 2013; 2: 38–41 (in Russian).
17. Katsyuba M.V., Karetnikova V.N., Polikutina O.M. et al. An assessment of ventilation and diffusing capacity of the lungs in patients with cardiac infarction. *Serdtshe: zhurnal dlya praktikuuyushchikh vrachey*. 2014; 75 (1): 26–31 (in Russian).
18. Hoepfer M.M., Meyer K., Rademacher J. et al. Diffusion capacity and mortality in patients with pulmonary hypertension due to heart failure with preserved ejection fraction. *JACC: Heart Failure*. 2016; 4 (6): 441–449. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2015.12.016>
19. Shostak N.A., Klimenko A.A., and Demidova N.A. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension and a problem of an orphan and multidisciplinary disease. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii*. 2014; 10 (1): 73–78 (in Russian).

Received November 28, 2016

Информация об авторах

Логинова Ирина Юрьевна – к. б. н., старший научный сотрудник группы клинической физиологии Центра анестезиологии и реаниматологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Новосибирский научно-исследовательский институт патологии кровообращения имени академика Е.Н.Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (383) 347-60-66; e-mail: i_loginova@meshalkin.ru

Каменская Оксана Васильевна – д. м. н., ведущий научный сотрудник группы клинической физиологии Центра анестезиологии и реаниматологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Новосибирский научно-исследовательский институт патологии кровообращения имени академика Е.Н.Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (383) 347-60-66; e-mail: o_kamenskaya@meshalkin.ru

Чернявский Александр Михайлович – д. м. н., профессор, руководитель Центра хирургии аорты, коронарных и периферических артерий Федерального государственного бюджетного учреждения «Новосибирский научно-исследовательский институт патологии кровообращения имени академика Е.Н.Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (383) 347-60-66; e-mail: a_chernyavsky@meshalkin.ru

Ломиворотов Владимир Владимирович – д. м. н., член-корр. РАН, руководитель Центра анестезиологии и реаниматологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Новосибирский научно-исследовательский институт патологии кровообращения имени академика Е.Н.Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (383) 347-60-66; e-mail: vv_lomivorotov@meshalkin.ru

Author information

Irina Yu. Loginova, Candidate of Biology, Senior Researcher at Group of Clinical Physiology, Center of Anesthesiology and Emergency Care, Academician E.N.Meshalkin Novosibirsk Federal Research Institute of Circulatory Pathology, Healthcare Ministry of Russian Federation; tel.: (383) 347-60-66; e-mail: i_loginova@meshalkin.ru

Oksana V. Kamenskaya, Doctor in Medicine, Leading Researcher at Group of Clinical Physiology, Center of Anesthesiology and Emergency Care, Academician E.N.Meshalkin Novosibirsk Federal Research Institute of Circulatory Pathology, Healthcare Ministry of Russian Federation; tel.: (383) 347-60-66; e-mail: o_kamenskaya@meshalkin.ru

Aleksandr M. Chernyavskiy, Doctor in Medicine, Professor, Head of Center of Surgery of Aorta, Coronary and Peripheral Arteries, Academician E.N.Meshalkin Novosibirsk Federal Research Institute of Circulatory Pathology, Healthcare Ministry of Russian Federation; tel.: (383) 347-60-66; e-mail: a_chernyavsky@meshalkin.ru

Vladimir V. Lomivorotov, Doctor in Medicine, Corresponding Member, Russian Academy of Sciences; Head of Center of Anesthesiology and Emergency Care, Academician E.N.Meshalkin Novosibirsk Federal Research Institute of Circulatory Pathology, Healthcare Ministry of Russian Federation; tel.: (383) 347-60-66; e-mail: vv_lomivorotov@meshalkin.ru

Особенности воспалительных паттернов бронхов и клинико-функциональная характеристика тяжелой неконтролируемой астмы у больных с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей

А.Б.Пирогов¹, В.П.Колосов¹, Ю.М.Перельман¹, А.Г.Приходько¹, С.В.Зиновьев², Д.А.Гассан¹, Т.А.Мальцева¹

1 – Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»: 675000, Благовещенск, ул. Калинина, 22;

2 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 675013, Благовещенск, ул. Горького, 95

Резюме

Персистенция воспаления дыхательных путей у больных бронхиальной астмой (БА) способствует развитию тяжелого неконтролируемого течения болезни. **Цель.** Изучение особенностей воспалительных паттернов и клинико-функциональных параметров тяжелой неконтролируемой БА. **Материалы и методы.** В холодный период года (ноябрь – март) проведено обследование больных ($n = 25$) в возрасте от 45 до 55 лет с установленным диагнозом тяжелой неконтролируемой БА при помощи определения реактивности дыхательных путей на холодовой стимул по данным анамнестического тестирования, исследования функции внешнего дыхания по стандартной методике, цитологического и цитохимического исследования индуцированной мокроты (ИМ). **Результаты.** По данным анализа цитогрaмм ИМ больные были разделены на 2 группы: 1-я ($n = 11$) – с эозинофильным ($> 2\%$ эозинофилов), 2-я ($n = 14$) – со смешанным ($\geq 2\%$ эозинофилов + $\geq 61\%$ нейтрофилов) паттернами воспаления. Оксидативная функция лейкоцитов, оцениваемая по уровню миелопероксидазы в клетках, степени деструкции и интенсивности цитолиза, доминировала во 2-й группе. У пациентов этой группы выявлены более выраженные симптомы и большее число случаев обострения БА, тенденция к снижению уровня контроля над болезнью по вопроснику *Asthma Control Test*, более значимое снижение максимальной объемной скорости в момент выдоха 25, 50 и 75 % форсированной жизненной емкости легких соответственно. Холодовая гиперреактивность дыхательных путей (ХГДП) по клинически значимым признакам установлена у больных 2-й ($n = 12$) и 1-й ($n = 3$) групп. Показано, что проявления тяжести течения болезни, нарушения вентиляционной функции легких и частота развития ХГДП у больных тяжелой неконтролируемой БА сопряжены с паттерном воспаления бронхов. **Заключение.** Смешанный воспалительный паттерн связан с утяжелением течения БА и более сложной проблемой контроля над болезнью.

Ключевые слова: тяжелая неконтролируемая бронхиальная астма, холодовая гиперреактивность дыхательных путей, паттерны воспаления бронхов.

Для цитирования: Пирогов А.Б., Колосов В.П., Перельман Ю.М., Приходько А.Г., Зиновьев С.В., Гассан Д.А., Мальцева Т.А. Особенности воспалительных паттернов бронхов и клинико-функциональная характеристика тяжелой неконтролируемой астмы у больных с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей. *Пульмонология*. 2016; 26 (6): 701–707. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-6-701-707

Airway inflammation patterns and clinical and functional features in patients with severe uncontrolled asthma and cold-induced airway hyperresponsiveness

Aleksey B. Pirogov¹, Viktor P. Kolosov¹, Yuliy M. Perel'man¹, Anna G. Prikhod'ko¹, Sergey V. Zinov'ev², Dina A. Gassan¹, Tat'yana A. Mal'tseva¹

1 – Federal Far Eastern Scientific Center of Physiology and Respiratory Pathology; ul. Kalinina 22, Blagoveshchensk, 675000, Russia;

2 – Amur State Medical Academ; ul. Gor'kogo 95, Blagoveshchensk, 675013, Russia

Abstract

The aim of this study was to investigate airway inflammation patterns and clinical and functional features of severe uncontrolled asthma. **Methods.** The study involved 25 patients aged 45 to 55 years with severe uncontrolled asthma. Medical history was analyzed. Lung function tests, cytological and cytochemical investigation of induced sputum were performed in all patients. Asthma control was assessed using the Asthma Control Test questionnaire. **Results.** The patients were divided into groups: with eosinophilic ($> 2\%$ of eosinophils; $n = 11$) or mixed ($\geq 2\%$ of eosinophils and $\geq 61\%$ of neutrophils; $n = 14$) airway inflammation patterns according to induced sputum cytology. Oxidative function of leucocytes according to myeloperoxidase level in the cells and the degree of cytolysis were increased in the mixed inflammation group. More severe symptoms, more frequent asthma exacerbations, a tendency to worse asthma control and lower FEF₅₀ and MEF_{25–75} were found in the mixed inflammation group. Cold-induced airway hyperresponsiveness was diagnosed in 12 patients of the mixed inflammation group and in 3 patients of the eosinophilic inflammation group. Severity of the disease, lung function abnormalities and cold-induced airway hyperresponsiveness in patients with severe uncontrolled asthma were related to the airway inflammation pattern. **Conclusion.** The mixed inflammation pattern was associated to more severe asthma course and worse control of the disease.

Key words: severe uncontrolled asthma, cold-induced airway hyperresponsiveness, airway inflammation patterns.

For citation: Pirogov A.B., Kolosov V.P., Perel'man Yu.M., Prikhod'ko A.G., Zinov'ev S.V., Gassan D.A., Mal'tseva T.A. Airway inflammation patterns and clinical and functional features in patients with severe uncontrolled asthma and cold-induced airway hyperresponsiveness. *Russian Pulmonology*. 2016; 26 (6): 701–707 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-6-701-707

Несмотря на успехи, достигнутые в диагностике и лечении больных бронхиальной астмой (БА), в последнее десятилетие сохраняется тенденция к росту распространенности тяжелых форм заболевания, имеются сложности в минимизации различных проявлений болезни под влиянием терапии. Наряду с высокими расходами на лечение больных тяжелая БА относится к группе повышенного риска жизненно угрожающих состояний и развития летального исхода [1], что дает основание рассматривать БА в качестве одной из наиболее сложных проблем современной пульмонологии. Согласно общепринятой концепции тяжелая трудноконтролируемая БА [2] рассматривается как гетерогенное заболевание по своей природе и вариативности клинико-патогенетических вариантов течения [3].

В согласительном документе Американского торакального и Европейского респираторного обществ, посвященном проблеме достижения и поддержания контроля над БА, отмечается, что основные составляющие компоненты течения тяжелых вариантов БА — низкий уровень контроля тяжелых форм болезни и высокий риск его потери, несмотря на применение препаратов 4–5-й ступени по *Global Initiative for Asthma* (GINA) [1], низкая обратимость бронхиальной обструкции под влиянием бронхорасширяющих средств, высокая степень бронхиальной гиперреактивности — сопряжены с полиморфизмом клеточного спектра воспаления дыхательных путей [4]. Практической значимостью для фенотипирования воспаления и выбора персонализированной терапии тяжелых форм БА наделены параметры клеточных паттернов воспаления, выявляемых путем анализа цитограмм индуцированной мокроты (ИМ) пациентов [3, 5].

В настоящее время получены представления об основных клеточных паттернах воспаления бронхов, характерных для БА [5, 6]:

Таблица 1
Сравнительная клиническая характеристика больных бронхиальной астмой ($M \pm m$)
Table 1
Comparison of clinical parameters of patients with asthma ($M \pm m$)

Показатели	1-я группа	2-я группа
Возраст, годы	54,90 ± 3,55	48,50 ± 2,93
Продолжительность заболевания, годы	12,70 ± 2,03	16,90 ± 1,84
Количество дневных симптомов за последние 7 дней	4,80 ± 0,24*	5,80 ± 0,32
Количество ночных симптомов за последние 7 дней	2,60 ± 0,27	3,20 ± 0,34
Количество эпизодов использования короткодействующих β_2 -агонистов в сутки за последние 7 дней	5,20 ± 0,41*	6,90 ± 0,52
Количество обострений за 12 мес.	3,30 ± 0,24*	4,40 ± 0,34
АСТ, баллы	10,90 ± 0,52	8,90 ± 0,56
Доза иГКС (мкг в сутки беклометазона дипропионата)	1340,0 ± 84,0	1539,0 ± 96,0

Примечание: АСТ (Asthma Control Test) — тест по контролю над бронхиальной астмой; иГКС — ингаляционные глюкокортикостероиды; * — $p < 0,05$ по сравнению со 2-й группой.

- эозинофильный ($> 2\%$ эозинофилов);
- нейтрофильный ($\geq 61\%$ нейтрофилов);
- смешанный ($\geq 2\%$ эозинофилов + $\geq 61\%$ нейтрофилов).

В исследованиях [5–9] приводятся данные о неоднозначной роли клеточных компонентов в формировании клинических вариантов течения БА, в т. ч. тяжелой. Так, у больных тяжелой эозинофильной БА, характеризующейся высокой активностью цитокинов Th2 типа, прослеживается положительное влияние ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС) и антилейкотриеновых препаратов (блокаторы интерлейкинов (IL)-5) в виде минимизации клинических проявлений болезни. У большинства больных с нейтрофильным типом воспаления, ассоциированным с лимфоцитами Th1 типа (активацией IL-17, IL-8) и смешанным воспалительным паттерном, диагностируется резистентная к ГКС тяжелая БА. Неконтролируемое воспаление в данном случае приводит к ремоделированию мелких, средних, крупных бронхов и прогрессированию болезни [8, 10].

Приведенные данные позволяют утверждать, что основу патогенеза различных вариантов течения тяжелой БА составляет хронический, трудно поддающийся контролю воспалительный процесс с преобладанием или сочетанием тех или иных клеточных эффекторов воспаления. По имеющимся сообщениям [1], именно персистирующее воспаление дыхательных путей у больных БА является одним из основных факторов, инициирующих и модулирующих нарастание тяжести, инертности контроля клинических проявлений и высокого риска обострений болезни на фоне постоянного воздействия экологически обусловленных триггеров, таких как низкая температура атмосферного воздуха [11].

По данным клинико-анамнестического тестирования [11], клинический феномен холодовой гиперреактивности дыхательных путей (ХГДП) диагностируется у 60–80 % больных БА любой степени тяжести. Особенности цитологического фенотипирования воспаления бронхов у больных тяжелой неконтролируемой БА остаются невыясненными. В частности не определены паттерны бронхиального воспаления.

Целью настоящей работы явилось изучение особенностей воспалительных паттернов бронхов и клинико-функциональных параметров болезни у больных тяжелой неконтролируемой БА на фоне ХГДП.

Материалы и методы

В холодный период года (ноябрь–март) проведено обследование лиц ($n = 25$) в возрасте от 45 до 55 лет (средний возраст — $52,4 \pm 2,3$ года) с ранее установленным диагнозом тяжелой БА согласно критериям GINA [1]. Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Критерии включения в исследование: показатели объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) $< 60\%$ долж.; терапия иГКС в дозе > 1000 мкг

в сутки по беклометазона дипропионату или эквиваленту, дополненная β_2 -адреномиметиком длительного действия или препаратом из группы антилейкотриенов ≥ 4 нед. на момент включения в исследование; прием системных ГКС < 50 % времени в году; доказанная обратимость бронхиальной обструкции: повышение ОФВ₁ > 12 %_{исх.} после применения бронходилататора; отсутствие обострения заболевания и патологии в стадии декомпенсации; уровень контроля над БА согласно вопроснику *Asthma Control Test* (АСТ, *Quality Metric Inc.*, 2002) ≤ 19 баллов; письменное информационное согласие пациента на участие в исследовании.

Дизайном исследования предусматривалось:

- заполнение пациентом специально разработанной скрининг-анкеты для выявления ХГДП, включающей вопросы о состоянии и субъективных ощущениях при воздействии холодного воздуха в натуральных условиях [11];
- исследование функции внешнего дыхания (ФВД) методом спирографии с анализом кривой поток–объем форсированного выдоха на аппарате *Easy on-PC* (*ndd Medizintechnik AG*, Швейцария);
- исследование цитологических микропрепаратов ИМ и формирование цитогрaмм [12];
- цитохимическое исследование активности миелопероксидазы (МПО) в нейтрофилах и эозинофилах ИМ по методу Грэхема–Кнолля, перевод изображения цитохимических препаратов в цифровую форму с расчетом оптической плотности фермента в виде среднего цитохимического коэффициента (СЦК) МПО в пикселях [12];
- определение степени и интенсивности процессов деструкции и цитолиза нейтрофилов и эозинофилов ИМ по методу Л.А. Матвеевой [12] с выделением 5 классов деструкции клеток. Индексы деструкции (ИДК) и цитолиза (ИЦК) клеток рассчитывались с помощью следующих формул:

$$\text{ИДК} = n_1 + n_2 + n_3 + n_4 / 100;$$

$$\text{ИЦК} = n_4 / n_0 + n_1 + n_2 + n_3 + n_4,$$

где 0, 1, 2, 3, 4 – классы деструкции; $n_0 + n_1 + n_2 + n_3 + n_4$ – число клеток соответствующего класса.

Статистический анализ полученного материала проводился на основе стандартных методов вариационной статистики. Для определения достоверности различий использовался непарный критерий Стьюдента (t), в случаях негауссовых распределений – непараметрические критерии Колмогоро-

ва–Смирнова и Манна–Уитни, парный критерий Уилкоксона. С целью определения степени связи между 2 случайными величинами проводился корреляционный анализ, рассчитывался коэффициент корреляции (r). Для всех величин принимались во внимание уровни значимости $p = 0,05$; $p = 0,01$; $p = 0,001$.

Результаты и обсуждение

У всех обследованных отмечены симптомы тяжелой неконтролируемой БА в соответствии с критериями GINA [1], а также клинически значимые признаки положительной реакции на холодный воздух в повседневной жизни с эпизодами затрудненного дыхания и удушья, что заставляло больных дополнительно использовать средство неотложной помощи – короткодействующий бронхолитический препарат при прямом контакте с холодным воздухом.

С целью поиска ассоциации между показателями клинических проявлений БА и характеристикой воспалительного паттерна бронхиального инфильтрата, полученной на основании цитологического и цитохимического анализа ИМ, больные были разделены на 2 группы в соответствии с паттерном бронхиального воспаления. Паттерн воспаления определялся количественным соотношением эффекторов воспаления – гранулярных лейкоцитов и оксидантной функцией эозинофилов и нейтрофилов, связанной с синтезом и депонированием МПО в гранулах, а также с клеточной деструкцией и цитолизом, обеспечивающими экзоцитоз окислительного фермента в межклеточную среду. В 1-ю группу ($n = 11$) вошли лица с ведущим эозинофильным вариантом воспаления, 2-ю группу ($n = 14$) составили носители воспаления смешанного типа с доминирующим нейтрофильным компонентом гранулоцитов (табл. 2).

Больные БА сравниваемых групп статистически значимо не различались по возрасту, длительности болезни и базисной терапии. Вместе с тем для представителей 2-й группы по сравнению с 1-й характерна большая выраженность респираторных симптомов БА: частоты дневных эпизодов затрудненного дыхания, потребности в препаратах неотложной помощи, большее число случаев обострения болезни и тенденция к снижению уровня контроля над заболеванием по вопроснику АСТ. У большинства пациентов 2-й группы отмечены более выраженные нарушения вентилиционной функции легких, про-

Таблица 2
Показатели клеточного состава индуцированной мокроты больных бронхиальной астмой, % ($M \pm m$)

Table 2
Lung function of patients with asthma, % ($M \pm m$)

Группа	Нейтрофилы	Эозинофилы	Макрофаги	Лимфоциты	Эпителий
1-я	21,00 $\pm$ 5,17*	27,90 $\pm$ 8,29*	29,40 $\pm$ 5,17*	2,7 $\pm$ 0,7*	13,20 $\pm$ 7,54*
2-я	76,90 $\pm$ 2,65	8,00 $\pm$ 1,69	9,57 $\pm$ 1,51	4,10 $\pm$ 1,03	1,90 $\pm$ 0,85

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению со 2-й группой.

являвшиеся достоверным снижением спирометрических показателей бронхиальной проходимости (максимальная объемная скорость в момент выдоха 25, 50 и 75 % форсированной жизненной емкости легких — МОС₅₀, МОС_{25–75} соответственно) по сравнению с 1-й группой (табл. 3).

По данным анкетного опроса при анализе клинических признаков ХГДП в группах выявлена различная частота встречаемости симптомов ухудшения состояния при контакте с холодным воздухом. Наиболее специфичные симптомы (удушие и / или затрудненное дыхание) достоверно преобладали во 2-й группе по сравнению с 1-й — 88 и 27 % случаев соответственно ($\chi^2 = 6,5$; $p < 0,01$). Полученные данные позволили установить по клинически значимым признакам наличие ХГДП у 3 (27 %) больных 1-й группы и 12 (86 %) — 2-й. При дополнительном анализе показателей частоты встречаемости ХГДП у пациентов исследованных групп показано, что вероятность увеличения реактивности дыхательных путей под воздействием низких температур воздуха в 18 раз выше у пациентов 2-й группы по сравнению с 1-й (отношение шансов — 17,9; 95%-ный доверительный интервал — 7,32–129,84).

В цитограммах ИМ больных БА 1-й и 2-й групп обнаружены особенности клеточного состава, которые определили структурную характеристику эозинофильного и смешанного паттернов бронхиального воспаления. Эозинофильный паттерн воспаления пациентов 1-й группы характеризовался существенной долей эозинофилов среди гранулоцитов, равновеликими сегментами эозинофилов и нейтрофилов, преобладанием количества эозинофилов над числом данных клеток ИМ больных 2 группы (см. табл. 2).

В смешанном паттерне воспаления пациентов 2-й группы достоверно доминировали нейтрофилы — их уровень превосходил число нейтрофилов в 1-й группе (см. табл. 2). Число представителей других клеточных популяций менялось: в ИМ больных 2-й группы в сочетании с нейтрофилией обнаружено меньше макрофагов по сравнению с 1-й группой, при этом лимфоцитов содержалось больше, чем в группе сравнения (см. табл. 2). У пациентов 1-й группы отмечалась более высокая степень десквамации эпителия (см. табл. 2), объясняемая цитотоксическими эффектами эозинофилов, максимальное

число которых в 1-й группе вызывало под влиянием секретируемого эозинофилами катионного протеина выраженную дисфункцию, повреждение и слущивание покровных клеток респираторного тракта [13].

При изучении нейтрофильного звена ИМ больных БА с ХГДП выдвинуто предположение о связи между риском возникновения неконтролируемого течения БА и устойчивой инициацией воспаления, создаваемой высоким уровнем нейтрофилов [12]. По данным литературы, у больных БА нейтрофильный тип воспаления бронхов коррелирует с системным воспалением, клинические результаты лечения у таких пациентов хуже, чем при ненейтрофильном фенотипе БА [10]. Кроме того, у лиц, госпитализированных по поводу угрожающих жизни приступов БА, в дыхательных путях повышается концентрация нейтрофилов [9].

У обследованных больных БА обеих групп в воспалительно-клеточных паттернах одновременно возрастало количество эозинофилов и нейтрофилов с превалированием доли первых в 1-й группе и доли вторых — во 2-й. Согласно данным *A.T.Hastie et al.* о стратификации степени тяжести БА в зависимости от гранулоцитарного ряда мокроты [6], сочетание увеличения числа эозинофилов ≥ 2 %, а нейтрофилов ≥ 40 % позволяет прогнозировать наиболее тяжелое неконтролируемое течение болезни и низкие показатели вентиляционной функции легких у больных 2-й группы.

Наиболее высокая частота встречаемости ХГДП у больных тяжелой БА сопряжена со смешанным типом воспаления, т. к. нейтрофилия инфильтрата сопутствует снижению проходимости бронхов и росту неконтролируемого течения БА, приобретая особую значимость при одновременном повышении в цитограмме уровня эозинофилов [14]. Увеличение нейтрофильного пула во 2-й группе связано, по-видимому, с высокой активностью провоспалительного цитокина IL-8, ассоциирующегося с патогенетическими элементами БА [10] и присутствующего в конденсате выдыхаемого воздуха больных БА с ХГДП в концентрации, в 1,5–2 раза превышающей соответствующие уровни у больных БА с другими видами гиперреактивности бронхов [15]. Возможно, что в инфильтрате больных 2-й группы нейтрофилы обладают высоким потенциалом поддержания собственного праймирующего ресурса, что с наибольшей вероятностью влечет за собой развитие смешанного типа бронхиального воспаления. В нейтрофилах инфильтрата бронхов больных тяжелой БА резервируются МПО, протеины и другие медиаторы воспаления, иницирующие клеточное возбуждение, повышенную чувствительность к раздражающему стимулу, эскалацию оксидативного стресса и воспаления.

При исследовании ферментативной функции гранулярных лейкоцитов наиболее высокие показатели активности в отношении синтеза и внутриклеточного депонирования МПО установлены в ИМ больных 2-й группы: СЦК МПО нейтрофилов оказался достоверно выше во 2-й группе, чем в 1-й —

Таблица 3
Показатели функции внешнего дыхания больных
бронхиальной астмой, %_{дож.} (M ± m)

Table 3
Cell count of the induced sputum of patients
with asthma, % (M ± m)

Показатель, % _{дож.}	1-я группа	2-я группа
ОФВ ₁	45,90 ± 3,68	42,90 ± 2,63
МОС ₅₀	24,40 ± 2,23*	16,90 ± 2,14
МОС _{25–75}	17,10 ± 1,32*	12,30 ± 1,46

Примечание: ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; МОС₂₅, МОС₅₀, МОС₇₅ — максимальная объемная скорость в момент выдоха 25, 50 и 75 % форсированной жизненной емкости легких соответственно; * — $p < 0,05$ по сравнению со 2-й группой.

Таблица 4
Цитоморфологические показатели деструкции и интенсивности цитолиза эозинофилов и нейтрофилов индуцированной мокроты больных бронхиальной астмой ($M \pm m$)

Table 4
Cytomorphological parameters of sputum eosinophil and neutrophil cytolysis in patients with asthma ($M \pm m$)

Группа	ЦП эозинофилов		ЦП нейтрофилов	
	ИДК	ИЦК	ИДК	ИЦК
1-я	0,46 ± 0,03*	0,31 ± 0,02*	0,56 ± 0,02*	0,36 ± 0,02*
2-я	0,53 ± 0,02	0,39 ± 0,02	0,65 ± 0,03	0,47 ± 0,03

Примечание: ЦП – цитоморфологический показатель; ИДК – индекс деструкции клеток; ИЦК – индекс цитолиза клеток; * – $p < 0,05$ по сравнению со 2-й группой.

(152,7 ± 12,6; 110,90 ± 8,62 соответственно; $p < 0,05$), аналогичное соотношение прослеживалось для СЦК МПО эозинофилов (117,70 ± 6,12; 96,7 ± 5,3; $p < 0,05$ соответственно). Следовательно, синтез предшественников свободных радикалов – гипогалогенитов, катализируемый МПО и обеспечиваемый регулируемые стрессом дегрануляцией, деструкцией, цитолизом клеток, более выражен при смешанном типе воспаления.

Свидетельством высокого уровня оксидативно-го стресса и воспаления при смешанном паттерне явились найденные показатели степени деструкции и интенсивности цитолиза нейтрофилов и эозинофилов, максимальные во 2-й группе пациентов и превышающие их уровни в 1-й группе (табл. 4). Деструкция и цитолиз лейкоцитов бронхов, обусловленные активацией ферментов лизосом, интенсификацией окисления в клетках и вне клеток связаны, в частности, с синтезом и экзоцитозом МПО. Последний, судя по показателям ИДК и ИЦК, более значителен при смешанном, чем при эозинофильном варианте воспаления. Лизис клеточной оболочки лейкоцитов при цитолизе приводит к выбросу флоготенных агентов в окружающую клетку среду, ассоциируясь с прогрессированием воспаления.

Платформой для воспаления служит респираторный «взрыв» и свободнорадикальное повреждение тканей, которые поддерживаются высокой морфофункциональной активностью пула нейтрофилов, характеризующей особенности смешанного воспалительного паттерна больных тяжелой БА. Смешанный воспалительный паттерн у таких пациентов может быть связан с утяжелением течения болезни и с более сложной проблемой контроля над заболеванием. Данное предположение подтверждается корреляционной связью между контролем над заболеванием (АСТ) и уровнем гранулоцитов в ИМ – нейтрофилов ($r = -0,59$; $p < 0,05$) и эозинофилов ($r = -0,66$; $p < 0,01$).

Заключение

Таким образом, особенности клинической картины, показателей ФВД и частоты развития реакции дыхательных путей на холодовой стимул у больных тяжелой БА ассоциируются с персистенцией воспаления,

клеточный паттерн которого определяет популяция гранулярных лейкоцитов, характеризующаяся динамическим соотношением структуры и функции эозинофилов и нейтрофилов. Воспаление бронхов больных тяжелой неконтролируемой БА на фоне ХГДП манифестирует 2 паттернами – эозинофильным и смешанным. Смешанный паттерн воспаления характеризуется многочисленным пулом нейтрофилов и более высокими, чем при эозинофильном паттерне, параметрами окислительной ферментативной активности гранулоцитов – уровнем синтеза и депонирования МПО в нейтрофилах и эозинофилах, степенью деструкции и интенсивности цитолиза клеток.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует. Исследование проводилось без участия спонсоров.

Conflict of interest

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

Литература

1. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention (Updated 2016). Available at: <http://www.ginasthma.com>
2. Reddel H.K., Taylor D.R., Bateman E.D. et al. An official American Thoracic Society / European Respiratory Society statement: asthma control and exacerbations: standardizing endpoints for clinical asthma trials and clinical practice. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 180 (1): 59–99. Available at: <http://www.atsjournals.org/doi/full/10.1164/rccm.200801-060ST#.V-C4aIiLRMw>
3. Федосеев Г.Б., Трофимов В.И., Петрова М.А. Многоликая бронхиальная астма. Диагностика, лечение и профилактика. СПб: Нордмедиздат; 2011.
4. Chung K.F., Wenzel S.E., Brozek J.L. et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur. Respir. J.* 2014; 43 (2): 343–373. Available at: <http://erj.ersjournals.com/content/43/2/343.long>
5. Федосеев Г.Б., Трофимов В.И., Шапорова Н.Л. и др. В поисках истины: что такое бронхиальная астма? *Пульмонология.* 2015; 25 (1): 5–18. Available at: <http://journal.pulmonology.ru/pulm/article/view/518/488/>
6. Hastie A.T., Moore W.C., Meyers D.A. et al. Analyses of asthma severity phenotypes and inflammatory proteins in subjects stratified by sputum granulocytes. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010; 125 (5): 1028–1036. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2878277/>
7. Barnes P.J. Glucocorticosteroids: current and future directions. *Br. J. Pharmacol.* 2011; 163 (1) 29–43. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3085866/>
8. Jarjour N.N., Erzurum S.C., Bleecker E.R. et al. Severe asthma: lessons learned from the National Heart, Lung, and Blood Institute Severe Asthma Research Program. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 185 (4): 356–362. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3297096/>
9. Trevor J.L., Deshane J.S. Refractory asthma: mechanisms, targets, and therapy. *Allergy.* 2014; 69 (7): 817–827. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4279947/>
10. Wood L.G., Baines K.I., Fu J. et al. The neutrophilic inflammatory phenotype is associated with systemic inflammation in asthma. *Chest.* 2012; 142 (1): 86–93. Available at:

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0012369212603924>

11. Приходько А.Г., Перельман Ю.М., Колосов В.П. Гиперреактивность дыхательных путей. Владивосток: Дальнаука; 2011. Available at: http://cfpd.amursu.ru/attachments/article/5/mono_4.pdf/
12. Пирогов А.Б., Приходько А.Г., Перельман Ю.М., Зиновьев С.В. Динамика воспалительно-клеточного профиля бронхов и нейтрофильного компонента воспаления у больных бронхиальной астмой с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей при применении базисной противовоспалительной терапии. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2016; 60: 16–22. Доступно на <http://cfpd.amursu.ru/attachments/article/264/2.pdf/>
13. Bystrom J., Kawa A., Bishop-Bailey D. Analysing the eosinophil cationic protein – a clue to the function of the eosinophil granulocyte. *Respir. Res.* 2011; 12 (1): 10. Available at: <http://respiratory-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/1465-9921-12-10>
14. Пирогов А.Б., Приходько А.Г., Перельман Ю.М. и др. Фенотипические особенности воспаления бронхов у больных бронхиальной астмой с различными типами реакции дыхательных путей на гипоосмолярный и холодовой стимулы. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2015; 58: 8–14. Доступно на <http://cfpd.amursu.ru/attachments/article/232/1.pdf/>
15. Приходько А.Г., Перельман Ю.М., Пирогов А.Б. и др. Фенотипические различия и особенности воспаления у больных бронхиальной астмой с изолированной и сочетанной реакцией дыхательных путей на холодный воздух и дистиллированную воду. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2014; 54: 8–16. Доступно на http://cfpd.amursu.ru/attachments/article/189/54_001.pdf/
7. Barnes P.J. Glucocorticosteroids: current and future directions. *Br. J. Pharmacol.* 2011; 163 (1) 29–43. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3085866/>
8. Jarjour N.N., Erzurum S.C., Bleecker E.R. et al. Severe asthma: lessons learned from the National Heart, Lung, and Blood Institute Severe Asthma Research Program. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 185 (4): 356–362. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3297096/>
9. Trevor J.L., Deshane J.S. Refractory asthma: mechanisms, targets, and therapy. *Allergy*. 2014; 69 (7): 817–827. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4279947/>
10. Wood L.G., Baines K.I., Fu J. et al. The neutrophilic inflammatory phenotype is associated with systemic inflammation in asthma. *Chest*. 2012; 142 (1): 86–93. Available at: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0012369212603924>
11. Prikhod'ko A.G., Perel'man Yu.M., Kolosov V.P. Bronchial Hyperresponsiveness. Владивосток: Dal'nauka; 2011. Available at: http://cfpd.amursu.ru/attachments/article/5/mono_4.pdf/ (in Russian).
12. Pirogov A.B., Prikhod'ko A.G., Perel'man Yu.M., Zinov'ev S.V. Change in the airway neutrophil inflammation and cell profile in patients with bronchial asthma and cold-induced airway hyperresponsiveness under the basic anti-inflammatory therapy. *Byulleten' fiziol'ogii i patologii dykhaniya*. 2016; 60: 16–22. Available at: <http://cfpd.amursu.ru/attachments/article/264/2.pdf/> (in Russian).
13. Bystrom J., Kawa A., Bishop-Bailey D. Analysing the eosinophil cationic protein – a clue to the function of the eosinophil granulocyte. *Respir. Res.* 2011; 12 (1): 10. Available at: <http://respiratory-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/1465-9921-12-10>
14. Pirogov A.B., Prikhod'ko A.G., Perel'man Yu.M. et al. Phenotypic characteristics of bronchial inflammation in patients with bronchial asthma and different airway responses to hypoosmolar solution and cold air. *Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya*. 2015; 58: 8–14. Available at: <http://cfpd.amursu.ru/attachments/article/232/1.pdf/> (in Russian).
15. Prikhod'ko A.G., Perel'man Yu.M., Pirogov A.B. et al. Phenotypic difference and inflammation in patients with bronchial asthma and isolated or combined airway response to cold air and distilled water. *Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya*. 2014; 54: 8–16. Available at: http://cfpd.amursu.ru/attachments/article/189/54_001.pdf/ (in Russian).

Поступила 28.09.16

References

1. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention (Updated 2016). Available at: <http://www.ginasthma.com>
2. Reddel H.K., Taylor D.R., Bateman E.D. et al. An official American Thoracic Society / European Respiratory Society statement: asthma control and exacerbations: standardizing endpoints for clinical asthma trials and clinical practice. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 180 (1): 59–99. Available at: <http://www.atsjournals.org/doi/full/10.1164/rccm.200801-060ST#.V-C4aliLRMw>
3. Fedoseev G.B., Trofimov V.I., Petrova M.A. Multi-Faced Asthma. Diagnosis, Treatment and Prevention. Saint-Petersburg: Nordmedizdat; 2011 (in Russian).
4. Chung K.F., Wenzel S.E., Brozek J.L. et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur. Respir. J.* 2014; 43 (2): 343–373. Available at: <http://erj.ersjournals.com/content/43/2/343.long>
5. Fedoseev G.B., Trofimov V.I., Shaporova N.L. et al. To look for answers: what is bronchial asthma? *Pul'monologiya*. 2015; 25 (1): 5–18. Available at: <http://journal.pulmonology.ru/pulm/article/view/518/488/> (in Russian).
6. Hastie A.T., Moore W.C., Meyers D.A. et al. Analyses of asthma severity phenotypes and inflammatory proteins in subjects stratified by sputum granulocytes. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010; 125 (5): 1028–1036. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2878277/>

Информация об авторах

Пирогов Алексей Борисович – к. м. н., доцент, старший научный сотрудник лаборатории профилактики неспецифических заболеваний легких Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; тел.: (4162) 77-28-01; e-mail: dncfpd@dncfpd.ru

Колосов Виктор Павлович – д. м. н., член-корр. РАН, профессор, директор Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; тел.: (4162) 77-28-00; e-mail: kolosov.53@inbox.ru

Перельман Юлий Михайлович – д. м. н., профессор, заместитель директора по научной работе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; тел.: (4162) 77-28-01; e-mail: jperelman@mail.ru

Приходько Анна Григорьевна – д. м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории функциональных методов исследования дыхательной системы Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; тел.: (4162) 77-28-01; e-mail: prih-anyu@yandex.ru

Зиновьев Сергей Викторович – к. м. н., старший научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего

Received September 28, 2016

го образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (4162) 77-06-12; e-mail: sinowev@mail.ru

Гассан Дина Анатольевна – аспирант Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; тел.: (4162) 77-28-01; e-mail: dani-shi@mail.ru

Мальцева Татьяна Анатольевна – к. м. н., врач пульмонологического отделения клиники Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; тел.: (4162) 77-28-01; e-mail: malta-82@mail.ru

Author information

Aleksey B. Pirogov, Candidate of Medicine, Associate Professor, Senior Researcher at Laboratory of Non-Specific Lung Disease Prevention, Federal Far Eastern Scientific Center of Physiology and Respiratory Pathology; tel.: (4162) 77-28-01; e-mail: dncfpa@dncfpa.ru

Viktor P. Kolosov, Doctor of Medicine, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Director of Federal Far Eastern Scientific Center of

Physiology and Respiratory Pathology; tel.: (4162) 77-28-00; e-mail: kolosov.53@inbox.ru

Yuliy M. Perel'man, Doctor of Medicine, Professor, Deputy Director of Federal Far Eastern Scientific Center of Physiology and Respiratory Pathology; tel.: (4162) 77-28-01; e-mail: jperelman@mail.ru

Anna G. Prikhod'ko, Doctor of Medicine, Leading Researcher at Laboratory of Functional Diagnostics of Respiratory Diseases, Federal Far Eastern Scientific Center of Physiology and Respiratory Pathology; tel.: (4162) 77-28-01; e-mail: prih-anya@yandex.ru

Sergey V. Zinov'ev, Candidate of Medicine, Senior Researcher at Central Research Laboratory, Amur State Medical Academy, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (4162) 77-06-12; e-mail: sinowev@mail.ru

Dina A. Gassan, Postgraduate student, Federal Far Eastern Scientific Center of Physiology and Respiratory Pathology; tel.: (4162) 77-28-01; e-mail: dani-shi@mail.ru

Tat'yana A. Mal'tseva, Candidate of Medicine, Pulmonologist at Pulmonology Department, Federal Far Eastern Scientific Center of Physiology and Respiratory Pathology; tel.: (4162) 77-28-01; e-mail: malta-82@mail.ru

Уважаемые подписчики!

Обращаем Ваше внимание, что подписка на журнал «Пульмонология», начиная с № 1 / 2017, будет осуществляться по Объединенному каталогу «ПРЕССА РОССИИ»

Подписной индекс **для физических лиц — 73322**

Цена за 1 номер — **303,3 руб.**, за полугодие (3 номера) — **900,9 руб.**, за год (6 номеров) — **1 801,8 руб.**

Подписной индекс **для организаций — 80642**

Цена за 1 номер — **1 782 руб.**, за полугодие (3 номера) — **5 346 руб.**, за год (6 номеров) — **10 692 руб.**

Изолированное снижение диффузионной способности легких при системной склеродермии без легочной артериальной гипертензии: длительное проспективное наблюдение

О.А.Конева, О.Б.Овсянникова, М.Н.Старовойтова, О.В.Десинова, А.В.Смирнов, Р.Т.Алекперов, Л.П.Ананьева

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А.Насоновой»: 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Резюме

Интерстициальное поражение легких (ИПЛ) при системной склеродермии (ССД), как правило, сопровождается рестриктивными нарушениями легочной функции, при этом снижение дыхательных объемов и диффузионной способности легких (DL_{CO}) происходит параллельно. В ряде случаев при ИПЛ выявляется изолированное снижение DL_{CO} , клиническое значение которого остается до конца неясным. **Цель.** Клиническая оценка изолированного снижения DL_{CO} у больных ССД без легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) в 5-летнем проспективном исследовании. **Материалы и методы.** Из больных ($n = 142$), наблюдавшихся в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А.Насоновой», отобраны пациенты ($n = 48$) с лимитированной — 35 (73 %) и диффузной — 13 (27 %) формами ССД (давность ССД — $12,9 \pm 7,9$ года; снижение $DL_{CO} < 80$ %; форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) ≥ 80 %_{дож.}, отсутствие ЛАГ по данным эхокардиографии (ЭхоКГ); систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) ≤ 35 мм рт. ст.). Компьютерная томография высокого разрешения (КТВР), спирометрия, определение DL_{CO} , ЭхоКГ проводились при включении в исследование и через $4,7 \pm 1,0$ года. Все пациенты получали стандартную терапию. **Результаты.** При включении в исследование КТ-признаки ИПЛ обнаружены у 43 (89,6 %) больных и через 5 лет появились еще у 3; при этом положительная КТ-динамика отмечена у 5 (10,4 %), прогрессирование — у 15 (31,3 %) пациентов. Показатели ФЖЕЛ в среднем по группе значимо не изменились ($97,6 \pm 10,7$ и $100,8 \pm 18,9$ соответственно; $p = 0,15$), DL_{CO} достоверно снизилась ($59,8 \pm 13,5$ и $56,3 \pm 12,0$ % соответственно; $p = 0,006$). Показатели СДЛА оставались в пределах нормальных значений у большинства пациентов. Клинически значимое (≥ 10 %) снижение ФЖЕЛ выявлено у 5 пациентов, из них в 3 случаях КТ-признаки ИПЛ отмечены при включении в исследование, в 2 — появились в динамике. Клинически значимое снижение DL_{CO} (≥ 10 %) обнаружено у 11 (23 %) пациентов. У всех при 1-м обследовании выявлены КТ-признаки ИПЛ, однако только в 6 случаях в динамике отмечалось нарастание рентгенологических признаков ИПЛ. Параллельное снижение ФЖЕЛ и DL_{CO} , сопровождавшееся прогрессированием рентгенологических признаков ИПЛ, выявлено у 3 больных. **Заключение.** Течение ИПЛ у больных ССД с изолированным снижением DL_{CO} без ЛАГ было относительно доброкачественным с сохранением легочных объемов в пределах нормальных значений в течение длительного времени. При сопоставлении рентгенологической динамики и легочных тестов в проспективном наблюдении отмечено, что в отражении прогрессирования ИПЛ DL_{CO} является более чувствительным тестом, чем КТВР. Регулярное определение DL_{CO} может быть информативным инструментом динамического наблюдения больных ССД при ИПЛ. **Ключевые слова:** системная склеродермия, интерстициальное поражение легких, функциональные легочные тесты, диффузионная способность легких.

Для цитирования: Конева О.А., Овсянникова О.Б., Старовойтова М.Н., Десинова О.В., Смирнов А.В., Алекперов Р.Т., Ананьева Л.П. Изолированное снижение диффузионной способности легких при системной склеродермии без легочной артериальной гипертензии: длительное проспективное наблюдение. *Пульмонология*. 2016; 26 (6): 708–714. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-6-708-714.

Isolated decrease of the lung diffusing capacity in patients with systemic sclerosis without pulmonary arterial hypertension: a long-term prospective study

Ol'ga A. Koneva, Ol'ga B. Ovsyannikova, Mayya N. Starovoytova, Oksana V. Desinova, Aleksand V. Smirnov, Rizvan T. Alekperov, Lidiya P. Anan'eva

V.A.Nasonova Federal Research Rheumatology Institute; Kashirskoe shosse 34A, Moscow, 115522, Russia

Abstract

The objective of this 5-year prospective study was to investigate a clinical role of isolated decrease of DL_{CO} in patients with systemic sclerosis (SS) without pulmonary arterial hypertension (PAH). **Methods.** We selected 48 out of 142 patients with SS: 35 (73%) with limited SS and 13 (27%) with diffuse SS. The average length of the disease was 12.9 ± 7.9 years. Inclusion criteria were $DL_{CO} < 80$ % pred., forced vital capacity (FVC) ≥ 80 % pred. and systolic pulmonary artery pressure (PAP) ≤ 35 mm Hg according to echocardiographic examination (echo-CG). High resolution computed tomography (HRCT), spirometry, DL_{CO} measurement, and echo-CG were obtained at baseline and after 4.7 ± 1.0 year of follow up. All patients were treated with standard therapy. **Results.** CT signs of interstitial lung disease (ILD) were found in 43 (89.6%) patients at baseline and newly developed in 3 other patients during the follow-up. During the follow-up, lung CT improved in 5 (10.4%) patients and progressed in 15 (31.3%) patients. Over 5 years, FVC did not change significantly (97.6 ± 10.7 and 100.8 ± 18.9 %; $p = 0.15$), while DL_{CO} significantly decreased both in limited and diffuse SS groups (59.8 ± 13.5 and 56.3 ± 12 %; $p = 0.006$). Mean PAP values remained within normal range in majority of patients. Clinically significant FVC reduction (≥ 10 %) was found in 5 patients; of them, CT signs of ILD at baseline were seen in 3 patients and newly developed during the follow-up in 2 others. Clinically significant DL_{CO} reduction (≥ 10 %) was documented in 11 (23%) patients, all had CT signs of ILD at base-

line, although CT progression during the follow-up was noted only in six of them. Contemporary deterioration in FVC, DL_{CO} and CT was found in 3 patients. **Conclusion.** Clinical course of ILD in SS patients with isolated DL_{CO} reduction and without PAH was relatively benign, with respiratory volumes being preserved within normal range for long time. Comparison of radiological and functional changes in a prospective study has suggested that DL_{CO} is a more sensitive tool to determine ILD progression compared to HRCT. Regular DL_{CO} measurements could be used as a reliable tool for monitoring of ILD associated with SS.

Key words: systemic sclerosis, interstitial lung disease, pulmonary functional tests, diffusing lung capacity.

For citation: Koneva O.A., Ovsyannikova O.B., Starovoytova M.N., Desinova O.V., Smirnov A.V., Alekperov R.T., Anan'eva L.P. Isolated decrease of the lung diffusing capacity in patients with systemic sclerosis without pulmonary arterial hypertension: a long-term prospective study. *Russian Pulmonology*. 2016; 26 (6): 708–714 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-6-708-714.

Системная склеродермия (ССД) — системное заболевание соединительной ткани, при котором развивается характерная триада патологических изменений: прогрессирующий кожный и висцеральный фиброз, облитерация просвета мелких артерий и артериол, гуморальные и клеточные нарушения. В настоящее время основной причиной смерти при ССД является легочная патология, включающая интерстициальное поражение легких (ИПЛ) и легочную артериальную гипертензию (ЛАГ), генез которой обусловлен васкулопатией сосудов легких [1]. У некоторых пациентов с тяжелым легочным фиброзом также может повышаться давление в легочной артерии, однако в этих случаях ЛАГ носит вторичный характер и развивается вследствие хронической гипоксии [2]. Указанные клинические проявления ССД имеют различную патофизиологию, отличаются по своим клиническим проявлениям, прогнозу и подходам к терапии. В связи с этим крайне важно своевременно определить, какой вариант легочного поражения имеется у конкретного пациента.

Для ранней диагностики легочных проявлений ССД рекомендуется ежегодно проводить эхокардиографию (ЭхоКГ) и функциональные легочные тесты (ФЛТ) с обязательным определением диффузионной способности легких (DL_{CO}) [3]. При отсутствии бронхиальной обструкции и эмфиземы сниженная форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) считается маркером рестриктивного типа вентиляционных нарушений, который ассоциируется с легочным фиброзом. У ≤ 40 % пациентов с ССД отмечается легкий и средний уровень рестрикции (при ФЖЕЛ 50–70 %_{долж.}), у 15 % — тяжелые (ФЖЕЛ < 50 %_{долж.}) рестриктивные нарушения [4]. В ряде исследований выраженность рестриктивных нарушений при ССД коррелирует с прогрессированием болезни и плохим прогнозом [4, 5]. DL_{CO} является чувствительным, но менее специфичным показателем для выявления легочного поражения по сравнению с ФЖЕЛ [6]. Снижение показателей DL_{CO} может быть обусловлено изменением площади газообмена, повреждением альвеолярно-капиллярной мембраны, нарушением вентиляционно-перфузионного отношения в легких, вовлечением в патологический процесс легочных капилляров [7].

При ИПЛ показатели ФЖЕЛ и DL_{CO} снижаются пропорционально, в то время как при ЛАГ DL_{CO} снижается значительно более существенно и диспропорционально по отношению к ФЖЕЛ. В ряде работ продемонстрировано, что соотношение ФЖЕЛ /

DL_{CO} > 1,6 указывает на наличие ЛАГ [8, 9]. В то же время *D.Mukerjee et al.* не получено корреляции между уровнем DL_{CO} и показателями ЛАГ [10]. Трудности в интерпретации изолированного снижения DL_{CO} могут быть обусловлены тем, что ИПЛ, которое встречается при ССД значительно чаще по сравнению с ЛАГ, также может быть причиной такого снижения. В исследовании *V.D.Steen et al.* изолированное снижение DL_{CO} ассоциировалось с изменением по типу матового стекла при проведении компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР) и указывало на субклинически протекающий альвеолит [8].

Отчетливое снижение DL_{CO} при ССД, как правило, развивается медленно, в течение многих лет, поэтому появление клинической симптоматики может запаздывать и соответствовать достаточно продвинутым стадиям болезни.

Таким образом, прогностическое значение и курация пациентов с ССД с изолированным снижением DL_{CO}, особенно легкой и средней степени тяжести, остаются не до конца ясными. Длительное проспективное наблюдение таких пациентов без ЛАГ на момент их 1-го обследования, возможно, позволит уточнить клиническое значение изолированного снижения DL_{CO}. Целью настоящего исследования явилась клиническая оценка изолированного снижения DL_{CO} у больных ССД без ЛАГ в 5-летнем проспективном исследовании.

Материалы и методы

В исследование включены больные ($n = 48$: 45 (94 %) женщин; 3 (6 %) мужчин) с достоверным диагнозом ССД (критерии Американской коллегии ревматологов (*American College of Rheumatology* — ACR, 1980 и Европейской антиревматической лиги (*European League Against Rheumatism* — EULAR), 2013). У 35 (73 %) пациентов установлен лимитированный ССД, у 13 (27 %) — диффузная форма ССД. Пациенты были отобраны из больных ССД ($n = 142$), проспективно наблюдавшихся в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А.Насоновой» (2006–2007). Критериями для включения пациентов в исследование являлись снижение DL_{CO} < 80 %_{долж.}, ФЖЕЛ ≥ 80 %_{долж.}, систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) по данным ЭхоКГ ≤ 35 мм рт. ст. На момент включения в исследование средний возраст пациентов составил

49,1 ± 13,0 года; давность ССД (от появления первых симптомов болезни, не считая феномена Рейно – первого не-Рейно-синдрома) – 12,9 ± 7,9 года ($m \pm SD$).

Инструментальные исследования – КТВР органов грудной клетки (Лесняк В.Н.), спирография, исследование DL_{CO}, ЭхоКГ (Корсакова Ю.О.) – выполнялись как минимум дважды за период наблюдения: при включении пациентов в исследование и в среднем через 4,7 ± 1,0 года. Клинически значимым считалось изменение показателей функциональных легочных тестов (ФЛТ) – ФЖЕЛ и DL_{CO} на ≤ 10 %_{долж.} [1, 2].

При включении в исследование проводилось иммунологическое исследование: антинуклеарный фактор определялся методом непрямой иммунофлюоресценции на НЕР-2, специфичные для ССД антитела к топоизомеразе 1 (α-Scl-70) и антицентромерные антитела (АЦА) – иммуноферментным методом в Лаборатории клинической иммунологии и молекулярной биологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А.Насоновой».

Результаты исследования обрабатывались с использованием пакета статистических программ *Statistica 6.0* (Statsoft, США). Для анализа достоверности различий параметрических показателей при нормальном распределении изучаемого параметра производился расчет t-критерия Стьюдента, при распределении изучаемого параметра, отличного от нормального – U-критерий Манна–Уитни. Достоверными считались различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Характеристика пациентов на момент включения в исследование

Длительность ССД у пациентов исследуемой группы составляла около 13 лет, и только у 2 пациентов она не превышала 5 лет. В 42 (90 %) случаях наблюдалась лимитированная форма ССД и медленно прогрессирующее течение заболевания. У всех пациентов имелся повышенный уровень антинуклеарного фактора; среди болезней-специфичных антител преимущественно выявлялись анти топоизомеразные антитела (АТА) – у 26 (54 %) больных, в 7 (15 %) случаях

обнаружены АЦА. На момент включения в исследование 40 (83 %) пациентов получали терапию глюкокортикостероидами (ГКС) в средней дозе 6,8 ± 3,9 мг в сутки на протяжении 7,0 ± 4,9 года; у 28 (58 %) пациентов проводилась терапия иммуносупрессантами в сочетании с ГКС. Спектр применяемых иммуносупрессантов представлен на рисунке. Купренил в сочетании с ГКС назначался 22 (45,8 %) пациентам, из них 9 параллельно принимали какой-либо иммуносупрессивный препарат.

Динамика компьютерно-томографических изменений за 5 лет

На момент 1-го обследования КТ-признаки интерстициального поражения легких выявлены у 43 (89,6 %) пациентов; у 21 (43,8 %) отмечены изолированные ретикулярные изменения, у 10 (20,8 %) – изменения по типу матового стекла, у 3 (6,2 %) – сочетание ретикулярных изменений с изменениями по типу матового стекла. Несмотря на сохраненные легочные объемы, у 9 (18,8 %) больных наблюдалась структурная перестройка легочной ткани с формированием «медовых сот», все они были позитивными по АТА. Пациенты с КТ-изменениями по типу медовых сот отличались достоверно большей продолжительностью ССД – 22 ± 7,9 года по сравнению с группой без указанных изменений, где длительность болезни была вдвое короче – 10,7 ± 6,24 года ($p = 0,000024$).

Через 5 лет после 1-го обследования КТ-признаки ИПЛ появились еще в 3 случаях и на момент последнего обследования выявлены уже у 46 (95,8 %) пациентов. У 2 больных в течение всего периода наблюдения рентгенологические признаки ИПЛ не выявлены, однако отмечен повышенный уровень АЦА.

Нарастание КТ-признаков ИПЛ наблюдалось в 15 (31,3 %) случаях, в 5 (10,4 %) отмечалась положительная рентгенологическая динамика; у 26 (54,2 %) больных динамика по данным КТВР отсутствовала. В группе с отрицательной рентгенологической динамикой преобладали пациенты – 12 (80 %) – с повышенным уровнем α-Scl-70, у 2 больных выявлены АЦА, у 1 обнаружен только антинуклеарный фактор.

Динамика показателей функциональных легочных тестов за 5 лет

За период наблюдения в среднем по группе значения ФЖЕЛ значимо не изменились (97,6 ± 10,7 % vs 100,8 ± 18,9 %; $p = 0,146$), показатели DL_{CO} достоверно снизились с 59,8 ± 13,5 % ($min - 26$, $max - 70$) до 56,3 ± 12 % ($min - 32$, $max - 78$); $p = 0,006$. Клинически значимое снижение ФЖЕЛ за период наблюдения отмечено у 5 больных, у 3 из них признаки ИПЛ по данным КТВР выявлены уже при первом обследовании и у 2 – при динамическом наблюдении. Клинически значимое снижение DL_{CO} наблюдалось у 11 (23 %) пациентов. КТ-признаки ИПЛ имелись у всех этих больных уже во время первого обследования, у 6 из них через 5 лет выявлено нарастание интерстициальных изменений.

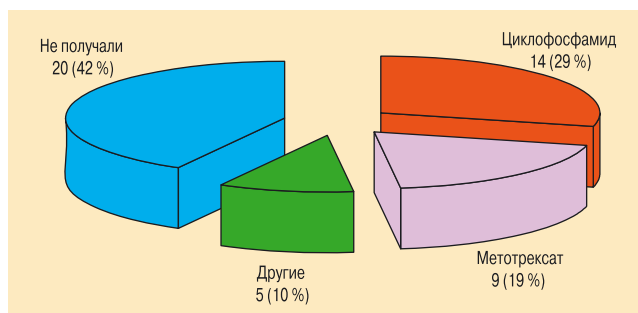


Рисунок. Иммуносупрессивная терапия пациентов с интерстициальным поражением легких при системной склеродермии
Figure. Immunosuppressive therapy in patients with interstitial lung disease associated with systemic sclerosis

Параллельное снижение ФЖЕЛ и DL_{CO} , сопровождавшееся прогрессированием рентгенологических признаков ИПЛ, выявлено у 3 больных. У всех уровень АТА значительно превышал нормальные значения.

Динамика систолического давления в легочной артерии за 5 лет

В среднем по группе через 5 лет СДЛА статистически значимо возросло с $28,5 \pm 6,3$ ($min - 17$, $max - 45$) мм рт. ст. до $30,5 \pm 8,0$ ($min - 20$, $max - 55$) мм рт. ст. ($p = 0,03$), однако у большинства показатели СДЛА продолжали оставаться в пределах нормальных значений. При 1-м исследовании СДЛА > 35 мм рт. ст. отмечено у 5 пациентов, у 4 из них по данным КТВР имелись признаки ИПЛ. У 1 больной, позитивной по АЦА, с исходным СДЛА 45 мм рт. ст. рентгенологические признаки ИПЛ отсутствовали как при 1-м обследовании, так и через 5 лет, тенденции к нарастанию СДЛА за период наблюдения не отмечено. У 2 пациентов за период наблюдения отмечалось нарастание СДЛА (с 30 до 55 и с 32 до 45 мм рт. ст. соответственно), что сопровождалось прогрессированием рентгенологических признаков ИПЛ.

Таким образом, пациенты характеризовались высокой частотой ИПЛ ($> 90\%$), позитивностью по АТА (ассоциируется с поражением паренхимы легких) и относительно доброкачественным, медленно прогрессирующим течением. За примерно 5-летний период проспективного наблюдения только у $1/3$ больных отмечена отрицательная динамика рентгенологических проявлений ИПЛ на фоне стандартной терапии, а развития ЛАГ не произошло ни у одного больного.

Динамика показателей функциональных легочных тестов и систолического давления в легочной артерии у пациентов с показателями соотношения ФЖЕЛ / DL_{CO} $> 1,6$ и $\leq 1,6$ за 5 лет

Учитывая имеющиеся в литературе данные о том, что при соотношении ФЖЕЛ / DL_{CO} $> 1,6$ можно с большой долей вероятности прогнозировать разви-

тие ЛАГ, проанализирована динамика показателей ФЛТ и СДЛА в группе пациентов с соотношением ФЖЕЛ / $DL_{CO} \leq 1,6$ (1-я группа) и $> 1,6$ (2-я группа) и за 5 лет (см. таблицу).

Показатели ФЖЕЛ на момент включения в исследование и через 5 лет были в пределах нормальных значений и значимо не различались в обеих группах. В то же время показатели DL_{CO} во 2-й группе были достоверно ниже как в первой точке, так и через 5 лет, что, по-видимому, связано с большей давностью ССД и, соответственно, более длительным течением ИПЛ у данных пациентов. Несмотря на достоверно более высокие показатели СДЛА во 2-й группе по сравнению с 1-й в течение всего периода наблюдения, показатели СДЛА оставались в пределах нормальных значений без тенденции к повышению в отдаленном периоде.

В 1980-е годы – до начала применения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента – основной причиной смерти при ССД был острый почечный криз. Затем на 1-е место среди причин смерти от ССД вышла легочная патология, включающая ИПЛ и ЛАГ [5, 11].

Показано, что при раннем назначении адекватной терапии ИПЛ и ЛАГ может улучшиться прогноз заболевания, в связи с чем крайне важно уточнить вариант легочного поражения, имеющийся у конкретного пациента до появления клинической симптоматики дыхательной недостаточности [12]. Учитывая медленно прогрессирующее течение ИПЛ у большинства пациентов с ССД и частое развитие ЛАГ через годы от начала ССД, большое значение приобретают данные инструментальных и лабораторных методов обследования, позволяющих достаточно рано прогнозировать развитие того или иного варианта легочного поражения.

Наиболее простыми и доступными методами оценки состояния легких являются спирография и определение DL_{CO} . Поскольку при ЛАГ легочные объемы остаются интактными, а показатели DL_{CO} могут существенно снижаться, в то время как при

Таблица
Динамика показателей функциональных легочных тестов и систолического давления в легочной артерии у пациентов с показателями соотношения ФЖЕЛ / DL_{CO} $> 1,6$ и $\leq 1,6$ за 5 лет

Table

Five-year change in lung function and systolic pulmonary artery pressure in patients with FVC / DL_{CO} ratio > 1.6 and ≥ 1.6

Показатель	1-я группа	2-я группа	p
	ФЖЕЛ / $DL_{CO} \leq 1,6$, n = 30	ФЖЕЛ / $DL_{CO} > 1,6$, n = 18	
Возраст, годы	$45,9 \pm 13,0$	$54,6 \pm 12,0$	0,02
Давность заболевания, годы (от 1-го не-Рейно-синдрома)	$10,9 \pm 6,9$	$16,0 \pm 8,5$	0,03
ФЖЕЛ «0», %долж.	$97,7 \pm 10,7$	$97,4 \pm 11,0^*$	$> 0,05$
ФЖЕЛ через 5 лет, %долж.	$97,8 \pm 12,9$	$105,9 \pm 25,6^*$	0,15
DL_{CO} «0», %долж.	$68,3 \pm 6,6^{**}$	$45,7 \pm 9,5^{***}$	0
DL_{CO} через 5 лет, %долж.	$61,4 \pm 9,3^{**}$	$47,8 \pm 11,3^{***}$	0,000041
СДЛА «0», мм рт. ст.	$25,9 \pm 3,2$	$32,9 \pm 7,5$	0,000046
СДЛА через 5 лет, мм рт. ст.	$28,0 \pm 6,7$	$34,9 \pm 8,6$	0,004

Примечание: ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; DL_{CO} – диффузионная способность легких; СДЛА – систолическое давление в легочной артерии;

* – $p > 0,05$; ** – $p = 0,002$; *** – $p = 0,6$.

Notes. *, $p > 0,05$; **, $p = 0,002$; ***, $p = 0,6$.

ИПЛ DL_{CO} и легочные объемы снижаются пропорционально, предпринимались попытки использовать значение соотношения ФЖЕЛ / DL_{CO} для прогнозирования варианта развития легочной патологии при ССД. *V.D.Steen et al.* (2007) при ретроспективном анализе историй болезни пациентов с ССД ($n = 833$), имевших тяжелое легочное поражение (при наличии одного из критериев — ФЖЕЛ $< 55\%$; смерть вследствие тяжелого легочного фиброза; СДЛА по данным ЭхоКГ > 50 мм рт. ст. или среднее давление в легочной артерии > 25 мм рт. ст. по данным катетеризации правых отделов сердца; смерть вследствие ЛАГ) сделан вывод, что при соотношении ФЖЕЛ / $DL_{CO} > 1,6$ повышается вероятность развития ЛАГ [9, 13]. Как видно из критериев отбора, проанализированы данные особой когорты больных с тяжелым поражением легких, включающих как ИПЛ, так и ЛАГ.

В группе пациентов с исходным значением соотношения ФЖЕЛ / $DL_{CO} > 1,6$ ($n = 18$) при длительности наблюдения около 5 лет развития ЛАГ не отмечено. В то же время ИПЛ на момент первого обследования отмечено у 17 из 18 пациентов. У 1 пациентки с АЦА за весь период наблюдения признаки ИПЛ так и не появились и показатели СДЛА оставались в пределах нормальных значений. Продолжительность ССД у данной категории пациентов была в среднем на 5 лет большей по сравнению с лицами с соотношением ФЖЕЛ / $DL_{CO} < 1,6$, что может объяснить достоверно более низкие значения DL_{CO} , вероятно, обусловленные большей длительностью ИПЛ.

DL_{CO} является одним из важнейших функциональных показателей, определяющих проницаемость альвеоларно-капиллярной мембраны. Существует множество причин снижения данного показателя, в первую очередь, это патология легочных сосудов и рестриктивные нарушения легких. При ССД эти факторы могут встречаться как вместе, так и по отдельности, в связи с чем определение DL_{CO} является важной диагностической процедурой.

В исследовании *S.Trad et al.* (2011) [14] для проведения дифференциального диагноза между вторичным и идиопатическим феноменом Рейно у пациентов с лимитированной формой ССД ($n = 145$) и идиопатическим синдромом Рейно ($n = 24$) изучено значение определения DL_{CO} . Продemonстрировано, что показатели DL_{CO} у пациентов с ССД были достоверно ниже по сравнению с группой с идиопатическим синдромом Рейно, при этом $DL_{CO} < 80\%$ долж. установлена в 73 % случаев. Чувствительность и специфичность сниженных значений DL_{CO} для ранней диагностики ССД были сходны с АЦА и капилляроскопическими изменениями и составили 71 и 87,5 % соответственно. При проведении многофакторного анализа пожилой возраст и низкие значения DL_{CO} были единственными независимыми предикторами смерти при ССД.

При ИПЛ за счет интерстициального отека и фиброза увеличивается диффузионное расстояние, происходит деструкция капилляров, снижается объем капиллярной крови, нарушается баланс между альвеоларной вентиляцией и капиллярной перфузи-

ей, что закономерно приводит к снижению диффузии. Редукция DL_{CO} происходит уже на самых ранних этапах развития ИПЛ. По данным *A.U.Wells et al.*, снижение DL_{CO} выявляется у 70 % пациентов с диффузной формой ССД, не предъявляющих пульмонологических жалоб и не имеющих отчетливых признаков ИПЛ по данным рентгенографии органов грудной клетки [15].

На момент 1-го обследования интерстициальные изменения в легких обнаружены у 43 (89,6 %) пациентов и через 5 лет были выявлены еще у 3, что в совокупности составило 95,8 % случаев. Несмотря на достаточно большую давность ССД (в среднем около 13 лет) у 48 из 49 пациентов через 5 лет наблюдения легочные объемы оставались сохраненными и функциональные нарушения были представлены только снижением DL_{CO} . Отмечены легкая — у 26 (54 %) и средняя — у 18 (37 %) пациентов степени снижения DL_{CO} . Тяжелое снижение DL_{CO} обнаружено лишь в 4 (8 %) случаях при включении в исследование и еще в 2 — через 5 лет. Таким образом, у большинства пациентов отмечалось относительно благоприятное течение легочного процесса. Превалирование прогностически более благоприятной лимитированной формы заболевания и его медленно прогрессирующего течения у 42 (90 %) больных наиболее вероятно объясняют доброкачественный характер легочной патологии. Более доброкачественное течение ИПЛ при лимитированной по сравнению с диффузной формой болезни отмечено и в работах [16, 17]. В исследовании *P.Ostojic et al.* проанализирована частота и тяжесть различных клинических проявлений ССД у пациентов с лимитированной ($n = 50$) и диффузной ($n = 55$) формами ССД. Оказалось, что в группе с диффузным поражением кожи по сравнению с лимитированной формой болезни ИПЛ встречалось достоверно чаще — в 73 (16 %) случаев ($p < 0,001$). Кроме того, диффузная форма болезни у большего числа пациентов по сравнению с лимитированной сопровождалась снижением ФЖЕЛ (42 и 6 % соответственно; $p < 0,001$) и $DL_{CO} < 80\%$ долж. [16]. При анализе когорты пациентов с ССД ($n = 398$), наблюдавшихся в течение 15 лет, *S.I.Nyhtyanova et al.* также отмечено более благоприятное течение легочного процесса при лимитированной форме ССД. Продemonстрировано, что клинически значимое ИПЛ развивается у 42 % больных с диффузной и 22 % — с лимитированной формой ССД [17].

Несмотря на достаточно благоприятное течение ИПЛ у большинства пациентов рассматриваемой группы, в 11 (22 %) случаях отмечено клинически значимое снижение DL_{CO} через 5 лет наблюдения, а в 3 выявлено параллельное клинически значимое снижение ФЖЕЛ, при этом нарастание выраженности интерстициальных изменений по данным КТВР выявлено только у 6 больных, т. е. усиление выраженности функциональных нарушений у 50 % пациентов не подтвердилось рентгенологически. Наиболее вероятным объяснением данного факта может служить высокая чувствительность показателя DL_{CO} к минимальным структурным изменениям, происходящим

на уровне альвеолярно-капиллярной мембраны, которые могут не выявляться при помощи КТ.

Исследование *D.P. Tashkin et al.* (2014) посвящено сопоставлению клинических параметров и функциональных нарушений с распространенностью легочного фиброза и общей площадью интерстициального поражения легких у пациентов с ССД и ИПЛ ($n = 158$). Важно, что в исследование не включались лица с ЛАГ. Оказалось, что единственным показателем, который ассоциировался с распространенностью КТ-изменений, была DL_{CO} . При этом показатели ФЖЕЛ не коррелировали ни с распространенностью легочного фиброза, ни с общей площадью интерстициального поражения легких. Сделан вывод, что при отсутствии ЛАГ DL_{CO} является лучшим параметром, отражающим выраженность рентгенологических изменений [18]. Распространенность поражения легких при ИПЛ имеет большое клиническое значение. Так, имеются данные, указывающие на взаимосвязь распространенности интерстициальных изменений в легких, выживаемостью больных ССД и прогрессированием ИПЛ [19–21]. *N. Goh et al.* (2008) предложен полуколичественный метод оценки распространенности ИПЛ по данным КТ у пациентов с ССД. Продemonстрировано, что 10-летняя выживаемость пациентов с распространенностью интерстициальных изменений $> 20\%$ общей площади легких достоверно ниже по сравнению с таковыми $\leq 20\%$ (отношение рисков — 2,28; $p < 0,0005$). На основании полученных данных при оценке КТ-изменений у пациентов ССД предложено выделять распространенный и ограниченный варианты ИПЛ [19].

O.A. Moor et al. опубликовано исследование, посвященное изучению распространенности интерстициальных изменений легких по данным КТ в качестве предиктора ухудшения и смертности в группе пациентов с ССД и ИПЛ. В исследование включены пациенты с ИПЛ, ассоциированным с ССД ($n = 172$), которые согласно методу, предложенному *N. Goh*, были разделены на 2 группы. Оказалось, что распространенность интерстициальных изменений в легких $> 20\%$ ассоциировалась с трехкратным повышением риска ухудшения и смерти [20]. Таким образом, на основании имеющихся данных о том, что DL_{CO} отражает распространенность легочного паренхиматозного поражения, можно предположить, что данный показатель может использоваться и для прогнозирования исхода ИПЛ.

Систематический обзор [22] (2014) посвящен изучению предикторов смертности и прогрессирования ИПЛ, ассоциированного с ССД. В окончательный анализ включено 27 исследований ($n = 1\,616$), по результатам которых установлено, что пожилой возраст, низкие значения ФЖЕЛ и DL_{CO} оказались основными предикторами смертности.

Заключение

При анализе показателей группы больных ССД с преимущественным поражением паренхимы легких, без ЛАГ и с изолированным снижением DL_{CO} течение

ИПЛ было относительно доброкачественным с сохранением легочных объемов в пределах нормальных значений в течение длительного периода. При сопоставлении рентгенологической динамики и ФЛТ в проспективном наблюдении показано, что в отражении прогрессирования легочного паренхиматозного поражения DL_{CO} является более чувствительным тестом, чем КТВР. Регулярное определение DL_{CO} может быть информативным инструментом динамического наблюдения больных ИПЛ, ассоциированным с ССД. За 5-летний период наблюдения в группе пациентов с соотношением коэффициента ФЖЕЛ / $DL_{CO} > 1,6$ ни в одном случае не отмечено развития ЛАГ, однако для прогнозирования развития варианта легочного поражения при ССД требуется дальнейшее изучение возможности использования данного коэффициента.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы не получали гонорар за статью.

Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи одобрена всеми авторами.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest. This research did not receive any specific grant. The authors did not receive fee for this publication. The authors are fully responsible for putting the final draft into print. All the authors participated in elaboration of a concept and in writing this article. The final draft was approved by all the authors.

Сокращения

АТА — антитопоизомеразные антитела

АЦА — антицентромерные антитела

ГКС — глюкокортикостероиды

АЦА — антицентромерные антитела

ИПЛ — интерстициальное поражение легких

ССД — системная склеродермия

DL_{CO} — диффузионная способность легких

ЛАГ — легочная артериальная гипертензия

КТВР — компьютерная томография высокого разрешения

ЭхоКГ — эхокардиография

ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких

СДЛА — систолическое давление в легочной артерии

ФЛТ — функциональные легочные тесты

ACR (American College of Rheumatology) — Американская коллегия ревматологов

EULAR (European League Against Rheumatism) — Европейская антиревматическая лига

Литература / References

1. Le Pavée J., Launay D., Mathai S.C. et al. Scleroderma lung disease. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2011; 40: 104–116.
2. Chang B., Wigley F.M., White B., Wise R.A. Scleroderma patients with combined pulmonary hypertension and interstitial lung disease. *J. Rheumatol.* 2003; 30: 2398–2405.
3. Galie N., Hoeper M.M., Humbert M. et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.* 2011; 34: 1219–1263.
4. Steen V.D., Conte C., Owens G.R., Medsger T.A. Jr. Severe restrictive lung disease in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 1994; 37: 1283–1289.

5. Steen V.D., Medsger T.A. Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972–2002. *Ann. Rheum. Dis.* 2007; 66: 940–944.
6. Behr J., Furst DE. Pulmonary function test. *Rheumatology*. 2008; 47: 65–67.
7. Plummer A.L. The carbon monoxide diffusing capacity: clinical implications, coding, and documentation. *Chest*. 2008; 134: 663–667.
8. Steen V.D., Graham G., Conte C. et al. Isolated diffusing capacity reduction in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 1992; 35: 765–770.
9. Steen V., Medsger T.A. Jr. Predictors of isolated pulmonary hypertension in patients with systemic sclerosis and limited cutaneous involvement. *Arthritis Rheum.* 2003; 48: 516–522.
10. Mukerjee D., St. Geprge D., Knight C. et al. Echocardiography and pulmonary function as screening tests for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Rheumatology*. 2004; 43: 461–466.
11. Elhai M., Meune C., Kahan A., Allanore Y. Trends in mortality in patients with systemic sclerosis over 40 years: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Rheumatology (Oxford)*. 2012; 51: 1017–1026.
12. Nichtyanova S.I., Tang E.C., Coghlan J.G. et al. Improved survival in systemic sclerosis is associated with better ascertainment of internal organ disease: a retrospective cohort study. *QJM*. 2010; 103: 109–115.
13. Steen V.D., Lucas M., Fertig N., Medsger T.A. Pulmonary arterial hypertension and severe pulmonary fibrosis in systemic sclerosis patients with a nucleolar antibody. *J. Rheumatology*. 2007; 34: 2230–2235.
14. Trad S., Huong du L.T., Frances C. et al. Impaired carbon monoxide diffusing capacity as a marker of limited systemic sclerosis. *Eur. J. Intern. Med.* 2011; 22 (6): 80–86. DOI: 10.1016/j.ejim.2011.05.007.
15. Wells A.U., Hansell D.M., Rubens M.B. Fibrosing alveolitis in systemic sclerosis: indices of lung function in relation to extent of disease on computed tomography. *Arthritis Rheum.* 1997; 40 (7): 1229–1236.
16. Ostojic P., Damjanov N. Different clinical features in patients with limited and diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Clin. Rheumatol.* 2006; 25 (4): 453–457.
17. Nyhtyanova S.I., Schreiber B.E., Ong V.H. et al. Prediction of pulmonary complication and long-term survival in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 2014; 66 (6): 1625–1635.
18. Tashkin D.P., Volkmann E.R., Tseng C.H. et al. Relationship between quantitative radiographic assessments of interstitial lung disease and physiological and clinical features of systemic sclerosis. *Ann. Rheum. Dis.* 2016; 75 (2): 374–381. DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-206076.
19. Goh N.S., Desai S.R., Veeraraghavan S. et al. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: a simple staging system. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 177 (11): 1248–1254. DOI: 10.1164/rccm.200706-877OC.
20. Moore O.A., Goh N., Corte T. et al. Extent of disease on high-resolution computed tomography lung is a predictor of decline and mortality in systemic sclerosis-related interstitial lung disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2013; 52 (1): 155–160. DOI: 10.1093/rheumatology/kes289.
21. Hoffmann-Vold A.M., Aalokken T.M., Lund M.B. et al. Predictive value of serial high-resolution computed tomography analyses and concurrent lung function tests in systemic sclerosis. *Arthritis Rheumatol.* 2015; 67 (8): 2205–2212. DOI: 10.1002/art.39166.
22. Winstone T.A., Assayag D., Wilcox P.G. et al. Predictors of mortality and progression in scleroderma-associated interstitial lung disease: a systematic review. *Chest*. 2014; 146 (2): 422–436. DOI: 10.1378/chest.13-2626.

Поступила 13.02.16
Received February 13, 2016

Информация об авторах

Конева Ольга Александровна – к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории микроциркуляции и воспаления Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А.Насоновой»; тел.: (916) 562-77-76; e-mail: alloy75@yandex.ru

Овсянникова Ольга Борисовна – младший научный сотрудник лаборатории микроциркуляции и воспаления Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А.Насоновой»; тел.: (968) 639-56-72; e-mail: sorry_84@mail.ru

Старовойтова Майя Николаевна – к. м. н., научный сотрудник лаборатории микроциркуляции и воспаления Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А.Насоновой»; тел.: (499) 614-34-28; e-mail: mayyastar@mail.ru

Десинова Оксана Викторовна – к. м. н., научный сотрудник лаборатории микроциркуляции и воспаления Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А.Насоновой»; тел.: (499) 614-34-28; e-mail: shpachi@mail.ru

Смирнов Александр Викторович – д. м. н., заведующий лабораторией лучевой диагностики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А.Насоновой»; тел.: (903) 266-22-42; e-mail: smirale@mail.ru

Алекперов Ризван Таирович – д. м. н., старший научный сотрудник лаборатории микроциркуляции и воспаления Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А.Насоновой»; тел.: (903) 242-80-74; e-mail: ralekperov@list.ru

Ананьева Лидия Петровна – д. м. н., профессор, заведующая лабораторией микроциркуляции и воспаления Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А.Насоновой»; тел.: (910) 407-28-02; e-mail: lpana@yandex.ru

Author information

Ol'ga A. Koneva, Candidate of Medicine, Senior Researcher at Laboratory of Microcirculation and Inflammation, V.A.Nasonova Federal Research Rheumatology Institute; tel.: (916) 562-77-76; e-mail: alloy75@yandex.ru

Ol'ga B. Ovsyannikova, Junior Researcher at Laboratory of Microcirculation and Inflammation, V.A.Nasonova Federal Research Rheumatology Institute; tel.: (968) 639-56-72; e-mail: sorry_84@mail.ru

Mayya N. Starovoytova, Candidate of Medicine, Researcher at Laboratory of Microcirculation and Inflammation, V.A.Nasonova Federal Research Rheumatology Institute; tel.: (499) 614-34-28; e-mail: mayyastar@mail.ru

Oksana V. Desinova, Candidate of Medicine, Senior Researcher at Laboratory of Microcirculation and Inflammation, V.A.Nasonova Federal Research Rheumatology Institute; tel.: (499) 614-34-28; e-mail: shpachi@mail.ru

Aleksandr V. Smirnov, Doctor of Medicine, Head of Laboratory of Radiological Diagnostics, V.A.Nasonova Federal Research Rheumatology Institute; tel.: (903) 266-22-42; e-mail: smirale@mail.ru

Rizvan T. Alekperov, Doctor of Medicine, Senior Researcher at Laboratory of Microcirculation and Inflammation, V.A.Nasonova Federal Research Rheumatology Institute; tel.: (903) 242-80-74; e-mail: ralekperov@list.ru

Lidiya P. Anan'eva, Doctor of Medicine, Professor, Head of Laboratory of Microcirculation and Inflammation, V.A.Nasonova Federal Research Rheumatology Institute; tel.: (910) 407-28-02; e-mail: lpana@yandex.ru

Особенности диагностики хронической обструктивной болезни легких у лиц, инфицированных вирусом иммунодефицита человека, отбывающих наказание в учреждениях Федеральной службы исполнения наказаний России в Кировской области

В.С.Боровицкий, Е.В.Овчинникова, А.А.Халыгина, С.А.Тюлькин, О.П.Иголина

Филиал "Туберкулезная больница" Федерального казенного учреждения здравоохранения "Медико-санитарная часть № 43" Федеральной службы исполнения наказаний России: 613040, Кировская область, Кирово-Чепецк

Резюме

Цель. Диагностика, изучение структуры и характеристика лиц, отбывающих наказание в учреждениях Федеральной службы исполнения наказания (ФСИН) России в Кировской области, инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ). **Материалы и методы.** Проведено одномоментное одноцентровое сплошное исследование у лиц с положительным ВИЧ-статусом ($n = 30$), находившихся на обследовании и коррекции лечения в инфекционном отделении филиала «Туберкулезная больница» ФКУЗ «Медико-санитарная часть № 43» ФСИН России. Почти в 50 % случаев выявлена хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ). **Результаты.** Установлено, что данная патология не диагностируется по клиническим данным, для ее выявления следует использовать вопросник по предполагаемому диагнозу ХОБЛ (*Chronic Airways Diseases, A Guide for Primary Care Physicians*, 2005). При этом другие тесты диагностики ХОБЛ являются менее чувствительными. **Заключение.** Для верификации ХОБЛ следует проводить спирографию (значение отношения показателей объема форсированного выдоха за 1-ю секунду / форсированной жизненной емкости легких < 70 %).

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, вирус иммунодефицита человека, федеральная служба исполнения наказаний.

Для цитирования: Боровицкий В.С., Овчинникова Е.В., Халыгина А.А., Тюлькин С.А., Иголина О.П. Особенности диагностики хронической обструктивной болезни легких у лиц, инфицированных вирусом иммунодефицита человека, отбывающих наказание в учреждениях Федеральной службы исполнения наказаний России в Кировской области. *Пulьмонология*. 2016; 26 (6): 715–718. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-6-715-718

Chronic obstructive pulmonary disease in HIV-infected individuals serving sentence in the institutions of the Federal Penitentiary Service of Kirov region

Vladislav S. Borovitskiy, Ekaterina V. Ovchinnikova, Anna A. Khalyavina, Sergey A. Tyul'kin, Olga P. Igonina

Medical Unit No. 43, Federal Penitentiary Service of Russian Federation; Kirovo-Chepetsk, Kirov region, 613040, Russia

Abstract

The aim of this study was to diagnose and to describe chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in HIV-infected persons serving sentence in the institutions of the Federal Penitentiary Service (FPS) of Kirov region. **Methods.** This was a cross-sectional non-randomised single-center study involving 30 HIV-positive hospitalised patients in a FPS medical institution. Clinical examination, chest X-ray, MRC scale, CAT-test, Fagerström test, CCO questionnaire, and lung function tests were used in all patients. **Results.** Almost a half of patients (16 of 30) had $FEV_1 / FVC < 70\%$. Those patients with were more likely to have COPD according to COPD questionnaire. **Conclusions.** COPD is underdiagnosed in penitentiary medical institutions. Clinical findings are not sufficient to support this diagnosis. If spirometry is not available, COPD questionnaire could be useful to screening for COPD.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, HIV infection, Federal Penitentiary Service.

For citation: Borovitskiy V.S., Ovchinnikova E.V., Khalyavina A.A., Tyul'kin S.A., Igonina O.P. Chronic obstructive pulmonary disease in HIV-infected individuals serving sentence in the institutions of the Federal Penitentiary Service in Kirov region. *Russian Pulmonology*. 2016; 26 (6): 715–718 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-6-715-718

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в настоящее время хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является 4-й лидирующей причиной смерти в мире. Ежегодно от ХОБЛ умирает около 2,75 млн человек, что составляет 4,8 % всех причин смерти [1]. Исследования, посвященные диагностике и лечению ХОБЛ в пенитенциарной системе, единичны. Так, в исследовании, проведенном у заключенных ($n = 1\,170$) 9 испанских

тюрем (2013), у каждого 2-го обнаружены хронические заболевания. Распространенность дислипидемии составила 34,8 %, артериальной гипертензии — 17,8 %, сахарного диабета — 5,3 %, бронхиальной астмы (БА) — 4,6 %, ХОБЛ — 2,2 %, ишемической болезни сердца (ИБС) — 1,8 %, другой сердечно-сосудистой патологии — 1,5 %. Основными факторами риска являлись курение, ожирение, брюшное распределение жира, потребление кокаина и возраст [2].

При обследовании заключенных ($n = 234\ 031$) в тюрьмах штата Техас (США) установлено, что 18,8 % страдают артериальной гипертензией, 5,4 % — БА, 4,2 % — сахарным диабетом, 1,7 % — ИБС, 0,96 % — ХОБЛ, 0,23 % — цереброваскулярной болезнью [3].

В тюрьме штата *Bolvadin* (Турция) при обследовании заключенных ($n = 109$) у 20,2 % обнаружена ХОБЛ. При этом имелась статистически значимая связь между вдыханием дыма от сигарет (пассивное курение) и наличия ХОБЛ ($p = 0,043$) и симптомов поражения легких ($p = 0,008$) [4].

Из этого следует, что в исправительных учреждениях и тюрьмах большинства стран точная распространенность ХОБЛ неизвестна, т. е. она не диагностируется и не лечится. Работ по ХОБЛ у ВИЧ-инфицированных курильщиков в исправительных учреждениях РФ и за рубежом в открытом доступе не найдено.

Целью одномоментного одноцентрового сплошного исследования явились диагностика, изучение структуры и характеристика лиц, отбывающих наказание в учреждениях Федеральной службы исполнения наказания (ФСИН) Кировской области, инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), находившихся на обследовании и коррекции лечения в инфекционном отделении филиала «Туберкулезная больница» Федерального казенного учреждения здравоохранения (ФКУЗ) «Медико-санитарная часть № 43» ФСИН России.

В основной статистике вычислялась медиана (Me), доверительный интервал (ДИ) Me . Для оценки достоверности различий между процентными долями 2 выборок вычислялся критерий χ^2 для таблиц сопряженности 2×2 (с поправкой Йетса на непрерывность) для числа степеней свободы $df = 1$. Для расчетов использовалась мультиплатформенная (*Windows, Linux, Unix* и т. п.), мультиязычная, с открытым исходным кодом, бесплатная программа *OpenEpi* версии 2.3 (2009).

Принимая во внимание вероятное ненормальное распределение признаков, а также для оценки достоверности различий между количественными показателями, с учетом эквивалентности непараметрических критериев — Уилкоксона (для независимых выборок, без учета поправок) и Манна–Уитни, использовался последний критерий.

Уровень значимости, т. е. максимально приемлемая вероятность ошибочно отклонить нулевую гипотезу в данном исследовании, принят как $p = 0,05$. Различия признаков в группах считались статистически значимыми при $p < 0,05$ и высокозначимыми — при $p < 0,01$.

Материалы и методы

Обследованы ВИЧ-положительные осужденные ($n = 30$), находившиеся в августе 2014 г. на обследовании и коррекции лечения в инфекционном отделении филиала «Туберкулезная больница» ФКУЗ «Медико-санитарная часть № 43» ФСИН России (Кирово-Чепецк). У пациентов проводились:

- тщательный сбор анамнеза;
- выявление факторов риска;
- объективное обследование;
- общее клиническое обследование;
- объективизация респираторной функции легких (спирография, пневмотахография) с помощью диагностической системы «Валента»;
- рентгенологическое исследование;
- оценка одышки по шкале *Medical Research Council Scale* (MRC) *Dyspnea Scale*;
- тестирование с помощью вопросника для диагностики ХОБЛ (из *Chronic Airways Diseases, A Guide for Primary Care Physicians*, 2005), оценочного теста ХОБЛ (CAT), теста Фагерстрема и клинического вопросника по ХОБЛ (CCQ).

Учитывались следующие демографические показатели: возраст больных, пол, индекс массы тела (ИМТ), индекс курения (число ежедневно выкуриваемых сигарет $\times$ период курения (годы) / 20). Питательный статус пациентов оценивался по показателю ИМТ, который рассчитывался по формуле: $ИМТ = \text{масса тела, кг} / \text{рост, см}^2$.

У всех пациентов исключены БА, опухоли, туберкулез, бронхоэктатическая болезнь, застойная сердечная недостаточность, пневмония, плевральный выпот, спонтанный пневмоторакс и т. п. Приступы экспираторного удушья, приступообразного кашля отсутствовали.

Диагноз ХОБЛ установлен на основании жалоб (кашель, продукция мокроты, одышка), анамнестических данных о воздействии факторов риска, инструментальных данных (спирография). В качестве функциональных показателей использовались жизненная емкость легких (ЖЕЛ), форсированная ЖЕЛ (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁), индекс Тиффно — соотношение ОФВ₁ / ЖЕЛ, пиковая объемная скорость (ПОС) форсированного выдоха на уровне 25, 50 и 75 % ЖЕЛ (МОС_{25, 50, 75} соответственно), средняя скорость средней части форсированного выдоха (СОС_{25–75}), соотношение ПОС / МОС₅₀, соотношение ОФВ₁ / ПОС. Исследования выполнялись при помощи компьютерной диагностической системы «Валента» с датчиком открытого типа (ООО НПП «Нео», Россия).

При оценке основных спирографических показателей кривой поток—ОФВ₁ применялись должные величины *R. Knudsen et al.* [5].

У всех пациентов в анамнезе определялся кашель с продукцией мокроты на протяжении по крайней мере 3 мес. в течение последующих 2 лет.

Учитывая, что постбронходилатационные значения ОФВ₁ / ФЖЕЛ < 70 % — обязательный признак ХОБЛ при всех стадиях заболевания, пациенты в зависимости от показателей ОФВ₁ / ФЖЕЛ были разделены на 2 группы: в 1-й ($n = 16$; возраст — 35 (32–42) лет) данный показатель составил < 70 %, во 2-й ($n = 14$; 34,5 (25–39) года) — ≥ 70 %.

Согласно спирометрической классификации ХОБЛ [6], легкая степень заболевания отмечена у 2 (12,5 %) пациентов, средняя — у 8 (50 %), тяжелая — у 4 (25 %), крайне тяжелая — у 2 (12,5 %).

Таблица 1
Клинико-социальная характеристика пациентов
Table 1
Clinical and social characterization of patients

Характеристика	1-я группа, n = 16 (Me; ДИ Me)	2-я группа, n = 14 (Me; ДИ Me)	p (критерий Манна–Уитни)	p	χ^2
ИМТ, кг / см ²	22,435 (21,79–23,72)	21,14 (19,02–22,91)	0,027577904	–	–
Длительность ВИЧ-инфекции, годы	4,5 (3–13)	5,5 (1–12)	0,617887459	–	–
Стаж курения, годы	18,5 (15–24)	18,5 (11–25)	0,884318544	–	–
Контакт с больным туберкулезом, n (%)	10 (62,5)	7 (50)	–	0,3745	0,1024
Состоят в браке, n (%)	4 (25,0)	4 (28,6)	–	0,4234	0,03729
Злоупотребление алкоголем, n (%)	1 (6,25)	0	–	–	–
Употребление наркотиков, n (%)	11 (68,75)	10 (71,4)	–	0,4053	0,0574
Лихорадка, n (%)	1 (6,25)	0	–	–	–
Слабость, n (%)	10 (62,5)	7 (50)	–	0,3745	0,1024
Похудание, n (%)	1 (6,25)	2 (14,3)	–	0,4515	0,01488
Повышенная потливость, n (%)	2 (12,5)	1 (7,1)	–	0,4515	0,01488
Одышка, n (%)	4 (25,0)	6 (42,9)	–	0,2588	0,4185
Кашель с мокротой, n (%)	10 (62,5)	11 (78,6)	–	0,2881	0,3125
Головные боли, n (%)	4 (25,0)	1 (7,1)	–	0,2066	0,6696
Жесткое везикулярное дыхание, n (%)	16 (100)	14 (100)	–	–	–
Лимфаденопатия, n (%)	2 (12,5)	3 (21,4)	–	0,4350	0,02679
Гепатомегалия, n (%)	2 (12,5)	1 (7,1)	–	0,4515	0,01488
Спленомегалия, n (%)	4 (25,0)	3 (21,4)	–	0,4200	0,04076
Патологические изменения по данным ЭКГ, n (%)	6 (37,5)	3 (21,4)	–	0,2881	0,3125

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; ВИЧ – вирус иммунодефицита человека; Me – медиана; ДИ – доверительный интервал; ЭКГ – электрокардиография; n – число больных.

Таблица 2
Результаты тестирования пациентов, n (%)
Table 2
Results of questioning of patients, n (%)

Показатель	1-я группа	2-я группа	p	χ^2
Оценка одышки по шкале MRC, баллы:				
0	14 (87,5)	8 (57,1)	0,07191	2,138
1	1 (6,25)	3 (21,4)	0,2477	0,4649
2	1 (6,25)	1 (7,1)	0,2625	0,4042
3	0	2 (14,3)	–	–
Вопросник по предполагаемому диагнозу ХОБЛ (Chronic Airways Diseases, A Guide for Primary Care Physicians, 2005), баллы	≥ 17 – у 3	≤ 17 – у 8	0,03615	3,23
Оценочный тест ХОБЛ (CAT), баллы:				
0–10	6 (37,5)	7 (50)	0,3745	0,1024
11–20	10 (62,5)	6 (42,9)	0,2391	0,5028
21–30	0	1 (7,1)	–	–
31–40	0	0	–	–
Симптомы по вопросу ССQ:				
невывраженные	9 (56,25)	3 (21,4)	0,05838	2,461
выраженные	7 (43,75)	11 (78,6)	0,05838	2,461
Зависимость по тесту Фагерстрема:				
очень слабая	2 (12,5)	0	–	–
слабая	4 (25,0)	3 (21,4)	0,4200	0,04076
средней степени	4 (25,0)	3 (21,4)	0,4200	0,04076
тяжелая	5 (31,25)	7 (50)	0,2507	0,4520
очень тяжелая	1 (6,25)	1 (7,1)	0,2625	0,4042

Примечание: MRC (Medical Research Council Scale) – шкала одышки; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; CAT (COPD Assessment Test) – оценочный тест ХОБЛ; ССQ (Clinical COPD Questionnaire) – клинический вопросник по ХОБЛ.

В 1-й группе количество судимостей составило 4 % (3–5), во 2-й – 3,5 % (2–5); сроки пребывания в местах лишения свободы – 9,5 (4,5–15) и 9,75 (6–14) года соответственно ($p = 0,8353$ по критерию

Манна–Уитни, различие недостоверно). Стадии ВИЧ-инфекции: в 1-й группе – III – у 10; IVA и IVB – у 6 больных; во 2-й – III – у 6, IVA и IVB – у 8 пациентов.

Результаты и обсуждение

Результаты исследования представлены в табл. 1, 2.

Из табл. 1 следует, что по клинико-социальным показателям (кроме ИМТ) группы не различались.

Как видно из табл. 2, постбронходилатационные значения $\text{ОФВ}_1 / \text{ФЖЕЛ} < 70\%$ — обязательный признак ХОБЛ, который достоверно чаще можно обнаружить при использовании вопросника по предполагаемому диагнозу ХОБЛ (*Chronic Airways Diseases, A Guide for Primary Care Physicians*, 2005).

В учреждениях ФСИН в основном содержатся лица с отклонениями как в социальном, так и в медицинском поведении. У лиц данной группы имеются вредные привычки, в т. ч. курение — фактор риска многих заболеваний. По результатам данного исследования показано, что почти 50 % пациентов страдают недиагностируемой ХОБЛ. Конечно, не в каждой медицинской части исправительного учреждения ФСИН имеется возможность провести спирографию у курильщиков, но оценить данные вопросника для диагностики ХОБЛ — вполне реально. В дальнейшем при первичном скрининге группы риска в лечебном учреждении ФСИН возможно провести углубленное обследование с уточнением степени тяжести заболевания. В итоге ХОБЛ в виде скрытой патологии у ВИЧ-инфицированных будет диагностироваться, а пациенты получат лечение.

Заключение

У ВИЧ-инфицированных лиц, отбывающих наказание в учреждениях ФСИН Кировской области, почти в 50 % случаев отмечается ХОБЛ. С помощью клинических данных данная патология не диагностируется. Для ее выявления используется вопросник для диагностики ХОБЛ (*Chronic Airways Diseases, A Guide for Primary Care Physicians*, 2005), другие тесты менее чувствительны. Для верификации ХОБЛ следует проводить спирографию (значения $\text{ОФВ}_1 / \text{ФЖЕЛ} < 70\%$).

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует. Публикация подготовлена без участия спонсоров.

Conflict of interest

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

Литература

1. Чучалин А.Г., Айсанов З.Р., Авдеев С.Н. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких. М.: РРО; 2013.
2. Vera-Remartínez E.J., Borraz-Fernández J.R., Domínguez-Zamorano J.A. et al. Prevalence of chronic diseases and risk factors among the Spanish prison population. *Rev. Esp. Sanid. Penit.* 2014; 16 (2): 38–47.
3. Harzke A.J., Baillargeon J.G., Pruitt S.L. et al. Prevalence of chronic medical conditions among inmates in the Texas prison system. *J. Urban. Health.* 2010; 87 (3): 486–503.
4. Turan O. Smoking status and the presence of chronic obstructive pulmonary disease in prison. *J. Addict. Med.* 2015; 9 (2): 118–122.
5. Knudsen R., Slatin R., Lebowitz M. et al. The maximal expiratory flow-volume curve. Normal Standards, variability and effects of age. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1976; 113 (5): 587–600.
6. Чучалин А.Г., Айсанов З.Р., Авдеев С.Н. и др. Российское респираторное общество. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология.* 2014; 3: 15–36.

Поступила 08.06.15

References

1. Chuchalin A.G., Aisanov Z.R., Avdeev S.N. et al. Federal Clinical Guidelines on Diagnosis and Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Moscow: RRO; 2013 (in Russian).
2. Vera-Remartínez E.J., Borraz-Fernández J.R., Domínguez-Zamorano J.A. et al. Prevalence of chronic diseases and risk factors among the Spanish prison population. *Rev. Esp. Sanid. Penit.* 2014; 16 (2): 38–47.
3. Harzke A.J., Baillargeon J.G., Pruitt S.L. et al. Prevalence of chronic medical conditions among inmates in the Texas prison system. *J. Urban. Health.* 2010; 87 (3): 486–503.
4. Turan O. Smoking status and the presence of chronic obstructive pulmonary disease in prison. *J. Addict. Med.* 2015; 9 (2): 118–122.
5. Knudsen R., Slatin R., Lebowitz M. et al. The maximal expiratory flow-volume curve. Normal Standards, variability and effects of age. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1976; 113 (5): 587–600.
6. Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aisanov Z.R. et al. Russian Respiratory Society. Federal guidelines on diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Pul'monologiya.* 2014; 3: 15–36 (in Russian).

Received Juny 08, 2015

Информация об авторах

Боровицкий Владислав Семенович — к. м. н., врач-фтизиатр филиала «Туберкулезная больница» Федерального казенного учреждения здравоохранения «Медико-санитарная часть № 43» Федеральной службы исполнения наказаний России; тел.: (83361) 4-60-39; e-mail: qwertyuiop54@yandex.ru

Овчинникова Екатерина Владимировна — врач-дерматовенеролог филиала Федерального казенного учреждения здравоохранения «Медико-санитарная часть № 43» Федеральной службы исполнения наказаний России; тел.: (83361) 4-60-39; e-mail: qwertyuiop54@yandex.ru

Халыгина Анна Александровна — врач-инфекционист филиала «Туберкулезная больница» Федерального казенного учреждения здравоохранения «Медико-санитарная часть № 43» Федеральной службы исполнения наказаний России; тел.: (83361) 4-60-39; e-mail: qwertyuiop54@yandex.ru

Тюлькин Сергей Анатольевич — врач-оториноларинголог филиала «Туберкулезная больница» Федерального казенного учреждения здравоохранения «Медико-санитарная часть № 43» Федеральной службы исполнения наказаний России; тел.: (83361) 4-60-39; e-mail: qwertyuiop54@yandex.ru

Игонина Ольга Петровна — врач-фтизиатр филиала «Туберкулезная больница» Федерального казенного учреждения здравоохранения «Медико-санитарная часть № 43» Федеральной службы исполнения наказаний России; тел.: (83361) 4-60-39; e-mail: qwertyuiop54@yandex.ru

Author information

Vladislav S. Borovitskiy, Candidate of Medicine, a Phthisiatrician at Federal Tuberculosis Hospital, Medical Unit No.43, Federal Penitentiary Service of Russian Federation; tel.: (83361) 4-60-39; e-mail: qwertyuiop54@yandex.ru

Ekaterina V. Ovchinnikova, a Dermatovenerologist at Federal Tuberculosis Hospital, Medical Unit No.43, Federal Penitentiary Service of Russian Federation; tel.: (83361) 4-60-39; e-mail: qwertyuiop54@yandex.ru

Anna A. Khalyavina, an Infectionist at Federal Tuberculosis Hospital, Medical Unit No.43, Federal Penitentiary Service of Russian Federation; tel.: (83361) 4-60-39; e-mail: qwertyuiop54@yandex.ru

Sergey A. Tyul'kin, an Otolaryngologist at Federal Tuberculosis Hospital, Medical Unit No.43, Federal Penitentiary Service of Russian Federation; tel.: (83361) 4-60-39; e-mail: qwertyuiop54@yandex.ru

Ol'ga P. Igonina, a Phthisiatrician at Federal Tuberculosis Hospital, Medical Unit No.43, Federal Penitentiary Service of Russian Federation; tel.: (83361) 4-60-39; e-mail: qwertyuiop54@yandex.ru

Бронхиальная астма, свистящие хрипы, флаттер. Возможные взаимоотношения

В.Н.Абросимов

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 390026, Рязань, ул. Высоковольная, 9

Резюме

В статье рассматриваются взаимоотношения свистящих хрипов (*wheezing*) и вибрации (флаттера) у больных бронхиальной астмой (БА). Приводятся сведения о влиянии вибрации на патофизиологические изменения верхних дыхательных путей в эксперименте. Высказано предположение, что вибрация (флаттер) как один из ключевых механизмов свистящих хрипов может способствовать развитию воспалительных изменений, эндотелиальной дисфункции микроциркуляторного русла в нижних отделах дыхательных путей у больных БА. **Ключевые слова:** бронхиальная астма, свистящие хрипы, флаттер, взаимоотношения.

Для цитирования: Абросимов В.Н. Бронхиальная астма, свистящие хрипы, флаттер: возможные взаимоотношения. *Пульмонология*. 2016; 26 (6): 719–724. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-6-719-724

Bronchial asthma, wheezing, flutter: probable relationships

Vladimir N. Abrosimov

I.P.Pavlov Ryazan State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; ul. Vysokovol'naya 9, Ryazan, 390026, Russia

Abstract

Wheezing is the most common clinical sign and one of the key diagnostic criteria of asthma. Pathophysiology of wheezing is not fully recognized. A theory of hemodynamic flutter is widely adopted. Effects of vibration are actively investigated in patients with snore and obstructive sleep apnea. Vibration can contribute to the upper airway inflammation and endothelial dysfunction in snoring patients. Therefore, the flutter (vibration) effect could be the key mechanism of wheezing in asthma patients and could promote similar changes in the lower airway microvasculature. Recently, CPAP therapy has been shown to reduce asthma symptoms and bronchial hyperresponsiveness and acts as a mechanical bronchodilator in patients with asthma without sleep-associated breathing disorders.

Key words: bronchial asthma, wheezing, vibration, flutter, relationship.

For citation: Abrosimov V.N. Bronchial asthma, wheezing, flutter: probable relationships. *Russian Pulmonology*. 2016; 26 (6): 719–724 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-6-719-724

Бронхиальная астма (БА) является одним из широко распространенных заболеваний. В соответствии с современными представлениями БА — это хроническое персистирующее воспалительное заболевание, ведущее к структурным изменениям и ремоделированию дыхательных путей (ДП). В понятие «ремоделирование» включены следующие основные компоненты: гипертрофия гладких мышц, гиперплазия бокаловидных клеток, субэпителиальный (суббазальный) фиброз и ангиогенез [1–5]; развитие бронхиальной гиперреактивности [6].

Хронический воспалительный процесс, ремоделирование ДП, бронхиальная гиперреактивность, бронхиальная обструкция определяют характерные клинические симптомы БА — свистящие хрипы, кашель, диспноэ [7–9], причем свистящее дыхание относится к наиболее частым из них. Так, по данным эпидемиологического исследования ECRHS (*European Community Respiratory Health Survey*) о распространенности симптомов БА среди лиц (мужчин и жен-

щин) 20–44-летнего возраста приступы удушья встречаются в среднем у 9,7 %, а свистящее дыхание — у 32,0 % больных [10]. По результатам эпидемиологического исследования SAPALDIA свистящие хрипы выявлены у 1 360 (14 %) лиц общей популяции из 9 651 обследованного. У 168 (75 %) из 225 больных БА свистящие хрипы являлись самым распространенным симптомом [11].

В большинстве сообщений, включая доклад рабочей группы GINA (Глобальная стратегия лечения и профилактика бронхиальной астмы, 2015), указывается, что свистящее дыхание (*wheezing*) является одним из ключевых диагностических критериев БА [12–14]. У больных БА проведен анализ параметров легочных звуков в сопоставлении с данными легочных функций. Сделано заключение, что оценка легочных звуков может успешно применяться в качестве биомаркера БА*.

Среди гетерогенных групп больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) предлагает-

* Nagasaka Y., Tsuchiya M., Sakaguchi C. Breath. Sounds as Biomarker of Bronchial Asthma. Proceedings of the 40th International Lung Sounds Association Conference 24th – 25th September 2015. Saint-Petersburg, Russia.

ся выделить еще один важный клинический фенотип — ХОБЛ с наличием свистящих хрипов. Подчеркивается, что свистящие хрипы у больных ХОБЛ ассоциируются с выраженностью клинической симптоматики, более частыми обострениями и худшими функциональными показателями дыхания [15].

По существующим представлениям свистящие хрипы (*wheezing*) — это дополнительные хрипы музыкального характера, постоянной длительности, связанные с дыханием и слышимые на расстоянии. Подобные хрипы обычно ассоциируются с обструктивными нарушениями дыхания вследствие самых разных причин и если они содержат одинаковые частотные характеристики, то называются монофоническими (однотонными), а если несколько — полифоническими [16–18]. Полифонические свистящие хрипы указывают на более серьезные обструктивные нарушения [19].

В настоящее время акустико-биомеханический феномен формирования шумов анализируется с помощью современных компьютерных технологий у здоровых лиц [20, 21] и при различных заболеваниях бронхолегочной системы [22–24].

Установлено, что свистящие хрипы — это постоянные высокие звуки (преобладает частота > 100 Гц, достигающая в ряде случаев 2 500 Гц). Их длительность во время экспираторной фазы больных БА составляет от 80 до 250 мс [25, 26].

Патофизиологические механизмы генерации свистящих хрипов у больных БА являются сложными и окончательно не установленными. В настоящее время ведущий механизм их возникновения определен как флаттер (*flutter*) — вибрации стенок ДП при прохождении воздуха через суженные мелкие бронхи [27, 28], а также срыв вихрей на бифуркации бронхиального дерева [29].

При рассмотрении генерации звука в легких указано, что основной механизм флаттера ДП в упрощенном виде описывается уравнением Бернулли: если в результате возмущения бронх сужается, то в этом месте снижается давление протекающего газа и возрастают силы, направленные на дальнейшее сужение бронха. Упругость и изгибная жесткость бронхов этому препятствуют. Демпфирование стенок бронхов и вязкость газа приводят к сдвигу фаз между деформациями бронха и колебаниями давления газа. Это вызывает автоколебания давления газа и деформации стенок [30].

Для объяснения появления свистящих хрипов наиболее принятой остается теория гидродинамического флаттера [31]. Указано 5 возможных механизмов:

- резонанс стенок ДП вследствие турбулентности;
- резонатор Гельмгольца, индуцированной турбулентностью;
- акустическая стимуляция вихревого звука;
- завихрения, индуцируемые стенкой резонатора;
- динамический флаттер.

В настоящей работе предпочтение отдано двум последним моделям, которые согласуются с экспериментальными наблюдениями лучше, чем предложенные ранее механизмы.

Следует также отметить, что во время респираторного цикла генерируется энергия, которую определяют современные неинвазивные технологии исследования легочных звуков у здоровых и больных различными заболеваниями органов дыхания [32–34]. Региональная энергия и визуальный имидж легочных звуков изучаются с помощью устройств типа *VR1xp System (Deep Breeze, Ltd., Ор-Акива, Израиль)*. Количественные характеристики (*vibration response imaging*) включают показатели — распределение вибрационной энергии (*vibration energy distribution, %*) и амплитуда энергии вибрации (*vibration energy amplitude*) [35, 36].

Различные эффекты вибрационного воздействия активно изучаются у больных с храпом и синдромом апноэ сна. Известно, что храп является результатом вибрации мягких тканей глотки. При моделировании храпа установлено, что вибрация индуцирует воспалительный каскад в клетках эпителия ДП. Чрезвычайно интересные данные представлены в работе [37], в которой показано, что вибрационные стимулы усиливают синтез интерлейкина (IL)-8 клеточной модели храпа. Эффект вибрации оценивался путем сравнения пролиферации клеток и высвобождение IL-8 (иммуноферментный анализ) в клетках, подвергнутых вибрационной стимуляции по сравнению с контролем. Концентрация IL-8 в надосадочной жидкости была значительно увеличена после 12 и 24 ч вибрации. Экспериментальное исследование по оценке влияния вибрации на воспалительные процессы верхних ДП проводилось *in vivo*. Установлено вибрационно-индуцированное увеличение провоспалительных цитокинов, фактора некроза опухоли- α , нейтрофилов в мягких тканях нёба. Сделан вывод, что механическое воздействие вибрации (60 Гц) является триггером раннего провоспалительного процесса в бронхиальных эпителиальных клетках [38, 39].

В экспериментальных исследованиях [40, 41] установлено, что храп ассоциируется с трансмиссией энергии вибрации в ткани, окружающие сонную артерию и ее стенки. Высказано предположение, что вибрация при храпе является потенциальным источником энергии, ведущей к повреждению сосудистой стенки сонной артерии и / или разрыву атеросклеротической бляшки. *Cho J.G. et al.* (2011) проведено первое экспериментальное исследование, в котором показано, что вибрация вызывает эндотелиальную дисфункцию в каротидных артериях, чем и объясняется развитие каротидного атеросклероза у лиц с храпом [42]. С тех пор гипотеза, что храп является потенциальным фактором повреждения артериальной стенки и прогрессирования атеросклероза каротидных артерий, продолжает активно изучаться [43–45].

В связи с этими данными прослеживается аналогия и возникает следующий вопрос: могут ли свистящие хрипы влиять на сосудистое звено нижних ДП? В последние годы накапливается все больше данных об изменениях микроциркуляторного русла и ремоделирование сосудов ДП у больных БА и ХОБЛ [46–49].

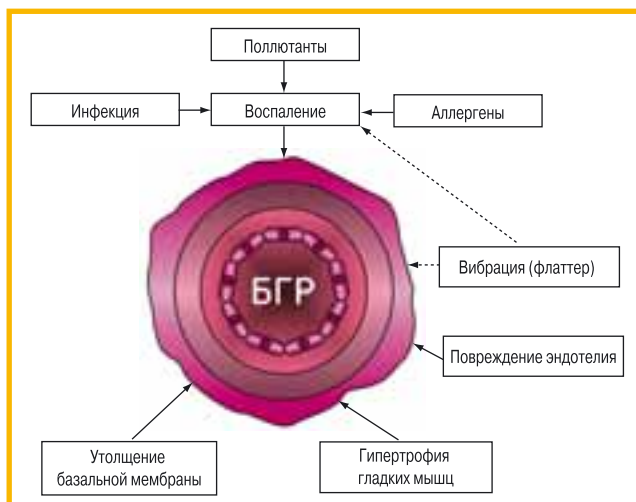


Рисунок. Бронхиальная гиперреактивность у больных бронхиальной астмой [6, с изм.]

Примечание: БГР – бронхиальная гиперреактивность.

Figure. Bronchial hyperresponsiveness in patients with asthma (modified from [6])

Имеется предположение, что сосудистый компонент ремоделирования ДП участвует в механизмах развития этих заболеваний и представляет собой сложный, многоступенчатый феномен с участием различных медиаторов [50].

Продemonстрировано, что вибрация при храпе способствует воспалительным изменениям, нарушениям функции эндотелия в верхних отделах ДП. В связи с этими данными можно сделать предположение, что флаттер (вибрация) как ключевой механизм свистящих хрипов и у больных БА может способствовать аналогичным воспалительным изменениям, а также изменениям эндотелиальной дисфункции в микроциркуляторном русле нижних отделов ДП (см. рисунок).

Заключение

Рассматривая вопросы вибрационного воздействия, следует отметить, что создание положительного давления в ДП (СРАР-терапия) в настоящее время изучается как один из возможных методов лечения больных БА. Показано, что при 7-дневном применении СРАР-терапии уменьшается гиперреактивность ДП у клинически стабильных больных БА [51]. СРАР-терапия рассматривается и как механический бронходилататор у больных БА с гиперреактивностью ДП [52]. При СРАР-терапии могут уменьшиться симптомы БА даже у пациентов без ночного апноэ [53]. Исходя из этих данных, можно предположить, что создание положительного давления в ДП (СРАР-терапия) влияет и на механизмы развития свистящих хрипов у больных БА, оказывая тем самым положительные эффекты.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует. Публикация подготовлена без участия спонсоров.

Conflict of interest

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

Литература

1. Warner S.M., Knight D.A. Airway modeling and remodeling in the pathogenesis of asthma. *Curr. Opin. Allergy. Clin. Immunol.* 2008; 8 (1): 44–48.
2. Yamauchi K., Inoue H. Airway remodeling in asthma and irreversible airflow limitation–ECM deposition in airway and possible therapy for remodeling. *Allergol. Int.* 2007; 56 (4): 321–329.
3. Durrani S.R., Viswanathan R.K., Busse W.W. What effect does asthma treatment have on airway remodeling? Current perspectives. *J. Allergy. Clin. Immunol.* 2011; 128 (3): 439–448.
4. Keglowlch L.F., Borger P. The three A's in asthma – airway smooth muscle, airway remodeling and angiogenesis. *Open. Respir. Med. J.* 2015; 9: 70–80. DOI: 10.2174/1874306401509010070.
5. Alagappan V.K., de Boer W.I., Misra V.K. Angiogenesis and vascular remodeling in chronic airway diseases. *Cell Biochem. Biophys.* 2013; 67 (2): 219–234.
6. Busse W.W. The relationship of airway hyperresponsiveness and airway inflammation: airway hyperresponsiveness in asthma: its measurement and clinical significance. *Chest.* 2010; 138 (2): 4–10.
7. Sistek D., Wickens K., Armstrong R. et al. Predictive value of respiratory symptoms and bronchial hyperresponsiveness to diagnose asthma in New Zealand. *Respir. Med.* 2006; 100 (12): 2107–2111.
8. Ishizuka T., Matsuzaki Sh., Aoki H. Prevalence of asthma symptoms based on the European Community Respiratory Health Survey questionnaire and FE NO in university students: gender differences in symptoms and FE NO. *Allergy Asthma Clin. Immunol.* 2011; 7: 15.
9. Чучалин А.Г., Айсанов З.Р., Белевский А.С. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению бронхиальной астмы. *Пульмонология.* 2014; 2: 11–32.
10. Burney P., Chinn S., Jarvis D. et al. Variations in the prevalence of respiratory symptoms, self-reported asthma attacks, and use of asthma medication in the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS). *Eur. Respir. J.* 1996; 9: 687–695. DOI: 10.1183/09031936.96.09040687.
11. Sistek D., Tschopp J.M., Schindler C. et al. Clinical diagnosis of current asthma: predictive value of respiratory symptoms in the SAPALDIA study. Swiss Study on Air Pollution and Lung Diseases in Adults. *Eur. Respir. J.* 2001; 17 (2): 214–219.
12. Gong H. Wheezing and asthma. In: Walker H.K., Hall W.D., Hurst J.W., eds. *Clinical Methods: The History, Physical and Laboratory Examinations.* Boston: Butterworths; 1990.
13. Busse W.W. What is the best pulmonary diagnostic approach for wheezing patients with normal spirometry? *Respir. Care.* 2012; 57 (1): 39–46.
14. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (GINA). Updated 2015. <http://ginasthma.org>
15. Huang W.C., Tsai Y.H., Wei Y.F. Wheezing, a significant clinical phenotype of COPD: experience from the Taiwan Obstructive Lung Disease Study. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulm. Dis.* 2015; 10: 2121–2126. DOI: 10.2147/COPD.S92062.
16. Anonymous: American Thoracic Society Ad Hoc Committee on Pulmonary Nomenclature. Updated nomenclature for membership reaction. *Am. Thoracic. Soc. News.* 1977; 3: 5–6.

17. Reichert S., Gass R., Brandt C., Andrès E. Analysis of respiratory sounds: state of the art. *Clin. Med. Circ. Respir. Pulm. Med.* 2008; 2: 45–58.
18. Pasterkamp H., Brand P.L.P., Everard M. Towards the standardisation of lung sound nomenclature. *Eur. Respir. J.* 2016; 47 (3): 724–732. DOI: 10.1183/13993003.01132-2015.
19. Fiz J.A., Jane R., Izquierdo J. Analysis of forced wheezes in asthma patients. *Respiration.* 2006; 73 (1): 55–60.
20. Коренбаум В.И., Почекутова И.А. Акустико-биомеханические взаимосвязи в формировании шумов выдоха человека. Владивосток: Дальнаука; 2006.
21. Oliveira A., Marques A. Respiratory sounds in healthy people: a systematic review. *Respir. Med.* 2014; 108 (4): 550–570. DOI: 10.1016/j.rmed.2014.01.004.
22. Guntupalli K.K., Alapat P.M., Bandi V.D., Kushnir I. Validation of automatic wheeze detection in patients with obstructed airways and in healthy subjects. *J. Asthma.* 2008; 45 (10): 903–907. DOI: 10.1080/02770900802386008.
23. Marques A., Oliveira A., Jácome C. Computerized adventitious respiratory sounds as outcome measures for respiratory therapy: a systematic review. *Respir. Care.* 2014; 59 (5): 765–776.
24. Петров Ю.В., Глотов С.И., Абросимов В.Н. Первый опыт применения интрапульмональной электронной аускультации у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и бронхиальной астмой. *Наука молодых (Eruditio Jevenium).* Рязань. 2015; 4: 45–49.
25. Wilkins R.L., Dexter J.R., Smith J.R. Survey of adventitious lung sound terminology in case reports. *Chest.* 1984; 85 (4): 523–525.
26. Gurung A., Scrafford C.G., Tielsch J.M. Computerized lung sound analysis as diagnostic aid for the detection of abnormal lung sounds: a systematic review and meta-analysis. *Respir. Med.* 2011; 105 (9): 1396–1403.
27. Nagasaka Y. Lung sounds in bronchial asthma. *Allergol. Int.* 2012; 61 (3): 353–363.
28. Sarkar M., Madabhavi I., Niranjana N., Dogra M. Auscultation of the respiratory system. *Ann. Thorac. Med.* 2015; 10 (3): 158–168.
29. Коренбаум В.И., Рассказова М.А., Почекутова И.А., Фершалов Ю.А. Механизмы шумообразования свистящих хрипов, наблюдаемых при форсированном выдохе здорового человека. *Акустический журнал.* 2009; 55 (4–5): 516–525.
30. Дьяченко А.И., Михайловская А.Н. Респираторная акустика (обзор). Лазерная и акустическая биомедицинская диагностика. М.: Наука; 2012 (труды ИОФАН; т. 68): 156–170.
31. Gavrieli N., Palti Y., Alroy G., Grotberg J.B. Measurement and theory of wheezing breath sound. *J. Appl. Physiol.* 1984; 57: 481–492.
32. Mehta A.C., Gat M., Mann S., Madison J.M. Accuracy of gray-scale coding in lung sound mapping. *Comput. Med. Imag. Grap.* 2010; 34 (5): 362–369.
33. Guntupalli K.K., Reddy R.M., Loutfi R.H. et al. Evaluation of obstructive lung disease with vibration response imaging. *J. Asthma.* 2008; 45 (10): 923–930.
34. Berry M.P., Camporota L., Ntoumenopoulos G. Vibration response imaging: protocol for a systematic review. *Syst. Rev.* 2013; 2: 86.
35. Dellinger R.P., Parrillo J.E., Kushnir A. et al. Dynamic visualization of lung sounds with a vibration response device: a case series. *Respiration.* 2008; 75 (1): 60–72.
36. Dai Z., Peng Y., Mansy H.A. et al. Experimental and computational studies of sound transmission in a branching airway network embedded in a compliant viscoelastic medium. *J. Sound. Vib.* 2015; 339: 215–229.
37. Puig F., Rico F., Almendros I. Vibration enhances interleukin-8 release in a cell model of snoring-induced airway inflammation. *Sleep.* 2005; 28 (10): 1312–1316.
38. Almendros I., Acerbi I., Puig F. Upper-airway inflammation triggered by vibration in a rat model of snoring. *Sleep.* 2007; 30 (2): 225–227.
39. Almendros I., Carreras A., Ramírez J. Upper airway collapse and reopening induce inflammation in a sleep apnoea model. *Eur. Respir. J.* 2008; 32 (2): 399–404.
40. Amatoury J., Howitt L., Wheatley J.R. Snoring-related energy transmission to the carotid artery in rabbits. *J. Appl. Physiol.* 2006; 100 (5): 1547–1553.
41. Howitt L., Kairaitis K., Kirkness J.P. Oscillatory pressure wave transmission from the upper airway to the carotid artery. *J. Appl. Physiol. Publ.* 2007; 103 (5): 1622–1627.
42. Cho J.G., Witting P.K., Verma M. Tissue vibration induces carotid artery endothelial dysfunction: a mechanism linking snoring and carotid atherosclerosis? *Sleep.* 2011; 34 (6): 751–757.
43. Lee S., Amis T., Byth K. Heavy snoring as a cause of carotid artery atherosclerosis. *Sleep.* 2008; 31: 1207–1213.
44. Deeb R., Judge P., Peterson E. et al. Snoring and carotid artery intima-media thickness. *Laryngoscope.* 2014; 124 (6): 1486–1491. DOI: 10.1002/lary.24527.
45. Damiani M.F., Zito A., Carratù P. et al. Obstructive Sleep Apnea, Hypertension and Their Additive Effects on Atherosclerosis. *Biochem. Res. Int.* 2015; 2015: ID 984193. DOI: 10.1155/2015/984193.
46. Alagappan V.K., de Boer W.I., Misra V.K. Angiogenesis and vascular remodeling in chronic airway diseases. *Cell Biochem. Biophys.* 2013; 67 (2): 219–234.
47. Meyer N., Akdis C.A. Vascular endothelial growth factor as a key inducer of angiogenesis in the asthmatic airways. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2013; 13 (1): 1–9. DOI: 10.1007/s11882-012-0317-9.
48. Olivieri D., Chetta A. Therapeutic perspectives in vascular remodeling in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Chem. Immunol. Allergy.* 2014; 99: 216–225. DOI: 10.1159/000353307.
49. Bakakos P., Patentalakis G., Papi A. Vascular biomarkers in asthma and COPD. *Curr. Top. Med. Chem.* 2016; 16 (14): 1599–609.
50. Zanini F., Cherubino F., Pignatti P., Spanevello A. Angiogenesis and bronchial vascular remodeling in asthma and COPD. *Shortness of Breath.* 2013; 2 (4): 1151–1156.
51. Busk M., Busk N., Puntenney P. Use of continuous positive airway pressure reduces airway reactivity in adults with asthma. *Eur. Respir. J.* 2013; 41 (2): 317–322.
52. Esoquinas A.M., Özyilmaz E. Mechanical bronchodilation for asthmatic airway: role of CPAP therapy. *Tuberk. Toraks.* 2013; 61 (3): 263–264.
53. D'Amato M., Stanzola A.A., de Laurentiis G. Nocturnal continuous positive airway pressure in severe non apneic asthma: A pilot study. *Clin. Respir. J.* 2014; 8 (4): 417–424. DOI: 10.1111/crj.12088.

Поступила 27.07.16

References

1. Warner S.M., Knight D.A. Airway modeling and remodeling in the pathogenesis of asthma. *Curr. Opin. Allergy. Clin. Immunol.* 2008; 8 (1): 44–48.
2. Yamauchi K., Inoue H. Airway remodeling in asthma and irreversible airflow limitation-ECM deposition in airway

- and possible therapy for remodeling. *Allergol. Int.* 2007; 56 (4): 321–329.
3. Durrani S.R., Viswanathan R.K., Busse W.W. What effect does asthma treatment have on airway remodeling? Current perspectives. *J. Allergy. Clin. Immunol.* 2011; 128 (3): 439–448.
4. Keglówich L.F., Borger P. The three A's in asthma – airway smooth muscle, airway remodeling and angiogenesis. *Open. Respir. Med. J.* 2015; 9: 70–80. DOI: 10.2174/1874306401509010070.
5. Alagappan V.K., de Boer W.I., Misra V.K. Angiogenesis and vascular remodeling in chronic airway diseases. *Cell Biochem. Biophys.* 2013; 67 (2): 219–234.
6. Busse W.W. The relationship of airway hyperresponsiveness and airway inflammation: airway hyperresponsiveness in asthma: its measurement and clinical significance. *Chest.* 2010; 138 (2): 4–10.
7. Sistek D., Wickens K., Armstrong R. et al. Predictive value of respiratory symptoms and bronchial hyperresponsiveness to diagnose asthma in New Zealand. *Respir. Med.* 2006; 100 (12): 2107–2111.
8. Ishizuka T., Matsuzaki Sh., Aoki H. Prevalence of asthma symptoms based on the European Community Respiratory Health Survey questionnaire and FE NO in university students: gender differences in symptoms and FE NO. *Allergy Asthma Clin. Immunol.* 2011; 7: 15.
9. Chuchalin A.G., Aisanov Z.R., Belevskiy A. et al. Federal Guidelines on Diagnosis and Treatment of Bronchial Asthma. *Pul'monologiya.* 2014; 2: 11–32 (in Russian).
10. Burney P., Chinn S., Jarvis D. et al. Variations in the prevalence of respiratory symptoms, self-reported asthma attacks, and use of asthma medication in the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS). *Eur. Respir. J.* 1996; 9: 687–695. DOI: 10.1183/09031936.96.09040687.
11. Sistek D., Tschopp J.M., Schindler C. et al. Clinical diagnosis of current asthma: predictive value of respiratory symptoms in the SAPALDIA study. Swiss Study on Air Pollution and Lung Diseases in Adults. *Eur. Respir. J.* 2001; 17 (2): 214–219.
12. Gong H. Wheezing and asthma. In: Walker H.K., Hall W.D., Hurst J.W., eds. *Clinical Methods: The History, Physical and Laboratory Examinations.* Boston: Butterworths; 1990.
13. Busse W.W. What is the best pulmonary diagnostic approach for wheezing patients with normal spirometry? *Respir. Care.* 2012; 57 (1): 39–46.
14. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (GINA). Updated 2015. <http://ginasthma.org>
15. Huang W.C., Tsai Y.H., Wei Y.F. Wheezing, a significant clinical phenotype of COPD: experience from the Taiwan Obstructive Lung Disease Study. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulm. Dis.* 2015; 10: 2121–2126. DOI: 10.2147/COPD.S92062.
16. Anonymous: American Thoracic Society Ad Hoc Committee on Pulmonary Nomenclature. Updated nomenclature for membership reaction. *Am. Thoracic. Soc. News.* 1977; 3: 5–6.
17. Reichert S., Gass R., Brandt C., Andrès E. Analysis of respiratory sounds: state of the art. *Clin. Med. Circ. Respir. Pulm. Med.* 2008; 2: 45–58.
18. Pasterkamp H., Brand P.L.P., Everard M. Towards the standardisation of lung sound nomenclature. *Eur. Respir. J.* 2016; 47 (3): 724–732. DOI: 10.1183/13993003.01132-2015.
19. Fiz J.A., Jane R., Izquierdo J. Analysis of forced wheezes in asthma patients. *Respiration.* 2006; 73 (1): 55–60.
20. Korenbaum V.I., Pochekutova I.A. Acoustic and biomechanical relationships in development of expiration sounds in human. Vladivostok: Dal'nauka; 2006 (in Russian).
21. Oliveira A., Marques A. Respiratory sounds in healthy people: a systematic review. *Respir. Med.* 2014; 108 (4): 550–570. DOI: 10.1016/j.rmed.2014.01.004.
22. Guntupalli K.K., Alapat P.M., Bandi V.D., Kushnir I. Validation of automatic wheeze detection in patients with obstructed airways and in healthy subjects. *J. Asthma.* 2008; 45 (10): 903–907. DOI: 10.1080/02770900802386008.
23. Marques A., Oliveira A., Jácome C. Computerized adventitious respiratory sounds as outcome measures for respiratory therapy: a systematic review. *Respir. Care.* 2014; 59 (5): 765–776.
24. Petrov Yu.V., Glotov S.I., and Abrosimov V.N. The first experience of intrapulmonary electronic auscultation in patients with chronic obstructive pulmonary disease and bronchial asthma. *Nauka molodykh (Eruditio Jevenum).* Ryazan'. 2015; 4: 45–49 (in Russian).
25. Wilkins R.L., Dexter J.R., Smith J.R. Survey of adventitious lung sound terminology in case reports. *Chest.* 1984; 85 (4): 523–525.
26. Gurung A., Scrafford C.G., Tielsch J.M. Computerized lung sound analysis as diagnostic aid for the detection of abnormal lung sounds: a systematic review and meta-analysis. *Respir. Med.* 2011; 105 (9): 1396–1403.
27. Nagasaka Y. Lung sounds in bronchial asthma. *Allergol. Int.* 2012; 61 (3): 353–363.
28. Sarkar M., Madabhavi I., Niranjana N., Dogra M. Auscultation of the respiratory system. *Ann. Thorac. Med.* 2015; 10 (3): 158–168.
29. Korenbaum V.I., Rasskazova M.A., Pochekutova I.A., and Fershalov Yu.A. Mechanisms of wheezing development during the forced expiration in humans. *Akusticheskiy zhurnal.* 2009; 55 (4–5): 516–525 (in Russian).
30. D'yachenko A.I., Mikhaylovskaya A.N. Respiratory Acoustics (review). LAzer and acoustic biomedical diagnosis. Moscow: Nauka; 2012 (scientific papers of IOFAN; V. 68): 156–170 (in Russian).
31. Gavrieli N., Palti Y., Alroy G., Grotberg J.B. Measurement and theory of wheezing breath sound. *J. App. Physiol.* 1984; 57: 481–492.
32. Mehta A.C., Gat M., Mann S., Madison J.M. Accuracy of gray-scale coding in lung sound mapping. *Comput. Med. Imag. Grap.* 2010; 34 (5): 362–369.
33. Guntupalli K.K., Reddy R.M., Loutfi R.H. et al. Evaluation of obstructive lung disease with vibration response imaging. *J. Asthma.* 2008; 45 (10): 923–930.
34. Berry M.P., Camporota L., Ntoumenopoulos G. Vibration response imaging: protocol for a systematic review. *Syst. Rev.* 2013; 2: 86.
35. Dellinger R.P., Parrillo J.E., Kushnir A. et al. Dynamic visualization of lung sounds with a vibration response device: a case series. *Respiration.* 2008; 75 (1): 60–72.
36. Dai Z., Peng Y., Mansy H.A. et al. Experimental and computational studies of sound transmission in a branching airway network embedded in a compliant viscoelastic medium. *J. Sound. Vib.* 2015; 339: 215–229.
37. Puig F., Rico F., Almendros I. Vibration enhances interleukin-8 release in a cell model of snoring-induced airway inflammation. *Sleep.* 2005; 28 (10): 1312–1316.
38. Almendros I., Acerbi I., Puig F. Upper-airway inflammation triggered by vibration in a rat model of snoring. *Sleep.* 2007; 30 (2): 225–227.
39. Almendros I., Carreras A., Ramírez J. Upper airway collapse and reopening induce inflammation in a sleep apnoea model. *Eur. Respir. J.* 2008; 32 (2): 399–404.

40. Amatory J., Howitt L., Wheatley J.R. Snoring-related energy transmission to the carotid artery in rabbits. *J. Appl. Physiol.* 2006; 100 (5): 1547–1553.
41. Howitt L., Kairaitis K., Kirkness J.P. Oscillatory pressure wave transmission from the upper airway to the carotid artery. *J. Appl. Physiol. Publ.* 2007; 103 (5): 1622–1627.
42. Cho J.G., Witting P.K., Verma M. Tissue vibration induces carotid artery endothelial dysfunction: a mechanism linking snoring and carotid atherosclerosis? *Sleep.* 2011; 34 (6): 751–757.
43. Lee S., Amis T., Byth K. Heavy snoring as a cause of carotid artery atherosclerosis. *Sleep.* 2008; 31: 1207–1213.
44. Deeb R., Judge P., Peterson E. et al. Snoring and carotid artery intima-media thickness. *Laryngoscope.* 2014; 124 (6): 1486–1491. DOI: 10.1002/lary.24527.
45. Damiani M.F., Zito A., Carratù P. et al. Obstructive Sleep Apnea, Hypertension and Their Additive Effects on Atherosclerosis. *Biochem. Res. Int.* 2015; 2015: ID 984193. DOI: 10.1155/2015/984193.
46. Alagappan V.K., de Boer W.I., Misra V.K. Angiogenesis and vascular remodeling in chronic airway diseases. *Cell Biochem. Biophys.* 2013; 67 (2): 219–234.
47. Meyer N., Akdis C.A. Vascular endothelial growth factor as a key inducer of angiogenesis in the asthmatic airways. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2013; 13 (1): 1–9. DOI: 10.1007/s11882-012-0317-9.
48. Olivieri D., Chetta A. Therapeutic perspectives in vascular remodeling in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Chem. Immunol. Allergy.* 2014; 99: 216–225. DOI: 10.1159/000353307.
49. Bakakos P., Patentalakis G., Papi A. Vascular biomarkers in asthma and COPD. *Curr. Top. Med. Chem.* 2016; 16 (14): 1599–609.
50. Zanini F., Cherubino F., Pignatti P., Spanevello A. Angiogenesis and bronchial vascular remodeling in asthma and COPD. *Shortness of Breath.* 2013; 2 (4): 1151–1156.
51. Busk M., Busk N., Puntenney P. Use of continuous positive airway pressure reduces airway reactivity in adults with asthma. *Eur. Respir. J.* 2013; 41 (2): 317–322.
52. Esoquinas A.M., Özyilmaz E. Mechanical bronchodilation for asthmatic airway: role of CPAP therapy. *Tuberk. Toraks.* 2013; 61 (3): 263–264.
53. D'Amato M., Stanzola A.A., de Laurentiis G. Nocturnal continuous positive airway pressure in severe non apneic asthma: A pilot study. *Clin. Respir. J.* 2014; 8 (4): 417–424. DOI: 10.1111/crj.12088.

Received July 27, 2016

Информация об авторе

Абросимов Владимир Николаевич – д. м. н., профессор, заведующий кафедрой терапии факультета дополнительного профессионального образования с курсом семейной медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел. / факс: (4912) 96-27-93; e-mail: abrosimov_r@mail.ru

Author information

Vladimir N. Abrosimov, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Therapy, Faculty of Postsecondary Education and Family Medicine, I.P.Pavlov Ryazan State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel. / fax: (4912) 96-27-93; e-mail: abrosimov_r@mail.ru

Легочная гипертензия при саркоидозе

С.Н.Авдеев

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства России»: 105077, Россия, Москва, ул. 11-я Парковая, 32, корп. 4

Резюме

Легочная гипертензия (ЛГ) является относительно частым осложнением саркоидоза. По разным данным, распространенность ЛГ при саркоидозе составляет 6–74 %. ЛГ, ассоциированная с саркоидозом (ЛГАС), как правило, связана с довольно плохим прогнозом. Несмотря на то, что ЛГАС чаще всего встречается у пациентов с тяжелыми стадиями саркоидоза, иногда она развивается при отсутствии поражения легочной паренхимы. Патофизиология развития ЛГАС довольно сложна и включает несколько различных механизмов, таких как легочный фиброз, гипоксическая вазоконстрикция, гранулематозная облитерация и / или ангиит легочных сосудов, внешняя компрессия легочных сосудов, легочная веноокклюзионная болезнь и поражение левых отделов сердца. Ведение пациентов с ЛГАС основано на устранении гипоксемии, лечении активного саркоидоза и сопутствующих заболеваний. Место системных глюкокортикостероидов в терапии ЛГАС остается противоречивым. Специфическая терапия легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) пока не рекомендована для всех пациентов с ЛГАС, хотя в ряде небольших исследований у некоторых больных продемонстрирован положительный эффект применения простаноидов, антагонистов рецепторов эндотелина и ингибиторов фосфодиэстеразы-5. Для подтверждения роли ЛАГ-специфичной терапии у определенных групп больных ЛГАС необходимо проведение новых, хорошо спланированных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований.

Ключевые слова: легочная гипертензия, саркоидоз, веноокклюзионная болезнь, гипоксическая вазоконстрикция, специфическая терапия легочной артериальной гипертензии.

Для цитирования: Авдеев С.Н. Легочная гипертензия при саркоидозе. *Пульмонология*. 2016; 26 (6): 725–735.
DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-6-725-735

Pulmonary hypertension in sarcoidosis

Sergey V. Avdeev

Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; ul. Odinnadtsataya Parkovaya 32, build. 4, Moscow, 105077 Russia

Abstract

Pulmonary hypertension (PH) is a relatively common complication of sarcoidosis. In different studies, prevalence of PH in sarcoidosis varies from 6% to 74%. PH associated with sarcoidosis (PHAS) is typically associated with poor prognosis. Though PHAS is diagnosed more often in patients with advanced sarcoidosis, it could occasionally occur without pulmonary parenchymal lesions. Pathophysiology of PHAS is quite complex and includes several mechanisms including pulmonary fibrosis, hypoxic vasoconstriction, pulmonary vascular granulomatous obliteration and / or angitis, extrinsic pulmonary vascular compression, pulmonary veno-occlusive disease, and left heart disease. Management of PHAS is based on treatment of hypoxemia, active sarcoidosis and comorbidities. A role of systemic steroids in therapy of PHAS remains controversial. Pulmonary arterial hypertension (PAH) specific therapy has not been yet recommended in PHAS, but prostanoids, endothelin receptor antagonists and phosphodiesterase-5 inhibitors were effective in some patients with PHAS in several small trials. Additional well-designed randomized placebo-controlled studies are needed to investigate a role of PAH-specific therapy in certain cohorts of patients with PHAS.

Key words: pulmonary hypertension, sarcoidosis, veno-occlusive disease, hypoxic vasoconstriction, pulmonary arterial hypertension-specific therapy.

For citation: Avdeev S.V. Pulmonary hypertension in sarcoidosis. *Russian Pulmonology*. 2016; 26 (6): 725–735 (in Russian).
DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-6-725-735

Определение и классификация

Легочная гипертензия (ЛГ) определяется как повышение среднего давления в легочной артерии (СДЛА) ≥ 25 мм рт. ст. в покое при нормальном давлении в левом предсердии [1]. ЛГ может быть следствием хронических респираторных и сердечных заболеваний, вызывающих системную и / или регионарную гипоксию, или следствием нарушений легочной микроциркуляции (в последнем случае ЛГ называется легочной артериальной гипертензией — ЛАГ). Кроме значений СДЛА, для подтверждения диагноза ЛАГ необходимо наличие еще 2 гемодинамических критериев: давление заклинивания легочной артерии (ДЗЛА) ≤ 15 мм рт. ст. и легочное сосу-

дистое сопротивление (ЛСС) ≥ 3 единиц Вуда (WU) (табл. 1) [1].

Согласно современной классификации, ЛГ, ассоциированная с саркоидозом (ЛГАС), относится к 5-й группе ЛГ (заболевания неясной многофакторной этиологии, см. табл. 1) и обычно рассматривается отдельно от ЛГ при респираторных заболеваниях, таких как интерстициальные (ИЗЛ) или обструктивные заболевания легких (3-я группа) (табл. 2) [1]. Основой для такой стратификации является относительно частое развитие тяжелой ЛГ у больных саркоидозом даже в отсутствие выраженных паренхиматозных изменений легких; причиной такой ЛГ может быть прямое вовлечение в воспалительный процесс легочных сосудов.

Таблица 1
Гемодинамические определения легочной гипертензии
Table 1
Hemodynamic detection of pulmonary hypertension

Определение	Характеристика	Клинические группы
ЛГ	СДЛА ≥ 25 мм рт. ст.	Все группы
Прекапиллярная ЛГ	СДЛА ≥ 25 мм рт. ст.	1 ЛАГ
	ДЗЛА ≤ 15 мм рт. ст.	3 ЛГ вследствие заболеваний легких и / или гипоксемии
		4 Хроническая тромбоэмболическая ЛГ
		5 ЛГ неизвестного или смешанного генеза
Посткапиллярная ЛГ	СДЛА ≥ 25 мм рт. ст.	2 ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца
	ДЗЛА > 15 мм рт. ст.	5 ЛГ неизвестного или смешанного генеза
Изолированная посткапиллярная ЛГ	Диастолический градиент < 7 мм рт. ст.	
	ЛСС ≤ 3 WU	
Комбинированная посткапиллярная и прекапиллярная ЛГ	Диастолический градиент ≥ 7 мм рт. ст. + ЛСС > 3 WU	

Примечание: ЛГ – легочная гипертензия; СДЛА – среднее давление в легочной артерии; диастолический градиент – диастолическое давление в легочной артерии (ДЗЛА); ЛСС – легочное сосудистое сопротивление.

Эпидемиология легочной гипертензии при саркоидозе

ЛГ является относительно частым осложнением саркоидоза. По данным различных исследований, распространенность ЛГАС составляет от 6 до 74 % [2–12]. Такая высокая вариабельность показателей распространенности ЛГАС связана с различными диагностическими критериями ЛГ, использованными в указанных работах, и еще в большей степени – с гетерогенностью изученных популяций пациентов с саркоидозом.

По данным *J.M. Bourbonnais* и *L. Samavati*, распространенность ЛГ среди больных саркоидозом (преобладали афроамериканцы) в Детройте (США) составляла 14 % (в качестве критериев ЛГ выбрано рассчитанное с помощью эхокардиографии (ЭхоКГ) систолическое давление в правом желудочке (RVSP) > 40 мм рт. ст.) [13]. По данным мультивариантного регрессионного анализа показано, что основными параметрами, ассоциированными с развитием ЛГ, являлись снижение насыщения артериальной крови кислородом (SpO_2) при проведении 6-минутного шагового теста (6-МШТ) и снижение диффузионной способности легких по окиси углерода (DL_{CO}) [13]. В исследовании, проведенном в Японии и включавшем пациентов с саркоидозом ($n = 246$), ЛГ выявлена у 6 % больных (ЛГ определялась как $RVSP > 40$ мм рт. ст.) [5]. Единственным независимым предиктором развития ЛГ являлось снижение общей емкости легких (ОЕЛ) [5]. ЛГ выявлена не только у всех пациентов с $ОЕЛ < 60$ %, но и у многих больных с нормальными значениями ОЕЛ, что предполагает роль других механизмов, кроме паренхиматозного фиброза, в развитии ЛГАС [5]. В исследовании [14] у 28 % пациентов с саркоидозом с почти нормальными функциональными легочными параметрами (показатель форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) > 70 %; объем форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) > 70 %; $DL_{CO} > 60$ %) отмечена ЛГ (те же критерии ЛГ – расчетное $RVSP > 40$ мм рт. ст.). По данным мультивариантного ана-

лиза, фактором-предиктором наличия ЛГ являлась пройденная дистанция 6-МШТ [14].

В исследованиях [4, 6, 9, 10, 12, 15] продемонстрировано, что ЛГАС чаще всего встречается у больных саркоидозом с фиброзно-кистозными изменениями (IV стадия). По данным исследования [16] ($n = 363$), у 74 % пациентов с саркоидозом, включенных в лист ожидания трансплантации легких в США с 1995 по 2002 г., отмечена ЛГ, определенная на основе катетеризации ЛА (СДЛА > 25 мм рт. ст.), а у 36 % – тяжелая ЛГ (СДЛА > 40 мм рт. ст.). Наиболее важным предиктором наличия ЛГАС оказалась потребность в проведении длительной кислородотерапии [16]. В исследовании *R. Sulica et al.* распространенность ЛГ (расчетное $RVSP \geq 40$ мм рт. ст.) среди пациентов с саркоидозом ($n = 106$) составила 51 % [10]. Таким образом, показано, что ЛГ является частым осложнением тяжелых стадий саркоидоза. При снижении показателей ФЖЕЛ, ОЕЛ, DL_{CO} (% долж.), SpO_2 и пройденной дистанции 6-МШТ повышается вероятность наличия у пациентов ЛГАС. Однако в ряде случаев при саркоидозе возможно развитие ЛГ и при более ранних стадиях, но при этом требуется исследование легочной гемодинамики.

Патофизиология легочной гипертензии при саркоидозе

Патофизиология развития ЛГАС довольно сложна и включает несколько различных механизмов. Согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ЛГАС относится к 5-й группе ЛГ, т. е. ЛГ неясной многофакторной природы, что отражает возможность «перекреста» разных групп ЛГ у больных ЛГАС [17, 18].

Основным механизмом развития ЛГАС считается облитерация легочного сосудистого русла вследствие фиброза легочной паренхимы [19]. Однако у значительной доли пациентов с ЛГАС наблюдаются нормальные или малоизмененные функциональные показатели и рентгенографическая картина [5, 11]. В ретроспективном исследовании *H. Nunes et al.*

Таблица 2
Клиническая классификация легочной гипертензии
(Франция, Ницца, 2013) [1]
Table 2
Clinical classification of pulmonary hypertension
(Nice, 2013) [1]

1	ЛАГ
1.1	Идиопатическая
1.2	Наследуемая (мутации BMPR2, другие)
1.3	Индукцированная приемом лекарств и токсинов
1.4	Ассоциированная с системными заболеваниями соединительной ткани, ВИЧ-инфекцией, портальной гипертензией, врожденными пороками сердца (системно-легочные шунты), шистосомозом
1'	ЛВОБ / легочный капиллярный гемангиоматоз (спорадическая, наследуемая (мутация EIF2AK4), индуцированная приемом лекарств / токсинов, ассоциированная с системными заболеваниями соединительной ткани, ВИЧ-инфекцией)
2	ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца
2.1	Систолическая дисфункция
2.2	Диастолическая дисфункция
2.3	Клапанные пороки
2.4	Врожденная / приобретенная обструкция приносящего / выносящего тракта ЛЖ
2.5	Врожденный или приобретенный стеноз легочных вен
3	ЛГ вследствие заболеваний легких и / или гипоксемии
3.1	Хроническая обструктивная болезнь легких
3.2	ИЗЛ
3.3	Другие заболевания легких со смешанными рестриктивными и обструктивными нарушениями
3.4	Нарушения дыхания во время сна
3.5	Синдром альвеолярной гиповентиляции
3.6	Высокогорная ЛГ
3.7	Аномалии развития легких
4	Хроническая тромбоэмболическая ЛГ
4.1	Хроническая тромбоэмболия в систему легочной артерии
4.2	Другие обструкции легочной артерии (ангиосаркома, другие внутрисосудистые опухоли, артериит, врожденные аномалии, паразитарные заболевания)
5	ЛГ неизвестного или смешанного генеза
5.1	Гематологические заболевания (хроническая гемолитическая анемия, миелопролиферативные заболевания, спленэктомия)
5.2	Системные нарушения (саркоидоз, легочный гистиоцитоз, лимфангиолейомиоматоз, нейрофиброматоз, васкулиты)
5.3	Метаболические нарушения (гликогенозы, болезнь Гоше, дисфункция щитовидной железы)
5.4	Другие (опухолевая обструкция, фиброзирующий медиастинит, хроническая почечная недостаточность, сегментарная ЛГ)

Примечание: ЛГ – легочная гипертензия; ЛВОБ – легочная веноокклюзионная болезнь; ВИЧ – вирус иммунодефицита человека; ЛЖ – левый желудочек; ИЗЛ – интерстициальные заболевания легких.

установлено отсутствие рентгенологических признаков легочного фиброза у 32 % больных саркоидозом на время диагностики ЛГАС (СДЛА > 25 мм рт. ст. при катетеризации правых отделов сердца) [11]. В исследовании [10] у 11 % больных ЛГАС рентгенологических признаков поражения легочной паренхимы также не выявлено. Таким образом, не все случаи ЛГАС можно объяснить облитерацией сосудистого русла вследствие легочного фиброза.

Одной из причин развития ЛГАС является гранулематозное поражение легочных сосудов, что может привести к ангииту и гранулематозной облитерации сосудистого русла (рис. 1) [20–24]. По данным ис-

следования *T. Takemura et al.* результатов 40 случаев аутопсии, гранулематозное поражение легочных сосудов обнаружено практически во всех случаях ЛГАС, при этом довольно часто встречалась гранулематозная окклюзия артериол и венул [21]. Степень выраженности гранулематозного воспаления легочных сосудов достаточно хорошо коррелировала с тяжестью поражения легочной паренхимы, кроме того, чаще отмечалось поражение венозных и лимфатических сосудов [21]. В исследовании [20], основанном на 174 случаях трансбронхиальных биопсий легких, гранулематозный ангиит обнаружен у 72 (41 %) больных; наибольшие изменения (89 %) выявлены в легочных венах и венулах. В исследовании *Y. Rosen et al.*, проведенном на основе анализа данных 128 открытых биопсий легких у пациентов с саркоидозом, гранулематозный ангиит выявлен в 88 (69 %) случаях, в 92 % из которых гранулематозное воспаление преобладало в легочных венозных сосудах [22].

Для ЛГ, ассоциированной с респираторными заболеваниями, ведущей причиной ЛГ является гипоксическая вазоконстрикция, однако значение этого механизма в случае ЛГАС, по всей видимости, не так значимо. *R. Sulica et al.* различий по значениям SpO₂ или потребности в проведении кислородотерапии между пациентами с саркоидозом с ЛГ ($n = 31$) и без ЛГ ($n = 26$) [10] не обнаружено. С другой стороны, в исследовании *A. F. Shorr et al.* [25] у пациентов с саркоидозом ($n = 363$), включенных в лист ожидания трансплантации легких, потребность в проведении кислородотерапии являлась единственным фактором-предиктором развития ЛГАС в мультивариантной модели.

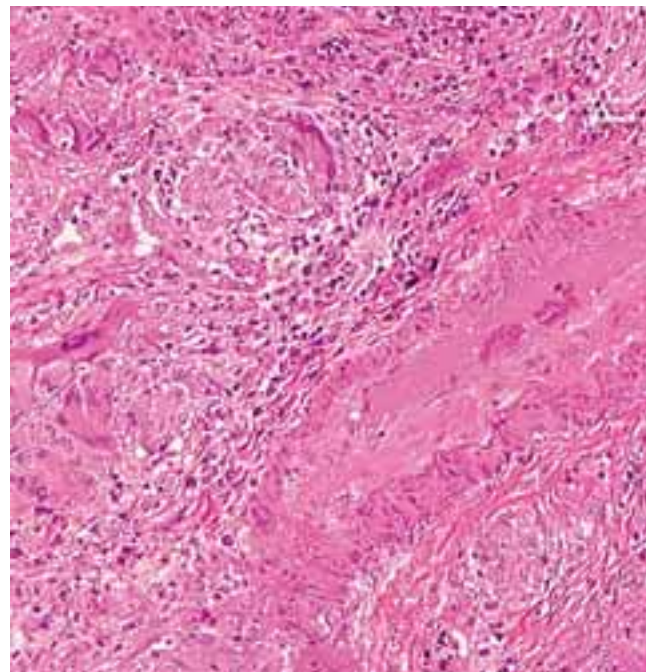


Рис. 1. Гранулематозное воспаление легочной артерии при саркоидозе. Представлены сливающиеся саркоидные гранулемы вблизи адвентиции интралобулярной артерии, что приводит к сужению ее просвета. Окраска гематоксилином и эозином
Figure 1. Granulomatous inflammation in pulmonary arteries in sarcoidosis. Confluent sarcoid granulomas are adjacent to intralobular artery adventitium and cause narrowing the artery lumen. Hematoxylin and eosin staining

Одной из причин развития ЛГАС может быть внешняя компрессия ЛА и вен увеличенными, фиброзированными лимфатическими узлами [11, 21, 26]. Однако значение этого механизма в патогенезе ЛГАС очень невелико. Например, в исследовании [5] ($n = 122$) у больных саркоидозом не выявлено различий по изменению медиастинальных и воротных лимфатических узлов у пациентов с ЛГ и без таковой.

Как и при многих других формах ЛГ, значимую роль в патогенезе ЛГАС играет эндотелиальная дисфункция, что в клинических исследованиях подтверждается снижением продукции оксида азота (NO) и повышением продукции эндотелина (ЭТ)-1. NO синтезируется в эндотелиальных клетках и является мощным вазодилатирующим фактором [27–29]. ЭТ-1 также продуцируется эндотелиальными клетками и является мощным вазоконстриктором, митогенным фактором для гладкомышечных клеток сосудов и провоспалительным пептидом [30]. ЭТ-1 связывается с рецепторами ЭТ-А и ЭТ-В, приводя к вазоконстрикции, продукции цитокинов и факторов роста и индукции воспаления [31]. В нескольких исследованиях у пациентов с ЛГАС показано повышение уровней ЭТ-1 в моче [29, 32], бронхоальвеолярном лаваже [33, 34] и плазме по сравнению с пациентами групп контроля [35]. В небольших исследованиях при ЛГАС продемонстрирован положительный эффект блокаторов рецепторов ЭТ [36–38].

При саркоидозе также описана довольно редкая форма ЛГ – ЛВОБ [11, 39–41]. Основной морфологической чертой ЛВОБ является выраженное сужение или окклюзия легочных вен фиброзной тканью [42]. Реканализация окклюзированных сосудов сопровождается пролиферацией интимы и утолщением стенки легочных сосудов, особенно легочных венул и малых вен в междольковых перегородках [42]. В патологический процесс часто вовлекаются альвеолярные капилляры, которые формируют плотные извитые сплетения, что соответствует морфологической картине легочного капиллярного гемангиоматоза [43]. В ЛА часто наблюдается гипертрофия меди и эксцентрический фиброз интимы, однако в отличие от ЛАГ, плексиформные изменения обычно отсутствуют [43]. В исследовании [11] признаки ЛВОБ выявлены во всех случаях у пациентов с ЛГАС, которым была проведена трансплантация легких.

Еще одним нередким осложнением саркоидоза является гранулематозное воспаление и фиброз миокарда, что приводит к нарушению проводимости, кардиомиопатии и развитию застойной сердечной недостаточности. Гранулематозное поражение миокарда чаще всего присутствует в базальных отделах межжелудочковой перегородки и стенке ЛЖ [44]. Поражение сердца при саркоидозе встречается независимо от поражения других систем и органов, а тяжесть легочного процесса не является предиктором вовлечения в процесс миокарда [45]. По данным аутопсийных исследований, саркоидное поражение миокарда встречается в 25 % всех случаев саркоидоза [46, 47].

Диагностика легочной гипертензии при саркоидозе

Развитие ЛГАС обычно ассоциировано с выраженной персистирующей одышкой, сниженной переносимостью физических нагрузок и появлением гипоксемии в условиях покоя, т. е. клинические проявления и объективные симптомы ЛГАС обычно появляются на поздних стадиях саркоидоза и часто маскируются проявлениями основного заболевания. Так, в исследовании *R.Sulica et al.* различий по выраженности или особенностей таких симптомов, как одышка, кашель, сердцебиение и боли в грудной клетке у больных саркоидозом с ЛГ и без таковой [10] не выявлено. Кроме того, признаки правожелудочковой недостаточности, такие как ритм галопа *S3* или *S4*, повышение венозного давления и набухание югулярных вен, отеки нижних конечностей, появляются на поздних стадиях развития ЛГАС и не могут служить чувствительными маркерами для ранней диагностики ЛГАС [10]. Как уже обсуждалось ранее, функциональные легочные параметры, такие как снижение показателей ФЖЕЛ, ОЕЛ, DL_{CO} , уменьшение дистанции и SpO_2 при проведении 6-МШТ, могут быть полезными, но не очень надежными предикторами ЛГАС.

Катетеризация правых отделов сердца (КПОС) остается «золотым стандартом» при диагностике ЛГ (идиопатической и ЛГ других групп), т. к. обеспечивает наиболее надежное измерение параметров легочной гемодинамики и функции миокарда [48]. Однако КПОС является инвазивным и относительно дорогостоящим методом, что затрудняет его рутинное использование в клинической практике [49].

Трансторакальная ЭхоКГ является широкодоступным неинвазивным методом для расчета систолического давления в правом желудочке (RVSP), которое при отсутствии обструкции выносящего тракта легочного ствола эквивалентно систолическому давлению в ЛА (РАPs). RVSP можно рассчитать только при наличии систолического потока трикуспидальной регургитации. Даже опытные специалисты могут определить трикуспидальную регургитацию только в 70–80 % случаев. Отсутствие трикуспидальной регургитации, достаточной для измерения, не исключает наличие выраженной ЛГ. RVSP, оцененное с помощью ЭхоКГ, хорошо коррелирует с систолическим РАPs, измеренным при КПОС, и имеет высокую чувствительность для диагностики ЛГ (> 85 %).

Однако у пациентов с респираторными заболеваниями, в т. ч. ИЗЛ, ЭхоКГ имеет ряд ограничений [50–53]. В исследовании *S.M.Arcasoy et al.* оценка РАPs была возможна лишь у 54 % пациентов с ИЗЛ ($n = 106$), включенных в лист ожидания трансплантации легких [50]. Чувствительность, специфичность, позитивная (ППЦ) и отрицательная (ОПЦ) предсказательная ценность ЭхоКГ для диагностики ЛГ (определяемая как РАPs > 45 мм рт. ст. по данным КПОС) были относительно невысоки – 85, 17, 60 и 44 % соответственно [50]. Кроме того, при изменениях ПЖ, выявленных с помощью ЭхоКГ

(дилатация, гипертрофия и систолическая дисфункция ПЖ), чувствительность, специфичность, ППЦ и ОПЦ для диагностики ЛГ составили 76, 53, 57 и 74 % соответственно [50]. В исследовании [51] у пациентов с идиопатическим легочным фиброзом ($n = 61$) оценка систолического давления в ПЖ с помощью ЭхоКГ оказалась возможной только в 33 (54 %) случаях, а чувствительность, специфичность, ППЦ и ОПЦ при ЭхоКГ для диагностики ЛГ (которая определялась как $RAPs > 40$ мм рт. ст. по данным КПОС) составили 76, 38, 56 и 60 % соответственно. Таким образом, при ИЗЛ, в т. ч. саркоидозе, при проведении ЭхоКГ можно как недооценить, так и переоценить реальные значения $RAPs$, однако для подтверждения ЛГАС данный метод не должен использоваться как единственный. Тем не менее трансторакальная ЭхоКГ сохраняет свое значение как метод скрининга ЛГ и существенно дополняет данные, полученные при КПОС, т. к. позволяет получить информацию о структуре и функции правых и левых отделов сердца.

Определенное значение в виде качественных методов диагностики ЛГ при ИЗЛ и саркоидозе имеют методы имидж-диагностики [14, 54]. Рентгенография и компьютерная томография (КТ) грудной клетки позволяют визуализировать увеличение диаметра ствола и ветвей ЛА, правого предсердия (ПП) и правого желудочка (ПЖ) (рис. 2). Однако в ряде случаев небольшое расширение ЛА встречается у пациентов саркоидозом и без ЛГ. В исследовании *N. Maimon et al.* при использовании КТ высокого разрешения (ВР) достоверных различий по размерам ЛА или ПЖ между пациентами с саркоидозом с ЛГ ($n = 36$) и без ЛГ ($n = 91$) [14] не выявлено. Однако вероятность наличия тяжелой ЛГ довольно высока, если на уровне бифуркации трахеи диаметр ствола ЛА превышает диаметр восходящей аорты [55].

Несмотря на то, что у большинства больных ЛГАС имеются выраженные фиброзно-кистозные изменения легких (IV стадия) [5, 10] (рис. 3), деформация легочной паренхимы не является обяза-



Рис. 2. Компьютерная томограмма в режиме высокого разрешения пациента с легочной гипертензией, ассоциированной с саркоидозом (медиастинальное окно): увеличение диаметра ствола и ветвей легочной артерии
Figure 2. High-resolution computed tomography of a patient with pulmonary hypertension associated with sarcoidosis (mediastinal window): enlarged diameters of the pulmonary artery and its branches



Рис. 3. Компьютерная томограмма в режиме высокого разрешения пациента с легочной гипертензией, ассоциированной с саркоидозом («легочное окно»): выраженные фиброзные изменения и деформация легочной паренхимы, кистозные изменения
Figure 3. High-resolution computed tomography of a patient with pulmonary hypertension associated with sarcoidosis (lung window): extended fibrosis, deformation of the pulmonary parenchyma, and cystic lesions

тельным условием для развития ЛГАС и не коррелирует с тяжестью ЛГ [10, 16, 56]. В ретроспективном исследовании [11] ($n = 22$) у 32 % пациентов с ЛГАС ($СДЛА > 25$ мм рт. ст. по данным КПОС) на момент диагностики ЛГ признаков легочного фиброза не выявлено. В проспективном исследовании [5] у пациентов с саркоидозом ($n = 246$) различий по таким КТ-признакам, как увеличение лимфатических узлов, утолщение бронховаскулярных пучков и снижение плотности паренхимы легких между больными с ЛГ (определяемую по данным ЭхоКГ как $RVSP > 40$ мм рт. ст.) и без таковой не выявлено. Кроме того, при КТ легких можно получить такую важную дополнительную информацию, как центральная компрессия или обструкция легочных сосудов увеличенными медиастинальными лимфатическими узлами или фиброзом, а также изменения, говорящие в пользу ЛВОБ (септальные линии, пат-



Рис. 4. Компьютерная томограмма в режиме высокого разрешения пациента с легочной гипертензией, ассоциированной с саркоидозом: картина, характерная для легочной веноокклюзионной болезни — утолщенные междольковые перегородки, мозаичное уплотнение
Figure 4. High-resolution computed tomography of a patient with pulmonary hypertension associated with sarcoidosis: signs typical for pulmonary veno-occlusive disease are thickened interlobular septae and mosaic attenuation pattern

терн мозаичного уплотнения, плевральный выпот) (рис. 4) [2].

Одним из наиболее ценных биомаркеров при ЛГ является мозговой натрийуретический пептид (*brain natriuretic peptide* – BNP) или его предшественник – NTproBNP. BNP и NTproBNP в основном секретируются в желудочках сердца и их концентрация в крови повышается и при растяжении ЛЖ и ПЖ, и при развитии ЛГ. В проспективном исследовании *T.Handa et al.*, включавшем пациентов с саркоидозом ($n = 150$), изучено значение NTproBNP плазмы для оценки ЛГ и дисфункции миокарда [57]. ЛГ, определяемая как СДЛА > 35 мм рт. ст. по данным ЭхоКГ, выявлена в 21 случае, а плазменные уровни NTproBNP у этих больных были значительно выше по сравнению с пациентами без ЛГ, причем при дисфункции миокарда концентрации данного биомаркера были еще выше. Чувствительность и специфичность NTproBNP при диагностике ЛГАС составили 75,0 и 60,9 % соответственно, а оптимальный пороговый уровень биомаркера при диагностике ЛГ по данным ROC-анализа – 103 пг / мл [57].

Прогноз при легочной гипертензии у пациентов с саркоидозом

Прогноз у пациентов с саркоидозом обычно благоприятный, атрибутивная летальность не превышает 4 % [58, 59]. У многих больных на момент диагностики саркоидоза симптомы отсутствуют, кроме того, при саркоидозе достаточно часто наступает спонтанная ремиссия (50–60 %) [50, 59]. Приблизительно в 25 % случаев развиваются ИЗЛ, в 10 % случаев заболевание прогрессирует вплоть до развития дыхательной недостаточности [60–64].

При развитии ЛГАС прогноз больных саркоидозом значительно отягощается, при этом влияние ЛГАС на летальность не зависит от выраженности функциональных изменений [2, 11, 12]. В ретроспективном исследовании французских авторов выживаемость пациентов с ЛГАС (определяемая по данным КПОС как СДЛА > 25 мм рт. ст.) в течение 1, 2 и 5 лет составила 84, 74 и 59 % соответственно. В то же время у пациентов группы контроля (без ЛГ) выживаемость в те же сроки составила 100, 96 и 96 % соответственно ($p = 0,003$) [25]. В другом ретроспективном исследовании у пациентов с саркоидозом ($n = 404$), включенных в лист ожидания трансплантации легких в США с 1995 по 2000 г., летальность в период ожидания составила 27 % [25]. В мультивариантном анализе выявлено 3 фактора-предиктора плохого прогноза – наличие ЛГ, потребность в кислородотерапии и принадлежность к негроидной расе. У умерших пациентов СДЛА составляло 41,4 мм рт. ст. у выживших – 31,7 мм рт. ст. ($p < 0,001$) [25]. С учетом значительного негативного влияния ЛГ на прогноз больных саркоидозом ЛГАС необходимо рассматривать в качестве одного из параметров, определяющих быстрое включение пациентов в лист ожидания трансплантации легких [25].

Терапия легочной гипертензии у пациентов с саркоидозом

Ввиду ограниченного числа исследований, посвященных изучению эффективности терапии ЛГАС (в основном описание клинических случаев, исследования случай–контроль и небольшие нерандомизированные исследования), современные рекомендации по терапии ЛГАС достаточно противоречивы. Теоретически противовоспалительные и иммуносупрессивные препараты должны приводить к уменьшению выраженности ЛГАС вследствие их влияния на процесс активного гранулематозного воспаления в легочных сосудах. В открытом нерандомизированном исследовании *J.Gluskowski et al.*, проведенном в течение 12 мес. у пациентов ($n = 24$) с саркоидозом II и III стадии, оценена эффективность терапии глюкокортикостероидами (ГКС) [65]. На момент начала исследования ЛГ в условиях покоя диагностирована у 3 больных, во время физической нагрузки (при использовании КПОС) – у 18. К концу терапии рентгенологические и легочные функциональные показатели улучшились у 92 % пациентов, в то время как параметры гемодинамики – в 50 % случаев [65]. В ретроспективном исследовании [11] при терапии высокими дозами преднизолона (0,5–1,0 мг / кг) в течение 3–6 мес. у 10 пациентов с ЛГАС (стадия 0 ($n = 1$); стадия II ($n = 4$); стадия IV ($n = 5$)) параметры гемодинамики у пациентов с IV стадией не улучшились; в то же время улучшение наблюдалось у 3 больных с менее выраженными изменениями. Таким образом, у пациентов с ЛГАС с активным гранулематозным воспалением отмечена эффективность терапии ГКС и иммуносупрессантами и отсутствие таковой – при наличии выраженных фиброзных и кистозных изменений легких [59, 64].

При хронической гипоксемии ($SpO_2 \leq 88$ % и / или $PaO_2 \leq 55$ мм рт. ст.) больным ЛГАС показано назначение **кислорода** в домашних условиях (обычно при помощи кислородного концентратора), при этом доза кислорода титруется до достижения $SpO_2 > 90$ %.

По результатам проспективных когортных исследований показано, что при длительной терапии **варфарином** улучшается выживаемость при идиопатической ЛАГ и ЛГ, обусловленной хронической тромбоэмболической болезнью. Однако нет данных, которые оценивали бы соотношение риска и пользы терапии варфарином при ЛГАС. Варфарин должен назначаться при четком клиническом, рентгенологическом или гистологическом подтверждении тромбоэмболии. Экстраполяция данных наблюдательных исследований по идиопатической ЛАГ (при отсутствии прямых доказательств) дает основания полагать, что терапия варфарином может использоваться у пациентов с тяжелой ЛГАС.

В последние годы достигнуты значительные успехи в развитии терапии ЛАГ (или 1-й группы ЛГ по классификации ВОЗ). Можно предположить, что данная ЛАГ-специфичная терапия будет эффективна и при терапии ЛГАС, однако существуют значительные различия между ЛАГ и ЛГАС с точки зрения

патофизиологии, поэтому место ЛАГ-специфичной терапии при ЛГАС пока нуждается в уточнении. ЛАГ-специфичная терапия может оказаться неэффективной у ряда больных ЛГАС, т. к. области фибротического, или фиксированного, ремоделирования легочных сосудов могут быть нечувствительными к вазодилаторам. Кроме того, ЛАГ-специфичная терапия при ЛГАС может привести к усугублению нарушения оксигенации, т. к. способна устранить физиологическую гипоксическую вазоконстрикцию, что приведет к усилению кровотока в области с плохой вентиляцией и усилению вентилиционно-перфузионного (V/Q) дисбаланса [66, 67]. В дополнение к этому потенциально негативным последствием ЛАГ-специфичной терапии при ЛГАС может быть развитие отека легких и гипоксемии вследствие преимущественной вазодилатации ЛА в условиях гранулематозной облитерации мелких вен и венул [68]. Основные результаты исследований по использованию ЛАГ-специфичной терапии при ЛГАС представлены в табл. 3.

В открытом исследовании *I.R.Preston et al.* изучена эффективность вазодилаторов (ингаляционного оксида азота — iNO), внутривенного эпопростенола или антагонистов кальция) у пациентов с саркоидозом ($n = 8$) III или IV стадии и тяжелой ЛГ (СДЛА ≈ 55 мм рт. ст.) [19]. Краткосрочный ответ (снижение ЛСС на $\geq 20\%$) на терапию был отмечен у 7 из 8 больных, получавших iNO , у 4 из 6 получавших эпопростенол и у 2 из 5 получавших антагонисты кальция. Долгосрочный ответ на iNO был ассоциирован с приростом дистанции 6-МШТ ($n = 5$). Однако на фоне терапии летальность была высокой — в течение 1,5 года умерли 5 из 8 пациентов [19]. В ретроспективном исследовании [68] у больных ЛГАС ($n = 7$) изучена эффективность терапии внутривенным эпопростенолом (I стадия саркоидоза выявлена у 1 больного; II — у 1; III — у 1; IV — у 4). Несмотря на то, что у 6 из 7 больных установлен положительный ответ на терапию (снижение ЛСС на $\geq 25\%$), отмечены серьезные нежелательные явления (НЯ), связанные с введением эпопростенола: 1 пациент умер

Таблица 3
Результаты исследований по использованию специфичной терапии легочной артериальной гипертензии при легочной гипертензии, ассоциированной с саркоидозом

Table 3
Results of trials of pulmonary arterial hypertension-specific therapy in pulmonary hypertension associated with sarcoidosis

Публикация	Терапия	Число больных	Основной результат	Побочные эффекты
<i>I.R.Preston et al.</i> (2001) [19]	Ингаляционный NO	8	↓ СДЛА 18 % ↓ ЛСС 31 % ↑ СО 12 %	Нет побочных эффектов
<i>I.R.Preston et al.</i> (2001) [19]	Эпопростенол внутривенно	6	СДЛА без изменений ↓ ЛСС 25 % ↑ СО 25 %	Нет побочных эффектов
<i>K.A.Fisher et al.</i> (2006) [68]	Эпопростенол внутривенно	7	↓ СДЛА 21 % ↓ ЛСС 45 % ↑ СО 44 % ↑ I-II ФК по ВОЗ	↓ PaO ₂ ($n = 3$)
<i>R.P.Baughman et al.</i> (2009) [71]	Ингаляционный илопрост	15	↓ СДЛА 15 % ↓ ЛСС 14 % ↑ 6-МШТ 12 % ↑ КЖ	↓ PaO ₂ ($n = 2$)
<i>N.Milman et al.</i> (2008) [6]	Силденафил <i>per os</i>	12	↓ СДЛА 19 % ↓ ЛСС 48 % ↑ СО 36 % 6-МШТ без изменений	Нет побочных эффектов
<i>R.P.Baughman et al.</i> (2014) [74]	Бозентан <i>per os</i>	35	↓ СДЛА 11 % ↓ ЛСС 28 % 6-МШТ без изменений ФК по ВОЗ или КЖ	Нет побочных эффектов
<i>C.F.Barnett et al.</i> (2009) [76]	Эпопростенол внутривенно, силденафил <i>per os</i> , бозентан <i>per os</i>	22	↓ СДЛА 20 % ↓ ЛСС 39 % ↑ 6-МШТ	Нет побочных эффектов
<i>M.A.Judson et al.</i> (2011) [79]	Амбризентан <i>per os</i>	21	6-МШТ без изменений DL _{CO} КЖ или одышка	Усиление отеков и одышки

Примечание: СДЛА – среднее давление в легочной артерии; ЛСС – легочное сосудистое сопротивление; СО – оксид углерода; ФК – функциональный класс; ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения; 6-МШТ – 6-минутный шаговый тест; DL_{CO} – диффузионная способность легких; КЖ – качество жизни; PaO₂ – парциальное напряжение кислорода в артериальной крови.

через 4 ч от начала терапии от остановки сердца, у 2 развился тяжелый отек легких, при котором потребовалось проведение высокопоточной кислородотерапии и механической вентиляции легких. Остальные больные ($n = 5$) через 29 мес. от начала терапии оставались живы, ФК ЛГ у всех улучшился на 1–2 класса [68].

Большой интерес у пациентов с легочным фиброзом при ЛГ может представлять использование **илопроста** [69, 70]. Ингаляционный илопрост является селективным легочным вазодилататором, обладает способностью воздействовать на легочные сосуды, расположенные преимущественно в хорошо вентилируемых регионах легких, благодаря чему снижается давление в ЛА, однако усугубления нарушения газообмена не происходит. Открытое проспективное исследование *R.P.Baughman et al.* [71] ($n = 22$; средний возраст — 52 года; у 68 % больных отмечена IV стадия саркоидоза, средняя ФЖЕЛ — 50 %, СДЛА — 33 мм рт. ст.) посвящено изучению эффективности ингаляционного илопроста у больных ЛГАС. Терапия ингаляционным илопростом (5 мкг каждые 2–3 ч в дневное время) проводилась на протяжении 16 нед. Исследование завершили 15 больных. Наиболее частыми причинами выбывания из исследования являлись кашель, вызванный ингаляцией препарата ($n = 3$), и низкий комплаенс терапии ($n = 2$). Снижение ЛСС ≥ 20 % отмечено у 6 больных, у 5 из них наблюдалось также снижение СДЛА ≥ 5 мм рт. ст. Улучшение дистанции при проведении 6-МШТ на ≥ 30 м отмечено у 3 пациентов. Кроме того, при ингаляционной терапии илопростом достоверно улучшилось КЖ больных — отмечено снижение суммы баллов по домену «Активность» шкалы респираторного вопросника Клиники Святого Георгия для больных ХОБЛ (*The Saint George Respiratory Questionnaire* — SGRQ) от 86 (95%-ный доверительный интервал (ДИ) — 64–100) до 74 баллов (95%-ный ДИ — 59–100; $p = 0,027$); у 7 пациентов изменение составило > 4 баллов (минимальное клинически значимое различие для шкалы SGRQ). Таким образом, при монотерапии ингаляционным илопростом у больных ЛГАС улучшаются легочная гемодинамика и КЖ пациентов.

В ретроспективном исследовании *N.Milman et al.* у пациентов с ЛГАС ($n = 12$) изучена эффективность препарата из группы ингибиторов фосфодиэстеразы-5 — **силденафила** (в дозе от 75 до 225 мг в сутки) [6]. После терапии силденафилом в течение в среднем 4 мес. (разброс от 1 до 12 мес.) СДЛА понизилась на 8 мм рт. ст.; ЛСС — на 5 WU; сердечный индекс повысился на 0,6 л / мин / м²; дистанция 6-МШТ практически не изменилась [6].

Наибольшее число исследований ЛГАС посвящено **бозентану** — препарату из группы антагонистов рецепторов эндотелина [72–78]. *R.P.Baughman et al.* изучена эффективность бозентана в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, в котором пациенты с ЛГАС ($n = 35$) были рандомизированы в соотношении 2 : 1 в группы терапии бозентаном ($n = 23$) или плацебо ($n = 12$)

в течение 16 нед. [75]. Из исследования исключались лица с тяжелой бронхиальной обструкцией (ОФВ₁ / ФЖЕЛ < 35 %), ЛГ IV ФК, фракцией выброса ЛЖ < 35 %, сердечным индексом $< 2,0$ л / мин / м², давлением в ПП > 15 мм рт. ст. У ≤ 50 % пациентов, включенных в исследование, отмечены ФЖЕЛ < 60 % и IV стадия саркоидоза. К концу исследования у больных группы бозентана отмечены снижение СДЛА на 4 мм рт. ст. (в группе плацебо — повышение на 1 мм рт. ст.; $p < 0,05$); снижение ЛСС на 1,7 WU (в группе плацебо — повышение на 0,2 WU; $p < 0,05$). Однако различий между группами по изменению ФК, КЖ или дистанции 6-МШТ, а также серьезных НЯ при терапии бозентаном не выявлено [74].

В открытом проспективном исследовании у пациентов с ЛГАС ($n = 21$) изучена эффективность другого представителя антагонистов рецепторов эндотелина — амбризентана; средние значения ФЖЕЛ, ОФВ₁ и DL_{CO} составляли 62, 59 и 33 % соответственно [79]. Критериями исключения являлись ФЖЕЛ < 40 %, дистанция в 6-МШТ < 150 м, ЛГ IV ФК по ВОЗ и систолическая дисфункция ЛЖ. К концу исследования (24 нед.) достоверных изменений по показателям дистанции 6-МШТ, DL_{CO}, КЖ или одышки не отмечено. Однако оценка эффективности была затруднена в связи с тем, что завершить исследование смогли лишь 10 пациентов; в 8 случаях причиной прекращения приема препарата явились НЯ (усиление отеков или одышки) [79].

Таким образом, в настоящее время место ЛАГ-специфичной терапии при ЛГАС все еще нуждается в уточнении. В представленных исследованиях выборка пациентов была невелика, часто отсутствовала контрольная группа, имелись недостатки в организации исследований; терапия была непродолжительной. Мультифакторная природа ЛГ при саркоидозе является сложной проблемой для подбора терапии, т. к. ЛГАС может быть связана с легочным фиброзом, гипоксической вазоконстрикцией, гранулематозной облитерацией и / или ангиитом легочных сосудов, внешней компрессией легочных сосудов, ЛВОБ и поражением левых отделов сердца, поэтому при ЛГАС очень сложно ожидать предсказуемого ответа на тот или иной вид терапии. Вероятнее всего, некоторые пациенты с ЛГАС являются хорошими кандидатами для ЛАГ-специфической терапии, однако необходимо не только более детальное описание данного фенотипа, возможно, с использованием новых биомаркеров, но и проведение новых, хорошо спланированных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований.

Заключение

ЛГ является хорошо известным осложнением саркоидоза и, как правило, чаще связана с плохим прогнозом. Несмотря на то, что ЛГАС чаще всего встречается у пациентов с тяжелыми стадиями саркоидоза, иногда она развивается при отсутствии поражения легочной паренхимы. Патологическая физиология развития ЛГАС довольно сложна и включает несколько раз-

личных механизмов, таких как легочный фиброз, гипоксическая вазоконстрикция, гранулематозная облитерация и / или ангиит легочных сосудов, внешняя компрессия легочных сосудов, ЛВОБ и поражение левых отделов сердца. Ведение пациентов с ЛГАС основано на устранении гипоксемии, лечении активного саркоидоза и сопутствующих заболеваний. Место системных ГКС в терапии ЛГАС остается противоречивым. ЛАГ-специфическая терапия пока не рекомендована для всех пациентов с ЛГАС, хотя в ряде небольших исследований у некоторых больных ЛГАС показаны положительные эффекты простаноидов, антагонистов рецепторов ЭТ и ингибиторов фосфодиэстеразы-5. Для подтверждения роли ЛАГ-специфичной терапии у определенных групп больных ЛГАС необходимо дальнейшие новые, хорошо спланированные рандомизированные плацебо-контролируемые исследования.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

Conflict of interest

There is no conflict of interest.

Литература / References

1. Simonneau G., Gatzoulis M.A., Adatia I. et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 62: D34–41.
2. Cordova F.C., D'Alonzo G. Sarcoidosis-associated pulmonary hypertension. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2013; 19: 531–537.
3. Battesti J.P., Georges R., Basset F., Saumon G. Chronic cor pulmonale in pulmonary sarcoidosis. *Thorax.* 1978; 33: 76–84.
4. Głuskowski J., Hawryłkiewicz I., Zych D. et al. Pulmonary haemodynamics at rest and during exercise in patients with sarcoidosis. *Respiration.* 1984; 46: 26–32.
5. Handa T., Nagai S., Miki S. et al. Incidence of pulmonary hypertension and its clinical relevance in patients with sarcoidosis. *Chest.* 2006; 129: 1246–1252.
6. Milman N., Burton C.M., Iversen M. et al. Pulmonary hypertension in end-stage pulmonary sarcoidosis: therapeutic effect of sildenafil? *J. Heart Lung Transplant.* 2008; 27: 329–334.
7. Mitchell D.N., Scadding J.G. Sarcoidosis. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1974; 110 (6): 774–802.
8. Rizzato G., Pezzano A., Sala G. et al. Right heart impairment in sarcoidosis: haemodynamic and echocardiographic study. *Eur. J. Respir. Dis.* 1983; 64: 121–128.
9. Shorr A.F., Davies D.B., Nathan S.D. Outcomes for patients with sarcoidosis awaiting lung transplantation. *Chest.* 2002; 122: 233–238.
10. Sulica R., Teirstein A.S., Kakarla S. et al. Distinctive clinical, radiographic, and functional characteristics of patients with sarcoidosis-related pulmonary hypertension. *Chest.* 2005; 128: 1483–1489.
11. Nunes H., Humbert M., Capron F. et al. Pulmonary hypertension associated with sarcoidosis: mechanisms, haemodynamics and prognosis. *Thorax.* 2006; 61: 68–74.
12. Shah L. Lung transplantation in sarcoidosis. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 28: 134–140.
13. Bourbonnais J.M., Samavati L. Clinical predictors of pulmonary hypertension in sarcoidosis. *Eur. Respir. J.* 2008; 32: 296–302.
14. Maimon N., Salz L., Shershevsky Y. et al. D. Sarcoidosis-associated pulmonary hypertension in patients with near-normal lung function. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2013; 17: 406–411.
15. Arcasoy S.M., Christie J.D., Pochettino A. et al. Characteristics and outcomes of patients with sarcoidosis listed for lung transplantation. *Chest.* 2001; 120: 873–880.
16. Shorr A.F., Helman D.L., Davies D.B., Nathan S.D. Pulmonary hypertension in advanced sarcoidosis: epidemiology and clinical characteristics. *Eur. Respir. J.* 2005; 25: 783–788.
17. Galiè N., Hoeper M.M., Humbert M. et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur. Heart J.* 2009; 30: 2493–2537.
18. Lahm T., Chakinala M.M. World Health Organization group 5 pulmonary hypertension. *Clin. Chest Med.* 2013; 34: 753–778.
19. Preston I.R., Klinger J.R., Landzberg M.J. et al. Vasoresponsiveness of sarcoidosis-associated pulmonary hypertension. *Chest.* 2001; 120: 866–872.
20. Takemura T., Matsui Y., Oritsu M. et al. Pulmonary vascular involvement in sarcoidosis: granulomatous angiitis and microangiopathy in transbronchial lung biopsies. *Virchows. Arch. Pathol. Anat. Histopathol.* 1991; 418: 361–368.
21. Takemura T., Matsui Y., Saiki S., Mikami R. Pulmonary vascular involvement in sarcoidosis: a report of 40 autopsy cases. *Hum. Pathol.* 1992; 23: 1216–1223.
22. Rosen Y., Moon S., Huang C.T. et al. Granulomatous pulmonary angiitis in sarcoidosis. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 1977; 101: 170–174.
23. Carrington C.B. Structure and function in sarcoidosis. *Ann. NY Acad. Sci.* 1976; 278: 265–283.
24. Rosen Y. Pathology of sarcoidosis. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 28 (1): 36–52.
25. Shorr A.F., Davies D.B., Nathan S.D. Predicting mortality in patients with sarcoidosis awaiting lung transplantation. *Chest.* 2003; 124: 922–928.
26. Damuth T.E., Bower J.S., Cho K., Dantzker D.R. Major pulmonary artery stenosis causing pulmonary hypertension in sarcoidosis. *Chest.* 1980; 78: 888–891.
27. Gaston B., Drazen J.M., Loscalzo J., Stamler J.S. The biology of nitrogen oxides in the airways. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 149: 538–551.
28. Giaid A., Saleh D. Reduced expression of endothelial nitric oxide synthase in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N. Engl. J. Med.* 1995; 333: 214–221.
29. Milman N., Svendsen C.B., Iversen M. et al. Sarcoidosis-associated pulmonary hypertension: acute vasoresponse to inhaled nitric oxide and the relation to long-term effect of sildenafil. *Clin. Respir. J.* 2009; 3: 207–213.
30. Galiè N., Manes A., Branzi A. The endothelin system in pulmonary arterial hypertension. *Cardiovasc. Res.* 2004; 61: 227–237.
31. Giaid A., Yanagisawa M., Langleben D. et al. Expression of endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N. Engl. J. Med.* 1993; 328: 1732–1739.
32. Sofia M., Mormile M., Faraone S. et al. Endothelin-1 excretion in urine in active pulmonary sarcoidosis and in other interstitial lung diseases. *Sarcoidosis.* 1995; 12: 118–123.

33. Reichenberger F., Schauer J., Kellner K. et al. Different expression of endothelin in the bronchoalveolar lavage in patients with pulmonary diseases. *Lung*. 2001; 179: 163–174.
34. Terashita K., Kato S., Sata M. et al. Increased endothelin-1 levels of BAL fluid in patients with pulmonary sarcoidosis. *Respirology*. 2006; 11: 145–151.
35. Letizia C., Danese A., Reale M.G. et al. Plasma levels of endothelin-1 increase in patients with sarcoidosis and fall after disease remission. *Panminerva. Med.* 2001; 43: 257–261.
36. Barnett C.F., Bonura E.J., Nathan S.D. et al. Treatment of sarcoidosis-associated pulmonary hypertension. A two-center experience. *Chest*. 2009; 135: 1455–1461.
37. Baughman R.P., Engel P.J., Meyer C.A. et al. Pulmonary hypertension in sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2006; 23: 108–116.
38. Foley R.J., Metersky M.L. Successful treatment of sarcoidosis-associated pulmonary hypertension with bosentan. *Respiration*. 2008; 75: 211–214.
39. Hoffstein V., Ranganathan N., Mullen J.B. Sarcoidosis simulating pulmonary veno-occlusive disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1986; 134: 809–811.
40. Jones R.M., Dawson A., Jenkins G.H. et al. Sarcoidosis-related pulmonary veno-occlusive disease presenting with recurrent haemoptysis. *Eur. Respir. J.* 2009; 34: 517–520.
41. Portier F., Lerebours-Pigeonniere G., Thiberville L. et al. Sarcoidosis simulating a pulmonary veno-occlusive disease. *Rev. Mal. Respir.* 1991; 8: 101–102.
42. Wagenvoort C.A., Wagenvoort N. The pathology of pulmonary veno-occlusive disease. *Virchows. Arch. Pathol. Anat. Histol.* 1974; 364: 69–79.
43. Montani D., O'Callaghan D.S., Savale L. et al. Pulmonary veno-occlusive disease: recent progress and current challenges. *Respir. Med.* 2010; 104 (Suppl. 1): S23–S32.
44. Roberts W.C., McAllister H.A. Jr, Ferrans V.J. Sarcoidosis of the heart. A clinicopathologic study of 35 necropsy patients (group I) and review of 78 previously described necropsy patients (group II). *Am. J. Med.* 1977; 63: 86–108.
45. Mehta D., Lubitz S.A., Frankel Z. et al. Cardiac involvement in patients with sarcoidosis: diagnostic and prognostic value of outpatient testing. *Chest*. 2008; 133: 1426–1435.
46. Perry A., Vuitch F. Causes of death in patients with sarcoidosis. A morphologic study of 38 autopsies with clinicopathologic correlations. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 1995; 119: 167–172.
47. Iwai K., Sekiguti M., Hosoda Y. et al. Racial difference in cardiac sarcoidosis incidence observed at autopsy. *Sarcoidosis*. 1994; 11: 26–31.
48. Sagar R., Sagar R., Aboulhossn J. et al. Diagnosis and hemodynamic assessment of pulmonary arterial hypertension. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 30: 399–410.
49. Hoeper M.M., Lee S.H., Voswinckel R. et al. Complications of right heart catheterization procedures in patients with pulmonary hypertension in experienced centers. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006; 48: 2546–2552.
50. Arcasoy S.M., Christie J.D., Ferreri V.A. et al. Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension in patients with advanced lung disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 167: 735–740.
51. Nathan S.D., Shlobin O.A., Barnett S.D. et al. Right ventricular systolic pressure by echocardiography as a predictor of pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir. Med.* 2008; 102: 1305–1310.
52. Zisman D.A., Ross D.J., Belperio J.A. et al. Prediction of pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir. Med.* 2007; 101: 2153–2159.
53. Rich J.D., Shah S.J., Swamy R.S. et al. Inaccuracy of Doppler echocardiographic estimates of pulmonary artery pressures in patients with pulmonary hypertension: implications for clinical practice. *Chest*. 2011; 139: 988–993.
54. Devaraj A., Wells A.U., Meister M.G. et al. The effect of diffuse pulmonary fibrosis on the reliability of CT signs of pulmonary hypertension. *Radiology*. 2008; 249: 1042–1049.
55. Shino M.Y., Lynch J.P., Fishbein M.C. Sarcoidosis-associated pulmonary hypertension and lung transplantation for sarcoidosis. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2014; 35: 362–371.
56. Emirgil C., Sobol B.J., Herbert W.H., Trout K. The lesser circulation in pulmonary fibrosis secondary to sarcoidosis and its relationship to respiratory function. *Chest*. 1971; 60: 371–378.
57. Handa T., Nagai S., Ueda S. et al. Significance of plasma NT-proBNP levels as a biomarker in the assessment of cardiac involvement and pulmonary hypertension in patients with sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2010; 27: 27–35.
58. Iannuzzi M.C., Rybicki B.A., Teirstein A.S. Sarcoidosis. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357: 2153–2165.
59. Lynch J.P. III, Kazerooni E.A., Gay S.E. Pulmonary sarcoidosis. *Clin. Chest Med.* 1997; 18: 755–785.
60. Macfarlane J.T. Prognosis in sarcoidosis. *Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.)* 1984; 288: 1557–1558.
61. Statement on sarcoidosis. Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS), the European Respiratory Society (ERS) and the World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG) adopted by the ATS Board of Directors and by the ERS Executive Committee, February 1999. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160: 736–755.
62. Baughman R.P. Pulmonary sarcoidosis. *Clin. Chest Med.* 2004; 25: 521–530.
63. Patterson K.C., Strek M.E. Pulmonary fibrosis in sarcoidosis. Clinical features and outcomes. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2013; 10: 362–370.
64. Lynch J.P. III, Ma Y.L., Koss M.N., White E.S. Pulmonary sarcoidosis. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 28: 53–74.
65. Gluskowski J., Hawrylkiewicz I., Zych D., Zieliński J. Effects of corticosteroid treatment on pulmonary haemodynamics in patients with sarcoidosis. *Eur. Respir. J.* 1990; 3: 403–407.
66. Pitsiou G., Papakosta D., Bouros D. Pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis: a review. *Respiration*. 2011; 82: 294–304.
67. Patel N.M., Lederer D.J., Borczuk A.C., Kawut S.M. Pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2007; 132: 998–1006.
68. Fisher K.A., Serlin D.M., Wilson K.C. et al. Sarcoidosis-associated pulmonary hypertension: outcome with long-term epoprostenol treatment. *Chest*. 2006; 130: 1481–1488.
69. Olschewski H., Ghofrani H.A., Walrath D. et al. Inhaled prostacyclin and iloprost in severe pulmonary hypertension secondary to lung fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160: 600–607.
70. Olschewski H. Inhaled iloprost for the treatment of pulmonary hypertension. *Eur. Respir. Rev.* 2009; 18: 29–34.
71. Baughman R.P., Judson M.A., Lower E.E. et al. Inhaled iloprost for sarcoidosis associated pulmonary hypertension. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2009; 26: 110–120.
72. Baughman R.P. Pulmonary hypertension associated with sarcoidosis. *Arthritis Res. Ther.* 2007; 9 (Suppl. 2): S8.

73. Sharma S., Kashour T., Philipp R. Secondary pulmonary arterial hypertension: treated with endothelin receptor blockade. *Tex. Heart Inst. J.* 2005; 32: 405–410.
74. Baughman R.P., Culver D.A., Cordova F.C. et al. Bosentan for sarcoidosis associated pulmonary hypertension: A double-blind placebo controlled randomized trial. *Chest.* 2014; 145: 810–817.
75. Dobarro D., Schreiber B.E., Handler C. et al. Clinical characteristics, haemodynamics and treatment of pulmonary hypertension in sarcoidosis in a single centre, and meta-analysis of the published data. *Am. J. Cardiol.* 2013; 111: 278–285.
76. Barnett C.F., Bonura E.J., Nathan S.D. et al. Treatment of sarcoidosis-associated pulmonary hypertension. A two-center experience. *Chest.* 2009; 135: 1455–1461.
77. Baughman R.P., Engel P.J., Meyer C.A. et al. Pulmonary hypertension in sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2006; 23: 108–116.
78. Foley R.J., Metersky M.L. Successful treatment of sarcoidosis-associated pulmonary hypertension with bosentan. *Respiration.* 2008; 75: 211–214.
79. Judson M.A., Highland K.B., Kwon S. et al. Ambrisentan for sarcoidosis associated pulmonary hypertension. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2011; 28: 139–145.

Поступила 05.07.16
Received July 05, 2016

Информация об авторе

Авдеев Сергей Николаевич – д. м. н., профессор, член-корр. Российской академии наук, руководитель клинического отдела Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства России»; тел.: (495) 465-52-64; e-mail: serg_avdeev@list.ru

Author information

Sergey N. Avdeev, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, 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

Молекулярные механизмы формирования стероидорезистентности у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких

А.Г.Кадушкин, А.Д.Таганович

Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет»: 220116, Республика Беларусь, Минск, пр. Дзержинского, 83

Резюме

В настоящее время для терапии хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) широко применяются ингаляционные глюкокортикостероиды (иГКС), поскольку они способны оказывать противовоспалительное действие. Однако их эффективность при ХОБЛ значительно ограничена. К молекулярным механизмам развития стероидорезистентности (СР) относятся нарушение связывания и транслокации ГКС-рецептора (ГР) в ядро, повышенная экспрессия изоформы ГР- β , увеличение экспрессии фактора, ингибирующего миграцию макрофагов (*macrophage migration inhibitory factor* (MIF)), снижение экспрессии фосфатазы-1 митоген-активируемой протеинкиназы (МКР-1) и гистондеацетилазы-2 (ГДА-2). Снижение экспрессии и активности ГДА-2, которая вовлечена в ингибирование ГКС генов провоспалительных цитокинов, является результатом окислительного и нитрозативного стресса, развивающихся в ответ на вдыхание сигаретного дыма. При этом окислительный стресс приводит к активации фосфатидилинозитол-3-киназы- δ (ФИЗК- δ). Дальнейший путь передачи сигнала от ФИЗК- δ включает фосфорилирование (активацию) киназы Akt, фосфорилирование (ингибирование) киназы гликогенсинтазы-3 β и фосфорилирование (инактивацию) ГДА-2. Сведения о механизмах формирования СР позволили выявить лекарственные препараты, оказывающие влияние на патогенетические звенья этого состояния. Так, антидепрессант нортриптилин и макролид солитромицин преодолевают СР, ингибируя фосфорилирование Akt. Комбинация ГКС и длительно действующего β_2 -агониста увеличивает транслокацию ГР в ядро клетки и ингибирует фосфорилирование Akt. Ингибитор фосфодиэстеразы-4 рофлумиласт в сочетании с дексаметазоном восстанавливает чувствительность клеток к ГКС за счет изменения экспрессии ФИЗК- δ , ГДА-2, МКР-1, MIF и ГР- β . Раскрытие молекулярных механизмов СР позволяет усилить противовоспалительные свойства ГКС и улучшить эффективность лечения ХОБЛ.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, глюкокортикостероидный рецептор, стероидорезистентность, гистондеацетилаза-2, фосфатидилинозитол-3-киназа- δ , рофлумиласт.

Для цитирования: Кадушкин А.Г., Таганович А.Д. Молекулярные механизмы формирования стероидорезистентности у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. *Пульмонология*. 2016; 26 (6): 736–747. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-6-736-747

Molecular mechanisms of corticosteroid resistance in patients with chronic obstructive pulmonary disease

A.G.Kadushkin, A.D.Taganovich

Belarus State Medical University; pr. Dzerzhinskogo 83, Minsk, 220116, Belarus

Abstract

Glucocorticoids are widely used for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) because of their anti-inflammatory properties. However, their therapeutic effectiveness is significantly limited in COPD. Molecular mechanisms of steroid resistance include defective glucocorticoid receptor (GR) binding and translocation into the nucleus, increased expression of GR β isoform, elevated expression of macrophage migration inhibitory factor (MIF), decreased expression of mitogen-activated protein kinase phosphatase 1 (MKP-1) and histone deacetylase 2 (HDAC2). HDAC2 is involved in suppression of inflammatory genes by glucocorticoids, and its reduced activity and expression are the result of oxidative and nitrate stress induced by cigarette smoke. Oxidative stress causes activation of phosphoinositide-3-kinase δ (PI3K δ) which leads to phosphorylation (activation) of Akt kinase, phosphorylation (inhibition) of glycogen synthase kinase 3 β and phosphorylation (inactivation) of HDAC2. Understanding of the mechanisms leading to steroid resistance allowed identification drugs targeting this condition. Antidepressant nortriptyline and macrolide solithromycin reverse corticosteroid resistance through inhibition of Akt phosphorylation. Combination of glucocorticoid and long-acting β_2 -agonist increases GR nuclear translocation and inhibits Akt phosphorylation. The phosphodiesterase 4 inhibitor roflumilast in combination with dexamethasone improves steroid responsiveness through modulation of PI3K δ , HDAC2, MKP-1, MIF and GR β expression. Investigation of the molecular mechanisms of steroid resistance can increase anti-inflammatory properties of steroids and lead to more effective COPD treatment.

Key words: COPD, glucocorticoid receptor, corticosteroid resistance, histone deacetylase 2, phosphoinositide-3-kinase δ , roflumilast.

For citation: Kadushkin A.G., Taganovich A.D. Molecular mechanisms of corticosteroid resistance in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Russian Pulmonology*. 2016; 26 (6): 736–747 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-6-736-747

Лечение хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) существенно затруднено. Ни один из препаратов, применяемых для лечения этого заболевания, в долгосрочной перспективе не позволяет предупредить прогрессирующее снижение функции легких. В настоящее время для терапии ХОБЛ широ-

ко применяются ингаляционные глюкокортикостероиды (иГКС), поскольку они способны оказывать противовоспалительное действие [1]. Однако их эффективность при ХОБЛ значительно ограничена [2]. Так, влияния иГКС на прогрессирование заболевания и смертность не установлено, отмечается лишь

в небольшое улучшение качества жизни пациентов [3]. Имеются данные о снижении количества обострений ХОБЛ при применении иГКС [3], однако они оспариваются в некоторых исследованиях [4]; иГКС не влияют на количество нейтрофилов, макрофагов, Т-лимфоцитов и эозинофилов, а также на уровень провоспалительных цитокинов, ферментов и активных форм кислорода в мокроте и дыхательных путях пациентов с ХОБЛ [1]. В исследованиях *in vitro* способности иГКС ингибировать секрецию цитокинов альвеолярными макрофагами не показано [5].

В настоящее время сформировалось 3 точки зрения относительно стероидорезистентности (СР) у больных ХОБЛ. С точки зрения одной из них отмечается, что все пациенты с ХОБЛ имеют сниженный ответ на ГКС, и, следовательно, всем больным необходимо корректировать лечение [2, 6]. Другое мнение основано на том, что только некоторые пациенты с ХОБЛ имеют патологический ответ на ГКС, соответственно только они нуждаются в изменении режима применяемой терапии [5].

Сейчас совершенно очевидно, что ключ к пониманию механизмов формирования СР при ХОБЛ находится в раскрытии закономерностей функционирования ГКС-рецептора (ГР) и путей передачи гормонального сигнала. В данном обзоре суммируются и анализируются сведения о строении и функциональной роли ГР, молекулярных основах резистентности к ГКС у пациентов с ХОБЛ и лекарственных препаратов, повышающих стероидочувствительность (СЧ).

Молекулярные механизмы действия глюкокортикостероидов

Строение глюкокортикостероидного рецептора

ГКС путем свободной диффузии проникают в клетку сквозь плазматическую мембрану и в цитоплазме связываются с рецептором [7]. ГР состоит из 3 доменов. Функция гормон-связывающего домена, расположенного на С-концевом участке полипептидной цепи ГР, заключается в связывании гормона. Он также взаимодействует с белками теплового шока hsp90 (*heat shock proteins*) с образованием единого комплекса. Этот комплекс, состоящий из гормон-связывающего домена неактивного (не связанного с гормоном) ГР и hsp90, также включает другие белки — hsp70, hsp40, Нор, p23, иммунофилины (FKBP51, FKBP52, Сур44, РР5) [8]. Молекулы hsp90 способствуют фолдингу гормон-связывающего домена. Приобретенная вследствие этого пространственная структура обеспечивает высокоафинное связывание с гормоном. Кроме того, hsp90 препятствуют транслокации ГР, не связанного с гормоном, в ядро [8]. Центральный (ДНК-связывающий) домен вовлечен в связывание ГР с ДНК. Этот домен имеет 2 участка надвторичной структуры, получивших название «цинковые пальцы», которые после проникновения ГР в ядро связываются с определенными сайтами в молекуле ДНК. Домен, расположенный в N-концевой области рецептора, участвует в активации транскрипции генов [9].

Обязательным условием переноса ГР через ядерную пору является объединение димера ГР с белком ядерного транспорта импортином- α [10]. Оказавшись в ядре, димер рецептора взаимодействует со строго определенными ГКС-респонсивными элементами ДНК (*glucocorticoid response element* (GRE)), расположенными в промоторной области генов, а также с коактиваторами транскрипции. Различаются «позитивные» и «негативные» GRE. Присоединение гомодимера рецептора к GRE приводит к активации транскрипции генов (при действии через «позитивные» GRE) или ингибированию транскрипции генов (при действии через «негативные» GRE) [11]. Отмечено, что взаимодействие ГР с «негативными» GRE является одним из механизмов развития побочных эффектов ГКС. Так, ингибирование экспрессии остеокальцина, который вовлечен в синтез кости, приводит к развитию остеопороза. Известно, что связывание ГР с «негативными» GRE также ингибирует транскрипцию пролактина, проопиомеланокортина, кортикотропин-рилизинг гормона, кератина, пролиферина [11].

Активация глюкокортикостероидами транскрипции генов

Взаимодействие комплекса ГКС и ГР с «позитивными» GRE и коактиваторами транскрипции, в частности с CBP (*cyclic adenosine monophosphate response element-binding protein* (CREB)-binding protein), PCAF (p300/CBP-associated factor), GRIP-1 (*glucocorticoid receptor-interacting protein-1*), активирует транскрипцию генов, кодирующих β_2 -адренергические рецепторы, липокортин-1, интерлейкин (IL)-10, DOK-1 (*docking protein-1*), *Dexras*, p11/кальпактин-связывающий белок, тристетрапролин, ГКС-индуцированную лейциновую застезку (ГИЛЗ), фосфатазу-1 митоген-активируемой протеинкиназы (МАПК) (*mitogen-activated protein kinase phosphatase-1* (МРК-1)) [8].

Активная МРК-1 ингибирует за счет дефосфорилирования МАПК. Полагают, что вследствие этого данный фермент обладает выраженным противовоспалительным действием. Вместе с тем сообщается о роли МРК-1 в развитии остеопороза и метаболических нарушений, индуцированных ГКС [12]. В свою очередь, активированный белок ГИЛЗ ингибирует транскрипционный ядерный фактор- κ B (NF- κ B) и пути передачи сигнала в клетке, опосредованные МАПК (в т. ч. за счет ингибирования протеинов Ras и Raf) и фосфатидилинозитол-3-киназой [13]. ГИЛЗ способен ингибировать образование хемокинов CCL3 и CCL5, антигенпрезентирующих молекул главного комплекса гистосовместимости II класса, костимуляторных молекул CD80 и CD86, что приводит к снижению миграции и активации воспалительных клеток [13].

Белок «цинковых пальцев» тристетрапролин, активированный ГКС, может дестабилизировать мРНК циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) и провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли- α (TNF- α), фактора роста эндотелия сосудов (ФРЭС),

IL-1) благодаря связыванию с участками, богатыми адениловыми и уридиловыми нуклеотидами (*adeny-late-uridylate-rich elements* (AREs)) в составе мРНК. При этом происходит деаденилирование AREs [14]. Таким образом, ГКС, индуцируя экспрессию мРНК тристетрапролина и последующий синтез этого белка, способствуют быстрому распаду мРНК цитокинов и ферментов и соответственно — снижению их образованию.

Ингибирование глюкокортикостероидами факторов транскрипции

При ХОБЛ вредные частицы сигаретного дыма, дыма от сгорания биоорганического топлива, производственной пыли и химикатов, поступающие в легочную ткань, вызывают воспаление, которое сопровождается активацией факторов транскрипции (NF- κ B, AP-1, STAT, CREB) в альвеолярных макрофагах и эпителиальных клетках воздухоносных путей. Эти факторы транскрипции при содействии коактиваторов запускают транскрипцию генов провоспалительных цитокинов, хемокинов и ферментов [15]. При этом в основе изменения транскрипции генов лежит модификация структуры хроматина.

Известно, что хроматин (материал хромосом) построен из нуклеосом, которые состоят из октамера гистонов (содержит 8 молекул гистонов — по 2 молекулы каждого из классов H2A, H2B, H3 и H4), во-

круг которого молекула ДНК делает приблизительно 1,65 оборота [16]. Гистоны имеют длинные N-концевые «хвосты», богатые остатками лизина (рис. 1). Ацетилирование лизина гистонов приводит к уменьшению их заряда, в результате чего гистоны легче отсоединяются от ДНК, которая становится доступна ферменту РНК-полимеразе II (обеспечивает синтез мРНК), т. е. активируется транскрипция генов (рис. 2). Показано, что ацетилирование остатков лизина гистона H4 сопровождается активированием NF- κ B в эпителиальных клетках легких и повышением экспрессии генов провоспалительных цитокинов [17].

Известно, что семейство фактора транскрипции NF- κ B включает 5 белков — p65 (RelA), RelB, c-Rel, p105 (p50) и p100 (p52), которые формируют гомодимерные и гетеродимерные комплексы [18]. NF- κ B находится в цитоплазме в неактивной форме за счет влияния ингибитора — I κ B α . Классический путь активации NF- κ B заключается в стимуляции цитокинами (TNF- α и IL-1 β) ферментного комплекса IKK β (I κ B-kinase complex- β), который фосфорилирует 2 сериновых остатка I κ B α . Фосфорилированный I κ B α подвергается убиквитинилированию и последующему разрушению в протеасоме [19]. Высвобождение гетеродимера NF κ B, включающего p65 и p50, от I κ B α позволяет этому фактору транскрипции транслоцироваться в ядро, где он посредством домена RHD (*Rel homology domain*) связывается с со-

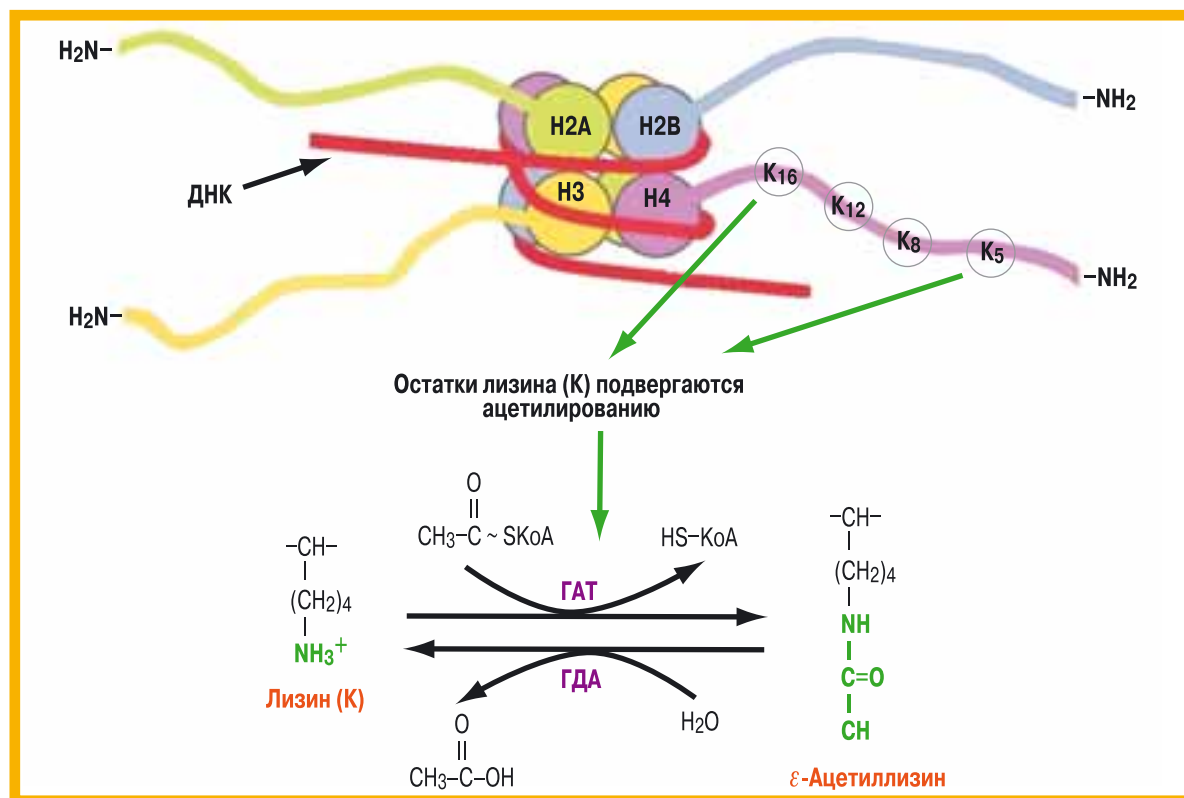


Рис. 1. Структура хроматина: ДНК окружает 8 молекул гистонов (2 молекулы каждого из гистонов H2A, H2B, H3, H4). Гистоны имеют длинные концы, богатые остатками лизина. Ацетилирование лизина гистона H4 под действием гистонацетилазы (HAT) приводит к изменению его заряда и раскручиванию ДНК. Деацетилирование лизина гистона H4 с участием гистондеацетилазы (HDA) завершается тем, что ДНК плотно окружает гистоновые белки

Figure 1. The structure of chromatin. Eight molecules of histones (two molecules each of H2A, H2B, H3, H4) are surrounded by DNA. Histone proteins have long tail rich in lysine residues. Acetylation of histone H4 lysine by histone acetyltransferase (HAT) leads to a change in its charge and unwinding of DNA. Histone deacetylase (HDAC) causes deacetylation of histone H4 lysine that results in DNA is tightly wound around histone proteins

ответствующими респонсивными элементами ДНК в промоторах генов и далее взаимодействует с коактиваторами транскрипции, в частности с СВР и PCAF [18, 19]. Тем самым усиливается транскрипция генов, вовлеченных в воспалительный ответ.

Комплекс ГР с ГКС может непосредственно связываться с белком p65 NF- κ B и ингибировать его активность [20]. Кроме того, ГКС увеличивают экспрессию мРНК I κ B α , что приводит к увеличению продукции этого белка и подавлению активности NF- κ B в цитоплазме [21]. Еще один механизм влияния ГКС на NF- κ B связан с тем, что взаимодействие деацетилированного ГР с коактиватором транскрипции СВР приводит к ингибированию его ГАТ-активности [17] (рис. 3). Дополнительно ГР привлекает фермент ГДА-2, который подавляет ацетилирование гистонов [17]. Как следствие, ингибируется транскрипция генов-«мишеней» NF- κ B.

Фактор транскрипции AP-1 является гетеродимером, состоящим из субъединиц c-Fos и c-Jun. Дополнительно к c-Jun также могут присоединяться белки ATF и GDP. Провоспалительные цитокины TNF- α и IL-1 β способствуют образованию гетеродимера субъединиц, стимулируя активацию c-Jun N-терминальной киназы (JNK), члена семейства МАПК [22]. JNK фосфорилирует субъединицу c-Jun, что позво-

ляет ей димеризоваться с c-Fos. Гетеродимер субъединиц затем связывается с AP-1-респонсивными элементами, расположенными в промоторах генов, и изменяет их транскрипцию. ГР может подавлять транскрипционную активность AP-1, непосредственно взаимодействуя с c-Jun [23]. Согласно данным других исследователей, ГР угнетает AP-1, ингибируя активацию JNK [24].

Ингибирование ГКС NF- κ B и AP-1 в периферической крови и воздухоносных путях пациентов с ХОБЛ приводит к подавлению транскрипции и последующего синтеза провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ), TNF- α), хемокинов (IL-8, CCL5, моноцитарного хемотаксического протеина-1), ферментов (матриксных металлопротеиназ (ММП), индуцибельной NO-синтазы (iNOS), ЦОГ-2), молекул адгезии (ICAM-1, VCAM, Е-селектина), поскольку гены этих провоспалительных факторов в своей промоторной области содержат участки для взаимодействия с NF- κ B или AP-1 [7, 8]. Роль названных цитокинов, ферментов, молекул адгезии при ХОБЛ описана ранее.

Помимо NF- κ B и AP-1, ГКС могут ингибировать и другие факторы транскрипции, в частности CREB, IRF3 (*interferon regulatory factor-3*), ядерный фактор ак-

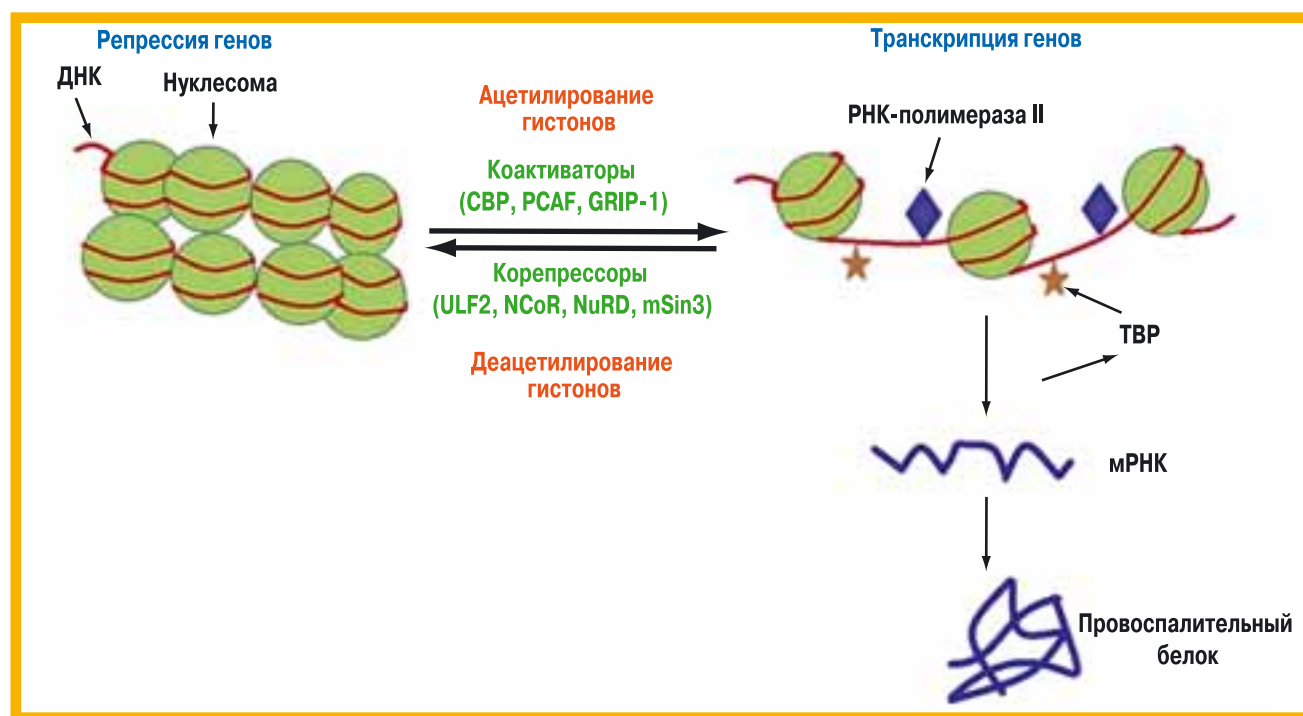


Рис. 2. Транскрипция и репрессия генов в зависимости от ацетилирования гистонов. Коактиваторы транскрипции, в частности CREB-binding protein (CBP), p300/CBP-associated factor (PCAF), glucocorticoid receptor-interacting protein-1 (GRIP-1), имеют собственную гистонацетилазную активность, которая выражается в способности ацетилировать гистоны, что вызывает уменьшение их электрического заряда. Ацетилирование изменяет структуру хроматина, что приводит к раскручиванию ДНК, присоединению TATA-связывающего белка (TBP), TBP-ассоциированных факторов и РНК-полимеразы II, которая инициирует транскрипцию генов. К корепрессорам транскрипции относятся гистондеацетилаза-2 (ГДА-2), nuclear receptor corepressor (NCoR), NuRD, mSin3, которые проявляют гистондеацетилазную активность, ингибируя транскрипцию генов

Figure 2. Gene transcription and repression depending on the acetylation of histones. Coactivator molecules, such as CBP (CREB-binding protein), PCAF (p300/CBP-associated factor), GRIP-1 (glucocorticoid receptor-interacting protein 1), have their own histone acetyltransferase activity, which allows them to acetylate histones leading to the reduction in their electric charge. Acetylation changes the chromatin structure, which results in DNA unwinding, binding of TATA-box-binding protein (TBP), TBP-associated factors and RNA polymerase II, thereby causing initiation of gene transcription. Corepressor molecules include histone deacetylase 2 (HDAC2), NCoR (nuclear receptor corepressor), NuRD, mSin3 which possess histone deacetylase activity and inhibit gene transcription

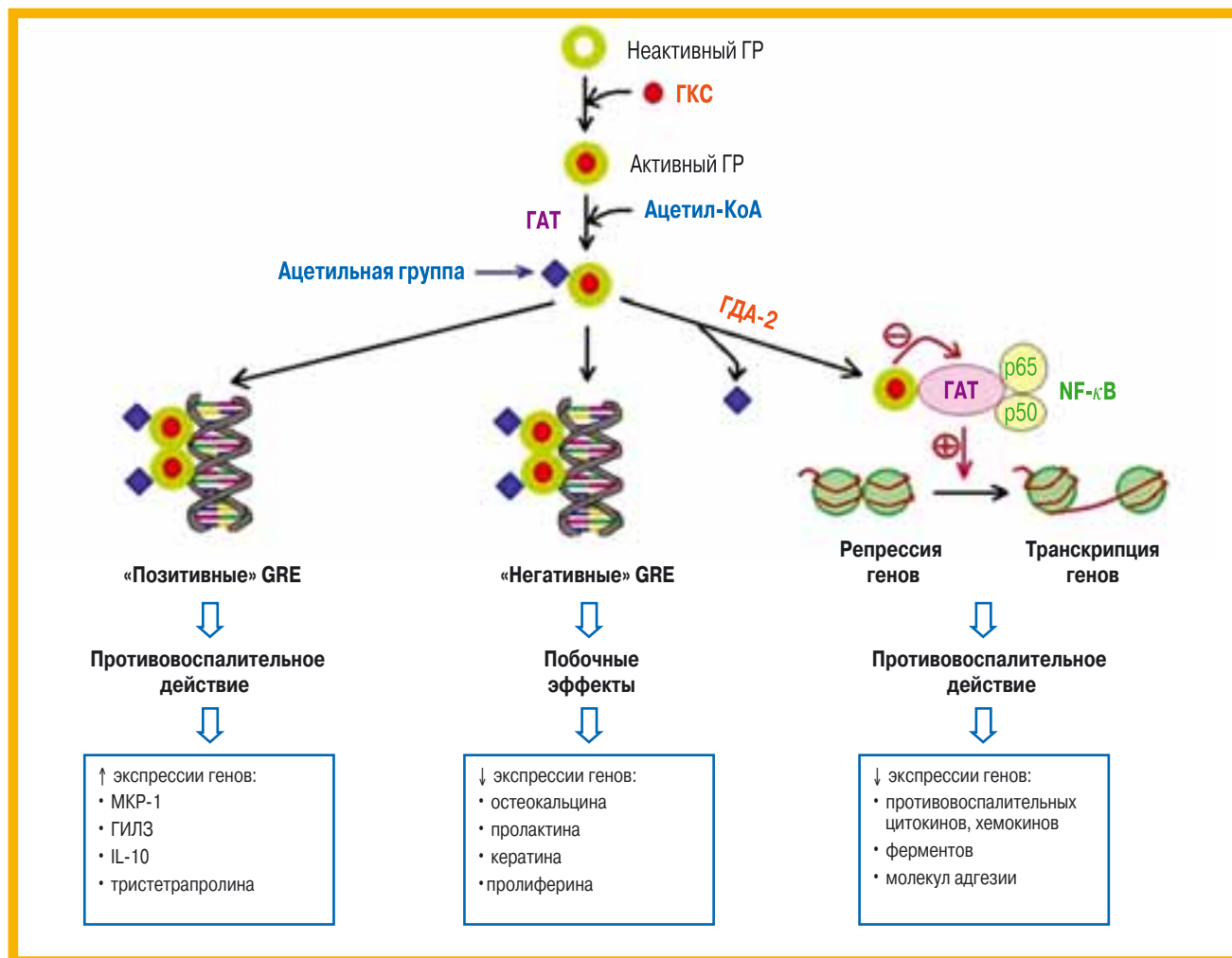


Рис. 3. Регуляция экспрессии генов глюкокортикоидами. После связывания глюкокортикоидами с глюкокортикоидным рецептором (ГР) происходит ацетилирование рецептора под действием гистонацетилаз (ГАТ), в частности CREB-binding protein (CBP) или p300/CBP activating factor (PCAF). Гомодимер ацетилированного глюкокортикоидного рецептора взаимодействует с «позитивными» глюкокортикоидореспонсивными элементами ДНК (GRE), которые кодируют противовоспалительные протеины. Реже димер ацетилированного глюкокортикоидного рецептора связывается с «негативными» глюкокортикоидореспонсивными элементами ДНК, что приводит к развитию побочных эффектов. Деацетилирование глюкокортикоидного рецептора за счет гистонацетилазы-2 (ГДА-2) позволяет рецептору взаимодействовать с гистонацетилазами и ингибировать ядерный фактор-κВ (NF-κВ), состоящий из белков p50 и p65, что проявляется в снижении экспрессии генов провоспалительных цитокинов, хемокинов, ферментов, молекул адгезии

Figure 3. Regulation of gene expression by glucocorticoids. Glucocorticoid binding to the glucocorticoid receptor (GR) causes acetylation of receptor by histone acetyltransferases (HAT), such as CBP (CREB-binding protein) or PCAF (p300/CBP activating factor). Homodimer of acetylated GR interacts with positive glucocorticoid response elements (GRE) which encode anti-inflammatory proteins. Less frequently, dimer of acetylated GR binds to negative GRE leading to the development of side effects. Deacetylation of GR by histone deacetylase 2 (HDAC2) allows the receptor to interact with HAT and inhibit nuclear factor κB (NF-κB) composed of p50 and p65 proteins, which manifests in reduced gene expression of proinflammatory cytokines, chemokines, enzymes, adhesion molecules

тивированных Т-клеток (NFAT — *nuclear factor of activated T-cells*), STAT (*signal transducer and activator of transcription*), T-Bet (*T-box expressed in T-cells*), GATA-3 [8].

Отдельного внимания заслуживает **фактор транскрипции GATA-3**. Он стимулирует иммунный ответ с вовлечением Т-хелперов 2-го типа (Th2) и подавляет иммунный ответ, протекающий с преобладанием Th1. GATA-3 транслоцируется из цитоплазмы в ядро, как и ГР, через специальный ядерный белок импортин-α. Фосфорилирование GATA-3 при помощи p38-МАПК усиливает его взаимодействие с импортином-α и, как следствие, ускоряет последующий транспорт в ядро [25]. ГКС ингибируют транслокацию GATA-3 в ядро, т. к. ГР, связанный с гормоном, конкурирует с этим фактором транскрипции за пе-

ремещение в ядро через импортин-α, а также индуцирует МКР-1, которая препятствует фосфорилированию GATA-3 с участием p38-МАПК [10]. Сообщается, что ГКС, ингибируя GATA-3, подавляют дифференцировку и созревание Th2-клеток, а также снижают секрецию этими клетками цитокинов IL-4, IL-5, IL-13 [10]. Напомним, что для ХОБЛ характерен иммунный ответ, протекающий по Th1-типу.

Глюкокортикоиды могут угнетать пути передачи сигнала, ассоциированные с митоген-активируемыми протеинкиназами

МАПК — ферменты, участвующие во внутриклеточной передаче сигнала. Выделяют 3 основных подсемейства МАПК: киназы, регулируемые внеклеточ-

ными сигналами (*extracellular-signal-regulated kinase* — ERK1 и ERK2); c-Jun N-терминальные киназы (JNK1, JNK2 и JNK3) и p38-МАПК (α , β , γ и δ). Как указывалось выше, JNK регулируют активацию фактора транскрипции AP-1 [23]. Полагают, что механизм действия p38-МАПК сводится к посттранскрипционной стабилизации мРНК посредством AREs, расположенных в 3'-нетранслируемой области мРНК. Это подсемейство МАПК стабилизирует мРНК, которые кодируют провоспалительные цитокины (IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α , ФРЭС) и ферменты (ЦОГ-2, ММП-9) [26]. ERK1/2 фосфорилируют различные субстраты и таким образом изменяют их активность. Известно более 150 субстратов, на которые оказывают влияние ERK1/2, включая факторы транскрипции, протеинкиназы, протеинфосфатазы, белки цитоскелета, рецепторы, сигнальные молекулы, апоптотические белки [27]. Комплекс ГР и ГКС угнетает МАПК, ингибируя их фосфорилирование — необходимый этап активации. Сообщается также, что ингибирование активности p38-МАПК под влиянием комплекса ГР—ГКС является результатом индуцированной экспрессии МКР-1 [28].

Молекулярные механизмы стероидорезистентности

На сегодняшний день известно несколько механизмов развития СР. К ним относятся нарушение связывания и транслокации ГР в ядро, повышенная экспрессия изоформы ГР- β , снижение экспрессии МКР-1 и увеличение экспрессии фактора, ингибирующего миграцию макрофагов (*macrophage migration inhibitory factor* (MIF)), нарушение ацетилирования гистонов.

Нарушение связывания и транслокации глюкокортикостероидного рецептора в ядро

Полагают, что одной из причин сниженной СЧ является повышенная активность и резистентность к ГКС p38-МАПК. В пользу этого предположения свидетельствуют результаты нескольких исследований. Так, отношение уровня фосфорилированной (активной) p38-МАПК к уровню общей p38-МАПК существенно повышено в мышечной ткани курящих пациентов с ХОБЛ по сравнению с курящими здоровыми людьми [29]. Дексаметазон не влиял на активность p38-МАПК в альвеолярных макрофагах курящих пациентов с ХОБЛ, индуцированных липополисахаридом [30]. Более того, использование преднизолона не ингибировало активность p38-МАПК в цельной крови пациентов с ХОБЛ *ex vivo* [31]. Показано, что p38-МАПК может сама модулировать активность ГР. Механизм влияния p38-МАПК на ГР связывают с тем, что этот фермент способен фосфорилировать остатки серина, расположенные в позиции 226 рецептора (Ser226), что угнетает связывание ГР с ГКС и снижает транслокацию ГР в ядро. Как следствие, ГР не способен ингибировать транскрипцию генов, кодирующих провоспалительные молекулы. В свою очередь повышенная активность p38-МАПК может привести к повышенной экспрес-

сии генов, кодирующих провоспалительные протеины, и как следствие, к усилению воспалительного процесса [32].

В исследованиях *in vitro* c-Jun N-терминальная киназа так же, как и p38-МАПК, фосфорилировала остатки Ser226 ГР и изменяла его способность модифицировать транскрипцию генов. Последнее обстоятельство было связано с нарушением транслокации ГР в ядро и усиленным его транспортом из ядра [33]. Сообщается, что и 3-я МАПК, ERK, также вовлечена в развитие СР. Так, микробные суперантигены, в частности стафилококковый энтеротоксин В, индуцировали СР Т-лимфоцитов здоровых доноров *in vitro* посредством фосфорилирования и активации ERK, что в дальнейшем приводило к фосфорилированию ГР- α и нарушению транслокации его в ядро [34]. Примечательно, что специфические ингибиторы ERK были способны восстанавливать СЧ [34].

Протеинфосфатаза 2А (ПФ2А) — серинтреонинная фосфатаза, которая участвует в дефосфорилировании ГР. По результатам исследования с клеточной линией моноцитов U937 показано, что снижение СЧ клеток сопровождается снижением активности ПФ2А [35]. Более того, при воздействии омега-3 кислоты (ингибитор ПФ2А) снижалась СЧ, что сопровождалось снижением фосфорилирования Ser226 ГР и нарушением транслокации ГР в ядро моноцитов. Активность и экспрессия ПФ2А снижались в мононуклеарных клетках крови СР-пациентов с бронхиальной астмой по сравнению со здоровыми людьми [35]. Однако в ткани легких курящих пациентов с ХОБЛ по сравнению со здоровыми курящими людьми активность ПФ2А была повышена [36], что ставит под сомнение вовлеченность ПФ2А в развитие СР при ХОБЛ. Есть и другая точка зрения, согласно которой активность ПФ2А в мононуклеарных клетках периферической крови существенно ниже у курящих пациентов с ХОБЛ по сравнению с курящими здоровыми людьми [37].

По результатам исследования, проведенного *in vitro* с использованием мышинных фибробластов, показано, что нитрозилирование ГР с помощью доноров оксида азота (NO) приводит к сниженной способности ГР связываться с ГКС [38]. У курящих пациентов с тяжелой степенью ХОБЛ количество пневмоцитов 2-го типа, экспрессирующих iNOS, в альвеолярных стенках было выше, чем у курящих здоровых людей [39]. Известно, что iNOS в ответ на различные патогенные стимулы способна в течение нескольких часов синтезировать большое количество NO. К сожалению, в литературе отсутствуют сведения о том, может ли нитрозилирование ГР способствовать развитию СР у пациентов с ХОБЛ. Ответ на этот вопрос в будущих исследованиях можно получить, в т. ч. используя ингибиторы iNOS.

Еще один потенциальный механизм развития СР, который пока не нашел подтверждения у пациентов с ХОБЛ, заключается в убиквитинилировании ГР. Так, остатки лизина ГР могут связаться с белком убиквитином. В последующем ГР, конъюгированный с убиквитином, подвергается деградации до

олигопептидов и аминокислот с участием протеасомы [40]. При этом способность ГР влиять на транскрипцию генов в случае убиквитин-протеасомной деградации существенно снижается. Интересно, что протеасомные ингибиторы в исследовании *in vitro* усиливали СЧ [40].

Снижение экспрессии МКР-1 и повышение экспрессии MIF

Как указывалось, ГКС ослабляют воспалительный процесс путем индукции экспрессии МКР-1, эндогенного ингибитора всех представителей МАПК [28]. С другой стороны, ГКС могут индуцировать транскрипцию MIF, который, в свою очередь, подавляет эффекты ГКС, главным образом за счет дефосфорилирования и ингибирования МКР-1 [41]. Полагают, что сниженная экспрессия МКР-1 и повышенная экспрессия MIF могут являться еще одной причиной СР при ХОБЛ [2]. Действительно, в нейтрофилах крови пациентов с ХОБЛ экспрессия МКР-1 была ниже, а экспрессия MIF была выше, чем у здоровых людей [6]. У пациентов с другим заболеванием, имеющих сниженную СЧ, по сравнению со СЧ-пациентами экспрессия МКР-1 в альвеолярных макрофагах, которые инкубировали с добавлением ГКС, была ниже [42]. Кроме того, макрофаги мышей, у которых отсутствует ген МКР-1, имели сниженный противовоспалительный ответ на ГКС [28], а макрофаги мышей с «выключенным» геном MIF проявляли усиленный противовоспалительный ответ на ГКС [43].

Повышение экспрессии глюкокортикостероидного рецептора- β

В настоящее время известны 2 изоформы ГР — α и β . Они образуются путем альтернативного сплайсинга пре-мРНК ГР [9]. Отличие ГР- α от ГР- β заключается только в строении С-концевого домена, в котором последние 50 аминокислот (в составе ГР- α) заменены на уникальную последовательность из 15 аминокислот (в составе ГР- β). Такое различие аминокислотного состава имеет существенное функциональное значение, поскольку ГР- β не способен связывать ГКС и изменять активность транскрипции СЧ-генов, [9]. Зато он может регулировать экспрессию мРНК иных, нечувствительных к стероидам генов. Вместе с тем ГР- β прямо или косвенно влияет на функционирование изоформы ГР- α , и как следствие, приводит к изменению транскрипции СЧ-генов [44, 45]. Это и служит причиной развития СР.

Единое мнение относительно механизма влияния ГР- β на ГР- α отсутствует. Полагают, что ГР- β является доминантным негативным ингибитором ГР- α . При этом ГР- β способен конкурировать с ГР- α за связывание с GRE или образовывать транскрипционно неактивные гетеродимерные комплексы, состоящие из ГР- β и ГР- α . Такие комплексы ГР- α –ГР- β не только не влияют на транскрипцию генов, но и уменьшают количество молекул ГР- α , способных подавлять факторы транскрипции AP-1 и NF- κ B [44]. Кроме того, ГР- β конкурирует с ГР- α

за связывание с коактиватором транскрипции GRIP1 и таким образом подавляет транскрипционную активность ГР- α [46]. Однако у пациентов с ХОБЛ уровень мРНК ГР- β в большинстве типов клеток, за исключением нейтрофилов, значительно ниже, чем уровень мРНК ГР- α [6], что дает основание усомниться в вероятности существования подобного механизма. Другой потенциальный механизм может быть связан с влиянием ГР- β на транслокацию ГР- α в ядро. Гиперэкспрессия ГР- β в мышечных клетках линии DO-11.10 снижала транслокацию ГР- α в ядро и угнетала экспрессию мРНК МКР-1, индуцированную ГКС [45].

Еще один механизм действия ГР- β не связан с ГР- α , однако может способствовать развитию СР. Так, гиперэкспрессия ГР- β в трансгенных мышечных клетках снижала экспрессию мРНК и уровень белка ГДА-2. Более того, подавление экспрессии гена ГР- β в клетках бронхоальвеолярной лаважной жидкости людей, резистентных к ГКС, повышало экспрессию гена ГДА-2 [47]. О значении ГДА-2 в развитии СР описано далее.

Снижение активности гистондеацетилазы

Стимуляция альвеолярных макрофагов здоровых людей TNF- α или IL-1 β запускает активацию факторов транскрипции NF- κ B и AP-1, что приводит к ацетилированию гистонов и последующей транскрипции генов, кодирующих провоспалительные цитокины. ГКС, связываясь с ГР- α , препятствуют этим процессам, вовлекая ГДА-2. Этот фермент ингибирует ацетилирование гистонов, индуцированное NF- κ B и AP-1, что в свою очередь супрессирует гены цитокинов [15].

У пациентов с ХОБЛ сигаретный дым не только приводит к активации макрофагов, но и способствует снижению активности ГДА-2 [48]. Это усиливает воспалительный ответ, обусловленный активацией NF- κ B, и снижает противовоспалительные эффекты ГКС, поскольку ГДА-2 не способна ингибировать ацетилирование гистонов [49]. Показано, что у пациентов с ХОБЛ активность ГДА-2 в легочной ткани, биоптатах бронхов и альвеолярных макрофагах существенно ниже, чем у здоровых людей [48, 50]. Причем снижение активности ГДА-2 в легочной ткани курящих пациентов с ХОБЛ положительно коррелировало со степенью тяжести бронхиальной обструкции, оцененной по объему форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) [48]. Интересно, что гиперэкспрессия ГДА-2, индуцированная с использованием плазмидного вектора, повышала СЧ альвеолярных макрофагов у пациентов с ХОБЛ до уровня, обнаруживаемого у лиц контрольной группы [49].

Молекулярные механизмы снижения экспрессии ГДА-2 в ответ на вдыхание сигаретного дыма в настоящее время связывают с окислительным нитрозативным стрессом, которые приводят к образованию пероксинитрита. Последний образуется при взаимодействии оксида азота (NO) и супероксид-аниона (O₂⁻) в дыхательных путях пациентов

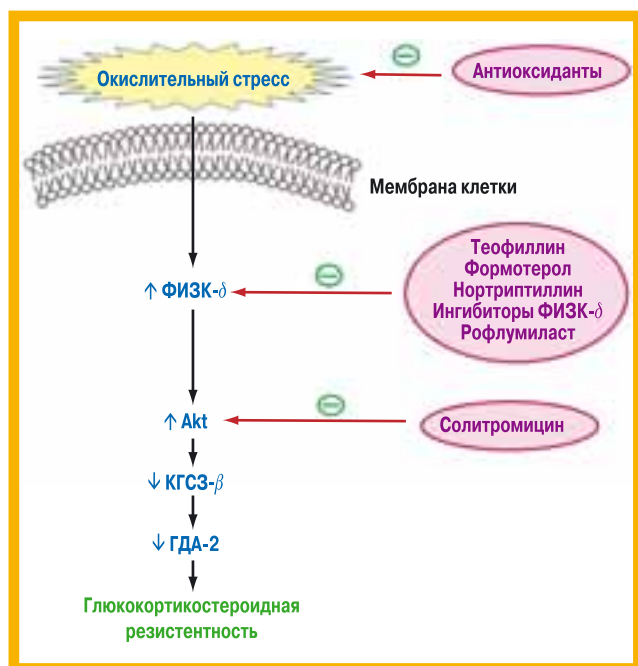


Рис. 4. Предполагаемый механизм развития глюкокортикоидной резистентности, индуцированной окислительным стрессом, и лекарственные препараты, оказывающие влияние на узловые звенья глюкокортикоидорезистентности. Окислительный стресс, развивающийся в ответ на вдыхание сигаретного дыма, приводит к активации фосфатидилинозитол-3-киназы (ФИЗК-δ). Дальнейший путь передачи сигнала от ФИЗК-δ включает фосфорилирование (активацию) киназы Akt, фосфорилирование (ингибирование) киназы гликогенсинтазы-3β (КГС3-β) и фосфорилирование (инактивацию) гистондеацетилазы-2 (ГДА-2)

Figure 4. Proposed mechanism of glucocorticoid resistance induced by oxidative stress and drugs that target molecules involved in steroid resistance. Oxidative stress as a result of cigarette smoke exposure activates phosphoinositide-3-kinase δ (PI3Kδ), which leads to phosphorylation (activation) of Akt kinase, phosphorylation (inhibition) of glycogen synthase kinase 3β (GSK3β) and phosphorylation (inactivation) of histone deacetylase 2 (HDAC2)

с ХОБЛ [51]. Сообщается, что у курящих пациентов с ХОБЛ уровень пероксинитрита в конденсате выдыхаемого воздуха значительно выше, чем у курящих здоровых людей [52]. Пероксинитрит, реагируя с остатками тирозина ГДА-2, изменяет этот фермент. Модифицированная ГДА-2 связывается с убиквитином и распадается, что приводит к снижению ее активности и СР [53].

Окислительный стресс также приводит к активации фосфатидилинозитол-3-киназы-δ (ФИЗК-δ) (рис. 4). Этот фермент фосфорилирует ряд киназ, в т. ч. Akt (протеинкиназу В), что завершается фосфорилированием и инактивацией ГДА-2. У курящих пациентов с ХОБЛ экспрессия мРНК ФИЗК-δ в альвеолярных макрофагах выше, чем у курящих здоровых людей [54]. Кроме того, отношение уровня фосфорилированной киназы Akt к уровню общей киназы Akt повышено у курящих пациентов с крайне тяжелой ХОБЛ по сравнению с курящими здоровыми людьми [54].

Киназа Akt, а также ERK1/2 МАПК, могут фосфорилировать (ингибировать) КГС3-β — серинтреониновую протеинкиназу, которая способна регулировать активность большого количества субстратов путем их фосфорилирования. Уровень фосфорили-

рованной (неактивной) КГС3-β выше в макрофагах легочной ткани курящих пациентов с ХОБЛ по сравнению с курящими здоровыми людьми и повышается с увеличением степени тяжести ХОБЛ [55]. Окислительный стресс, индуцированный H₂O₂ или экстрактом сигаретного дыма (ЭСД), инактивировал КГС3-β в моноцитах крови и бронхиальных эпителиальных клетках линии 16HBE. При этом снижение уровня КГС3-β *in vitro* ингибировало способность дексаметазона подавлять секрецию IL-8 и ГМ-КСФ моноцитами крови, стимулированными липополисахаридом, следовательно, приводило к СР клеток. Кроме того, угнетение активности КГС3-β приводило к снижению активности ГДА-2 в моноцитах крови, что сопровождалось фосфорилированием серина 394 этого фермента [55].

Лечебные мероприятия, направленные на преодоление стероидорезистентности

Резистентность к противовоспалительным эффектам ГКС представляется главным препятствием эффективного лечения ХОБЛ. Раскрытие отдельных молекулярных механизмов СР позволило предложить терапевтические подходы, повышающие качество лечения этого заболевания. Стратегия лечения стероидорезистентной ХОБЛ заключается в восстановлении СЧ путем влияния на различные патогенетические пути, приводящие к ее развитию [2].

Преодоление стероидорезистентности за счет восстановления активности гистондеацетилазы-2

Сообщается, что ряд лекарственных средств повышают активность ГДА-2 и таким образом преодолевают СР, связанную с окислительным стрессом у пациентов с ХОБЛ. Так, инкубация альвеолярных макрофагов курящих пациентов с ХОБЛ с добавлением теофиллина приводила к увеличению активности ГДА-2 в них до нормальных значений, усилению степени подавления дексаметазоном секреции IL-8 этими клетками и повышению их СЧ [50]. Сигаретный дым снижал активность ГДА-2 у мышей, в то время как комбинированное пероральное введение мышам дексаметазона и теофиллина повышало активность этого фермента. Такие эффекты теофиллина обусловлены главным образом ингибированием ФИЗК-δ, активированной окислительным стрессом [54] (см. рис. 4).

У пациентов с ХОБЛ при низкой концентрации перорального теофиллина в сочетании с иГКС снижалась концентрация хемокина CCL5 и нейтрофильной эластазы в мокроте по сравнению с использованием пациентами одного лишь иГКС. Однако такое комбинированное лечение по сравнению с терапией только иГКС не влияло на уровень IL-8 и количество нейтрофилов в мокроте, ОФВ₁ и качество жизни пациентов с ХОБЛ [56]. Такие результаты свидетельствуют о том, что теофиллин не позволяет решить проблему СР у пациентов с ХОБЛ.

Трициклический антидепрессант нортриптилин повышал экспрессию ГДА-2 в клеточной линии

моноцитов человека U937 путем ингибирования ФИЗК- δ и подавления фосфорилирования киназы Akt [57]. Более того, селективные (IC87114) и неселективные (LY294002) ингибиторы ФИЗК- δ также оказались эффективны в ингибировании фосфорилирования киназы Akt и восстановлении активности ГДА-2 в клетках линии U937, подвергнутых окислительному стрессу [54, 57]. Ингаляционные ингибиторы ФИЗК- δ в настоящее время проходят клинические испытания для лечения ХОБЛ.

Как указывалось, окислительный стресс, развивающийся у курильщиков с ХОБЛ, приводит к СР путем снижения активности ГДА-2. Логично предположить, что антиоксиданты могут преодолевать СР за счет подавления окислительного стресса. В пользу такого предположения косвенно свидетельствуют результаты исследования, в котором при применении N-ацетилцистеина (НАС) повышалась активность общей ГДА в клетках линии U937, сниженную в условиях окислительного стресса [37]. Более того, НАС подавлял секрецию IL-8 и ММП-9 нейтрофилами крови в ответ на стимуляцию клеток ЭСД [6].

Куркумин в концентрации ниже, чем требуется для проявления его антиоксидантных свойств, повышал способность ГКС ингибировать продукцию провоспалительных цитокинов клетками линии U937, подвергнутых окислительному стрессу (путем инкубации с H_2O_2 или ЭСД), а также повышал экспрессию ГДА-2 в этих клетках [58].

Макролид солитромицин также преодолевал СР клеток линии U937, контактировавших с H_2O_2 , путем повышения активности общей ГДА и ингибирования фосфорилирования киназы Akt [37].

Ингаляционные длительно действующие β_2 -агонисты

Известно, что у пациентов с ХОБЛ комбинация и ГКС и длительно действующего β_2 -агониста (ДДБА) по сравнению с монотерапией и ГКС более эффективно улучшает функцию легких и снижает количество обострений [59]. Такая находка объясняется тем, что сочетанное использование этих препаратов усиливает противовоспалительные эффекты ГКС путем влияния на молекулярные маркеры СР [60–62]. Так, комбинация ДДБА и ГКС по сравнению с ГКС существенно увеличивала транслокацию ГР в ядро клетки и GRE-опосредованную транскрипцию генов в культуре моноцитоподобных клеток линии U937 и первичных бронхиальных эпителиальных клеток человека (ПБЭКЧ) линии BEAS-2B [60]. ДДБА формотерол ингибировал фосфорилирование Сер226 ГР и подавлял фосфорилирование JNK1, а также повышал активность ПФ2А в клетках линии U937 в условиях воздействия на эти клетки IL-2 и IL-4, которые снижали СЧ [61].

Примечательно, что только формотерол (полный агонист β_2 -рецепторов), но не салметерол (частичный агонист β_2 -рецепторов), восстанавливал СЧ мононуклеарных клеток крови пациентов с ХОБЛ, подвергнутых окислительному стрессу. Кроме того,

только формотерол ингибировал фосфорилирование Akt в клетках U937, стимулированных H_2O_2 [62].

Ингибитор фосфодиэстеразы-4

Совсем недавно в список препаратов для лечения ХОБЛ вошел селективный ингибитор фосфодиэстеразы-4 (ФДЭ-4) рофлумиласт, регулирующий внутриклеточный уровень циклического аденозинмонофосфата [63]. Этот препарат рекомендуется использовать для снижения количества обострений ХОБЛ. Сочетанное введение его активного метаболита N-оксида рофлумиласта (RNO) и дексаметазона в культуральную среду, содержащую нейтрофилы крови пациентов с ХОБЛ, стимулированные ЭСД, восстанавливало СЧ клеток за счет изменения экспрессии ФИЗК- δ , ГДА-2, p65 NF- κ B, MKP-1, MIF, ERK1/2 и ГР- β [6]. Комбинация RNO и дексаметазона также модулировала СЧ ПБЭКЧ. При стимуляции этих клеток агонистом *Toll*-подобных рецепторов-3 (TLR3) и ЭСД снижалась экспрессия ГДА-2 и увеличивались фосфорилирование p38-MAPK, активность AP-1 и экспрессия p65 NF- κ B. Дополнительное введение RNO и дексаметазона к ПБЭКЧ существенно ингибировало эффекты ЭСД и TLR3 [64]. В настоящее время доступна лишь таблетированная форма рофлумиласта. При этом терапевтическая эффективность его использования существенно ограничена из-за побочных симптомов (тошнота, диарея, потеря массы тела, нарушение сна, головная боль) [63], развивающихся вследствие ингибирования ФДЭ-4. Ведутся работы по созданию ингаляционной формы препарата, которая должна быть лишена этого недостатка.

Заключение

СР у больных ХОБЛ является главным барьером для эффективной терапии этого заболевания. В последние годы был достигнут значительный прогресс в понимании молекулярных основ СР, определены отдельные молекулярные маркеры, которые обуславливают сниженную СЧ. Вместе с тем остается открытым вопрос о подверженности развитию этого состояния: у всех пациентов с ХОБЛ или только у части из них снижена СЧ? Ответ на этот вопрос должны раскрыть будущие исследования.

Следует выделять группы больных с преимущественным механизмом формирования резистентности к ГКС и, таким образом, определять наиболее предпочтительную для них терапию [2]. В будущем, вероятно, появится возможность изыскать биомаркеры преобладающих механизмов СР для того чтобы должным образом стратифицировать терапию.

Имеющиеся сведения о механизмах формирования СР позволили выявить лекарственные препараты, оказывающие влияние на патогенетические звенья этого состояния. Так, по результатам экспериментальных исследований отмечено, что антидепрессант нортриптилин и макролид солитромицин могут оказаться эффективными в преодолении СР, ингибируя фосфорилирование киназы Akt [37, 57].

Однако для того чтобы судить об их эффективности при использовании пациентами с ХОБЛ, требуется проведение долгосрочных клинических исследований. Новые препараты, такие как ингаляционные ингибиторы ФИЗК- δ , в настоящее время проходят клинические испытания и могут в будущем применяться в сочетании с ГКС. Ингибиторы ФДЭ-4 при пероральном применении имеют побочные эффекты, что ограничивает дозировку и как следствие — их эффективность.

Комбинация иГКС и ДДБА, рекомендованная GOLD (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*) для лечения больных ХОБЛ групп С и D, безусловно, имеет преимущества перед монотерапией иГКС, но, к сожалению, не влияет на количество обострений ХОБЛ, требующих госпитализации, и смертность, оцененную в течение 12-месячного наблюдения. Более того, положительный эффект сочетанной терапии на качество жизни пациентов можно обнаружить лишь статистически, но клинически он остается незаметным [59]. С учетом экспериментальных исследований, проведенных *in vitro*, можно прийти к заключению, что комбинация иГКС и ДДБА лишь ограниченно повышает СЧ.

По результатам изложенного показана настоятельная необходимость продолжения исследования патогенетических механизмов и молекул, вовлеченных в развитие СР при ХОБЛ, и поиска лекарственных препаратов, обладающих способностью восстанавливать СЧ.

Конфликт интересов

Авторы подтверждают отсутствие конфликта интересов, связанных с настоящей рукописью.

Работа выполнена в рамках задания 2.18 (1.2.94) «Изучить популяции лимфоцитов и их белковых лигандов в периферической крови пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и изыскать маркеры прогнозирования характера течения этого заболевания» Белорусской государственной программы научных исследований «Фундаментальные и прикладные науки — медицине» (2014–2016).

Conflict of interest

The authors do not have any conflict of interest pertinent to this publication.

The study was done according to the Belarus State Scientific Program "Fundamental and Applied Investigation in Medicine" (2014 – 2016).

Литература / References

- Boersma M., Lutter R., van de Pol M.A. et al. Long-term effects of budesonide on inflammatory status in COPD. *COPD*. 2008; 5 (2): 97–104.
- Barnes P.J. Corticosteroid resistance in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013; 131 (3): 636–645.
- Babu K.S., Kastelik J.A., Morjaria J.B. Inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: a pro-con perspective. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2014; 78 (2): 282–300.
- Suissa S., Barnes P.J. Inhaled corticosteroids in COPD: the case against. *Eur. Respir. J.* 2009; 34 (1): 13–16.
- Higham A., Booth G., Lea S. et al. The effects of corticosteroids on COPD lung macrophages: a pooled analysis. *Respir. Res.* 2015; 16 (1): 98.
- Milara J., Lluch J., Almudever P. et al. Roflumilast N-oxide reverses corticosteroid resistance in neutrophils from patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014; 134 (2): 314–322.
- De Bosscher K., Vanden Berghe W., Haegeman G. The interplay between the glucocorticoid receptor and nuclear factor- κ B or activator protein-1: molecular mechanisms for gene repression. *Endocr. Rev.* 2003; 24 (4): 488–522.
- De Bosscher K., Haegeman G. Minireview: latest perspectives on antiinflammatory actions of glucocorticoids. *Mol. Endocrinol.* 2009; 23 (3): 281–291.
- Van der Velden V.H. Glucocorticoids: mechanisms of action and anti-inflammatory potential in asthma. *Mediators Inflamm.* 1998; 7 (4): 229–237.
- Maneechotesuwan K., Yao X., Ito K. et al. Suppression of GATA-3 nuclear import and phosphorylation: a novel mechanism of corticosteroid action in allergic disease. *PLoS Med.* 2009; 6 (5): e1000076.
- Dostert A., Heinzel T. Negative glucocorticoid receptor response elements and their role in glucocorticoid action. *Curr. Pharm. Des.* 2004; 10 (23): 2807–2816.
- Clark A.R. Anti-inflammatory functions of glucocorticoid-induced genes. *Mol. Cell Endocrinol.* 2007; 275 (1–2): 79–97.
- Ayrolidi E., Riccardi C. Glucocorticoid-induced leucine zipper (GILZ): a new important mediator of glucocorticoid action. *FASEB J.* 2009; 23 (11): 3649–3658.
- Smoak K., Cidlowski J.A. Glucocorticoids regulate tristetraprolin synthesis and posttranscriptionally regulate tumor necrosis factor alpha inflammatory signaling. *Mol. Cell Biol.* 2006; 26 (23): 9126–9135.
- Barnes P.J. Alveolar macrophages as orchestrators of COPD. *COPD*. 2004; 1 (1): 59–70.
- Luger K., Mäder A.W., Richmond R.K. et al. Crystal structure of the nucleosome core particle at 2.8 Å resolution. *Nature*. 1997; 389 (6648): 251–260.
- Ito K., Barnes P.J., Adcock I.M. Glucocorticoid receptor recruitment of histone deacetylase 2 inhibits interleukin-1 δ -induced histone H4 acetylation on lysines 8 and 12. *Mol. Cell Biol.* 2000; 20 (18): 6891–6903.
- Hoesel B., Schmid J.A. The complexity of NF- κ B signaling in inflammation and cancer. *Mol. Cancer*. 2013; 12: 86.
- Gilmore T.D. Introduction to NF- κ B: players, pathways, perspectives. *Oncogene*. 2006; 25 (51): 6680–6684.
- De Bosscher K., Vanden Berghe W., Vermeulen L. et al. Glucocorticoids repress NF- κ B-driven genes by disturbing the interaction of p65 with the basal transcription machinery, irrespective of coactivator levels in the cell. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2000; 97 (8): 3919–3924.
- Auphan N., DiDonato J.A., Rosette C. et al. Immunosuppression by glucocorticoids: inhibition of NF- κ B activity through induction of I κ B synthesis. *Science*. 1995; 270 (5234): 286–290.
- Johnson G.L., Lapadat R. Mitogen-activated protein kinase pathways mediated by ERK, JNK, and p38 protein kinases. *Science*. 2002; 298 (5600): 1911–1912.
- Karin M. The regulation of AP-1 activity by mitogen-activated protein kinases. *J. Biol. Chem.* 1995; 270 (28): 16483–16486.
- Caelles C., Gonzalez-Sancho J.M., Munoz A. Nuclear hormone receptor antagonism with AP-1 by inhibition of the JNK pathway. *Genes Dev.* 1997; 11: 3351–3364.
- Maneechotesuwan K., Xin Y., Ito K. et al. Regulation of Th2 cytokine genes by p38 MAPK-mediated phosphorylation of GATA-3. *J. Immunol.* 2007; 178 (4): 2491–2498.
- Cuenda A., Rousseau S. p38 MAP-kinases pathway regulation, function and role in human diseases. *Biochim. Biophys. Acta*. 2007; 1773 (8): 1358–1375.

27. Roskoski R.J. ERK1/2 MAP kinases: structure, function, and regulation. *Pharmacol. Res.* 2012; 66 (2): 105–143.
28. Abraham S.M., Lawrence T., Kleiman A. et al. Anti-inflammatory effects of dexamethasone are partly dependent on induction of dual specificity phosphatase 1. *J. Exp. Med.* 2006; 203 (8): 1883–1889.
29. Lemire B.B., Debigaré R., Dubé A. et al. MAPK signaling in the quadriceps of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J. Appl. Physiol.* 2012; 113 (1): 159–166.
30. Armstrong J., Harbron C., Lea S. et al. Synergistic effects of p38 mitogen-activated protein kinase inhibition with a corticosteroid in alveolar macrophages from patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2011; 338 (3): 732–740.
31. Singh D., Smyth L., Borrill Z. et al. A randomized, placebo-controlled study of the effects of the p38 MAPK inhibitor SB-681323 on blood biomarkers of inflammation in COPD patients. *J. Clin. Pharmacol.* 2010; 50 (1): 94–100.
32. Mercado N., Hakim A., Kobayashi Y. et al. Restoration of corticosteroid sensitivity by p38 mitogen activated protein kinase inhibition in peripheral blood mononuclear cells from severe asthma. *PLoS One.* 2012; 7 (7): e41582.
33. Itoh M., Adachi M., Yasui H. et al. Nuclear export of glucocorticoid receptor is enhanced by c-Jun N-terminal kinase-mediated phosphorylation. *Mol. Endocrinol.* 2002; 16 (10): 2382–2392.
34. Li L.B., Goleva E., Hall C.F. et al. Superantigen-induced corticosteroid resistance of human T cells occurs through activation of the mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinase (MEK-ERK) pathway. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004; 114 (5): 1059–1069.
35. Kobayashi Y., Mercado N., Barnes P.J., Ito K. Defects of protein phosphatase 2A causes corticosteroid insensitivity in severe asthma. *PLoS One.* 2011; 6 (12): e27627.
36. Wallace A.M., Hardigan A., Geraghty P. et al. Protein phosphatase 2A regulates innate immune and proteolytic responses to cigarette smoke exposure in the lung. *Toxicol. Sci.* 2012; 126 (2): 589–599.
37. Kobayashi Y., Wada H., Rossios C. et al. A novel macro-lide/fluoroketolide, solithromycin (CEM-101), reverses corticosteroid insensitivity via phosphoinositide 3-kinase pathway inhibition. *Br. J. Pharmacol.* 2013; 169 (5): 1024–1034.
38. Galigniana M.D., Piwien-Pilipuk G., Assreuy J. Inhibition of glucocorticoid receptor binding by nitric oxide. *Mol. Pharmacol.* 1999; 55 (2): 317–323.
39. Maestrelli P., Páska C., Saetta M. et al. Decreased haem oxygenase-1 and increased inducible nitric oxide synthase in the lung of severe COPD patients. *Eur. Respir. J.* 2003; 21 (6): 971–976.
40. Wallace A.D., Cidlowski J.A. Proteasome-mediated glucocorticoid receptor degradation restricts transcriptional signaling by glucocorticoids. *J. Biol. Chem.* 2001; 276 (46): 42714–42721.
41. Flaster H., Bernhagen J., Calandra T., Bucala R. The macrophage migration inhibitory factor-glucocorticoid dyad: regulation of inflammation and immunity. *Mol. Endocrinol.* 2007; 21 (6): 1267–1280.
42. Bhavsar P., Hew M., Khorasani N. et al. Relative corticosteroid insensitivity of alveolar macrophages in severe asthma compared with non-severe asthma. *Thorax.* 2008; 63 (9): 784–790.
43. Aeberli D., Yang Y., Mansell A. et al. Endogenous macrophage migration inhibitory factor modulates glucocorticoid sensitivity in macrophages via effects on MAP kinase phosphatase-1 and p38 MAP kinase. *FEBS Lett.* 2006; 580 (3): 974–981.
44. Oakley R.H., Jewell C.M., Yudit M.R. et al. The dominant negative activity of the human glucocorticoid receptor beta isoform. Specificity and mechanisms of action. *J. Biol. Chem.* 1999; 274 (39): 27857–27866.
45. Goleva E., Li L.B., Eves P.T. et al. Increased glucocorticoid receptor beta alters steroid response in glucocorticoid-insensitive asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 173 (6): 607–616.
46. Charmandari E., Chrousos G.P., Ichijo T. et al. The human glucocorticoid receptor (hGR) β isoform suppresses the transcriptional activity of hGR α by interfering with formation of active coactivator complexes. *Mol. Endocrinol.* 2005; 19 (1): 52–64.
47. Li L.B., Leung D.Y., Martin R.J., Goleva E. Inhibition of histone deacetylase 2 expression by elevated glucocorticoid receptor beta in steroid-resistant asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 182 (7): 877–883.
48. Ito K., Ito M., Elliott W.M. et al. Decreased histone deacetylase activity in chronic obstructive pulmonary disease. *New Engl. J. Med.* 2005; 352 (19): 1967–1976.
49. Ito K., Yamamura S., Essilfie-Quaye S. et al. Histone deacetylase 2-mediated deacetylation of the glucocorticoid receptor enables NF- κ B suppression. *J. Exp. Med.* 2006; 203 (1): 7–13.
50. Cosio B.G., Tsaprouni L., Ito K. et al. Theophylline restores histone deacetylase activity and steroid responses in COPD macrophages. *J. Exp. Med.* 2004; 200 (5): 689–695.
51. Barnes P.J. Reduced histone deacetylase in COPD: clinical implications. *Chest.* 2006; 129 (1): 151–155.
52. Osoata G.O., Hanazawa T., Brindicci C. et al. Peroxynitrite elevation in exhaled breath condensate of COPD and its inhibition by fudosteine. *Chest.* 2009; 135 (6): 1513–1520.
53. Osoata G., Yamamura S., Ito M. et al. Nitration of distinct tyrosine residues causes inactivation of histone deacetylase 2. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2009; 384 (3): 366–371.
54. To Y., Ito K., Kizawa Y. et al. Targeting phosphoinositide-3-kinase- δ with theophylline reverses corticosteroid insensitivity in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 182 (7): 897–904.
55. Ngkelo A., Hoffmann R.F., Durham A.L. et al. Glycogen synthase kinase-3 β modulation of glucocorticoid responsiveness in COPD. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2015; 309 (10): L1112–L1123.
56. Ford P.A., Durham A.L., Russell R.E. et al. Treatment effects of low-dose theophylline combined with an inhaled corticosteroid in COPD. *Chest.* 2010; 137 (6): 1338–1344.
57. Mercado N., To Y., Ito K., Barnes P.J. Nortriptyline reverses corticosteroid insensitivity by inhibition of PI3K- δ . *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2011; 337 (2): 465–470.
58. Meja K.K., Rajendrasozhan S., Adenuga D. et al. Curcumin restores corticosteroid function in monocytes exposed to oxidants by maintaining HDAC2. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2008; 39 (3): 312–323.
59. Nannini L.J., Poole P., Milan S.J., Kesterton A. Combined corticosteroid and long-acting beta2-agonist in one inhaler versus inhaled corticosteroids alone for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013; 8: CD006826.
60. Usmani O.S., Ito K., Maneechotesuwan K. et al. Glucocorticoid receptor nuclear translocation in airway cells after inhaled combination therapy. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 172 (6): 704–712.
61. Kobayashi Y., Mercado N., Miller-Larsson A. et al. Increased corticosteroid sensitivity by a long acting β_2 agonist formoterol via β_2 adrenoceptor independent protein

- phosphatase 2A activation. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2012; 25 (3): 201–207.
62. Rossios C., To Y., Osoata G. et al. Corticosteroid insensitivity is reversed by formoterol via phosphoinositide-3-kinase inhibition. *Br. J. Pharmacol.* 2012; 167 (4): 775–786.
63. Авдеев С.Н. Новые возможности противовоспалительной терапии хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*. 2013; 4: 95–101. / Avdeev S.N. New perspectives of anti-inflammatory therapy of chronic obstructive pulmonary disease. *Pul'monologiya*. 2013; 4: 95–101 (in Russian).
64. Milara J., Morell A., Ballester B. et al. Roflumilast improves corticosteroid resistance COPD bronchial epithelial cells stimulated with toll like receptor 3 agonist. *Respir. Res.* 2015; 16: 12.

Поступила 12.04.16
Received April 12, 2016

Информация об авторах

Кадушкин Алексей Геннадьевич – к. м. н., ассистент кафедры биологической химии Учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет»; тел.: (8017) 272-67-88; e-mail: kadushkyn@gmail.com

Таганович Анатолий Дмитриевич – д. м. н., профессор, заведующий кафедрой биологической химии Учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет»; тел.: (8017) 272-67-64; e-mail: taganovich@bsmu.by

Author information

Aleksey G. Kadushkin, Candidate of Medicine, Assistant Lecturer at Department of Biological Chemistry, Belarusian State Medical University, tel.: (8017) 272-67-88; e-mail: kadushkyn@gmail.com

Anatoliy D. Taganovich, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Biological Chemistry, Belarusian State Medical University, tel.: (8017) 272-67-64; e-mail: taganovich@bsmu.by

Дефицит маннозосвязывающего лектина при заболеваниях респираторного тракта

С.Ю.Терещенко, Э.В.Каспаров, М.В.Смольникова, Е.В.Кувшинова

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера»: 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3Г

Резюме

Маннозосвязывающий лектин (*Mannose-binding lectin* — MBL) относится к системе врожденного иммунитета — самому первому рубежу противомикробной защиты, реализующему свое действие уже в первые минуты и часы после внедрения патогенного микроорганизма. В обзоре представлены общие данные о механизмах действия MBL и частные случаи патогенетической роли его дефицита при широком круге респираторных заболеваний: бактериальной пневмонии, вирусных инфекциях респираторного тракта, туберкулезе, муковисцидозе, хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астме у взрослых и детей.

Ключевые слова: врожденный иммунитет, маннозосвязывающий лектин, иммунодефицит, инфекционные заболевания, респираторные заболевания.

Для цитирования: Терещенко С.Ю., Каспаров Э.В., Смольникова М.В., Кувшинова Е.В. Дефицит маннозосвязывающего лектина при заболеваниях респираторного тракта. *Пульмонология*. 2016; 26 (6): 748–752. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-6-748-752

Mannose-binding lectin deficiency in respiratory diseases

Sergey Yu. Tereshchenko, Eduard V. Kasparov, Marina V. Smol'nikova, Elena V. Kuvshinova

Federal Research Institute of Medical Problems of the North, Siberian Department of Russian Academy of Medical Science; ul. Partizana Zheleznyaka 3G, Krasnoyarsk, 660022, Russia

Abstract

Mannose-binding lectin is a part of the innate immunity that, being the first barrier of the anti-infectious defense, acts in first minutes or hours after pathogen challenge. The review provides data about mechanisms of action of mannose-binding lectin and its particular pathogenic role in a wide range of respiratory diseases: bacterial pneumonia, viral respiratory tract infections, tuberculosis, cystic fibrosis, chronic obstructive pulmonary disease, and asthma in adults and children.

Key words: innate immunity, mannose-binding lectin, immunodeficiency, infectious diseases, respiratory diseases.

For citation: Tereshchenko S.Yu., Kasparov E.V., Smol'nikova M.V., Kuvshinova E.V. Mannose-binding lectin deficiency in respiratory diseases. *Russian Pulmonology*. 2016; 26 (6): 748–752 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-6- 748-752

Маннозосвязывающий лектин (*Mannose-binding lectin* — MBL) — паттерн-распознающий острофазовый белок, относящийся к системе врожденного иммунитета и активно участвующий в элиминации широкого круга патогенных микроорганизмов посредством активации системы комплемента и опсонизации. У значительной части человеческой популяции отмечается врожденно низкий уровень продукции и / или низкая функциональная активность MBL вследствие носительства различных вариантов гена *MBL2*, что потенциально увеличивает предрасположенность к более тяжелому течению самых разнообразных инфекционных заболеваний.

Механизм действия

Лектины — общий термин, обозначающий протеины, способные к распознаванию и агрегации молекул олиго- и полисахаридной природы. Среди всех лектинов уникальными функциями формирования комплексов с углеводными компонентами микробной стенки и одновременно — со специфическими

протеазами (*MBL-associated serine proteases* — MASPs) обладают собственно MBL и фиколины. Образование сложного комплекса приводит в итоге к активации системы комплемента. Такой путь активации называется лектиновым, в отличие от двух других путей — классического и альтернативного. Классический путь активации комплемента инициируется взаимодействием антителосодержащих иммунных комплексов с субкомпонентом комплемента C1q, а лектиновый, как и альтернативный, не требуют наличия специфических антител. Все 3 пути активации ведут к одному важнейшему событию: расщеплению центрального компонента системы комплемента — протеина C3 с образованием его фрагмента C3b, который опсонизирует чужеродные клетки, подготавливая их к последующему фагоцитозу. Одновременно активируются поздние компоненты комплемента (C5–C9), обладающие непосредственной цитолитической активностью без участия фагоцитирующих клеток. Таким образом, лектиновый путь активации комплемента, являясь филогенетически более древним, не требует наработки антител и выступает

важнейшей частью первой линии неспецифической противоинфекционной защиты. Кроме того, важной функцией MBL является также непосредственная, без участия комплемента, опсонизация бактерий.

Основная часть MBL образуется в печени и с током крови попадает в очаг бактериальной инсеминации, однако очень небольшая его часть также может продуцироваться также непосредственно некоторыми локальными тканевыми структурами. В плазме крови и в тканях отдельные молекулы MBL образуют олигомерные комплексы, что необходимо для оптимального функционирования протеина. К настоящему времени нет доказательств продукции MBL тканями легких; считается, что весь пул легочного MBL имеет плазменное происхождение. Концентрация MBL в плазме крови составляет от 0 до 7,9 мкг / мл, в жидкости бронхоальвеолярного лаважа — 0,015–0,019 мкг / мл. Условным критерием дефицита MBL в настоящее время принято считать его плазменный уровень < 0,5 мкг / мл или, что считается надежнее, < 0,2 мкг / мл в депозитах комплемента, что отражает непосредственную функциональную активность белка [1]. Важно отметить, что функция MBL может быть нарушена и при его условно нормальных плазменных уровнях вследствие генетически детерминированных нарушений молекулярной конформации белковых субъединиц.

Показано, что отдельные полиморфизмы структурной части гена *MBL2* («дикий» аллель — А, с вариантами В, С, D суммарно — 0) ассоциированы с низкой функциональной способностью MBL активировать комплемент, а полиморфизмы промоторной части гена (Н/Л и Х/У) — с низким плазменным уровнем MBL.

Единой точки зрения на однозначный лабораторный критерий дефицита MBL в настоящее время нет, используются различные точки разделения. Если за точку разделения принять упомянутый уровень MBL в плазме крови 0,5 мкг / мл, то около 20–25 % населения будут признаны дефицитными, причем у 8 % MBL в плазме крови вообще не определяется [2].

Таким образом, согласно такому определению, врожденный дефицит MBL очень широко распространен в популяции и его непосредственная ассоциация с тяжелыми инфекциями, имеющими популяционные последствия, может вызывать сомнение. Существует несколько вероятных объяснений такому противоречию.

Во-первых, низкая плазменная концентрация может компенсироваться более высокой тканевой функциональной активностью, к тому же достаточные для успешной активации тканевые концентрации MBL неизвестны и могут быть довольно невысокими. Во-вторых, существует гипотеза протективной роли низких концентраций MBL в отношении некоторых опухолей, атеросклероза, туберкулеза [3]; таким образом, следуя этой гипотезе, физиологическая роль MBL может меняться с возрастом — если в раннем возрасте его защитная роль может быть очень высокой (особенно в период 6–12 мес. жизни

ребенка, когда собственные антитела еще не вырабатаны, а материнские истощены), то в пожилом возрасте его высокие концентрации могут быть нежелательными. Наконец, более значимую роль может играть не изолированный дефицит MBL, а его сочетание с другими состояниями, такими как муковисцидоз, пороки развития легких, одновременный дефицит фиколина, MASP.

В экспериментах убедительно показано накопление MBL в депозитах комплемента (что доказывает его активную элиминационную роль) при инфекциях, вызванных *Haemophilus influenzae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycobacterium tuberculosis*, *M. avium complex*, *Legionella pneumophila*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Neisseria meningitidis* и т. п. В то же время результаты изучения защитной роли MBL для таких актуальных для респираторного тракта возбудителей, как *Streptococcus pneumoniae* и *Staphylococcus aureus*, довольно противоречивы [4]. Считается, что наличие капсулы у *S. pneumoniae* препятствует связыванию MBL с бактерией и резко снижает его комплемент-активирующий эффект.

Внебольничная пневмония

Значительное число исследований посвящено вопросу ассоциативной связи MBL дефицита и внебольничной пневмонии. Так, в метаанализе *D.P.Eisen et al.* [1] показано увеличение риска летального исхода у пациентов с пневмококковым сепсисом, имевших плазменный уровень MBL < 0,5 мкг / мл. Такая зависимость сохранялась после поправки на пневмококковую бактериемию и коморбидные заболевания. Определенные гаплотипы промотора гена *MBL2* ассоциированы с высоким риском заболеваний нижних дыхательных путей у финских военнослужащих [2]. В то же время в недавнем исследовании *L.F.Lundbo et al.* не показано наличия ассоциативной связи полиморфизма гена *MBL2* с инвазивными пневмококковыми инфекциями у детей [3].

По результатам 2 независимых исследований, проведенных в Австралии и Нидерландах, продемонстрировано, что дефицит MBL является фактором риска для возникновения легионеллезной пневмонии [4]. Эти данные несколько неожиданны, т. к. ранее считалось, что роль MBL в элиминации внутриклеточных возбудителей, к которым относится *Legionella pneumophila*, минимальна. Подобные данные получены у пациентов с врожденным дефицитом иммуноглобулинов при инфекции, вызванным другим внутриклеточным возбудителем — *M. pneumoniae* [5]. Вероятным объяснением может быть значительная роль MBL в процессах киллинга внутриклеточных бактерий легочными макрофагами и / или наличие неизученных к настоящему времени противомикробных функций MBL.

Туберкулез. По результатам некоторых исследований показана протективная роль MBL дефицита при инфекции, вызванной *M. tuberculosis*, хотя есть и противоположные результаты [6]. Например, испанскими авторами обнаружено, что отдельные гап-

лотипы гена *MBL2*, характерные для лиц с низкой продукцией белка, ассоциированы с более низким риском туберкулезной инфекции в популяциях Западной Европы [7]. Подобная протективная роль гаплотипов, ассоциированных с низкой продукцией MBL, ранее была показана для южно-африканской и датской взрослых популяций, а также для детей Гамбии [8–10]. В то же время вьетнамскими исследователями выявлена протективная роль YA/YA-гаплотипа гена *MBL2*, ассоциированного с высокими уровнями MBL, в отношении развития активного туберкулеза у молодых (но не возрастных) пациентов, при этом связи с латентным инфицированием не выявлено [11]. В недавнем исследовании *J.D.Chalmers et al.* не показано наличия какой-либо связи между сывороточными уровнями MBL и фиколина и наличием туберкулеза у взрослых пациентов в Великобритании [12].

Респираторные вирусные инфекции

Согласно экспериментальным данным, доказывающим распознающую функцию MBL в отношении вирусов [6], а также отдельным наблюдениям показано, что дефицит MBL предрасполагает к более тяжелому течению респираторно-синцитиальной инфекции у детей [13], тяжелому острому респираторному синдрому в китайской популяции [14] и осложненному течению вакцинации против гриппа [15]. Иранскими учеными недавно показана связь дефицита MBL с рецидивирующими инфекциями респираторного тракта [16]. Такая связь была подтверждена и английскими исследователями (2016) [17].

Микозы респираторного тракта

По результатам экспериментов на животных показано наличие защитных свойств MBL в отношении различных грибковых инфекций. Так, в небольшом исследовании [18] у пациентов ($n = 11$) с хроническим легочным аспергиллезом продемонстрировано, что значительная их часть были носителями варианта гена *MBL2 D*. Дефицит MBL ассоциирован с высоким риском инвазивных микозов у пациентов, перенесших трансплантацию стволовых клеток [19].

Хронические заболевания легких

Тяжесть поражения легких у пациентов с муковисцидозом тесно ассоциирована с дефицитом MBL. Так, в датской когорте пациентов с муковисцидозом носители гаплотипов, ассоциированных с MBL-дефицитом, отмечены худшие спирографические показатели и меньшая продолжительность жизни. Американскими и канадскими исследователями описаны подобные результаты, дополненные данными о предрасположенности MBL-дефицитных пациентов к более ранней колонизации *P. aeruginosa*. Необходимо отметить, что врожденный дефицит MBL у пациентов с муковисцидозом может усугубляться способностью нейтрофильных энзимов раз-

рушать MBL непосредственно в просвете бронхов и тканях респираторного тракта.

У пациентов с хронической обструктивной болезнью легких, являющихся носителями В-варианта гена *MBL2*, отмечено большее количество обострений, связанных с инфекцией [6].

Значительное количество исследований посвящено связи между бронхиальной астмой (БА) и MBL (как плазменной его концентрацией, так и генетическими полиморфизмами *MBL2*). Так, при изучении большого количества генетических полиморфизмов *S.Esposito et al.* установлено наличие положительной ассоциации рецидивирующих обструктивных эпизодов у детей с генетическим вариантом *MBL2-rs1800450CT* [20]. *K.Nuolivirta et al.* показана связь генотипов *MBL2-non-A/A* с рецидивирующими инфекциями и тяжелым течением бронхоолита в грудном возрасте, что впоследствии ассоциировалось с рецидивами бронхообструкции [21]. Подобные данные получены и *P.Koponen et al.*, при этом увеличение риска БА после эпизода тяжелого бронхоолита зарегистрировано только у детей старше 5–7 лет [22]. Есть данные о связи полиморфизма гена *MBL2* в виде преобладания 0-аллеля с риском развития атопического дерматита, являющегося важнейшим предиктором БА [23]. В популяции китайских детей, страдающих БА, ассоциации заболевания с полиморфизмами гена *MBL2* не выявлено [24].

Более высокие плазменные уровни MBL у взрослых пациентов с БА продемонстрированы по результатам исследования [25], однако в аналогичной работе [15] таковые связываются с увеличением продукции MBL в печени как системного ответа на повторные инфекции. Кроме того, индийскими исследователями показано, что наиболее распространен «дикий» аллель A/A54 кодона гена [26]. *MBL2* ассоциирован с риском формирования БА у студентов. *J.Aittoniemi et al.* не найдено ассоциации полиморфизма гена *MBL2* с маркерами атопии и общей когортой взрослых пациентов с БА, однако продемонстрирована возможная связь дефицита MBL с неатопическим инфекционным вариантом заболевания [27].

Таким образом, складывается впечатление о возрастной детерминированности роли дефицита MBL в механизмах формирования БА. Если для детской популяции такая положительная ассоциация вполне возможна через реализацию гиперреактивности бронхов вследствие перенесенного тяжелого инфекционного респираторного заболевания в грудном возрасте, то для взрослой когорты такая связь сомнительна, за исключением пациентов с инфекционно-зависимым вариантом рецидивирующей бронхообструкции.

Заключение

Проблема роли дефицита MBL при респираторных заболеваниях далека от своего окончательного решения. В частности, все еще активно дискутируется,

считать ли вообще пациентов с низкими уровнями MBL иммунодефицитными, ведь при этом в данную категорию попадает $\geq 15\text{--}20\%$ человеческой популяции. При этом одни авторы считают эту молекулу совершенно необходимым компонентом врожденного иммунитета, тогда как другие предполагают ее наличие избыточным атавизмом, иногда даже вредным [28]. Кроме того, однозначно не определены точки разделения для границ нормального и низкого / высокого содержания MBL в плазме и тканях. Не определена врачебная тактика для условно здоровых пациентов с диагностированным низким уровнем MBL: хотя некоторые эксперты рекомендуют в этом случае обязательную вакцинацию против менингококка и пневмококка, реальная польза от такого подхода не изучена. Предпринимаемые в последние годы попытки заместительной MBL-терапии у пациентов в иммуносупрессии (ВИЧ-инфекция, химиотерапия, трансплантация) нуждаются в более точной верификации показаний и эффективности. Эти и другие вопросы относительно биологической и клинической роли MBL для организма человека должны стать предметом самого интенсивного изучения уже в ближайшие годы.

Благодарности

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований, Правительства Красноярского края, Красноярского краевого фонда поддержки научной и научно-технической деятельности в рамках научного проекта № 16-44-240668.

Acknowledgements

The review was written as a part of the scientific project No. 16-44-240668 and was supported by the Russian Foundation of Fundamental Research, Government of the Krasnoyarsk krai, and the Krasnoyarsk Territorial Foundation for Support Research and Technical Activities.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Литература / References

1. Eisen D.P., Dean M.M., Boermeester M.A. et al. Low serum mannose-binding lectin level increases the risk of death due to pneumococcal infection. *Clin. Infect. Dis.* 2008; 47 (4): 510–516. DOI: 10.1086/590006.
2. Rantala A., Lajunen T., Juvonen R. et al. Mannose-binding lectin concentrations, MBL2 polymorphisms, and susceptibility to respiratory tract infections in young men. *J. Infect. Dis.* 2008; 198 (8): 1247–1253.
3. Lundbo L.F., Harboe Z.B., Clausen L.N. et al. Mannose-binding lectin gene, MBL2, polymorphisms are not associated with susceptibility to invasive pneumococcal disease in children. *Clin. Infect. Dis.* 2014; 59 (4): e66–71.
4. Eisen D.P., Stubbs J., Spilbury D. et al. Low mannose-binding lectin complement activation function is associated with predisposition to Legionnaires' disease. *Clin. Exp. Immunol.* 2007; 149 (1): 97–102.
5. Hamvas R.M., Johnson M., Vlieger A.M. et al. Role for mannose binding lectin in the prevention of Mycoplasma infection. *Infect. Immun.* 2005; 73 (8): 5238–5240.
6. Eisen D.P. Mannose-binding lectin deficiency and respiratory tract infection. *J. Innate Immun.* 2010; 2 (2): 114–122. DOI: 10.1159/000228159.
7. Garcia-Laorden M. I., Pena M. J., Caminero J. A. et al. Influence of mannose-binding lectin on HIV infection and tuberculosis in a Western-European population. *Mol. Immunol.* 2006; 43 (14): 2143–2150.
8. Hoal-Van Helden E.G., Epstein J., Victor T.C. et al. Mannose-binding protein B allele confers protection against tuberculous meningitis. *Pediatr. Res.* 1999; 45 (4, Pt 1): 459–464.
9. Bellamy R., Ruwende C., Mcadam K. P. et al. Mannose binding protein deficiency is not associated with malaria, hepatitis B carriage nor tuberculosis in Africans. *QJM.* 1998; 91 (1): 13–18.
10. Soborg C., Madsen H.O., Andersen A.B. et al. Mannose-binding lectin polymorphisms in clinical tuberculosis. *J. Infect. Dis.* 2003; 188 (5): 777–782.
11. Hijikata M., Matsushita I., Hang N.T. et al. Age-dependent association of mannose-binding lectin polymorphisms with the development of pulmonary tuberculosis in Viet Nam. *Hum. Immunol.* 2014; 75 (8): 840–846.
12. Chalmers J.D., Matsushita M., Kilpatrick D.C., Hill A.T. No Strong relationship between components of the lectin pathway of complement and susceptibility to pulmonary tuberculosis. *Inflammation.* 2015; 38 (4): 1731–1737.
13. Ribeiro L.Z., Tripp R.A., Rossi L.M. et al. Serum mannose-binding lectin levels are linked with respiratory syncytial virus (RSV) disease. *J. Clin. Immunol.* 2008; 28 (2): 166–173.
14. Zhang H., Zhou G., Zhi L. et al. Association between mannose-binding lectin gene polymorphisms and susceptibility to severe acute respiratory syndrome coronavirus infection. *J. Infect. Dis.* 2005; 192 (8): 1355–1361.
15. Tang Y.W., Li H., Wu H. et al. Host single-nucleotide polymorphisms and altered responses to inactivated influenza vaccine. *J. Infect. Dis.* 2007; 196 (7): 1021–1025.
16. Rashidi E., Fazlollahi M.R., Zahedifard S. et al. Mannose-binding lectin deficiency in patients with a history of recurrent infections. *Iran J. Allergy Asthma Immunol.* 2016; 15 (1): 69–74.
17. Holdaway J., Deacock S., Williams P., Karim Y. Mannose-binding lectin deficiency and predisposition to recurrent infection in adults. *J. Clin. Pathol.* 2016; 69: 731–736. DOI: 10.1136/jclinpath-2015-203065.
18. Crosdale D.J., Poulton K.V., Ollier W.E. et al. Mannose-binding lectin gene polymorphisms as a susceptibility factor for chronic necrotizing pulmonary aspergillosis. *J. Infect. Dis.* 2001; 184 (5): 653–656.
19. Granell M., Urbano-Ispizua A., Suarez B. et al. Mannan-binding lectin pathway deficiencies and invasive fungal infections following allogeneic stem cell transplantation. *Exp. Hematol.* 2006; 34 (10): 1435–1441.
20. Esposito S., Ierardi V., Daleno C. et al. Genetic polymorphisms and risk of recurrent wheezing in pediatric age. *BMC Pulm. Med.* 2014; 14: 162. DOI: 10.1186/1471-2466-14-162.
21. Nuolivirta K., He Q., Grondahl-Yli-Hannuksela K. et al. Mannose-binding lectin gene polymorphisms in infants with bronchiolitis and post-bronchiolitis wheezing. *Allergol. Int.* 2012; 61 (2): 305–309.
22. Koponen P., He Q., Helminen M. et al. Association of MBL2 polymorphism with asthma after bronchiolitis in infancy. *Pediatr. Int.* 2012; 54 (5): 619–622.
23. Carrera M.C., Moura P., Crovella S. et al. High polymorphism of the MBL2 gene in patients with atopic dermatitis. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2010; 105 (1): 39–42.
24. Leung T.F., Tang N.L., Sung Y.M. et al. Genetic association study between mbl2 and asthma phenotypes in Chinese children. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2006; 17 (7): 501–507.

25. Bae S.J., Kim S.H., Losol P. et al. Mannose-binding lectin 2 gene polymorphisms affect serum mannose-binding lectin levels in adult asthmatics. *Ann. Allergy Asthma. Immunol.* 2013; 111 (1): 71–73.
26. Birbian N., Singh J., Jindal S. K. et al. Association of the wild-type A/A genotype of MBL2 codon 54 with asthma in a North Indian population. *Dis. Markers.* 2012; 32 (5): 301–308.
27. Aittoniemi J., Soranummi H., Rovio A.T. et al. Mannose-binding lectin 2 (MBL2) gene polymorphism in asthma and atopy among adults. *Clin. Exp. Immunol.* 2005; 142 (1): 120–124.
28. Heitzeneder S., Seidel M., Forster-Waldl E., Heitger A. Mannan-binding lectin deficiency – Good news, bad news, doesn't matter? *Clin. Immunol.* 2012; 143 (1): 22–38.

Поступила 08.06.16
Received Juny 08, 2016

Информация об авторах

Терещенко Сергей Юрьевич – д. м. н., профессор, заведующий отделением соматического и психического здоровья детей Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера»; тел.: (391) 228-06-83; e-mail: child@impn.ru

Каспаров Эдуард Вильямович – д. м. н., профессор, исполняющий обязанности директора Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера»; тел.: (391) 228-06-83; e-mail: impn@impn.ru

Смольникова Марина Викторовна – к. б. н., ведущий научный сотрудник лаборатории клеточно-молекулярной физиологии и патологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера»; тел.: (391) 228-06-83; e-mail: smarinva@ya.ru

Кувшинова Елена Владимировна – врач отделения детской пульмонологии клиники Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера»; тел.: (391) 228-06-83; e-mail: child@impn.ru

Author information

Sergey Yu. Tereshchenko, Doctor of Medicine, Professor, Head of Division of Children's Somatic and Psychiatric Health, Federal Research Institute of Medical Problems of the North; tel.: (391) 228-06-83; e-mail: child@impn.ru

Eduard V. Kasparov, Doctor of Medicine, Professor, Alternative Director of Federal Research Institute of Medical Problems of the North; tel.: (391) 228-06-83; e-mail: impn@impn.ru

Marina V. Smol'nikova, Candidate of Medicine, Leading Researcher at Laboratory of Molecular Physiology and Pathology, Federal Research Institute of Medical Problems of the North; tel.: (391) 228-06-83; e-mail: smarinva@ya.ru

Elena V. Kuvshinova, Physician at Department of Pediatric Pulmonology, Federal Research Institute of Medical Problems of the North; tel.: (391) 228-06-83; e-mail: child@impn.ru

Особенности цикла оксида азота при респираторных заболеваниях

С.К.Соодаева^{1,2}, И.А.Климанов¹, Л.Ю.Никитина³

1 – Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства России»: 105077, Россия, Москва, ул. 11-я Парковая, 32, корп. 4;

2 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

3 – Бюджетное учреждение высшего образования «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия»: 628007, Ханты-Мансийск, ул. Мира, 40

Резюме

В обзоре охарактеризованы уникальные звенья функционирования цикла оксида азота (NO) в организме. Расширена концепция цикла NO, включающая и NO-синтазную, и NO-синтаза-независимую составляющую его синтеза, и сопутствующий каскад окислительно-восстановительных, в разной степени обратимых реакций; показана роль не-NO-синтазных составляющих цикла. Дана развернутая характеристика субстратов для синтеза NO в организме человека, которыми могут служить NO, нитрит- и нитрат-анионы, органические нитраты, а также нитраты и нитриты пищевых продуктов. Показана роль микробиоты человека в цикле NO. Определена роль значимых компонентов нитрит- и нитратредуктазных систем в цикле NO, механизмы их активации и дезактивации (участие ферментов, кофакторов, гомеостатических показателей и др.) при различных условиях, что позволяет детализировать механизмы регулирования цикла NO для таргетного воздействия терапевтических агентов.

Ключевые слова: оксид азота, нитриты, нитраты, нитритредуктаза, нитратредуктаза.

Для цитирования: Соодаева С.К., Климанов И.А., Никитина Л.Ю. Особенности цикла оксида азота при респираторных заболеваниях. *Пульмонология*. 2016; 26 (6): 753–759. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-6-753-759

Particularities of nitric oxide cycle in respiratory disease

Svetlana K. Soodaeva^{1,2}, Igor' A. Klimanov¹, Lidiya Yu. Nikitina³

1 – Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; ul. Odinnadtsataya Parkovaya 32, build. 4, Moscow, 105077, Russia;

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

3 – Khanty-Mansiysk State Medical Academy; ul. Mira 40, Khanty-Mansiysk, 628007, Russia

Abstract

This review describes unique components of nitric oxide (NO) cycle in humans. The NO cycle involves NO-synthase, NO-synthase independent component and oxidation-reduction reactions. Substrates for NO synthesis could be nitric oxides, nitrite and nitrate anions, organic nitrates, and food nitrates and nitrites. A role of human microbiota has been discussed. A role of important components of nitrite reductase and nitrate reductase systems in the NO cycle, activation and deactivation mechanisms were also described including enzymes, co-factors, homeostasis parameters, etc. These findings help to understand regulatory mechanisms of NO cycle that is important for targeted treatment.

Key words: nitric oxide, nitrates, nitrites, nitrite reductase, nitrate reductase.

For citation: Soodaeva S.K., Klimanov I.A., Nikitina L.Yu. Particularities of nitric oxide cycle in respiratory disease. *Russian Pulmonology*. 2016; 26 (6): 753–759 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-6-753-759

Оксид азота II (NO) до недавнего времени был известен главным образом как токсичный газ в атмосфере больших городов и рассматривался преимущественно, если не исключительно, с точки зрения проблем экологии [1]. Однако большое количество исследований в области сосудистой физиологии, патофизиологии, нейрологии, биохимии, фармакологии, иммунологии убедительно показали, что эта молекула синтезируется в живых организмах и обладает широким спектром биорегуляторного действия [2–5]. L.E.Gustafsson (1991) NO II обнаружен в конденсате выдыхаемого воздуха (КВВ) у животных и здоровых людей [6], а в дальнейшем выявлены изменения уровня NO в КВВ при ряде заболеваний респираторной системы (бронхиальная астма, бронхоэктазы, системные заболевания соединительной

ткани, синдром апноэ сна, туберкулез легких, осложнения после трансплантации легких, муковисцидоз) [2–5, 7].

В настоящее время считается, что NO образуется из аргинина посредством NO-синтазы и вступает во множество конкурирующих реакций: комплекс O_2 с гемоглобином ($Hb-O_2$) и другими гемовыми белками окисляет его в нитрат-анион (NO_3^-); при взаимодействии с супероксидом (O_2^-) образуется токсический пероксинитрит ($OONO^-$); небольшие количества NO восстанавливаются до N_2O . NO окисляется до диоксида NO_2 , дающего высшие оксиды азота (N_2O_3 и N_2O_4) и множество других реакций [8]. В подавляющем большинстве исследований *in vivo* и *in vitro* последних десятилетий модификация продукции NO и следующий каскад молекулярных

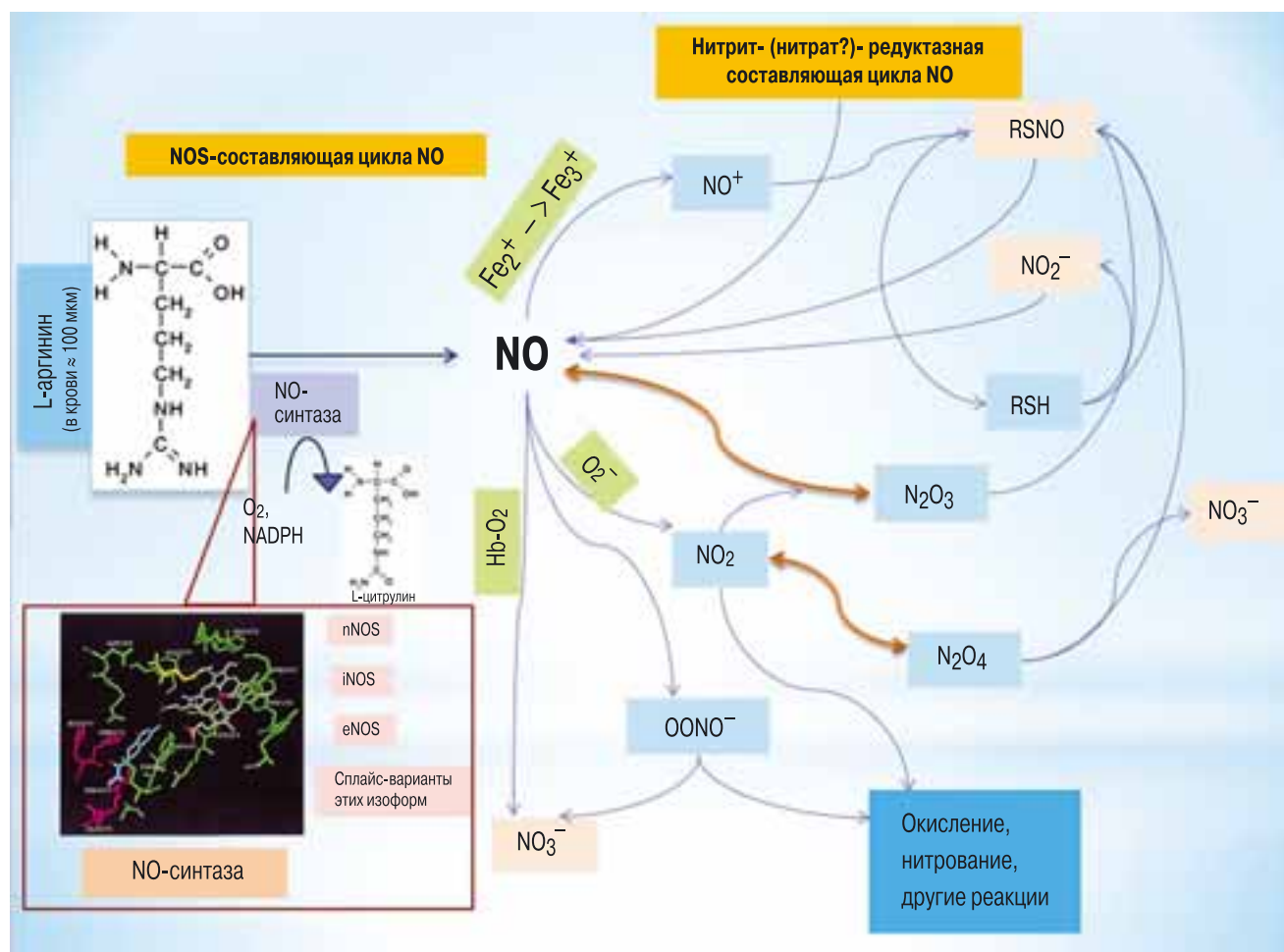


Рис. 1. Цикл оксида азота
Figure 1. The nitric oxide cycle

и функциональных реакций рассматриваются в контексте изменения генерации NO в NO-синтазной составляющей цикла NO [2–5, 7, 9]. Накопленный многолетний опыт по изучению метаболизма NO при патологии легких [10, 11], в т. ч. в сочетании с коморбидными состояниями [12–14], позволяет расширить концепцию цикла NO, включающую и NO-синтазную и NO-синтаза-независимую составляющую его синтеза и сопутствующий каскад окислительно-восстановительных в разной степени обратимых реакций (рис. 1). Особый интерес представляет функционирование NO-синтаза-независимой составляющей цикла с выявлением молекулярных механизмов работы ее компонентов и системы в целом.

Пути неферментативного синтеза оксида азота в NO-синтаза-независимой составляющей цикла оксида азота

Несмотря на то, что химические реакции, сопровождающиеся выделением NO, изучены в неорганической химии давно, их протекание при физиологических процессах, до открытия эндогенного синтеза NO, казалась невозможной. Известны следующие оксиды азота: оксид азота I (N₂O), оксид азота II

(NO), оксид азота III (N₂O₃), оксид азота IV (NO₂) и оксид азота V (N₂O₅), в которых он проявляет степени окисления от +1 до +5. Оксиды NO, NO₂, N₂O₄, N₂O₃ довольно легко превращаются друг в друга и эти трансформации могут рассматриваться как неферментативные реакции образования NO. Практически все эти реакции являются обратными реакциями в обратимых реакциях взаимодействия NO с различными молекулами, (кислородом и его активными формами, аутовзаимодействия и взаимодействия с другими оксидами азота) [8]. Благодаря тому, что прямые и обратные реакции имеют различные константы скорости (*k*), а также в зависимости от условий микроокружения разнятся концентрации субстратов и продуктов, то возможно регулирование концентрации NO в конкретных локальных условиях *in vivo*. Особое значение придается фазовому компоненту регуляции течения этих реакций, т. к. коэффициенты растворения, в частности NO, отличаются для гидрофобной и гидрофильной фаз (рис. 2).

Известны следующие возможности получения NO при взаимодействии HNO₃ с некоторыми металлами, например с медью, входящей в активные центры ряда ферментных систем*:



* Третьяков Ю.Д. Неорганическая химия. М.: Академия; 2004, т. 1, 2; 2007, т. 3, 4.

Источником оксида азота являются и другие ферментативные реакции:



В условиях *in vivo* данные реакции обычно не рассматриваются. Однако в ряде работ зарегистрировано выделение NO при попадании нитрита слюны в желудок [15].

Органические нитраты как субстрат синтеза оксида азота в SNO-независимой составляющей цикла оксида азота

Вещества, влияющие на метаболизм NO путем усиления его продукции, довольно давно и успешно применяются в медицинской практике. Так, около 130 лет применяется нитроглицерин (НГ) (1-, 2-, 3-тринитроксипропан) – сложный эфир глицерина и азотной кислоты – фармакологический препарат из группы нитратов. Основным свойством этих препаратов является способность вызывать расслабление гладкой мускулатуры сосудов. К нитровазодилаторам относятся органические нитраты, а также сиднонимин (молсидомин) и другие (амилнитрит). В клинической практике наиболее распространены органические нитраты (НГ, изосорбида динитрат,

изосорбида моонитрат)**. Эффекты этих соединений, опосредованных функционированием нитрат-, нитритредуктазных составляющих, соответствуют предлагаемой концепции цикла NO. Принято считать, что основным действующим соединением при применении органических нитратов является NO или SNO с последующей активацией гуанилатциклазы. Именно через реакцию с гуанилатциклазой реализуется роль NO как сигнальной молекулы. Активация гуанилатциклазы приводит к превращению комплекса $\text{Mg} + 2$ -гуанозинмонофосфат (ГМФ) в циклический ГМФ (цГМФ) и последующей активации цГМФ-зависимых протеинкиназ, что завершается регуляцией активности фосфодиэстераз и ионных каналов [16]. Однако молекулярный процесс биотрансформации НГ в NO до сих пор не изучен. Во всех работах рассматриваются лишь эффекты, которые связаны с уже образованным NO. Показано, что продуктами биотрансформации в тканях НГ являются: 1-, 2-глицериндинитрат, 1-, 3-глицериндинитрат, нитрит-анион, NO или SNO. Ряд внутриклеточных ферментов в настоящее время рассматриваются как предполагаемые участники реакции восстановления НГ, а именно – глутатион-S-трансфераза, цитохром P450-редуктаза, цитохром P450, ксантиноксидаза [16]. В последних работах отмечена роль митохондриальной альдегиддегидрогеназы [17].

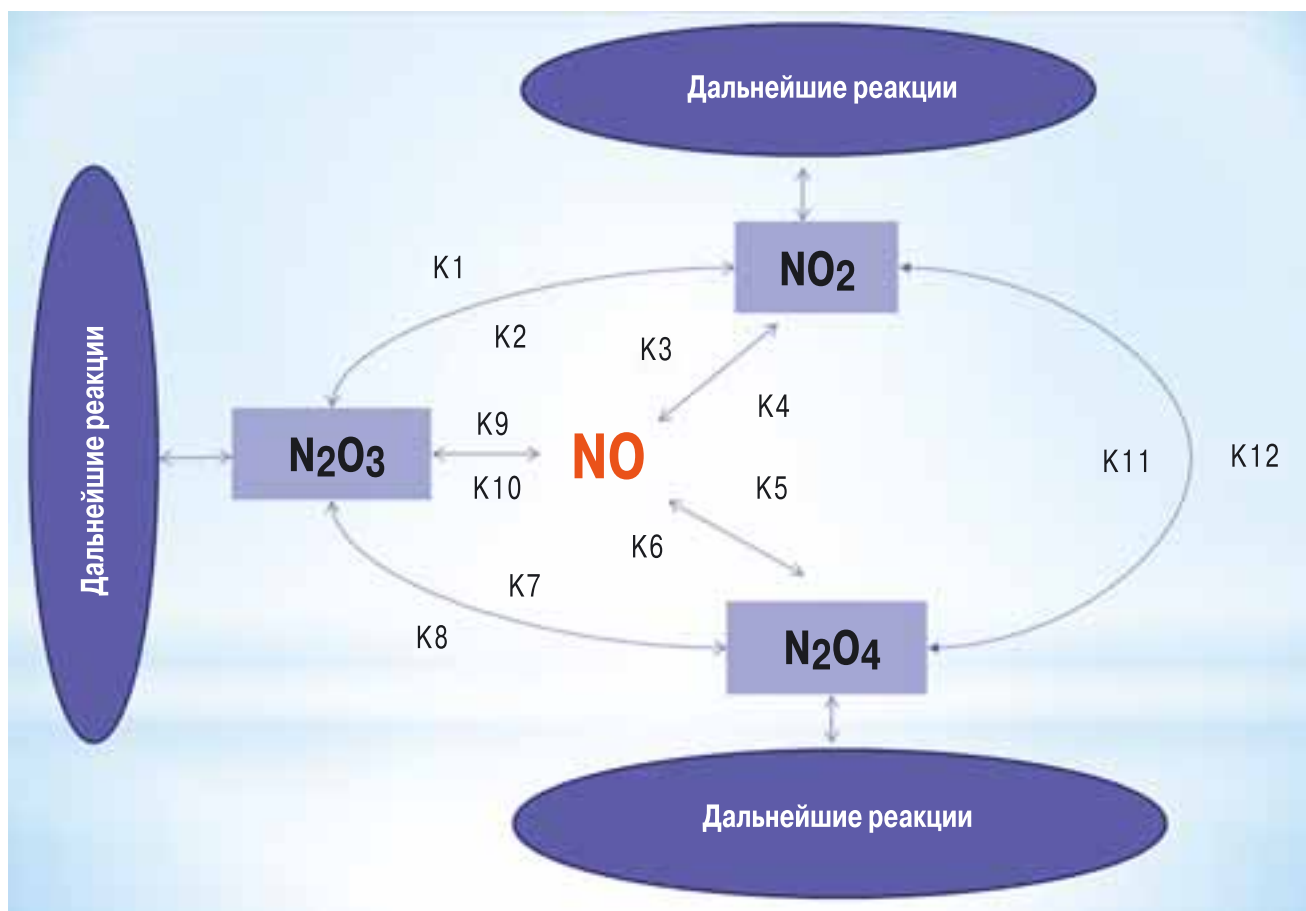


Рис. 2. Взаимопревращения высших оксидов азота
Figure 2. Interconversion of higher nitric oxides

** Харкевич Д.А. Фармакология. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2006.

Микробиота как участник цикла оксида азота

Естественные микробиоты могут оказывать существенное влияние на метаболизм многих веществ и процессов в организме хозяина. Трансформация, в частности респираторного микробиота с закреплением представителей условно-патогенной и патогенной флоры, связано с обострениями и утяжелением течения многих хронических заболеваний респираторного тракта [18].

Известно, что ряд бактерий способны выделять газообразные оксиды азота. В качестве субстратов реакций используются акцепторы электронов с высоким окислительно-восстановительным потенциалом, такие как нитрит- и нитрат-анионы. Восстановление нитрата до газообразных оксидов азота — т. н. нитратное дыхание или денитрификация — является процессом анаэробного дыхания бактерий. В цепи реакций (4) принимают участие ряд ферментов — нитратредуктаза, NO-образующая нитритредуктаза, редуктаза оксида азота и редуктаза закиси азота соответственно [19–21].

Восстановление нитратов и нитритов у прокариот:



Денитрифицирующие бактерии широко распространены. Способность к денитрификации обнаружена у представителей более чем 40 родов эубактерий и только у 1 группы архебактерий. Среди

эубактерий способностью к денитрификации обладают грамотрицательные протеобактерии родов *Pseudomonas*, *Alcaligenes*, *Paracoccus*, *Hyphomicrobium* и *Thauera*, а также некоторые представители грамположительных бактерий рода *Bacillus* [20].

Теоретически эти пути образования нитрита и NO актуальны и в организме человека. Однако данный вопрос остается практически неизученным. До открытия эндогенного синтеза NO из аргинина присутствие нитрита в организме человека связывалось исключительно с деятельностью микрофлоры желудочно-кишечного тракта, хотя наличие нитрозосоединений в тканях и жидкостях человека известно очень давно [8]. В работе *C.Duncan et al.* продемонстрировано восстановление микрофлорой ротовой полости нитратов до нитритов [22]. Помимо этого, лавинообразный рост метаболитов NO в крови при септическом шоке может быть связан со степенью бактериурии и / или типом микрофлоры [23]. Соответственно микробиоты кожи, желудочно-кишечного и респираторного тракта и т. п., а также их количественное и качественное изменение при тех или иных физиологических / патофизиологических процессах влияют на цикл NO. Изучению состава микробиот респираторного тракта при различных заболеваниях легких посвящается все большее число работ, а выявление связей состава микроорганизмов с циклом NO при этих заболеваниях представляется перспективным.

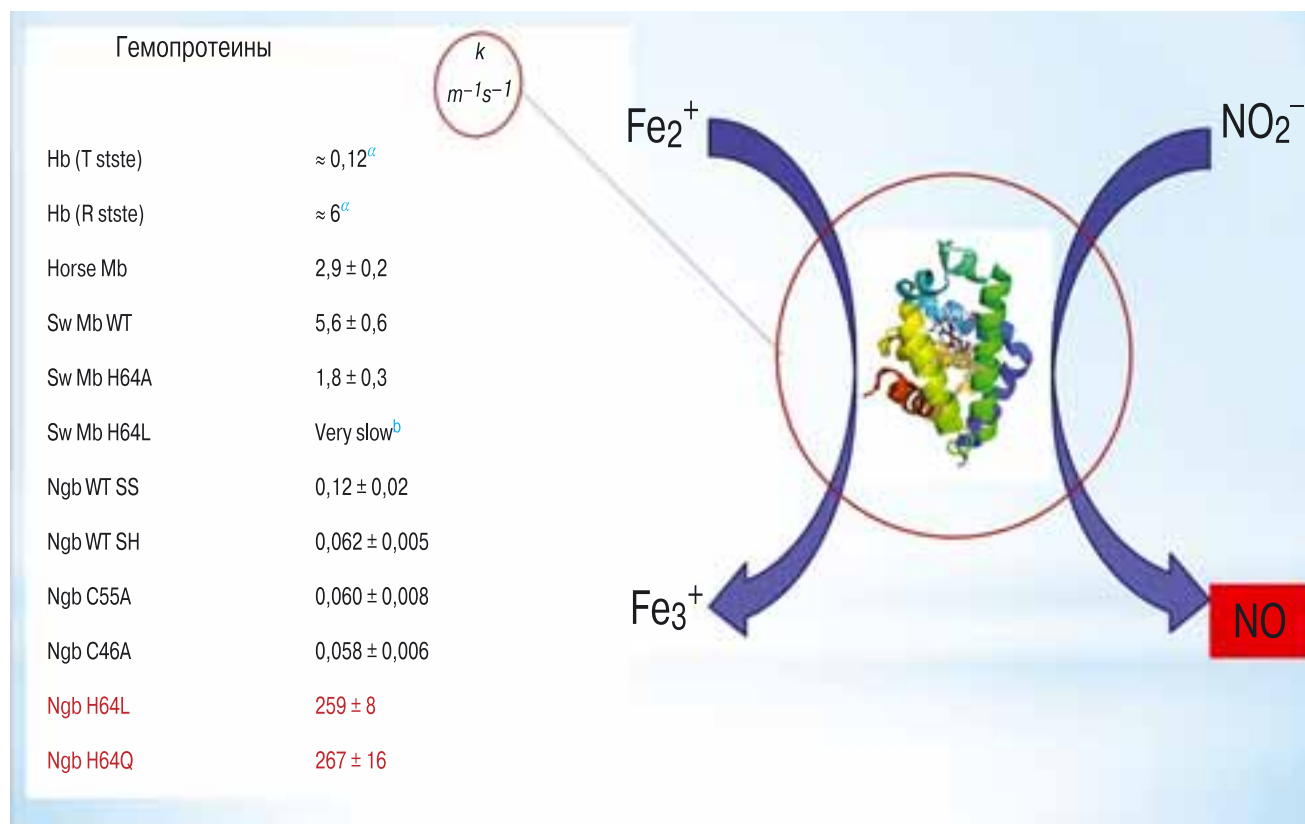


Рис. 3. Работа глобиновых белков в нитритредуктазной системе человека: константы скорости образования (k) оксида азота для различных гемопротеинов (Hb, Mb, Ngb) из нитрит-аниона

Примечание: нейроглобин имеет наибольшую скорость превращения нитрита в оксид азота (отмечено красным)

Figure 3. Globin function in human nitrite reductase system: the rate constants (k) of nitric oxide production from nitrite-anion for different haemoproteins (Hb, Mb, Ngb).

Note. Neuroglobin has the highest rate of transformation of nitrite to nitric oxide (in red).

Неорганические нитраты и нитриты как субстрат синтеза оксида азота в SNO-независимой составляющей цикла оксида азота

Нитрат- и нитрит-анионы рассматриваются рядом исследователей как стабильные метаболиты NO и присутствуют в живых организмах в микромолярных количествах [24]. Кроме того, различное, но существенное количество этих ионов поступает с водой и пищей. Отравления избыточным содержанием нитратов и нитритов доказывают их активное участие в метаболических процессах в живом организме путем встраивания в звенья цикла NO [25].

Известно, что эукариоты, в частности грибы и клетки печени животных, способны к выделению N_2O , в особенности на средах с нитритами. Однако в отличие от бактерий этот процесс не сопряжен с получением энергии и осуществляется для детоксикации организма от нитритов [20]. У растений ассимиляционное восстановление нитрата до нитрита используется в реакциях биосинтеза [20]. У человека данные процессы изучены мало. В единичных работах показано, что нитраты и нитриты могут быть субстратами для синтеза NO. Так, в *R. Weller et al.* отмечена генерация NO кожей при нанесении на нее нитритов [15]. *W.C. Ling et al.* продемонстрирована миорелаксация изолированной аорты кролика в среде с нитритом натрия [26]. Однако как и в случае с органическими нитратами, молекулярные механизмы подобного восстановления (ферменты, кофакторы, параметры гомеостаза и т. д.) не установлены. В качестве основных претендентов на нитрит- и нитратредуктазную активность рассматриваются те же группы ферментов, что и при биотрансформации НГ. Показано, что гемосодержащие протеины способны осуществлять превращение нитритов в NO с различными константами скорости (рис. 3). Из изучаемых в настоящее время гемопротеинов наибольшую скорость превращения нитрита в NO имеет нейроглобин (рис. 3) [27, 28].

Нейроглобин — один из глобиновых белков позвоночных — вовлечен в поддержание газового гомеостаза клетки. Это внутриклеточный гемопротеин, экспрессируемый в центральной и периферической нервной системе, спинномозговой жидкости, сетчатке и эндокринных тканях [27, 29].

По аналогии с бактериальными нитритредуктазами показано включение в работу гемопротеинов в условиях гипоксии в месте экспрессии белка. Отравление нитратами и нитритами проявляется прежде всего в метгемоглобинемии с сопутствующими клиническими симптомами, что связано с окислением железа гема под действием избытка нитратов / нитритов [27].

В работах по изучению содержания метаболитов цикла NO при различных заболеваниях органов дыхания и коморбидных состояниях показано, что среди метаболитов NO наибольшую текущую концентрацию имеют нитрат-анионы. Содержание же нитрит-аниона изменяется от неопределяемых значений (особенно в КВВ) до 20 % содержания нитрат-

и нитрит-анионов. Соотношение нитрат- и нитрит-анионов меняется в зависимости от патофизиологических условий.

Абсолютные значения концентраций также существенно изменяются в зависимости от изучаемой биологической среды от единиц микрометров в КВВ до сотен микрометров — в моче [29].

У пациентов с ХОБЛ — ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС — на фоне антиоксидантной терапии N-ацетилцистеином (НАС) проведено исследование взаимосвязи компонентов цикла NO в КВВ. При этом у всех пациентов в КВВ были измерены NO_3^- и NO_2^- до и после антиоксидантной терапии НАС в дозе 600 мг в сутки в течение 3 мес., применяемой в дополнение к стандартной терапии. Выявлено, что в ходе лечения характер зависимости между содержанием нитрат- и нитрит-анионов менялся от нелинейной до курса до линейной — после курса антиоксидантной терапии. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о различной роли нитрит- и нитрат-анионов в цикле NO.

В связи с тем, что отмечена роль низкой концентрации кислорода в активации нитритредуктазных компонентов цикла NO, в следующей серии работ изучалось влияние условий гипоксии на параметры цикла. В качестве модели гипоксии использовалась интервальная гипоксическая тренировка. Гипоксические тренировки используются для повышения физической работоспособности, улучшения функции жизненно важных систем в экстремальных условиях, комплексной терапии различных заболеваний, существенно улучшая их течение, повышая эффективность лечения и ограничивая использование медикаментозных средств. Обнаружено, что в ходе 3-недельной интервальной гипоксической тренировки происходит увеличение суммарной концентрации нитратов и нитритов в КВВ у детей с бронхиальной астмой легкой степени. Одновременно у них отмечалось улучшение клинического состояния, оцениваемого по стандартизованным шкалам оценки проводимой терапии.

Заключение

Таким образом, цикл NO является сложнорегулируемой системой, имеющей ключевое значение в функционировании организма. Образование NO реализуется и без участия NO-синтаз и сопряжено с активностью ферментных и неферментных компонентов. Нитрат- и нитрит-анионы могут рассматриваться как субстраты в нитрит- и нитратредуктазных звеньях цикла NO.

Таким образом, выяснение роли значимых компонентов нитрит- и нитратредуктазных систем в цикле NO, механизма их активации и дезактивации (участие ферментов, кофакторов, гомеостатических показателей и др.) при различных условиях позволит детализировать принципы регулирования цикла NO. Данная детализация послужит основой для таргетного воздействия терапевтических агентов при множестве патологических процессов респираторной

системы, ассоциированных с дисбалансом разнонаправленных каскадов продукции и модификации NO [30, 31].

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует. Публикация подготовлена без участия спонсоров.

Conflict of interest

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

Литература

- Марков Х.М. О биорегуляторной системе L-аргинин – NO. *Патологическая физиология*. 1996; 1: 34–39.
- Ashutosh K. Nitric oxide and asthma: a review. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2000; 6 (1): 21–25.
- Осипов А.Н., Борисенко Г.Г., Владимиров Ю.А. Биологическая роль нитрозильных комплексов гемопротеинов. *Успехи биологической химии*. 2007; 47: 259–292.
- Dhir A., Kulkarni S.K. Nitric oxide and major depression. *Nitric Oxide*. 2011; 24 (3): 125–131. DOI: 10.1016/j.niox.2011.02.002.
- Han X., Fink M.P., Uchiyama T. et al. Increased iNOS activity is essential for pulmonary epithelial tight junction dysfunction in endotoxemic mice. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2004; 286: 259–267. DOI: 10.1152/ajplung.00187.2003.
- Gustafsson L.E., Leone A.M., Persson M. et al. Endogenous nitric oxide is present in the exhaled air of rabbits, quinea pigs and humans. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1991; 181 (12): 852–857. DOI: 10.1016/0006-291x(91)91268-h.
- Barnes P.J., Belvisi M.G. Nitric oxide and lung disease. *Thorax*. 1993; 48 (2): 1034–1043. DOI: 10.1136/thx.48.10.1034.
- Недоспасов А.А., Беда Н.В. Биогенные амины. *Природа*. 2005; 7: 35–42.
- Реутов В.П. Цикл оксида азота в организме млекопитающих и принцип цикличности. *Биохимия*. 2002; 67 (3): 353–376.
- Елисеева Т.И., Кульпина Ю.С., Соодаева С.К., Кубышева Н.И. Содержание метаболитов оксида азота в конденсате выдыхаемого воздуха у детей с различным уровнем контроля бронхиальной астмы. *Современные технологии в медицине*. 2010; 4: 42–47.
- Kubysheva N., Soodaeva S., Postnikova L. et al. Associations between indicators of nitrosative stress and levels of soluble HLA-I, CD95 molecules in patients with COPD. *COPD*. 2014; 11 (6): 639–644. DOI: 10.3109/15412555.2014.898042.
- Соодаева С.К., Климанов И.А., Ли Т.В. и др. Изменение метаболизма оксида азота при хронической обструктивной болезни легких в сочетании с хронической ишемией головного мозга. *Пульмонология*. 2012; 1: 31–34.
- Soodaeva S., Li T., Klimanov I. et al. Nitric oxide metabolism in COPD comorbidities. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): P3822.
- Weller R., Patullo S., Snith L. et al. Nitric oxide is generated on the skin surface by reduction of sweat nitrate. *J. Invest. Dermatol.* 1996; 107: 327–331.
- Tomasi A., Ozden T., Skulachev V. Free radicals, nitric oxide, and inflammation: molecular, biochemical, and clinical aspects. In: NATO: Life and behavioural sciences. 344. Amsterdam: IOS Press; 2003: 71–88.
- Chen Z., Zhang J., Stamler J. S. Identification of the enzymatic mechanism of nitroglycerin bioactivation. *PNAS*. 2002; 99 (12): 8306–8311.
- Огородова Л.М., Федосенко С.В., Попенко А.С. и др. Сравнительный анализ орофарингеальной микрофлоры у больных хронической обструктивной болезнью легких и бронхиальной астмой различной степени тяжести. *Вестник РАМН*. 2015; 70 (6): 669–678.
- Ленглер Й., Древе Г., Шлегель Г., ред. Современная микробиология. Прокариоты (пер. с англ.). М.: Мир; 2005.
- Sparacino-Watkins C., Stolz J.F., Basu P. Nitrate and periplasmic nitrate reductases. *Chem. Soc. Rev.* 2014; 43: 676–706. DOI: 10.1039/c3cs60249d.
- Reimann F.J., Adelroth P. Proton transfer in bacterial nitric oxide reductase. *Biochem. Soc. Trans.* 2006; 34 (1): 188–190. DOI: 10.1042/bst0340188.
- Duncan C., Dougal H., Johnston P. et al. Chemical generation of nitric oxide in the mouth from the enterosalivary circulation of dietary nitrate. *Nat. Med.* 1995; 1: 546–551. DOI: 10.1038/nm0695-546.
- Тазина Е.В., Клычникова Е.В., Матвеев С.Б. и др. Взаимосвязь уровня оксида азота с показателями эндогенной интоксикации при сепсисе. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2013; 9: 58–61.
- Запруднова Е.А., Климанов И.А., Соодаева С.К. Новые подходы к раннему выявлению атопических состояний у детей. *Пульмонология*. 2010; 5: 70–73.
- Хайруллин Д.Д., Жестков Н.Н. Гематологические и электрокардиографические показатели овец при отравлении нитратами и нитритами. *Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины имени Н.Э.Баумана*. 2011; 208: 288–293.
- Ling W.C., Lau Y.S., Murugan D.D. et al. Sodium nitrite causes relaxation of the isolated rat aorta: By stimulating both endothelial NO synthase and activating soluble guanylyl cyclase in vascular smooth muscle. *Vascular. Pharmacol.* 2013; 74: 87–92. DOI: 10.1016/j.vph.2015.05.014.
- Tiso M., Tejero J., Basu S. et al. Human neuroglobin functions as a redox-regulated nitrite reductase. *J. Biol. Chem.* 2011; 286 (20): 18277–18289. DOI: 10.1074/jbc.m110.159541.
- Brunori M., Vallone B. A globin for the brain. *FASEB J.* 2016; 20 (13): 2192–2197. DOI: 10.1096/fj.06-6643rev.
- Климанов И.А., Соодаева С.К. Механизмы формирования конденсата выдыхаемого воздуха и маркеры оксидативного стресса при патологиях респираторного тракта. *Пульмонология*. 2009; 2: 113–119.
- Soodaeva S., Klimanov I., Lisitsa A., Zaprudnova E. The nitric oxide (NO) metabolites in monitoring and therapy of bronchial asthma. *Eur. Resp. J.* 2011; 38 (Suppl. 55): 738–739.
- Лисица А.В., Климанов И.А., Соодаева С.К. Метаболизм оксида азота при бронхиальной астме: возможности применения фосфолипидных препаратов. Saarbrücken: Lap Lambert Academic Publishing; 2013.

Поступила 10.11.16

References

- Markov Kh.M. About L-arginin-NO bioregulatory system. *Patologicheskaya fiziologiya*. 1996; 1: 34–39 (in Russian).
- Ashutosh K. Nitric oxide and asthma: a review. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2000; 6 (1): 21–25.
- Osipov A.N., Borisenko G.G., Vladimirov Yu.A. Biological role of hemoprotein nitrosyl complexes. *Uspekhi biologicheskoy khimii*. 2007; 47: 259–292 (in Russian).
- Dhir A., Kulkarni S.K. Nitric oxide and major depression. *Nitric Oxide*. 2011; 24 (3): 125–131. DOI: 10.1016/j.niox.2011.02.002.

5. Han X., Fink M.P., Uchiyama T. et al. Increased iNOS activity is essential for pulmonary epithelial tight junction dysfunction in endotoxemic mice. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2004; 286: 259–267. DOI: 10.1152/ajplung.00187.2003.
6. Gustafsson L.E., Leone A.M., Persson M. et al. Endogenous nitric oxide is present in the exhaled air of rabbits, quinea pigs and humans. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1991; 181 (12): 852–857. DOI: 10.1016/0006-291x(91)91268-h.
7. Barnes P.J., Belvisi M.G. Nitric oxide and lung disease. *Thorax.* 1993; 48 (2): 1034–1043. DOI: 10.1136/thx.48.10.1034.
8. Nedospasov A.A., Beda N.V. Biogenic amines. *Priroda.* 2005; 7: 35–42 (in Russian).
9. Reutov V.P. Nitric oxide cycle in mammals and the rhythmicity. *Biokhimiya.* 2002; 67 (3): 353–376 (in Russian).
10. Eliseeva T.I., Kul'pina Yu.S., Soodaeva S.K., Kubysheva N.I. Nitric oxide metabolites in the exhaled breath condensate in children with bronchial asthma. *Sovremennye tekhnologii v meditsine.* 2010; 4: 42–47 (in Russian).
11. Kubysheva N., Soodaeva S., Postnikova L. et al. Associations between indicators of nitrosative stress and levels of soluble HLA-I, CD95 molecules in patients with COPD. *COPD.* 2014; 11 (6): 639–644. DOI: 10.3109/15412555.2014.898042.
12. Soodaeva S.K., Klimanov I.A., Li T.V. et al. Change in nitric oxide metabolism in comorbidity of chronic obstructive pulmonary disease and chronic cerebral ischaemia. *Pul'monologiya.* 2012; 1: 31–34 (in Russian).
13. Soodaeva S., Li T., Klimanov I. et al. Nitric oxide metabolism in COPD comorbidities. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): P3822.
14. Weller R., Patullo S., Snith L. et al. Nitric oxide is generated on the skin surface by reduction of sweat nitrate. *J. Invest. Dermatol.* 1996; 107: 327–331.
15. Tomasi A., Ozden T., Skulachev V. Free radicals, nitric oxide, and inflammation: molecular, biochemical, and clinical aspects. In: NATO: Life and behavioural sciences. 344. Amsterdam: IOS Press; 2003: 71–88.
16. Chen Z., Zhang J., Stamler J. S. Identification of the enzymatic mechanism of nitroglycerin bioactivation. *PNAS.* 2002; 99 (12): 8306–8311.
17. Ogorodova L.M., Fedosenko S.V., Popenko A.S. et al. Comparative analysis of oropharyngeal microbiota in patients with chronic obstructive pulmonary disease and bronchial asthma. *Vestnik RAMN.* 2015; 70 (6): 669–678 (in Russian).
18. Lengeler J., Drews G., Schlegel H., eds. Current Microbiology. Prokaryotes (Translated from English). Moscow: Mir; 2005 (in Russian).
19. Sparacino-Watkins C., Stolz J.F., Basu P. Nitrate and periplasmic nitrate reductases. *Chem. Soc. Rev.* 2014; 43: 676–706. DOI: 10.1039/c3cs60249d.
20. Reimann F.J., Adelroth P. Proton transfer in bacterial nitric oxide reductase. *Biochem. Soc. Trans.* 2006; 34 (1): 188–190. DOI: 10.1042/bst0340188.
21. Duncan C., Dougal H., Johnston P. et al. Chemical generation of nitric oxide in the mouth from the enterosalivary circulation of dietary nitrate. *Nat. Med.* 1995; 1: 546–551. DOI: 10.1038/nm0695-546.
22. Tazina E.V., Klychnikova E.V., Matveev S.B. et al. Relationships between nitric oxide level and endogenous intoxication in sepsis. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika.* 2013; 9: 58–61 (in Russian).
23. Zaprudnova E.A., Klimanov I.A., Soodaeva S.K. Novel approaches to early diagnosis of atopy in children. *Pul'monologiya.* 2010; 5: 70–73 (in Russian).
24. Khayrullin D.D., Zhestkov N.N. Hematological and electrocardiographic parameters in nitrate and nitrite poisoning in ships. *Uchenye zapiski Kazanskoy gosudarstvennoy akademii veterinarnoy meditsiny imeni N.E.Baumana.* 2011; 208: 288–293 (in Russian).
25. Ling W.C., Lau Y.S., Murugan D.D. et al. Sodium nitrite causes relaxation of the isolated rat aorta: By stimulating both endothelial NO synthase and activating soluble guanylyl cyclase in vascular smooth muscle. *Vascular. Pharmacol.* 2013; 74: 87–92. DOI: 10.1016/j.vph.2015.05.014.
26. Tiso M., Tejero J., Basu S. et al. Human neuroglobin functions as a redox-regulated nitrite reductase. *J. Biol. Chem.* 2011; 286 (20): 18277–18289. DOI: 10.1074/jbc.m110.159541.
27. Brunori M., Vallone B. A globin for the brain. *FASEB J.* 2016; 20 (13): 2192–2197. DOI: 10.1096/fj.06-6643rev.
28. Klimanov I.A., Soodaeva S.K. Mechanisms of exhaled breath condensate occurrence and oxidative stress markers in respiratory diseases. *Pul'monologiya.* 2009; 2: 113–119 (in Russian).
29. Soodaeva S., Klimanov I., Lisitsa A., Zaprudnova E. The nitric oxide (NO) metabolites in monitoring and therapy of bronchial asthma. *Eur. Resp. J.* 2011; 38 (Suppl. 55): 738–739.
30. Lisitsa A.V., Klimanov I.A., Soodaeva S.K. Nitric Oxide Metabolism in Asthma: Treatment with Phospholipid Agents. Saarbrücken: Lap Lambert Academic Publishing; 2013 (in Russian).

Received November 10, 2016

Информация об авторах

Сoodaева Светлана Келдибековна – д. м. н., профессор, заведующая лабораторией клинической и экспериментальной биофизики Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства», профессор кафедры патологии человека Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 465-52-64; e-mail: soodaeva@mail.ru

Климанов Игорь Александрович – к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории клинической и экспериментальной биофизики Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства»; тел.: (495) 465-52-64; e-mail: igorklimanov@yandex.ru

Никитина Лидия Юрьевна – д. м. н., заведующая кафедрой терапии факультета дополнительного профессионального образования Бюджетное учреждение высшего образования Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия»; тел.: (908) 882-86-20, факс: (3467) 32-45-88, e-mail: lidiya_nikitina@mail.ru

Author information

Svetlana K. Soodaeva, Doctor of Medicine, Professor, Head of Laboratory of Clinical and Experimental Biophysics, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; Professor at Department of Human Pathology, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 465-52-64; e-mail: soodaeva@mail.ru

Igor' A. Klimanov, Candidate of Medicine, 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

Lidiya Yu. Nikitina, Doctor of Medicine, Head of Department of Therapy, Faculty of Postgraduate Physician Training, Khanty Mansiysk State Medical Academy; tel.: (908) 882-86-20, факс: (3467) 32-45-88; e-mail: lidiya_nikitina@mail.ru

Ингаляционный маннитол – новый муколитический препарат для лечения муковисцидоза

Ю.В.Горина¹, С.А.Красовский^{2,3}, О.И.Симонова¹, Е.Л.Амелина²

1 – Федеральное государственное автономное учреждение «Научный центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр. 1;

2 – Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства России»: 105077, Москва, ул. 11-я Парковая, 32, корп. 4;

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

Резюме

Обзор посвящен использованию современных муколитических препаратов с доказанной эффективностью при муковисцидозе. Подробно представлены результаты клинических исследований применения гипертонического раствора и маннитола у пациентов с муковисцидозом. Приводится краткая информация о проводимых в настоящее время клинических исследованиях экспериментальных муколитических препаратов.

Ключевые слова: муковисцидоз, муколитические препараты, дорназа альфа, ингаляции, клинические исследования, гипертонический раствор, гиалуроновая кислота, маннитол.

Для цитирования: Горина Ю.В., Красовский С.А., Симонова О.И., Амелина Е.Л. Ингаляционный маннитол – новый муколитический препарат для лечения муковисцидоза. *Пульмонология*. 2016; 26 (6): 760–765. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-6-760-765

Inhaled mannitol as a new mucolytic for treatment of cystic fibrosis

Yuliya V.Gorinova¹, Stanislav A.Krasovskiy^{1,2}, Ol'ga I.Simonova¹, Elena L. Amelina²

1 – Federal Academic Centre of Children's Health, Healthcare Ministry of Russia; Lomonosovskiy pr. 2, build. 1, Moscow, 119991, Russia;

2 – Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; ul. Odinnadtsataya Parkovaya 32, build. 4, Moscow, 105077, Russia;

3 – D.D.Pletnev City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department; ul. Odinnadtsataya Parkovaya 32, build. 4, Moscow, 105077, Russia

Abstract

Mucolytics with efficacy approved for cystic fibrosis (CF) have been reviewed by the authors. Currently, investigators search for new mucoactive agents to improve sputum rheology and expectoration in CF. One the promising mucolytics is inhaled dry powder mannitol which was effective and safe in several international trials. Inhaled mannitol has been implemented in clinical practice for CF treatment in some countries. Therefore, goals of new studies should be optimization the use, determination the target population and investigation of combined therapy with different mucolytics in CF.

Key words: cystic fibrosis, mucolytic agents, dornase alfa, inhalation, clinical trials, hypertonic saline solution, hyaluronic acid, mannitol.

For citation: Gorinova Yu.V., Krasovskiy S.A., Simonova O.I., Amelina E.L. Inhaled mannitol as a new mucolytic for treatment of cystic fibrosis. *Russian Pulmonology*. 2016; 26 (6): 760–765 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-6-760-765

Муковисцидоз (МВ) – это моногенное наследственное заболевание, которое передается по аутосомно-рецессивному типу и характеризуется поражением легких и других органов, в т. ч. желудочно-кишечного тракта, печени и поджелудочной железы [1].

Несомненный прогресс в лечении МВ в течение последних 20 лет привел к значительному повышению продолжительности жизни данной категории пациентов, при этом выживаемость и доля взрослых пациентов возросли, а общее число больных значительно увеличилось, улучшилось их качество жизни [2, 3].

Эти успехи обусловлены в т. ч. методами, направленными на улучшение эвакуации патогенной микрофлоры из нижних дыхательных путей – кинезитерапией и применением муколитических препаратов.

В этиопатогенезе МВ определяющую роль играют мутации в гене трансмембранного регулятора

муковисцидоза (МВТР), приводящие к дефекту хлорного канала, который расположен на апикальной мембране слизистых клеток.

МВТР локализуется в эпителиальных клетках дыхательных путей, слюнных и потовых железах, поджелудочной железе, желчевыводящих путях, кишечнике, семявыносящих протоках и представляет собой трансмембранный белок, являющийся аденозинтрифосфат-зависимым хлорным каналом. Нарушение функции МВТР вызывает блокаду транспорта ионов хлора и увеличение абсорбции ионов натрия через эпителиальные натриевые каналы (ENaC⁺), которые сопровождаются усилением реабсорбции воды через апикальную мембрану эпителиальных клеток. В дыхательных путях это приводит к обезвоживанию бронхиального секрета.

Патологически возникающее нарушение мукоцилиарного клиренса, и как следствие, формиро-

вание густого и вязкого секрета приводит к закупорке мелких дыхательных путей. Обезвоженная бронхиальная слизь является идеальной средой для колонизации патогенными бактериями, которые в бронхолегочном секрете больных выявляются уже с раннего возраста [1].

Присоединение респираторной инфекции является ключевой точкой патогенеза, а прогрессирующее гнойное поражение легких определяет тяжесть состояния у 90–95 % пациентов с МВ, что диктует поиск новых подходов, направленных на поддержание функции легких. В борьбе с мукостазом ведущую роль играет полноценное функционирование механизма самоочищения респираторного тракта (мукоцилиарного клиренса), которое нарушается при каждом респираторном эпизоде заболевания.

С учетом роли дегидратации бронхиальной слизи в патогенезе МВ [4] лечение этого заболевания в первую очередь направлено на разжижение секрета и улучшение дренажа бронхов [5]. Дренаж дыхательных путей пациентов является первоочередной задачей при МВ, при этом в существующих руководствах описано несколько подобных методов лечения [6]. Другим направлением, дополняющим кинезитерапию, является использование препаратов, способствующих разжижению бронхиального секрета.

Рассмотрим исторические и современные возможности муколитической терапии при хроническом бронхолегочном процессе у пациентов с МВ.

Патогенетически обусловленная необходимость улучшения реологических свойств мокроты при МВ была очевидна уже при описании данного заболевания в 1938 г. За последние десятилетия проделан впечатляющий путь от муколитических препаратов растительной природы в середине XX в. до синтеза специализированных лекарственных форм на рубеже XX–XXI в.

Муколитические препараты

Муколитические препараты протеолитического действия. Попытки использования препаратов данного класса предпринимались достаточно давно, серьезным ограничением к их широкому применению являлись аллергические реакции на формы природных протеолитических препаратов. Активному возвращению в широкую практику протеолитических препаратов послужил синтез в начале 1990-х гг. дорназы альфа — рекомбинантного человеческого фермента, разрушающего внеклеточную ДНК.

Из муколитических препаратов протеолитического ферментного происхождения, разрешенных к применению у детей, можно использовать только дорназу альфа. Дорназа альфа занимает особое место среди группы муколитических препаратов прежде всего потому, что помимо мощного муколитического действия дополнительно обладает еще противовоспалительным и антибактериальным клиническими эффектами. Дорназа альфа представляет собой белок, полученный методами генной инженерии [7]; относится к ферментным (протеолитическим) муко-

литическим препаратам. С момента постановки диагноза муковисцидоз применяется в качестве базисной терапии в постоянном режиме.

Противовоспалительное и антибактериальное действие дорназы альфа основано на снижении концентрации эластазы и интерлейкина (IL)-8 в мокроте, уменьшении процентного содержания нейтрофилов, снижении концентрации нейтрофильной эластазы и IL-8 в жидкости бронхоальвеолярного лаважа и содержания матричных металлопротеиназ в жидкости бронхиального секрета, т. е. уменьшении вклада деструктивного компонента легочной ткани при воспалении, влиянии на биофильм мукоидной синегнойной палочки [8, 9]. Препарат начали успешно применять в США в 1994 г. и сейчас выпускают в количествах, достаточных для обеспечения потребностей всех больных МВ [10].

Известно, что мукоцилиарный аппарат состоит из 3 основных компонентов: цилиарного эпителия, железистых бокаловидных клеток и вязкого слизистого слоя (золя) на поверхности эпителия. Высота перилиарной пленки обычно составляет 7 мкм, соответствуя длине вытянутой цилии. Дегидратация эпителиальной поверхности приводит к мукоцилиарной дисфункции. Гипотеза дегидратации предполагает, что баланс между секрецией хлоридов через трансмембранный регулятор гена муковисцидоза и реабсорбция натрия через ENaC-канал при МВ нарушается. Это приводит к снижению гидратации эпителиальной поверхности и нарушению работы цилии. По результатам исследований подтверждено, что такой механизм возможен не только *in vitro*, но и *in vivo*, что показано на модели мышей [11].

В настоящее время в качестве стратегии гидратационной терапии существуют 2 различные идеи обеспечения увлажнения поверхности дыхательных путей:

- ингаляции осмотически активными препаратами, например, маннитолом или гипертоническим раствором (ГР) хлорида натрия (NaCl);
- фармацевтическое восстановление хлорного канала MBTP в результате патогенетической терапии МВ препаратом ивакафтор.

Первые публикации об эффективности ГР NaCl появились 15 лет назад. *M. Robinson et al.* продемонстрировано улучшение мукоцилиарного клиренса при использовании ГР NaCl. Пациенты получали ингаляции 3-, 7- и 12%-ной концентрации. Наибольшее число нежелательных явлений зарегистрировано при использовании 12%-ного ГР NaCl, поэтому для практики были рекомендованы более низкие (7 %) концентрации раствора [12].

S. Donaldson et al. изучено кратковременное назначение ингаляций 7%-ного ГР NaCl в дозе 5 мл 4 раза в сутки. Через 14 дней лечения отмечено достоверное значительное улучшение легочной функции у больных, при этом показатели объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) повышались на 6 %, а максимальной объемной скорости в момент выдоха 25, 50 и 75 % форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) соответственно (МОС_{25–75}) —

на 15 % при сравнении с традиционными базовыми значениями [13].

Другое проспективное контролируемое длительное исследование проведено в Австралии. Пациенты получали ингаляции 7%-ного ГР натрия хлорида в дозе 4 мл 2 раза в сутки в течение 48 нед. При сравнении с группой контроля у наблюдаемых больных отмечено достоверное улучшение показателя ОФВ₁ и более длительный период ремиссии: в среднем 36 нед. vs 9 нед. в контрольной группе. Для профилактики развития нежелательных явлений (сильный кашель, чувство стеснения в груди и т. д.) успешно применялись ингаляции β_2 -агонистами короткого действия перед ингаляцией ГР NaCl [14].

В Кохрейновском обзоре (2009) опубликован анализ результатов 12 исследований ($n = 442$; возраст 6–46 лет). В 2 плацебо-контролируемых исследованиях при использовании ГР NaCl в виде ингаляций (концентрация 3 и 7 % по 10 мл 2 раза в сутки) значительно повышались показатели ОФВ₁ на 4-й неделе применения, но уже к 48-й неделе достоверности различий показателей не зарегистрировано. В 48-недельном плацебо-контролируемом исследовании [15] показано, что при ингаляции ГР NaCl значительно улучшается качество жизни больного, снижается частота приема антибактериальных препаратов.

Хорошая переносимость 7%-ного ГР NaCl показана также в работе *M. Rosenfeld et al.* Ингаляции назначались 2 раза в сутки в течение 14 дней детям с МВ в возрасте 12–30 мес. Помимо положительного лечебного эффекта, отмечены не только безопасность такого вида терапии, но и высокая приверженность лечению [16].

Эффективность ингаляций ГР NaCl на протяжении 4-недельной терапии у детей в возрасте 6–18 лет с легким течением МВ достоверно доказана с помощью индекса очистки легких. По результатам исследования показано значительное улучшение т. н. индекса вентилиционной негетогенности легких в группе больных, получавших ингаляции по сравнению с контрольной группой традиционной терапии [17].

В отечественной литературе имеются отдельные работы по применению ингаляций ГР при хронических болезнях легких [18], представлены также убедительные данные о благоприятном эффекте гиалуроновой кислоты — глюкозаминогликана, ответственного за водный гомеостаз в экстрацеллюлярном матриксе. Продемонстрировано, что при использовании ингаляций гиалуроновой кислоты улучшается гидратация дыхательных путей и уменьшается раздражение [19, 20].

В рекомендациях Европейского общества муковисцидоза указано, что больным МВ в возрасте ≥ 6 лет следует проводить лечение ГР для улучшения функции легких, профилактики обострений и повышения качества жизни [21]. Хотя ГР и рекомендован к применению в ряде руководств, препарат все же обладает некоторыми недостатками, в частности, отмечены низкая приверженность пациентов лечению и достаточно длительное время ингаляций [22].

Другой осмотически активный препарат — маннитол (сахарный спирт естественного происхождения) — был изучен в форме сухого порошка из 3-микронных сфер для оптимальной ингаляции через одноразовый ингалятор [23]. После ингаляций маннитол в виде сухого порошка остается на поверхности дыхательных путей и создает осмотический градиент, способствующий продвижению воды в просвет дыхательных путей.

Гиперосмолярность, созданная маннитолом, кратковременна, и изотоничность быстро восстанавливается путем перемещения воды на поверхность дыхательных путей.

Маннитол удаляется из дыхательных путей как с мокротой, так и параклеточным путем (вследствие высокомолекулярного веса — очень медленно). Поэтому хотя гиперосмолярность, вызванная отложением маннитола, и является кратковременной, усиление гидратации жидкости на поверхности дыхательных путей может поддерживаться в течение длительного времени, пока препарат находится на слизистой.

Сухой порошок маннитола изначально исследован и далее получил свое развитие в качестве диагностического теста *Aridol* для определения бронхиальной гиперреактивности при бронхиальной астме (*Pharmaxis Ltd, Frenchs Forest*, Сидней, Австралия) [24]. Показано также, что маннитол в виде сухого порошка усиливает мукоцилиарный клиренс у пациентов с бронхиальной астмой и здоровых людей [25].

Создание порошка в качестве терапевтического средства для лечения больных МВ обусловлено способностью маннитола улучшать дренаж дыхательных путей.

Поскольку вещество не требует заморозки, небулизации, оборудования для очистки или стерилизации, маннитол может использоваться у взрослых пациентов, т. к. постоянно усложняющаяся базисная терапия этой группы больных, несомненно, нуждается в оптимизации [26].

Препарат в настоящее время одобрен к применению у взрослых в странах Европейского Союза (Великобритания, Австрия, Италия). В сентябре 2016 г. препарат зарегистрирован на территории Российской Федерации.

В 2 недавних почти идентичных рандомизированных мультицентровых двойных слепых контролируемых в параллельных группах исследованиях III фазы изучена безопасность и эффективность ингаляций маннитола у пациентов с МВ за период > 6 мес. [27–29].

Перед включением в исследование пациентам в обязательном порядке проводился тест на переносимость маннитола (максимальная доза 400 мг). В дальнейшем после рандомизации в отношении 3 : 2 пациенты получали 400 мг маннитола или контрольный препарат 50 мг маннитола 2 раза в день в течение 26 нед. Оба исследования имели также открытую фазу, во время которой пациенты получали маннитол дополнительно в течение ≥ 26 нед.

В исследования были включены пациенты с подтвержденным диагнозом МВ и установленным ОФВ₁

в пределах 30–90 % (CF_{301}) и 40–90% (CF_{302}). Пациенты продолжали получать ранее назначенную терапию за исключением ГР. Первичным результатом в обоих исследованиях служил показатель ОФВ₁ [29].

В качестве критериев эффективности оценивались также вес мокроты после ингаляции маннитола и частота легочных обострений. Подгруппы анализировались в зависимости от применения ингаляций дорназы альфа, безопасность оценивалась на основе побочных эффектов и лабораторных показателей.

Всего для исследования скринированы 390 пациентов, из которых 341 больной рандомизирован либо в основную группу ($n = 207$), либо в контрольную ($n = 134$). В целом 26-недельное исследование двойной слепой фазы завершил 141 пациент основной группы и 102 больных группы контроля [29]. В итоге войти в открытую фазу и получать 400 мг маннитола 2 раза в день согласились 130 пациентов основной группы и 94 – группы контроля.

Достоверное улучшение функции легких (по показателям ОФВ₁ и ФЖЕЛ) продемонстрировано в обоих этапах исследования: 108,46 мл ($p < 0,001$) – для исследования CF_{301} и 85,94 мл ($p = 0,038$) – CF_{302} соответственно.

При длительном применении препарата маннитол (> 26 нед.) функция легких увеличилась на 99,5 мл в основной группе по сравнению с контрольной ($p < 0,001$), относительное изменение составило +4,72 % ($p < 0,001$). Достоверный прирост ОФВ₁ сохранялся в течение всей слепой фазы, при этом изменения сохранялись и после вхождения пациентов в открытую фазу (26 нед.), что указывает на пролонгированный характер действия маннитола.

У взрослых пациентов, получавших маннитол, продемонстрировано значимое уменьшение риска легочных обострений во время 26-недельной двойной слепой фазы против группы контроля 0,76 (95%-ный доверительный интервал – 0,51–1,13).

Побочные явления отмечались в обеих группах и носили характер легких или среднетяжелых и чаще возникали в основной группе (15,5 и 9,0 %), серьезные побочные эффекты возникали нечасто (3,4 и 1,5 % соответственно). Из респираторных жалоб наиболее часто отмечались кашель, кровохарканье и боль в горле.

Клиническое применение маннитола у пациентов ($n = 20$) продемонстрировано в 2013 г. группой исследователей из Австралии [30]. Сообщалось о положительных и негативных факторах, которые могут повлиять на приверженность терапии. Из положительных указывается простота применения капсул, ингаляций которых занимает не более 5 мин. Сам ингалятор портативный, одноразовый, стерилизации не требуется. Негативными моментами, отмеченными больными, являлись сильный кашель и отсутствие краткосрочного эффекта.

Одним из последних является исследование, выполненное в педиатрической популяции пациентов, в котором дети и подростки ($n = 92$) в возрасте

6–17 лет получали 400 мг маннитола или плацебо 2 раза в день в течение 8 нед., этому предшествовал 8-недельный «отмывочный» период. Показано достоверное улучшение легочной функции в основной группе, частота возникновения побочных эффектов была одинаковой в обеих группах. Препарат хорошо переносится, при этом в основной группе отмечено 25%-ное снижение частоты обострений болезни*.

Заключение

Поиск новых препаратов, направленных на улучшение реологии и откашливания мокроты при МВ, ведется постоянно. Безусловно, одним из таких препаратов является инновационная форма маннитола в виде сухого порошка для ингаляций, эффективность и безопасность которого продемонстрирована в ряде международных исследований. В ряде стран ингаляционный маннитол внедряется в практику лечения МВ.

Видимо, задачами будущих исследований являются оптимизация назначения, поиск терапевтической ниши и комбинированное применение различных муколитических препаратов при МВ.

Благодарности

Статья опубликована при финансовой поддержке ООО «Виторс Фарма». ООО «Виторс Фарма» не несет ответственности за содержание статьи. Мнение ООО «Виторс Фарма» может отличаться от мнения авторов статьи и редакции.

Acknowledgements

This publication is supported by Vitors Pharma LLC company. The company is not responsible for the content of this article. The author's and the editorial's opinions could differ from the position of the Vitors Pharma LLC company.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Литература

- Капранов Н.И., Каширская Н.Ю. ред., Муковисцидоз. М.: Медпрактика-М; 2014.
- Каширская Н.Ю., Красовский С.А., Черняк А.В. и др. Динамика продолжительности жизни больных муковисцидозом, проживающих в Москве, и ее связь с получаемой терапией: ретроспективный анализ за 1993–2013 гг. *Вопросы современной педиатрии*. 2015; 14 (4): 503–508.
- Красовский С.А., Черняк А.В., Каширская Н.Ю. и др. Муковисцидоз в России: создание национального регистра. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н.Сперанского*. 2014; 93 (4): 44–55.
- Boucher RC Evidence for airway surface dehydration as the initiating event in CF airway disease. *J. Int. Med*. 2007; 261: 5–16.
- O'Sullivan B.P., Flume P. The clinical approach to lung disease in patients with cystic fibrosis. *Semin. Respir. Crit. Care Med*. 2009; 30 (5): 505–513.
- Flume P.A., Robinson K.A., O'Sullivan B.P. et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: airway clearance therapies. *Respir. Care*. 2009; 54: 522–537.

* – www.proactiveinvestors.com.au/companies/news/66199/pharmaxis-enhances-outlook-for-cystic-fibrosis-treatment

7. Kerem E., Conway S., Elborn S., Heijerman H. Standards of care for patients with cystic fibrosis: A European consensus. *J. Cyst. Fibrosis*. 2005; 4: 7–26.
8. Shah P., Conway S., Scott S. et al. A case-controlled study with Dornase Alfa to evaluate impact on disease progression over a 4 year period. *J. Respiration*. 2001; 68: 160–164.
9. Симонова О.И., Горина Ю.В. Сравнительные характеристики известных муколитиков в базисной терапии муковисцидоза у детей. *Педиатрическая фармакология*. 2014; 11 (6): 96–103.
10. Fushs H.J., Borowitz D.S., Christiansen D.H. et al. Effect of aerolized recombinant human DNase on exacerbations of respiratory symptoms and on pulmonary function in patients with cystic fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 1994; 331: 637–642.
11. Mall M., Grubb B.R., Harkema J.R. et al. Increased airway epithelial Na⁺ absorption produces cystic fibrosislike lung disease in mice. *Nat. Med.* 2004; 10: 487–493.
12. Robinson M., Hemming A.L., Regnis J.A. et al. Effect of increasing doses of hypertonic saline on mucociliary clearance in patients with cystic fibrosis. *Thorax*. 1997; 52: 900–903.
13. Donaldson S.H., Bennett W.D., Zeman K.L. et al. Mucus clearance and lung function in cystic fibrosis with hypertonic saline. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354: 241–250.
14. Elkins M.R., Robinson M., Rose B.R. et al. A controlled trial of long-term inhaled hypertonic saline in patients with cystic fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354 (3): 229–240.
15. Wark P., McDonald V.M. Nebulised hypertonic saline for cystic fibrosis. *Cochr. Database Syst. Rev.* 2009; 2: CD001506.
16. Rosenfeld M., Davis S., Brumback L. Inhaled hypertonic saline in infants and toddlers with cystic fibrosis: Short-term tolerability, adherence and safety. *Pediatr. Pulm.* 2011; 46 (7): 666–671.
17. Amin R., Subbarao P., Jabar A. et al. Hypertonic saline improves the LCI in pediatric patients with CF with normal lung function. *Thorax*. 2010; 65 (5): 379–383.
18. Симонова О.И., Горина Ю.В., Бакрадзе М.Д. Эффективность ингаляций гипертонического раствора у детей с бронхитами и бронхолитами. *Вопросы современной педиатрии*. 2014; 13 (4): 33–39.
19. Turino G.M., Cantor J.O. Hyaluronan in respiratory injury and repair. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 167: 1169–1175.
20. Buonpensiero P., De Gregorio F., Sepe A. et al. Hyaluronic acid improves “pleasantness” and tolerability of nebulized hypertonic saline in a cohort of patients with cystic fibrosis. *Adv. Ther.* 2010; 27: 870–878.
21. Heijerman H., Westerman E., Conway S. et al. Inhaled medication and inhalation devices for lung disease in patients with cystic fibrosis: A European consensus. *J. Cyst. Fibros.* 2009; 8 (5): 295–315.
22. Ratjen F. Restoring airway surface liquid in cystic fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354: 291–293.
23. Hurt K., Bilton D. Inhaled mannitol for the treatment of cystic fibrosis. *Exp. Rev. Respir. Med.* 2012; 6: 19–26.
24. Anderson S.D., Brannan J., Spring J. A new method for bronchial-provocation testing in asthmatic subjects using a dry powder of mannitol. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 156: 758–765.
25. Daviskas E., Anderson S.D., Brannan J.D. et al. Inhalation of drypowder mannitol increases mucociliary clearance. *Eur. Respir. J.* 1997; 10: 2449–2454.
26. Pettit R.S., Johnson C.E. Airway-rehydrating agents for the treatment of cystic fibrosis: past, present, and future. *Ann. Pharmacother.* 2011; 45: 49–59.
27. Bilton D., Robinson P., Cooper P. et al. Inhaled dry powder mannitol in cystic fibrosis: an efficacy and safety study. *Eur. Respir. J.* 2011; 38: 1071–1080.
28. Aitken M.L., Bellon G., De Boeck K. et al. Long-term inhaled dry powder mannitol in cystic fibrosis: in international randomized study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 185: 645–652.
29. Bilton D., Bellon G., Charlton B. Pooled analysis of two large randomized phase III inhaled mannitol studies in cystic fibrosis. *J. Cystic. Fibros.* 2013; 12: 367–376.
30. Button B.M., Finlayson F., Borg B. Clinical impact of inhaled mannitol in an adult cystic fibrosis population. *J. Cyst. Fibros.* 2013; 1: S98.

Поступила 14.11.16

References

1. Kapranov N.I., Kashirskaya N.Yu., eds. Cystic fibrosis. Moscow: Medpraktika-M; 2014 (in Russian).
2. Kashirskaya N.Yu., Krasovskiy S.A., Chernyak A.V. et al. Change in the life expectancy of Moscow patients with cystic fibrosis and its relationship with treatment: a retrospective analysis during 1993 – 2013. *Voprosy sovremennoy pediatrii*. 2015; 14 (4): 503–508 (in Russian).
3. Krasovskiy S.A., Chernyak A.V., Kashirskaya N.Yu. et al. Cystic fibrosis in Russia: development of the National Register. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N.Speranskogo*. 2014; 93 (4): 44–55 (in Russian).
4. Boucher R.C. Evidence for airway surface dehydration as the initiating event in CF airway disease. *J. Int. Med.* 2007; 261: 5–16.
5. O’Sullivan B.P., Flume P. The clinical approach to lung disease in patients with cystic fibrosis. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 30 (5): 505–513.
6. Flume P.A., Robinson K.A., O’Sullivan B.P. et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: airway clearance therapies. *Respir. Care*. 2009; 54: 522–537.
7. Kerem E., Conway S., Elborn S., Heijerman H. Standards of care for patients with cystic fibrosis: A European consensus. *J. Cyst. Fibrosis*. 2005; 4: 7–26.
8. Shah P., Conway S., Scott S. et al. A case-controlled study with Dornase Alfa to evaluate impact on disease progression over a 4 year period. *J. Respiration*. 2001; 68: 160–164.
9. Simonova O.I., Gorinova Yu.V. A comparative characteristics of mucolytics in the basic therapy of cystic fibrosis in children. *Pediatricheskaya farmakologiya*. 2014; 11 (6): 96–103. (in Russian).
10. Fushs H.J., Borowitz D.S., Christiansen D.H. et al. Effect of aerolized recombinant human DNase on exacerbations of respiratory symptoms and on pulmonary function in patients with cystic fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 1994; 331: 637–642.
11. Mall M., Grubb B.R., Harkema J.R. et al. Increased airway epithelial Na⁺ absorption produces cystic fibrosislike lung disease in mice. *Nat. Med.* 2004; 10: 487–493
12. Robinson M., Hemming A.L., Regnis J.A. et al. Effect of increasing doses of hypertonic saline on mucociliary clearance in patients with cystic fibrosis. *Thorax*. 1997; 52: 900–903.
13. Donaldson S.H., Bennett W.D., Zeman K.L. et al. Mucus clearance and lung function in cystic fibrosis with hypertonic saline. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354: 241–250.
14. Elkins M.R., Robinson M., Rose B.R. et al. A controlled trial of long-term inhaled hypertonic saline in patients with cystic fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354 (3): 229–240.

15. Wark P., McDonald V.M. Nebulised hypertonic saline for cystic fibrosis. *Cochr. Database Syst. Rev.* 2009; 2: CD001506.
16. Rosenfeld M., Davis S., Brumback L. Inhaled hypertonic saline in infants and toddlers with cystic fibrosis: Short-term tolerability, adherence and safety. *Pediatr. Pulm.* 2011; 46 (7): 666–671.
17. Amin R., Subbarao P., Jabar A. et al. Hypertonic saline improves the LCI in pediatric patients with CF with normal lung function. *Thorax.* 2010; 65 (5): 379–383.
18. Simonova O.I., Gorinova Yu.V., and Bakradze M.D. Efficacy of inhaled hypertonic solution in children with bronchitis and bronchiolitis. *Voprosy sovremennoy pediatrii.* 2014; 13 (4): 33–39 (in Russian).
19. Turino G.M., Cantor J.O. Hyaluronan in respiratory injury and repair. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 167: 1169–1175.
20. Buonpensiero P., De Gregorio F., Sepe A. et al. Hyaluronic acid improves “pleasantness” and tolerability of nebulized hypertonic saline in a cohort of patients with cystic fibrosis. *Adv. Ther.* 2010; 27: 870–878.
21. Heijerman H., Westerman E., Conway S. et al. Inhaled medication and inhalation devices for lung disease in patients with cystic fibrosis: A European consensus. *J. Cyst. Fibros.* 2009; 8 (5): 295–315.
22. Ratjen F. Restoring airway surface liquid in cystic fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354: 291–293.
23. Hurt K., Bilton D. Inhaled mannitol for the treatment of cystic fibrosis. *Exp. Rev. Respir. Med.* 2012; 6: 19–26.
24. Anderson S.D., Brannan J., Spring J. A new method for bronchial-provocation testing in asthmatic subjects using a dry powder of mannitol. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 156: 758–765.
25. Daviskas E., Anderson S.D., Brannan J.D. et al. Inhalation of drypowder mannitol increases mucociliary clearance. *Eur. Respir. J.* 1997; 10: 2449–2454.
26. Pettit R.S., Johnson C.E. Airway-rehydrating agents for the treatment of cystic fibrosis: past, present, and future. *Ann. Pharmacother.* 2011; 45: 49–59.
27. Bilton D., Robinson P., Cooper P. et al. Inhaled dry powder mannitol in cystic fibrosis: an efficacy and safety study. *Eur. Respir. J.* 2011; 38: 1071–1080.
28. Aitken M.L., Bellon G., De Boeck K. et al. Long-term inhaled dry powder mannitol in cystic fibrosis: in international randomized study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 185: 645–652.
29. Bilton D., Bellon G., Charlton B. Pooled analysis of two large randomized phase III inhaled mannitol studies in cystic fibrosis. *J. Cystic. Fibros.* 2013; 12: 367–376.
30. Button B.M., Finlayson F., Borg B. Clinical impact of inhaled mannitol in an adult cystic fibrosis population. *J. Cyst. Fibros.* 2013; 1: S98.

Received November 14, 2016

Информация об авторах

Горина Юлия Викторовна – к. м. н., старший научный сотрудник отделения пульмонологии и аллергологии Федерального государственного автономного учреждения «Научный центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 134-93-31; e-mail: ygorinova@yandex.ru

Красовский Станислав Александрович – к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории муковисцидоза Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства России»; врач-пульмонолог 2-го пульмонологического отделения Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени Д.Д.Плетнева Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (495) 965-23-24; e-mail: sa_krasovsky@mail.ru

Симонова Ольга Игоревна – д. м. н., заведующая отделением пульмонологии и аллергологии Федерального государственного автономного учреждения «Научный центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 134-93-31; e-mail: oisimonova@mail.ru

Амелина Елена Львовна – к. м. н., заведующая лабораторией муковисцидоза Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства России»; тел.: (499) 780-08-06; e-mail: eamelina@mail.ru

Author information

Yuliya V. Gorinova, Candidate of Medicine, Senior Researcher at Division of Pulmonology and Allergy, Federal Academic Centre of Children's Health, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (499) 134-93-31; e-mail: ygorinova@yandex.ru

Stanislav A. Krasovskiy, Candidate of Medicine, Senior Researcher at Laboratory of Cystic Fibrosis, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; pneumologist at the 2nd Pulmonology Department, D.D.Pletnev City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department; Senior Researcher at Research and Clinical Division of Cystic Fibrosis, Federal Medical Genetic Academic Center, Russian Academy of Science; tel.: (495) 965-23-24; e-mail: sa_krasovsky@mail.ru

Ol'ga I. Simonova, Doctor of Medicine, Head of Department of Pulmonology and Allergology, Federal Academic Centre of Children's Health, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (499) 134-93-31; e-mail: oisimonova@mail.ru

Elena L. Amelina, Candidate of Medicine, Head of Laboratory of Cystic Fibrosis, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (499) 780-08-06; e-mail: eamelina@mail.ru

Опыт применения препарата нинтеданиб у пациентки с идиопатическим легочным фиброзом

В.А.Ахмедов¹, Д.В.Петров¹, О.В.Гаус¹, Н.В.Овсянников¹, А.М.Кочетов², М.В.Машуров², Ф.П.Моисеенко²

1 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 644043, Омск, ул. Ленина, 12;

2 – Бюджетное учреждение здравоохранения Омской области «Городская клиническая больница № 1 имени Кабанова А.Н.»: 644112, Омск, ул. Перелета, 7

Резюме

Идиопатический легочный фиброз (ИЛФ) – наиболее распространенный вариант идиопатических интерстициальных пневмоний. Патфизиология заболевания включает рецидивирующее повреждение альвеолярного эпителия и абберантную репаративную активность интерстиция в виде избыточной пролиферации фибробластов. В настоящее время пересмотрены подходы к диагностике и лечению данной категории пациентов. В Международном доказательно-обоснованном клиническом руководстве (2015) по лечению ИЛФ с учетом появившихся новых сведений о патогенезе заболевания рекомендуется применение врачами-клиницистами антифибротических препаратов. Представленное клиническое наблюдение является первым опытом применения в регионе единственного на сегодняшний день в России антифибротического препарата нинтеданиб у пациентки с ИЛФ.

Ключевые слова: идиопатический легочный фиброз, антифибротические препараты, нинтеданиб.

Для цитирования: Ахмедов В.А., Петров Д.В., Гаус О.В., Овсянников Н.В., Кочетов А.М., Mashurov M.V., Моисеенко Ф.П. Опыт применения препарата нинтеданиб у пациентки с идиопатическим легочным фиброзом. *Пульмонология*. 2016; 26 (6): 766–769. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-6-766-769

An experience of therapy with nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis

Vadim A. Akhmedov¹, Dmitriy V. Petrov¹, Olga V. Gaus¹, Nikolay V. Ovsyannikov¹, Aleksandr M. Kochetov², Mikhail V. Mashurov², Fedosey P. Moiseenko²

1 – Omsk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; ul. Lenina 12, Omsk, 644099, Russia;

2 – A.N.Kabanov City Clinical Hospital No. 1; ul. Pereleta 7, Omsk, 644112, Russia

Abstract

Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is the most common clinical variant of idiopathic interstitial pneumonia. Pathophysiology of IPF involves recurrent damage of the alveolar epithelium with fibroblast excessive proliferation as aberrant reparative activity of the lung interstitium. Currently, a treatment approach to this disease has been revised. Given new knowledge on pathogenesis of IPF, an international evidence-based clinical guideline published in 2015 recommends antifibrotic agents as the basic therapy of IPF. The only antifibrotic agent registered in Russia is nintedanib. A clinical case of IPF with the first experience of therapy with nintedanib in Omsk region has been reported in the article.

Key words: idiopathic pulmonary fibrosis, antifibrotic agents, nintedanib.

For citation: Akhmedov V.A., Petrov D.V., Gaus O.V., Ovsyannikov N.V., Kochetov A.M., Mashurov M.V., Moiseenko F.P. An experience of therapy with nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Russian Pulmonology*. 2016; 26 (6): 766–769 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-6-766-769

С современных позиций идиопатический легочный фиброз (ИЛФ) определяется как форма хронической прогрессирующей идиопатической интерстициальной пневмонии, характеризующейся определенными гистологическими и / или рентгенологическими паттернами [1–3].

Заболеваемость ИЛФ в настоящее время в мире составляет в среднем 10,7 случаев на 100 тыс. человек в год – для мужчин и 7,4 случаев на 100 тыс. в год – для женщин в популяции в целом [1]. Точных эпидемиологических данных по Российской Федерации пока нет [4, 5]. ИЛФ чаще встречается у пациентов в возрасте старше 50 лет с небольшим преобладанием мужчин (1,7 : 1) [3, 4]. Основными жалобами больных являются нарастающая инспираторная одышка и малопродуктивный кашель, по мере прогрессирования заболевания появляются признаки дыхательной не-

достаточности и легочного сердца. Избыточная пролиферация фибробластов / миофибробластов в интерстиции легких в течение нескольких лет приводит к фибротической деформации архитектоники органа, вследствие чего ИЛФ является фатальным заболеванием с крайне неблагоприятным прогнозом [1, 4].

В последние годы существенно изменились подходы к тактике ведения пациентов с ИЛФ: на смену противовоспалительным препаратам (глюкокортикостероиды (ГКС), цитостатические препараты), которые не подтвердили свою эффективность, пришли препараты с антифибротическим и антипролиферативным действием [2]. В 2014 г. Управлением по контролю качества пищевых продуктов и медикаментов США (*Food and Drug Administration*) для лечения больных ИЛФ одобрено применение пирфенидона и нинтеданиба [6].

Нинтеданиб является внутриклеточным ингибитором различных тирозинкиназ, действие которых направлено на рецепторы факторов роста (фактора роста эндотелия сосудов-1–3, тромбоцитарного фактора роста- α и - β , фактора роста фибробластов-1–3), участвующих в патогенезе ИЛФ [5–7]. Основой для одобрения препарата стали результаты 2 клинических исследований III фазы (INPULSIS-1, INPULSIS-2) по оценке безопасности и эффективности нинтеданиба при лечении ИЛФ, представленные на Международной конференции Американского торакального общества (2014) [7]. При совокупном анализе данных исследований, проведенных в 24 странах мира, у пациентов с ИЛФ ($n = 1\,066$) достоверно показано ежегодное снижение темпов падения функциональной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) на фоне терапии, а следовательно, замедление прогрессирования заболевания [7].

В августе 2015 г. нинтеданиб зарегистрирован в России, однако применение его в клинической практике пока еще ограничено. Приводится клиническое наблюдение применения препарата.

Пациентка Г. 1949 года рождения обратилась к пульмонологу Бюджетного учреждения здравоохранения Омской области «Городская клиническая больница № 1 имени Кабанова А.Н.» (Омск) в октябре 2015 г. с жалобами на одышку в покое, сухой приступообразный кашель.

Из данных анамнеза заболевания. Считает себя больной с 2011 г., когда стали беспокоить нечастый малопродуктивный кашель и одышка при ходьбе. Обращалась за медицинской помощью к участковому терапевту по месту жительства, неоднократно лечилась по поводу обострения хронического бронхита, курсами принимала муколитические препараты без положительного эффекта.

В 2012 г. перенесла левостороннюю нижнедолевую пневмонию, проведен курс антибактериальной терапии (цефтриаксон) с положительной клинической и рентгенологической динамикой. Зарегистрировано появление аллергической реакции по типу крапивницы при приеме цефтриаксона.

С июня 2013 г. отмечено усиление одышки, появление одышки в покое, в связи с чем направлена на дообследование. По данным мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки заподозрены признаки идиопатического фиброзирующего альвеолита. В июле 2013 г. проведена видеоторакоскопия слева с одновременной биопсией легкого и внутригрудных лимфатических узлов. По результатам морфологического исследования полученных биоптатов отмечены признаки фиброзирующего альвеолита в сочетании с невыраженной лимфоцитарной инфильтрацией интерстициальной ткани (рис. 1 А), констриктивным бронхолиотом и перестройкой респираторного отдела (см. рис. 1 В). С июля 2013 г. назначена терапия системными ГКС (преднизолон 30 мг в сутки), рекомендованы консультации фтизиатра, онколога.

Ввиду отсутствия положительной динамики при применении преднизолона в августе 2013 г. представлена на центральную врачебную комиссию в противотуберкулезном диспансере, которая постановила проведение противотуберкулезной терапии по пово-

ду двустороннего очагового туберкулеза легких в течение 6 мес. На фоне лечения также существенной динамики не отмечено. В последующем наблюдалась у терапевта, жалобы на одышку сохранялись, амбулаторно применяла концентратор кислорода (поток 3 л в минуту).

С марта 2015 г. отмечено резкое ухудшение самочувствия, нарастание одышки, появление сухого кашля, в связи с чем пациентка вновь обратилась за медицинской помощью.

Из данных анамнеза жизни. В детстве росла и развивалась соответственно возрасту.

Туберкулез, вирусный гепатит, венерические инфекции отрицает. Наследственный анамнез не отягощен. Аллергический анамнез: аллергия (крапивница) на цефтриаксон. Работала бухгалтером. Курение, злоупотребление алкоголем, прием наркотических препаратов отрицает. Из сопутствующих заболеваний: аутоиммунный тиреоидит, эутиреоз; сахарный диабет 2-го типа, терапия метформином 1 000 мг в сутки; артериальная гипертензия (получает лозартан 50 мг в сутки, гипотиазид 12,5 мг в сутки). Операции, гемотрансфузии отрицает. В 2012 г. перенесла тромбоз сосудов сетчатки правого глаза.

На момент осмотра: состояние средней тяжести. Сознание ясное. Положение активное. Рост — 164 см. Индекс массы тела — 24,2. Кожный покров с акроцианозом. Щитовидная железа увеличена, плотная. Периферические лимфатические узлы без особенностей. Грудная клетка расширена в сагиттальном направлении, обе половины симметрично участвуют в акте дыхания. Частота дыхательных движений — 24 в минуту. Сатурация кислородом — 92 % (длительная кислородотерапия концентратором кислорода, поток — 3 л в минуту). Перкуторно — некоторое притупление легочного звука в нижних отделах. Дыхание жесткое, единичные сухие хрипы с обеих сторон на вдохе и выдохе, на высоте вдоха с обеих сторон в заднебазальных отделах — «треск целлофана» или «треск одежной липучки» (*velcro*).

При дообследовании:

- рутинные тесты (общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови) — без особенностей;
- объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) — 38 %;
- ФЖЕЛ — 34 %;
- 6-минутный шаговый тест (6-МШТ) — 64 м;
- десатурация — до 86 % на 120 м;
- давление в легочной артерии по результатам эхокардиографии — 34 мм рт. ст.;
- парциальное давление кислорода в артериальной крови — 37 мм рт. ст., в венозной — 21 мм рт. ст.
- компьютерная томография высокого разрешения (КТВР) от 05.10.15: ведущим рентгенологическим паттерном является обычная интерстициальная пневмония (ОИП), для которого характерно сочетание следующих КТВР-признаков: диффузные с мелкими субплевральными воздушными кистами («сотное» легкое) и / или тракционными бронхоэктазами, преобладание изменений в кортикальных и базальных отделах легких при отсутствии нетипичных КТВР-признаков [1].

Для получения независимого экспертного мнения данные КТВР (рис. 2) были направлены в Клинику радиационной и ядерной медицины (Базель, Швейцария) (www.isb.ch/ipf). Заключение экспертизы представлено в таблице.

На основании полученных данных сформулирован следующий итоговый диагноз: ИЛФ. Видеоторакоскопия слева (июль 2013 г.) Хроническая дыхательная недостаточность III степени по Международной классификации болезней 10-го пересмотра (J84.1).

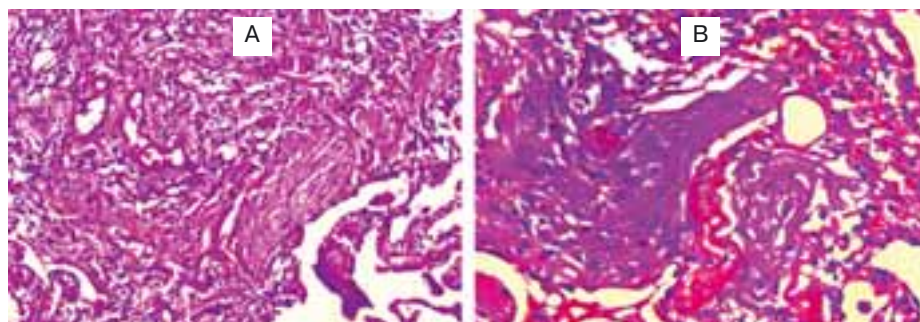


Рис. 1. Биоптаты ткани легкого пациентки Г. Окраска гематоксилином и эозином

Figure 1. Lung tissue biopsy of patient G. Hematoxylin and eosin staining

Таблица
Результаты диагностического заключения Центра радиационной и ядерной медицины (Базель, Швейцария)
Table
A reference conclusion of the Radiology and Nuclear Medicine Clinic (Basel, Switzerland)

ОИП паттерн (все 4 признака)	Возможный ОИП паттерн (все 3 признака)	Несоответствующий ОИП паттерн (1 любой признак)
Преобладание субплеврального, базального поражения	Преобладание субплеврального, базального поражения	Преобладает поражение верхних или средних отделов
Ретикулярные изменения	Ретикулярные изменения	Перибронховаскулярное поражение
Сотовое легкое ± тракционные бронхоэктазы	Отсутствие признаков, расцененных как непостоянные при ОИП	Выраженное «матовое стекло» (больше чем при ретикулярном поражении)
Отсутствие признаков, расцененных как непостоянные при ОИП		Отдельные кисты (множественные, билатеральные, вне зон «сотового» легкого)
		Множественные мелкие узелки (билатерально расположенные, преобладают в верхних долях)
		Диффузное мозаичное ослабление легочного рисунка / воздушные ловушки (билатеральное, в ≥ 3 долях)
		Консолидация сегмента(ов) / доли(ей)
Заключение: обширные тракционные бронхоэктазы в большей степени, чем «сотовое» легкое. Радиологические находки соответствуют картине обычной интерстициальной пневмонии. Рекомендуется антифибротическое лечение, биопсия не показана.		

Примечание: ОИП – обычная интерстициальная пневмония.

Назначено лечение:

- длительная кислородотерапия;
- нинтеданиб в дозе 300 мг в сутки (по 150 мг 2 раза в день, приблизительно каждые 12 ч).

Через 8 мес. регулярной терапии нинтеданибом уменьшилась выраженность одышки, частота и интенсивность приступов кашля.

Среди нежелательных побочных реакций отмечена тошнота в первые месяцы терапии, при этом потребовалось снижение суточной дозы препарата до 150 мг 1 раз в день в течение 2 нед. Кроме того, у пациентки выявлено незначительное повышение аминотрансфераз в биохимическом анализе сыворотки крови, а также зафиксировано снижение массы тела на 17 кг от исходной. Необходимо уточнить, что такое изменение массы тела являлось не побочным эффектом проводимого лечения нинтеданибом, а нормализацией исходно высокой массы тела – проявления синдрома Кушинга на фоне предшествующей длительной терапии системными ГКС.

При контрольном дообследовании:

- общий анализ крови, общий анализ мочи – без отклонений от физиологической нормы;
- биохимический анализ крови: незначительное повышение уровней аламинотрансферазы – до 48 Е / л, аспартатаминотрансферазы – до 54 Е / л;
- ОФВ₁ – 38 %;
- снижение ФЖЕЛ на 90 мл (32 % долж.);
- расстояние, пройденное при проведении 6-МШТ – 57 м;
- десатурация до 90 % после 6-МШТ, при этом пациентка находилась на кислородной поддержке при помощи концентратора кислорода (интенсивность потока – 3,5 л в минуту);
- давление в легочной артерии по ЭхоКГ – 38 мм рт. ст. Катетеризация правых отделов сердца не выполнялась по техническим причинам;
- парциальное давление кислорода в артериальной крови – 35 мм рт. ст., в венозной – 21 мм рт. ст.

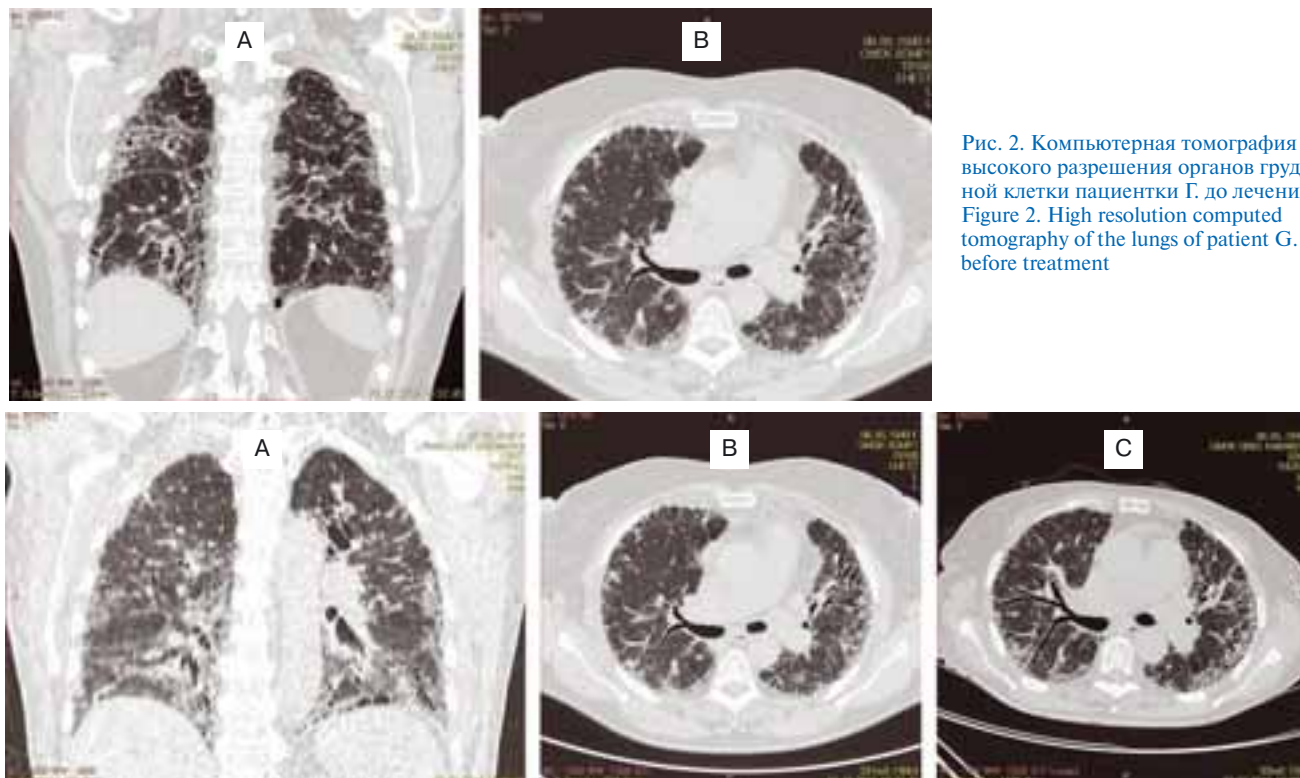


Рис. 2. Компьютерная томография высокого разрешения органов грудной клетки пациентки Г. до лечения
Figure 2. High resolution computed tomography of the lungs of patient G. before treatment

Рис. 3. Компьютерная томография высокого разрешения органов грудной клетки пациентки Г. спустя 8 мес. после начала терапии
Figure 3. High resolution computed tomography of the lungs of patient G. under treatment

- КТВР от 03.07.16: отмечается отсутствие отрицательной динамики, сохраняются выраженные ретикулярные изменения в сочетании с тракционными бронхоэктазами, также имеются признаки «сотового» легкого (рис. 3).

Заключение

Представленное клиническое наблюдение является первым опытом применения в регионе антифибротического препарата нинтеданиб для лечения ИЛФ у пожилой пациентки.

Рассчитывать на регресс клинических симптомов и редукцию КТВР-изменений при назначении антифибротической терапии у терминальных больных ИЛФ не приходится. При терапии препаратом нинтеданиб замедляется прогрессирование заболевания. Учитывая, что медиана выживаемости при ИЛФ составляет 3 года, положительным эффектом такой терапии будет являться увеличение продолжительности жизни больного и поддержание его функционального состояния. В приведенном клиническом примере отмечается незначительное снижение ФЖЕЛ, отсутствие прогрессирования по данным КТВР, что, безусловно, можно считать успехом. Однако эффект терапии целесообразнее оценивать минимум через 1 год от начала лечения.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы не получали гонорар за исследование.

Декларация о финансовых и иных взаимодействиях. Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

Transparency in research. This research was not sponsored. The authors did not receive fee for this research.

The investigators are fully responsible for preparing the final version of the manuscript for publication. The final draft was approved by all the authors.

Литература

- Raghu G., Rochwerg B., Zhang Y. et al. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline: Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. An Update of the 2011 Clinical Practice Guideline. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2015; 192 (2): e3–e19.
- Авдеев С.Н. Идиопатический легочный фиброз: новая концепция и подходы к диагностике. *Практическая пульмонология.* 2014; 4: 16–23.
- Петров Д.В., Овсянников Н.В., Капранов Э.А. и др. Интерстициальные заболевания легких: точка зрения практикующего врача. *Практическая пульмонология.* 2014; 1: 34–38.
- Funke M., Geiser T. Idiopathic pulmonary fibrosis: the turning point is now! *Swiss Med. Wkly.* 2015; 145: 14139.
- Петров Д.В., Овсянников Н.В., Кононенко А.Ю. и др. Идиопатический легочный фиброз: новые горизонты терапии. *Омский научный вестник.* 2015; 138: 21–25.
- Kolb M., Richeldi L., Behr J. et al. Nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and preserved lung volume. *Thorax.* 2016; 2016; e208710.
- Richeldi L., du Bois R.M., Raghu G. et al. INPULSIS Trial Investigators. *N. Engl. J. Med.* 2014; 370: 2071.

Поступила 17.10.16

References

- Raghu G., Rochwerg B., Zhang Y. et al. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline: Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. An Update of the 2011 Clinical Practice Guideline. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2015; 192 (2): e3–e19.
- Avdeev S.N. Idiopathic pulmonary fibrosis: a new concept and diagnostic approaches. *Prakticheskaya pul'monologiya.* 2014; 4: 16–23 (in Russian).
- Petrov D.V., Ovsyannikov N.V., Kapralov E.A. et al. Interstitial lung diseases: a practitioner's view. *Prakticheskaya pul'monologiya.* 2014; 1: 34–38 (in Russian).
- Funke M., Geiser T. Idiopathic pulmonary fibrosis: the turning point is now! *Swiss Med. Wkly.* 2015; 145: 14139.
- Petrov D.V., Ovsyannikov N.V., Kononenko A.Yu. et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: new perspectives of therapy. *Omskiy nauchnyy vestnik.* 2015; 138: 21–25 (in Russian).
- Kolb M., Richeldi L., Behr J. et al. Nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and preserved lung volume. *Thorax.* 2016; 2016; e208710.
- Richeldi L., du Bois R.M., Raghu G. et al. INPULSIS Trial Investigators. *N. Engl. J. Med.* 2014; 370: 2071.

Received October 17, 2016

Информация об авторах

Ахмедов Вадим Адильевич – д. м. н., профессор, заведующий кафедрой медицинской реабилитации Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (3812) 56-14-42; e-mail: v_akhmedov@mail.ru

Петров Дмитрий Владимирович – ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (913) 968-69-47; e-mail: dmitriy.petrov@bk.ru

Гаус Ольга Владимировна – ассистент кафедры факультетской терапии, профессиональных болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (3812) 56-14-42; e-mail: gaus_olga@bk.ru

Овсянников Николай Викторович – д. м. н., заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (913) 965-05-24; e-mail: niklajjovs@rambler.ru

Кочетов Александр Михайлович – к. м. н., заведующий патологоанатомическим отделением Бюджетного учреждения здравоохранения Омской области «Городская клиническая больница № 1 имени Кабанова А.Н.»; тел.: (913) 608-50-16; e-mail: amkochetov@mail.ru

Машуров Михаил Владимирович – врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики Бюджетного учреждения здравоохранения Омской области «Городская клиническая больница № 1 имени Кабанова А.Н.»; тел.: (3812) 73-13-09; e-mail: mikmv@list.ru

Моисеев Федосей Павлович – врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики Бюджетного учреждения здравоохранения Омской области «Городская клиническая больница № 1 имени Кабанова А.Н.»; тел.: (3812) 73-13-09; e-mail: fedospm@gmail.com

Author information

Vadim A. Akhmedov, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Medical Rehabilitation, Omsk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (3812) 56-14-42; e-mail: v_akhmedov@mail.ru

Dmitriy V. Petrov, Assistant Lecturer at Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Omsk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: 8-913-968-69-47; e-mail: dmitriy.petrov@bk.ru

Ol'ga V. Gaus, Assistant Lecturer at Department of General Internal Medicine and Occupational Diseases, Omsk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (3812) 56-14-42; e-mail: gaus_olga@bk.ru

Nikolay V. Ovsyannikov, Doctor of Medicine, Head of Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Omsk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (913) 965-05-24; e-mail: niklajjovs@rambler.ru

Aleksandr M. Kochetov, Candidate of Medicine, Head of Pathology Department, A.N.Kabanov City Clinical Hospital No. 1; tel.: 913-608-50-16; e-mail: amkochetov@mail.ru

Mikhail V. Mashurov, a radiologist at Department of Radiological Diagnosis, A.N.Kabanov City Clinical Hospital No. 1; tel.: (3812) 73-13-09; e-mail: mikmv@list.ru

Fedosay P. Moiseenko, a radiologist at Department of Radiological Diagnosis, A.N.Kabanov City Clinical Hospital No. 1; tel.: (3812) 73-13-09; e-mail: fedospm@gmail.com

Пульмонология в Ленинграде – Санкт-Петербурге: путь длиною в 50 лет. Актовая речь

М.М.Илькович

Источник: Пульмонология в Ленинграде – Санкт-Петербурге: путь длиною в 50 лет. Актовая речь директора НИИ интерстициальных и орфанных заболеваний легких заведующего кафедрой пульмонологии факультета последиplomного образования, доктора медицинских наук, профессора Михаила Михайловича Ильковича 08.12.16. СПб: РИЦ ПСПбГМУ; 2016

Pulmonology in Leningrad – Saint-Petersburg: a 50-year journey. A commencement speech

Mikhail M. Il'kovich

Глубокоуважаемый председатель Ученого совета!
Глубокоуважаемые члены Ученого совета!
Глубокоуважаемые коллеги, гости!

Мне предоставлена большая честь выступить с ежегодной актовой речью перед столь представительной аудиторией. Считаю необходимым выразить глубокую признательность председателю Ученого совета – ректору Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, академику Российской академии наук (РАН), д. м. н., профессору *Сергею Федоровичу Багненко* и всем членам Ученого совета за оказанное мне доверие.

В 2017 г. исполняется 50 лет пульмонологии в нашей стране и в нашем городе. Пульмонология существовала и до 1967 г., но с этого времени она получила уже официальное оформление. Распоряжение Совета Министров СССР от 26.04.67 об организации в Ленинграде Всесоюзного научно-исследовательского института (НИИ) пульмонологии Минздрава СССР на базе госпитальной I хирургической клиники Первого Ленинградского медицинского института им. акад. И.П.Павлова послужило основой для развития как научной базы этой специальности, так и ее самой. Первым директором Всесоюзного научно-исследовательского института пульмонологии назначен всемирно известный хирург, академик *Федор Григорьевич Углов* (1904–2008).

В 1972 г. пост директора Всесоюзного НИИ пульмонологии занял профессор *Николай Васильевич Путов* (1922–2007). В пульмонологии началась эпоха формирования новой идеологии. Именно *Н.В.Путов* стоял у ее истоков и был ее генератором и творцом. Все, кому посчастливилось работать с ним, благодарят судьбу за встречу с этим светлым человеком.

Новые представления о бронхолегочной патологии создавались научными группами института и ка-

федры госпитальной терапии. Лидерами этих научных коллективов явились профессора *А.Н.Кокосов, Т.Е.Гембицкая, Л.Н.Данилов, А.Г.Бобков, В.А.Картавова, И.В.Походзей, С.С.Жихарев, В.Л.Толузаков, Ю.Н.Левашов, Л.А.Вишнякова, Н.В.Сыромятникова, Н.В.Яковлева, Н.Н.Канаев* и другие, которые трудились под общим руководством профессоров *Николая Васильевича Путова* и *Глеба Борисовича Федосеева*.

Медицинская специальность «Пульмонология» официально утверждена 30 лет назад. Сотрудники научно-организационного отдела Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова *И.Г.Цюра, Ю.В.Лешукович, В.И.Тыщевский* и *В.П.Ерков* разработали Приказ Минздрава СССР от 22.01.86 № 117 «О мерах по дальнейшему развитию и совершенствованию медицинской помощи больным с неспецифическими (нетуберкулезными) заболеваниями легких».

В высшей степени плодотворным для пульмонологии оказалось сотрудничество с кафедрой госпитальной терапии (заведующим кафедрой в тот период являлся член-корреспондент РАН профессор *Глеб Борисович Федосеев*), который в течение многих лет на общественных началах являлся заместителем директора института по научной работе. Это были годы активного накопления фактического материала, анализа полученных данных, творческого их обобщения, годы поиска рациональных путей развития пульмонологии. Дважды в год в стенах института проводились пленумы Всесоюзной проблемной комиссии «Патология органов дыхания». Членами и активными участниками заседаний проблемных комиссий были ученые, на многие годы определившие развитие отечественной пульмонологии: академик РАН профессор *А.Г.Чучалин*, академик РАН профессор *Л.Д.Сидорова*, академик РАН профессор

М.Т.Луценко, профессора В.П.Сильвестров, А.Г.Дембо, В.Н.Саперов, М.М.Кириллов, И.П.Замотаев и многие другие.

Отечественные пульмонологи 50 лет назад довольствовались преимущественно двумя, а точнее — одним диагнозом — пневмония острая и хроническая. Понятие «пневмония хроническая» было сугубо отечественным изобретением и с течением времени после многочисленных научных баталий и невероятного сопротивления т. н. старой школы этот термин ушел в небытие и сегодня звучит как атавизм. Отпала необходимость и в определении «острая пневмония», т. к. данный диагноз остался в одиночестве. Вместо очаговой и крупозной пневмонии в основу рубрикации положен совершенно другой принцип — место возникновения пневмонии: внебольничная и внутрибольничная, или нозокомиальная. Справедливости ради следует отметить, что диагностика, в частности внебольничной пневмонии, остается крайне неудовлетворительной.

В случаях когда диагноз пневмонии установлен правильно, нередко допускаются ошибки в лечении. Шаблонное назначение антибактериальных препаратов без учета предполагаемой этиологии, индивидуальных особенностей больного (возраст, пол, сопутствующие заболевания и т. п.), особенностей течения болезни, региональной резистентности к воздействию антибактериальных препаратов — все эти факторы позволяют заболеванию в течение многих лет занимать лидирующее положение среди других болезней органов дыхания по числу летальных исходов.

Исчезновение т. н. хронической пневмонии позволило «родиться на свет» понятию хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ). В 1997 г. Европейским респираторным (ERS) и Американским торакальным (ATS) обществами сформирована группа ученых для создания международных рекомендаций, основанных на критериях доказательной медицины. Опубликовано первое издание *Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* (GOLD, 2001). Большое значение имеют ежегодные обновления GOLD, основанные на материалах исследований за предыдущий год.

Понятие ХОБЛ объединяет хронический бронхит, хронический обструктивный бронхит и эмфизему. В разных странах этим тяжелым инвалидизирующим заболеванием страдают от 4 до 20 % взрослого населения. В России ситуация парадоксальная: по официальным данным, ХОБЛ регистрируется у 1,7 % населения, и это в стране, где более половины взрослого населения курят, где имеются серьезные проблемы с профессиональными вредностями, экологические проблемы! Однако данные скрининговых исследований проясняют все — признаки ХОБЛ выявляются у 23–25 % населения (Чучалин А.Г., 2012, 2014). Столь большой разрыв между официальными данными и показателями скрининговых исследований удивляет еще и потому, что для постановки диагноза ХОБЛ не требуется суперсовременных лабораторий и сложных инструментальных исследова-

ний: подозрение о наличии ХОБЛ должно возникнуть у врача в течение первых 5–10 мин разговора с пациентом. Нельзя не отметить, что главный фактор риска возникновения ХОБЛ в 80–90 % случаев — это курение.

Изменились взгляды на сущность бронхиальной астмы (БА). Это своеобразное хроническое воспаление бронхов, развивающееся при определенных условиях у лиц с атопической предрасположенностью. Медикаментозное лечение из симптоматического превратилось в патогенетическое. Новое понимание патогенеза БА позволило разработать меры первичной и вторичной профилактики, предупреждать обострения, улучшать качество жизни, сохранять работоспособность. В последние годы ситуация изменилась: резко уменьшилось число больных с тяжелым течением, астматическим статусом, гормонозависимых, инвалидов. Значительно сократилось как число больных БА, госпитализированных по экстренным показаниям, так и число госпитализированных планово. В результате число больных БА увеличивается, а расходы на их лечение снижаются.

Лидерство в изучении этого сложного заболевания в России наряду с другими научными коллективами занимает кафедра госпитальной терапии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова (В.И.Трофимов, Г.Б.Федосеев, Н.Л.Шапорова, В.Н.Минеев, С.Я.Батагов, В.Н.Марченко, И.И.Нестерович, Л.Н.Сорокина, Ж.А.Миронова, В.Ф.Жданов, В.И.Немцов, В.А.Александрин, Т.В.Шукина, Ю.Д.Рабик и другие).

С каждым годом все большую актуальность приобретают интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ) — группа заболеваний, при которых поражается преимущественно интерстициальная ткань легких по типу альвеолита, гранулематоза и / или фиброза. В Первом Санкт-Петербургском государственном медицинском университете им. акад. И.П.Павлова изучением этой проблемы занимаются уже более 30 лет. Решением Ученого совета университета 01.02.00 организована кафедра пульмонологии факультета последипломного образования (ФПО). Эту идею активно поддержал и главный пульмонолог Минздрава России академик РАН Александр Григорьевич Чучалин. Основным научным направлением кафедры (заведующий кафедрой — профессор М.М.Илькович, доценты — Л.Н.Новикова, Н.А.Ходорик, И.В.Петрова, Ю.М.Илькович) явилось продолжение ранее начатого изучения различных аспектов ИЗЛ.

Приказом от 30.12.03 № 210 ректора университета создана Клиника пульмонологии, в которую вошли пульмонологическое отделение круглосуточного пребывания больных (заведующий — А.К.Фридлянд), отделение гравитационной хирургии крови (заведующий — профессор В.А.Воинов), стационар дневного пребывания (заведующий — к. м. н. И.А.Зарембо), консультативно-диагностическое отделение (заведующий — к. м. н. Н.Т.Панина) и отделение респираторной терапии (заведующий — Я.И.Старцева).

По Приказу от 07.07.15 ректора университета организован НИИ интерстициальных и орфанных заболеваний легких, в состав которого вошла и Клиника пульмонологии (директор — профессор *М.М.Илькович*), что явилось важнейшим оптимизирующим фактором этого научного направления.

В связи с тем, что в пульмонологии группа ИЗЛ является наиболее сложной для дифференциальной диагностики, в Клинике пульмонологии (сегодня — НИИ интерстициальных и орфанных заболеваний легких) совместно с кафедрой пульмонологии разработана классификация заболеваний, проявляющихся рентгенологическим синдромом двусторонних изменений.

Построенная на основе анализа данных > 5 тыс. пациентов, наблюдавшихся в клинике, классификация проста и логична. В качестве классификационного критерия использована морфология, а не частота встречаемости той или иной патологии, которая также учитывается, но не в качестве кардинального признака.

По разным данным, ИЗЛ составляют от 3 до 15 % всех болезней легких. Эпидемиологические исследования, проведенные в нашей стране и за рубежом, свидетельствуют о том, что распространенность ИЗЛ составляет 74 на 100 тыс. населения (в частности, в США — 81 мужчина и 67 женщин на 100 тыс. населения). Следует отметить, что в Санкт-Петербурге показатель распространенности ИЗЛ в 2 раза выше такового по туберкулезу. Среди госпитализированных в Клинику пульмонологии больные ИЗЛ составляют от 75 до 90 %.

Обычно при выявлении рентгенологического синдрома легочной диссеминации врач ошибочно ставит диагноз «двусторонняя пневмония» и назначает многократные курсы антибактериальной терапии (в 82 % случаев — в поликлинике и в 33 % — в стационаре). Проводятся многочисленные лабораторные исследования, больного направляют в специализированные противотуберкулезные, онкологические, микологические центры. Уходит драгоценное время, тратятся финансовые ресурсы на многочисленные исследования, лекарственные препараты (биологически активные добавки, физиопроцедуры, наконец, целителей), а состояние больного катастрофически ухудшается и не в последнюю очередь — из-за перечисленных действий врача.

Показано, что в среднем проходит 1,5 года, прежде чем пациент попадает по назначению и ему ставят правильный диагноз. Полагаю, нет ничего удивительного в том, что 5-летняя выживаемость больных т. н. идиопатическим легочным фиброзом составляет около 20–30 % (как при раке легкого и раке поджелудочной железы).

Несколько слов о саркоидозе органов дыхания — полисистемном заболевании неизвестной этиологии, в патогенезе которого основную роль играет хроническое иммунное воспаление с формированием эпителиоидноклеточных гранул без некроза. Распространенность саркоидоза органов дыхания составляет в среднем 20–64 на 100 тыс. населения.

В нашей стране многие годы доминировала точка зрения, что саркоидоз вызывается ослабленной палочкой Коха. Больные саркоидозом лечились в противотуберкулезных учреждениях. Сейчас это кажется просто невероятным! К сожалению, фтизиатры нашей страны последними отказались от этой ложной гипотезы.

К настоящему времени многие аспекты этого загадочного заболевания еще не прояснены: этиология, влияние генетических факторов на предрасположенность к болезни, механизмы легочного повреждения и формирования фиброза, показания для назначения системных глюкокортикостероидов (ГКС), дозы и оптимальная длительность лечения, эффективность монотерапии ингаляционными ГКС и целесообразность их сочетания с системными ГКС, место цитотоксических препаратов в лечении больных саркоидозом и т. п.

В заключение мне хотелось бы остановиться на проблеме идиопатических интерстициальных пневмоний (ИИП), ставшей крайне актуальной. Интенсивные научные исследования, касающиеся ИИП, за последние годы позволили накопить значительный фактический материал. В 2013 г. опубликована обновленная классификация ИИП, принятая ATS / ERS. В соглашении ATS / ERS рекомендовано полностью отказаться от синонимов «идиопатический фиброзирующий альвеолит» и «криптогенный фиброзирующий альвеолит», а использовать лишь одно название — идиопатический легочный фиброз. Использование этого термина вряд ли можно считать удачным, скорее наоборот. Дословно этот термин говорит о том, что в легочной ткани имеется фиброз, развившийся по неизвестной причине. В то же время понятие «фиброз» — это не нозологическая форма, так же, как не является нозологической формой понятие «рубец» (посттравматический или послеоперационный). За рамками этого рассуждения мы оставляем случаи, когда рубец нарушает функцию органа. Если мы видим у пациента на каком-либо участке тела рубец, мы это тоже будем называть болезнью?

Мы предложили термин «идиопатическая фиброзирующая болезнь легких» (ИФБЛ), который с нашей точки зрения более адекватно отражает суть патологического процесса: вследствие неизвестных причин в легких развивается фиброзирующий процесс, ведущий к формированию «сотового» легкого, тракционных бронхоэктазов и, как правило, летальному исходу. Уважаемые коллеги, если мы говорим «фиброз», то о каком лечении фиброза может идти речь? Если вы скажете пациенту, что вы вылечите его фиброз, то можно констатировать, что «в полку целителей и хиромантов» прибыло. Но если это фиброзирующий процесс, то сделайте все возможное, чтобы этот процесс затормозить (остановить).

В соглашении ERS / ATS описано 8 нозологических форм ИИП. Рассмотрим «нозологичность» (если так можно выразиться) лишь некоторых из них.

Целесообразность выделения десквамативной интерстициальной пневмонии (ДИП) в отдельную

нозологическую форму представляется спорной. Мы проследили исходы ДИП: при своевременной постановке диагноза и назначении системных ГКС в адекватной дозе пациент может выздороветь. Поздняя диагностика и лечение антибактериальными препаратами ведет к хронизации процесса и формированию фиброза, «сотового» легкого, тракционных бронхоэктазов, т. е. картины ИФБЛ. На этой стадии ДИП уже не отличается от ИФБЛ ни клинически, ни рентгенологически, ни морфологически, ни прогностически. Подтверждение этой мысли находим и в зарубежных публикациях: прогрессирование ДИП может приводить к формированию легочного фиброза, неотличимого от такового при обычной интерстициальной пневмонии (ИП). Таким образом ДИП — это острое течение ИФБЛ, а не отдельная нозологическая форма. Выделение острой ИП в самостоятельную нозологическую форму также нецелесообразно: если есть острая ИП, то должна быть и хроническая — это ИЛФ (или ИФБЛ в нашей терминологии). Известно, что гистологический паттерн острой ИП может быть при обострении ИФБЛ. Обнаружено, что при обострении ИЛФ (ИФБЛ) гистологически выявляется диффузное альвеолярное поражение, характерное для острой ИП. Выявление с течением времени морфологических признаков «сотового» легкого у больных острой ИП в очередной раз доказывает, что острая ИП — не самостоятельное заболевание, а острая форма или обострение ИЛФ — ИФБЛ.

Во всех классификациях ИИП пытаются реализовать идею, что каждому из 8 гистологических вариантов ИИП соответствует своя нозологическая форма. Мы считаем, что такой подход ошибочен, т. к. известно, что идиопатический фиброзирующий процесс в легких характеризуется мозаичностью морфологических изменений: в биоптатах легкого 1 пациента выявляются признаки различных гистологических паттернов. В 73 % случаев в 1 доле легкого можно обнаружить гистологические паттерны обычной и неспецифической ИП одновременно. Какой надо обладать фантазией, чтобы поверить в то, что в одном и том же легком (и даже в 1 доле легкого) могут сосуществовать одновременно 2–3 редкие нозологические формы?

Наши исследования свидетельствуют о том, что в 23 % случаев при гистологической верификации диагноза у пациентов с ИФБЛ ($n = 126$) в одном и том же биоптате обнаруживаются признаки ≥ 2 гистологических паттернов, а прогноз заболевания зависит не только от морфологических изменений, но и от своевременной диагностики и раннего назначения адекватного патогенетического лечения. Как оказалось, результаты компьютерной томографии высокого разрешения также не могут быть ключевыми критериями при дифференциальной диагностике ИФБЛ и других ИИП. Все аргументы изложены в публикациях и монографиях, изданных в последние годы.

Известно, что критерием истины является практика, а важнейшим критерием диагностики — результаты морфологического исследования. Если па-

томорфологи находят критерии для выделения 7–8 гистологических (нозологических) форм ИИП, то можно ли после этого спорить? Полагаем, что стоит присмотреться к этим критериям. Читая описание морфологической картины пневмонии, мы сразу представляем себе, на какой стадии заболевания проведено морфологическое исследование. И это при заболевании, которое длится всего 10–14 дней! А вот читая описание морфологической картины т. н. обычной ИП, мы узнаем, что признаками, подтверждающими такой диагноз, являются фиброзные изменения в легочной ткани, развитие «сотовых» изменений, тракционных бронхоэктазов, интерстициального воспаления. Но если заболевание началось неделю назад, трудно себе представить наличие у такого пациента в легочной ткани распространенного фиброза, участков «сотового» легкого, тракционных бронхоэктазов (т. е. признаков, которые определяют наличие обычной ИП — ИФБЛ). Если пациент заболел недавно (1–3 мес. назад) и у него еще нет всех признаков, укладывающихся в картину ИФБЛ, какой диагноз мы должны ставить? Как лечить?

Наконец, признаки интерстициального воспаления, распространенный фиброз, а с течением времени и участки «сотового» легкого мы найдем и при других ИИП в случае их прогрессирования — только различной степени выраженности. А она зависит не от того, что это различные нозологические формы, а от стадии заболевания, его активности, особенностей иммунитета, аутоиммунитета пациента и других факторов, наконец, от того, чем лечат этого пациента. А лечат его, как правило, антибактериальными препаратами, биологически активными добавками, физиотерапевтическими процедурами и т. п. Прогноз при таком лечении известен.

Реакция легочной ткани на пока неизвестный фактор (факторы) стереотипна, и нет принципиальных различий в морфологической картине, которые позволяли бы выделять 7 нозологических форм. И даже если допустить, что будет установлена этиология каждой из обсуждаемых ИИП (на что оптимистично надеются авторы многих публикаций), они все равно не станут отдельными нозологическими формами. Давайте в таком случае по аналогии БА, провоцируемую апельсинами, считать одной нозологической формой, а лимонами — другой?

Представляется, что все значительно проще: различия морфологической картины в одном и том же легком (или его доле) выявляются не потому, что там одновременно протекает несколько редких заболеваний. Это происходит потому, что один патологический процесс в разных участках легких находится на разных стадиях развития, в зависимости от его давности, выраженности и активности. Так, патоморфолог, исследуя легочную ткань пациента, находит участки с признаками воспаления и фиброза, выраженные в различной степени; элементы «сотового» легкого и / или тракционных бронхоэктазов и, наконец, участки нормальной легочной ткани. Нет необходимости доказывать, что выявленные различия не являются отдельными нозологическими

формами. Таким образом, в настоящее время нет несомненных доказательств существования самостоятельных нозологических форм, таких как неспецифическая ИП, лимфоцитарная ИП, острая ИП и т. п. Это лишь стадии одного заболевания – ИФБЛ. Эта точка зрения подтверждена результатами других научных исследований, в частности *I. Rosas et al.* добавляют, что доказанный идентичный генетический профиль при обычной и неспецифической ИП делает очевидным предположение о том, что неспецифическая ИП – это ранняя стадия обычной ИП.

И последнее: распространено мнение, что выживаемость пациентов после постановки диагноза составляет в среднем 2,5–3,5 года. В течение 5 лет после постановки диагноза умирают в среднем 70 % больных. Да, это действительно так, если больных «лечить» антибактериальными препаратами, многократные курсы которых только способствуют прогрессированию патологического процесса. Если диагноз поставлен поздно, на стадии формирования «сотового» легкого, а врач назначает высокие дозы системных ГКС, это тоже приводит к ускорению процесса фиброизирования. Все это подтверждают и наши данные: у 93 % больных до поступления в Клинику пульмонологии установлен диагноз двусторонняя пневмония. Длительность лечения их антибактериальными препаратами составляла в среднем 6 мес., при этом 21 % больных получали противотуберкулезные препараты от 1 мес. до 2 лет. При таком подходе мы не оставляем пациенту ни одного шанса выжить. Продолжительность жизни больных ИФБЛ может быть увеличена при соблюдении следующих условий: ранняя диагностика, назначение системных ГКС только в тех случаях, когда доказано наличие активности воспалительного процесса (острое, подострое течение, обострения) и в дозах, соответствующих активности воспали-

тельного процесса; назначение противофибротических препаратов по показаниям; реабилитационные мероприятия, лечение осложнений и сопутствующих заболеваний.

Уважаемые коллеги!

С искренним чувством уважения мне хочется вспомнить одного из основателей пульмонологии – *Н.В. Путова*, который кардинально изменил представление о болезнях органов дыхания.

С особым удовольствием хочу назвать имена ученых, продолжающих развивать традиции Санкт-Петербургской школы пульмонологов: *Г.Б. Федосеев, А.Н. Кокосов, В.И. Трофимов, Т.Е. Гембицкая, А.Л. Акопов, В.И. Амосов, В.А. Воинов, И.В. Двораковская, В.А. Картавова, А.А. Сперанская, Н.Л. Шапорова.*

Пульмонологи Санкт-Петербурга работают в тесном содружестве со специалистами всей страны. Позвольте назвать имена ведущих ученых России, внесших неоценимый вклад в развитие этой науки: *А.Г. Чучалин, С.Н. Авдеев, З.Р. Айсанов, Н.Г. Астафьева, С.Л. Бабак, А.С. Белевский, А.А. Визель, И.В. Демко, А.В. Жестков, Ш.З. Загидуллин, К.А. Зыков, В.А. Казанцев, И.В. Лещенко, В.А. Невзорова, Н.М. Ненашева, С.И. Овчаренко, А.И. Синопальников, И.Э. Степанян, И.Е. Тюрин, Р.С. Фассахов, М.А. Харитонов, Б.А. Черняк, Е.И. Шмелев, Я.Н. Шойхет* и многие другие.

В заключение мне хотелось бы выразить искреннюю благодарность сотрудникам кафедры пульмонологии ФПО, НИИ интерстициальных и орфанных заболеваний легких и Клиники пульмонологии за их беззаветный труд, преданность своему делу, пожелать им дальнейших успехов!

Нас радует, с каким вниманием ректор и администрация университета, руководство клиники относятся к проблеме, которой мы занимаемся. Мы благодарны за поддержку и создание условий для плодотворной работы.

Доктор Е.С.Боткин

Что значит «баловать больных»?

Dr. E.S.Botkin

What does it mean “to indulge patients?”

«Нравственное развитие врача-практика поможет ему сохранить то душевное равновесие, которое дает ему возможность исполнить священный долг перед близким и перед родиной, что и будет обуславливать истинное счастье его жизни».

Проф. С.П.Боткин
(речь на Акте Академии 7 декабря 1886 г.)

Прежде всего, что значит — «баловать» кого-нибудь? Чаще всего вопрос этот — чисто педагогический. Очень часто близкие и посторонние упрекают родителей, что они балуют своих детей, — реже, что те или иные воспитатели балуют своих воспитанников. Нередко даже те самые родители и воспитатели, которые упрекают других в том, что они балуют детей, подвергаются таким же нареканиям со стороны третьих. Это было бы совершенно естественно, если бы являлось только следствием объективности сторонних наблюдателей, — но достаточно вслушаться в эти «суждения со стороны», чтобы убедиться в том, как редко они навеяны действительно объективным отношением к обвиняемым и их жертвам.

«Какие распушенные дети!» — справедливо возмущаетесь вы, видя, как семи-восемилетний мальчик с кулаками набрасывается на свою воспитательницу, а шестилетняя сестра его, разделяющая недовольство своего брата, усердно помогает ему частыми горстями песку. По беспомощности и слабому протесту несчастной осаждаемой вы ясно видите, что она совершенно не поддерживается родителями ее воспитанников. Такие родители говорят обыкновенно, что дети их еще слишком малы, что нельзя же с ними серьезно считаться, что вырастут они и переменятся, «не бить же их, в самом деле». Те же родители, однако, приходят в ужас, когда на их глазах шестнадцатилетний юноша грубо обрывает или отчитывает свою мать, женщину в годах и заслуживающую всякого уважения. «Как нужно было избаловать сына, чтобы из него выработался такой дерзкий мальчишка!» — восклицают они, не замечая, что сами растят такого же.

Другие родители и четырехлетним детям не позволяют никаких выражений недовольства или неповиновения относительно их воспитательницы, но, не желая стеснять детей в их естественном развитии, будут позволять им и в более старшем возрасте, не обращая внимания на присутствие посторонних, валяться на полу или на мебели, задира́ть ноги на спинку соседнего стула и т. д.

Третий тип родителей считает своим священным долгом вырабатывать из своих детей ученых обезьянок, ломая и уничтожая в них малейшее проявление индивидуальности, и в отчаянии, если их трехлетний ребятишка не подойдет подать ручку «тетке» и не шаркнет при этом ножкой.

Есть и такие, наконец, которые, желая вырабатывать в своих детях выносливость и силу воли, ежедневно подвергают их — именно с этой целью и вовсе не с карательной — телесному наказанию, с каждым днем усиливая его и достигая того, что пяти-шестилетний мальчик улыбается под ударами хлыста.

Эти крайние примеры, взятые прямо из жизни, соединены, разумеется, между собою бесчисленным количеством переходных ступеней и, отнюдь не имея целью исчерпать множество существующих педагогических взглядов, почти вовсе не касаются соответственного разнообразия педагогических приемов. Они с достаточной наглядностью, однако, доказывают всю степень произвола, проявляемого в вопросах воспитания родителями, а следовательно, и воспитателями. Последний переход, опять-таки поддерживаемый примерами самой жизни, является вполне естественным, если принять во внимание, прежде всего, неизбежное влияние, иногда даже давление родителей на воспитателей их детей, далее — невольную зависимость воспитателей от подобных же человеческих своих слабостей, которым подчинены сами родители, наконец, — и это едва ли не важнее всего, — то обстоятельство, что эти самые воспитатели все-таки дети своих родителей, произвольно применявших к ним ту или другую систему воспитания, следовательно, непременно в том или другом смысле воздействовавших на выработку их педагогических убеждений.

Итак, в суждениях о вопросах воспитания, как видно, трудно, чтобы не сказать — невозможно, искать объективности; понятно поэтому, что нельзя с объективностью определить и то, что значит баловать детей; что одни назовут баловством, другие, с таким же чувством своей правоты, сочтут за стро-

гость. Можно ли после этого говорить о возможности или невозможности, о дозволенности или недозволенности «баловать» больных с точки зрения педагогической?

Следует оговориться, что известный педагогический элемент в отношениях врача к больному совершенно неизбежен. Достаточно указать на весь ряд нервных форм, выражающихся или сопровождающихся ослаблением или полным отсутствием воли у больного. Здесь врач, несомненно, окажется более полезным своим педагогическим тактом и влиянием на общий строй жизни больного, чем самыми действительными внутренними средствами. Но в таких случаях совершенно неприменимо слово «баловать»: врач не балует больного, — как сказали бы иные, — предоставляя свободу его больной воле, а просто неправильно лечит его, поступает во вред ему, как поступал бы неправильно, предоставляя свободу больному желудку варить все, что его хозяину покажется вкусным.

Столь же мало справедливо обвинение, иногда предъявляемое врачам в том, что они балуют своих нервных больных, относясь к ним столь же внимательно, заботливо и ласково, как и к больным с физическими страданиями. Замечательно, что в подобных случаях обвинителями нередко являются ближайшие родственники и окружающие больных. «Вам хорошо, — пеняют они врачу, — вы побыли с ней час-полтора, побаловали и уехали, а нам потом за целые сутки никак не угодить на нее. Уж вы, пожалуйста, будьте с ней построже». Обвинение, оправдываемое только незнакомством с нервными болезнями, и требование, доказывающее смешение понятий строгого, точного исполнения предписаний врача с суровым отношением к больному.

Режим, вызванный болезнью, может показаться больному суровым, и строгое требование исполнения его, предъявленное врачом, тяжелым, но в самом отношении врача к больному никогда не должно быть жесткости; он никогда не должен забывать, что перед ним больной человек, нередко страдающий от своей нервной болезни не менее, чем другой — от физической, и заслуживающий поэтому сердечного и внимательного участия. Очевидно, что проявлять к нервным больным такое отношение — не значит «баловать» их, а есть лишь обычная обязанность врача, добросовестное исполнение которой облегчает выполнение иногда действительно нелегкого лечения и тем значительно способствует успешности его.

Если, однако, все напряженное внимание, которое подарил врач больному, самое щепетильное и особенно тщательное исследование его привело врача к убеждению, что он имеет дело с симуляцией, то он опять-таки не будет «баловать» больного, соглашаясь принять участие в этой симуляции или поддерживая его в ложном представлении о несуществующих страданиях, а будет прямо грешить относительно него и его окружающих. Как вывести много больного из ложного положения, в которое он себя поставил, — зависит всецело от такта врача.

К этой же категории случаев, в которых от врача требуется большой запас такта, а иногда и самообладания, приходится отнести различные прискорбные столкновения с больными и не страдающими расстройством нервной системы, но плохо ею управляемыми и не имеющими ясного или даже никакого представления о сложности медицинских знаний, о трудности врачебного искусства и о тяжести жизни и обязанностей врача. Проявляя в таких случаях уступчивость и излишнюю покладистость, врач тоже не «балует» больного, а поступает тем, что обязан, наоборот, свято хранить, — чувством собственного человеческого достоинства. Можно было бы привести немало грустных примеров, чтобы иллюстрировать только что высказанное положение и избежать всякого кривого толкования его, если бы они не относились к фактам, которые слишком тяжело лишний раз изображать буквами на бумаге. Недоразумения не должно быть, если оговориться, что здесь не было ни речи, ни мысли о выполнении чисто медицинских обязанностей или услуг, которые никогда не могут быть ниже врачебного достоинства, если они требуются для восстановления здоровья или для облегчения страданий больного.

Большое воспитательное, часто даже образовательное значение для больных имеют больницы. Здесь научаются многие из них правилам и чистоты, и гигиены в более широком смысле, и тому, что вредно, что полезно, как можно избежать иных заболеваний, что требуется, чтобы не ухудшить уже проявившуюся болезнь и т. д. Они приучаются строго исполнять правила учреждения, в которое они обратились за помощью, зная, что они направлены на их же пользу. Со своей стороны, учреждение обязано зорко следить за исполнением этих правил, так как нарушение их, если не вредно, положим, тому выздоравливающему больному, который его себе позволил, — грозит подчас покою или даже безопасности соседа.

Но какими же педагогическими приемами может располагать больница, если даже оговориться, что, как само собой разумеется, они вообще применимы исключительно к таким больным, которые или по роду своей болезни, или по степени наступившего поправления являются вполне ответственными за свои поступки?

Естественно, что больной, не признающий, например, прав собственности ни за больницей, ни за находящимися в ней больными, так же, как больной, нарушающий элементарные правила нравственности или решительно, несмотря ни на какие уговоры, отказывающийся соблюдать предписанный ему режим или лечение, подлежит, если только состояние его здоровья это позволяет, выписке из больницы.

Но такие явления представляются, по счастью, лишь редчайшими исключениями в больничной жизни, и огромное большинство больных, как бы малокультурны и малодисциплинированы они ни были, с уважением, доверием и признательностью относясь к своему врачу и к сестрам милосердия, не

только сами подчиняются склонить к тому же и тех немногих товарищей, которым поначалу это кажется излишним. Такое поведение больных является добрым откликом их чрезвычайно чутких душ на терпеливое и любовное отношение, встречаемое ими в больнице и вполне заслуженное ими в их тяжелой болезни после непосильных трудов и безотрадной жизни в самых неблагоприятных, часто удручающих условиях.

Можно ли после всего изложенного сказать, что, добросовестно исполняя свой священный долг относительно этих несчастных больных, относясь к ним со всею заботливостью, на которую мы только способны, с искренней сердечностью, в которой они так нуждаются, — можно ли сказать, что мы их этим «балуем»?

Иногда говорят, будто мы балуем больных, отдавая им слишком много времени. Но прежде всего, возможно ли это? Может ли врач когда-нибудь сказать, что он дал больному слишком много времени и не чаще ли нам приходится, спеша от одного больного к другому, более тяжелому, не добавлять им времени? Ведь мало назначить лечение — нужно суметь провести его. Это еще легче выполнить в хорошо организованной больничной обстановке, которая значительно сокращает труд врача: ему достаточно вкратце пометить в скорбном листке новое назначение, достаточно сказать опытной сестре милосердия, что и когда надо сделать больному, — и он может быть уверенным, что ничто из этого не будет упущено; уходя, он оставляет больного на руках испытанных, знающих и преданных своему делу людей, которые найдутся, окажут помощь даже и в случаях неожиданного осложнения или угрожающей перемены в состоянии больного. Совсем не то, когда больной остается в своей домашней обстановке.

На чьем попечении оставляет его врач? Часто ли возможно поручить его заботам сестры милосердия, а тем более двух или трех, как того требует всякая сколько-нибудь серьезная или затяжная болезнь? Начать с того, многим ли больным доступна такая роскошь; далее — сколько больных, часто немало избалованных, решительно не терпят около себя во время болезни посторонних лиц и не допускают к себе сестры милосердия; наконец, как часто близкие больного наотрез отказываются передать заботу о нем чужому человеку. Несомненно, что иногда они оказываются самыми идеальными сестрами или братьями милосердия, но может ли врач на это всегда рассчитывать? И даже в этом лучшем случае, кто же, если не врач, научит окружающих больного необходимому за ним уходу? Врачу не только приходится составить точное расписание приема всех прописанных им лекарств, подробную программу всех своих назначений, но и предупредить обо всех необходимых предосторожностях, подумать о самых разнообразных мелочах жизни, быть может, составляющих самые невинные привычки больного при обычных условиях и являющихся вредными для него во время данного заболевания. Составить что-нибудь вроде списка вопросов пунктов, которые пред-

усмотрели бы все разнообразнейшие сочетания и комбинации, создаваемые жизнью, — нет, понятно, никакой возможности. Как ни применяется врач к пониманию, образованию и положению своего больного, он не в состоянии предугадать всех недоразумений и путаниц, которые иногда случаются, — можно даже сказать, и не так редко. Можно ли было, например, предположить, что больной крестьянин, которому врач указал на спине место для приложения горчичника, положит его не на кожу, а на свой тулуп? Мог ли врач ожидать, что назначенные им больному гимназисту ванны в 280 R. не будут выполнены только потому, что родители больного, правда, менее его самого образованные, тщетно добивались с помощью льда получить воду в 280 R. ниже нуля? Или возможно ли было подумать, что в семье, где сын учится в среднем учебном заведении и пользуется при надобности заботами правильно поставленного лазарета, температура тела будет измеряться стенным градусником? Все это примеры кричащие, не придуманные, однако, а взятые прямо из текущей жизни. Они с достаточной очевидностью доказывают, что нет подробностей в жизни и обстановке больного, которые могли бы казаться для врача слишком мелкими, ничтожными или неинтересными. Назначая тяжелому больному ванну, врачу приходится осведомиться, кто, где и как будет эту ванну делать: не все равно, тепло в ванной комнате, если она вообще существует, или холодно, находится ли она близко от комнаты больного, или после теплой ванны его заставят идти по холодному коридору, может ли он сам двигаться, или нужно, чтобы кто-нибудь положил его в ванну, и часто даже врачу приходится лично проследить, как переносит больной ванну, обертывание или что-нибудь подобное. А вопросы, касающиеся диеты больного? Какого обстоятельного знакомства с привычками и вкусами больного требуют они со стороны врача! Что значит у больного много есть или мало пить, как распределяет он свою еду и питье и какие изменения в этом отношении позволяет тот или иной обязательный для него образ жизни? Все это врачу необходимо знать, прежде чем назначить такой режим, какого больной может и обещает держаться, и выполнения которого врач может требовать.

Несомненно, что и несмотря на все старания врача, многое из назначенного им остается нередко невыполненным, — то вследствие мнительности больного, то по недостатку доверия с его стороны, то из-за разногласия между ним и его окружающими, но тяжело и больно добросовестному врачу слышать, что больной потерпел или даже мог потерпеть хотя бы малейший вред только потому, что окружающие не догадались спросить, а сам врач не успел или не подумал предупредить о какой-нибудь элементарной подробности.

Далее, расспрашивая больного о действии того или другого предпринятого лечения, врачу приходится затратить немало кропотливых стараний, чтобы не внушить невольно больному те ответы, которые врач желал бы услышать, и чтобы, с другой

стороны, не дать и больному жалобами преувеличенными или вовсе не соответствующими тому, что он испытывал, сбить себя с пути истинного — пути строго объективного наблюдения.

Значит ли после всего изложенного, что врач «балует» больного, если он не жалеет своего времени и терпения на долгие расспросы и переговоры с ним, и не стремится ли он при этом только возможно добросовестнее исполнить долг свой?

Такова степень сложности забот врача даже при условии существования у больного более или менее близких ему людей. А если он одинок? Если некому даже дать воды ему напиться, не только выполнять самый простейший за ним уход? Если он к тому же находится в такой обстановке, в которой болезнь его не только не может пройти, но должна почти неминуемо тяжело осложниться? Если он лишен и воздуха, и света, и нужного питания? Что же в таком случае делать врачу? Кто же, если не он, позаботится о больном и устроит или даже отвезет его в больницу? Но где же при такой безграничности врачебного дела еще возможность «баловать» больных?

«Баловать больных!»

Кого же и баловать, казалось бы, как не больных, так по- детски беспомощных и часто так по-детски милых?! Но до баловства ли врачу, когда у него едва хватает сил исполнить все, что он считает необходимым, — своим нравственным долгом относительно больного и его окружающих!

Отношение врача к окружающим больного тоже дает иногда повод к разговорам о том, что он «балует» их. Стоит, однако, только прислушаться к ним, чтобы убедиться, до какой степени и здесь суждения субъективны. Вследствие присущей человеческой природе любви и нежности к самому себе каждый считает за собой особое право на внимание, заботливость и снисхождение врача, и то, что больной или близкий ему человек относительно себя и своих признает лишь должным, примененное к другим он называет излишним баловством. Так, часто люди рекомендуют такое обращение с другими, какого сами никогда не потерпели бы...

Между тем забота врача об окружающих больного неразрывно связана с тем же основным стремле-

нием его к возможно большей успешности лечения. Ему необходима бодрость духа и свежесть сил у тех, кому он поручает своего больного, как для точного исполнения предписаний его, так — не менее того — и для поддержания в больном душевного подъема и веры в свое выздоровление — этих могущественнейших союзников врача в борьбе за человеческую жизнь. Нелегка задача врача в этом отношении при глубокой привязанности и сердечном отношении к больному со стороны его близких, но она еще безгранично усложняется, когда в семье больного царит печальный разлад. Значит ли тогда, что врач «балует» больного и его близких, если он старается поддерживать в семье мир и спокойствие, если он позволяет больному отводить с ним душу, делиться с ним его горем, если он по мере сил пытается утешить, успокоить его и отстранить от него новые заботы и огорчения?

Знакомство с душевным миром больного врачу не менее важно, чем представление об анатомических изменениях и нарушении физиологических функций тех или других клеточек его тела, и уж, конечно, не путем холодных, официальных допросов приобретет он его, а лишь в терпеливой, искренно участливой и дружеской беседе с больным, помощью самого сердечного к нему отношения. А как часто все физические недуги больного оказываются лишь последствием или проявлением его душевных волнений и мук, которыми так богата наша земная жизнь и которые так плохо поддаются нашим микстурам и порошкам. Если такой больной с доверием прибегнет к врачу и как духовнику принесет ему все стоны своей души, — не больной, но либо не в меру чувствительной, либо не по силам затравленный, либо просто загнанной и забытой, — а врач, чтобы не «баловать» его, остановит его и, назначив лечение, отпустит, не даст ли он этим голодному камень вместо хлеба?

Но добросовестный врач и не может так поступить: он, как истинный друг, выслушает пришедшего к нему, войдет во все мелочи бед его, поможет ему устранить их, поднимет дух его и поддержит тело его. Врач знает, что он этим не «балует» больного, а исполняет лишь священный долг свой.

Рецензия на книгу Котлярова П.М. Виртуальная бронхоскопия мультиспиральной компьютерной томографии. Мультиспиральная компьютерная томография в диагностике заболеваний легких и трахеобронхиальной системы. Германия: Palmarium Academic Publishing; 2016. ISBN: 978-3-659-77275-2

A review of Petr M. Kotlyarov' book 'Multidetector computed tomography-generated virtual bronchoscopy'. Multidetector computed tomography for diagnosis of respiratory diseases. Germany: Palmarium Academic Publishing; 2016. ISBN: 978-3-659-77275-2

С внедрением в клиническую практику мультиспиральных компьютерных томографов (МСКТ) стало возможным получение большого массива информации за короткий промежуток времени, что обусловило появление ряда новых методик в исследовании легких, в частности виртуальной бронхоскопии (ВБ). Книга *П.М.Котлярова*, изданная на русском языке, посвящена вопросам использования новых технологий МСКТ, в частности ВБ, в диагностике заболеваний трахеобронхиальной системы (ТБС) и легких.

Книга состоит из 7 глав, содержит заключение и обзор литературы, проиллюстрирована более чем 90 рисунками и 5 таблицами. В каждой главе после обсуждения полученных данных по изучаемой тематике приводятся список литературы и заключение. В представленных клинических случаях из практики данные МСКТ ВБ сопоставляются с результатами фибробронхоскопии.

Во введении анонсируется цель — изучение значения ВБ в уточняющей диагностике заболеваний легких. По результатам анализа литературы показано, что в результате 3D-реконструкции и объемного рендеринга моделируется ВБ с возможностью исследования внутренней поверхности ТБС. Однако во многих работах, посвященных ВБ, анализ полученных результатов проводится в отрыве от данных нативной МСКТ, результатов мультипланарного реформирования, постпроцессинговой обработки изображений (MinIP, MIP, VB, SSD). Комплексный анализ данных ВБ с результатами перечисленных методик МСКТ является скорее исключением, чем правилом, и нуждается в дальнейших исследованиях при различных заболеваниях бронхолегочной системы и трахеи.

Глава 2-я посвящена методикам ВБ МСКТ. С целью лучшего понимания целей и задач сочетанного анализа данных МСКТ ТБС предлагается термин «виртуальная бронхоскопия мультислайсовой компьютерной томографии» (МСКТ ВБ). В отличие от виртуальной бронхоскопии «*fly through*», при помощи данного метода возможна оценка макроструктуры не только внутреннего просвета трахеи и бронхов, но и состояния прилегающей легочной ткани.

Роли МСКТ ВБ в диагностике опухолевых поражений бронхов посвящена 3-я глава. При анализе нативных данных МСКТ и методик ВБ показана их высокая эффективность в качестве предсказательно-го теста природы первичного и вторичного поражения бронхов. Отмечено, что для доброкачественных образований (аденома, полип и т. п.) характерно наличие ножки, связывающей образование и слизистую трахеи, стенка которой не утолщена или инфильтрирована, а для злокачественного поражения — наличие в просвете бугристых опухолевых масс, исчезновение кольцевидной структуры за счет разрушения хрящей.

В 4-й главе «Виртуальная бронхоскопия мультиспиральной компьютерной томографии в диагностике опухолевых поражений трахеи» показано, что при помощи данного метода выявляются опухолевые поражения бронха первичного или вторичного генеза, определяются вероятностная его природа и распространенность процесса за пределы органа. В ряде случаев при стенотических поражениях трахеи ВБ становится методом выбора в оценке распространенности процесса. Наряду с данными компьютерной томографии при виртуальном моделировании внутрипросветной опухоли трахеи и ее выхода в окружающие ткани удастся получить ценную информацию для планирования радикального лечения.

Глава 5-я посвящена роли ВБ в дифференциальной диагностике рака легкого с воспалительными и фиброзными изменениями — актуальнейшего вопроса практического здравоохранения. По результатам проведенного исследования показано, что использование методик ВБ дополняет данные нативной МСКТ в оценке макроструктуры бронхов, в т. ч. зоны патологических изменений. Ключевыми симптомами для воспалительных изменений явились следующие:

- визуализация воздухоносных просветов бронхов в зоне поражения;
- проходимость бронхов, несмотря на возможное наличие слизи или секрета;
- отсутствие обструкции сегментарного бронха;
- связь бронха с полостным образованием в очаге.

Выявление перечисленных симптомов позволяло исключить злокачественный характер изменений в легком, что подтверждалось при фибробронхоскопии и динамическом мониторинге.

Впервые исследована роль МСКТ ВБ при бронхоэктатической болезни и ее осложнениях. Результаты данного исследования приведены в 6-й главе. По данным МСКТ ВБ большой группы больных разработана семиотика изменений бронхов, легочной ткани при бронхоэктатической болезни, остеохондропластической трахеобронхопатии. Кроме того, МСКТ ВБ — единственно возможный метод диагностики в период обострения болезни. При бронхоэктатической болезни методики ВБ существенно повышают информативность МСКТ в определении распространенности поражения и диагностике ее осложнений.

Глава 7-я «Виртуальная бронхоскопия при травматических повреждениях главных бронхов» уникальна в плане излагаемого материала, которому нет аналогов в доступной литературе. При травматических повреждениях ТБС методики МСКТ ВБ позволяют с высокой точностью определить характер и степень повреждения главных бронхов, состояние легочной

ткани на стороне поражения, провести мониторинг эффективности реконструктивных операций. Сочетанный анализ мультипланарных реконструкций, постпроцессинговых, 3D-изображений и ВБ «*fly through*» позволяет избежать ложных заключений по результатам исследования.

В главе «Заключение» кратко оцениваются проведенные исследования и их результаты.

Книга П.М.Котлярова «Виртуальная бронхоскопия мультиспиральной компьютерной томографии» является единственной в России работой по указанной теме, основанной на большом клиническом материале, что отличает ее от немногочисленных зарубежных аналогов.

Монография представляет интерес для специалистов по компьютерной томографии, пульмонологов, торакальных хирургов.

Заведующая отделением компьютерной томографии Медицинского радиологического научного центра имени А.Ф.Цыба — филиала Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр»

Министерства здравоохранения
Российской Федерации,
д. м. н. Н.К.Силантьева

Наталья Евгеньевна Чернеховская. К 70-летию со дня рождения

Natal'ya E. Chernekhovskaya. To the 70th anniversary



20 марта 2017 г. Наталье Евгеньевне Чернеховской — д. м. н., профессору, заведующей учебной частью кафедры эндоскопии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России) — исполняется 70 лет.

Наталья Евгеньевна Чернеховская родилась в Москве. По окончании школы с золотой медалью поступила в Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова. В 1971 г. поступила в клиническую ординатуру по хирургии на базе Городской клинической больницы (ГКБ) им. С.П.Боткина, где проходила обучение под руководством профессора *И.Б.Розанова*. В 1973 г. Наталья Евгеньевна продолжила работу во вновь созданном эндоскопическом отделении ГКБ им. С.П.Боткина, где за короткое время освоила все основные методы эндоскопической диагностики и лечения. В 1976 г. зачислена ассистентом по эндоскопии на 1-ю кафедру хирургии Центрального ордена Ленина института усовершенствования врачей (ЦОЛИУВ), которую возглавлял профессор *И.Б.Розанов*. В 1985 г. в ЦОЛИУВ создана первая

в стране кафедра эндоскопии, на которой Н.Е.Чернеховская работает с момента ее основания по настоящее время.

Тема основных научных исследований Н.Е.Чернеховской — диагностика и лечение заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта и органов дыхания. Результаты многолетнего труда, ставшего делом всей профессиональной медицинской, педагогической и научной жизни Натальи Евгеньевны, нашли свое отражение в кандидатской диссертации на тему «Диагностическая и лечебная лапароскопия у больных механической желтухой» (1979), докторской диссертации «Деформирующий бронхит: эндоскопические методы в комплексной диагностике и лечении» (1995), а также в 35 монографиях, 11 патентах и более чем в 600 научных работах. Под научным руководством Натальи Евгеньевны защищены 26 кандидатских и 4 докторские диссертации.

Наталья Евгеньевна Чернеховская — почитаемый в профессиональных и научных кругах врач, ученый, педагог, обладающий большим жизненным опытом, широким кругозором, прогрессивным мышлением и удивительной работоспособностью. Перечисление всех точек реального приложения Натальей Евгеньевной ее умений, знаний и опыта не способно в полной мере отобразить истинный масштаб ее личности и таланта, а сочетание всех этих качеств способствуют обеспечению высокого содержательного и образовательного уровня учебных программ кафедры эндоскопии ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России, бессменным заведующим учебной частью которой она является.

Благодаря своим человеческим и деловым качествам Наталья Евгеньевна пользуется заслуженным авторитетом и уважением коллег, слушателей, пациентов. Представление всех достижений продолжателя врачебной династии профессора Н.Е.Чернеховской не исчерпывает ее достоинств как врача, ученого, личности, Наталья Евгеньевна — удивительно добрый, теплый, дружелюбный, отзывчивый человек, готовый всегда прийти на помощь.

Члены редакционной коллегии журнала «Пульмонология», друзья, коллеги и многочисленные ученики от души поздравляют Наталью Евгеньевну с юбилеем, желают ей доброго здоровья, долгих лет жизни, личных удач и новых достижений на профессиональном, научном и педагогическом поприщах, дальнейшей плодотворной деятельности на ниве охраны здоровья населения страны, подготовки квалифицированных медицинских и научных кадров!