



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

## Редакционная колонка

*Уважаемые читатели!*

Тема, обсуждаемая в № 1 журнала «Пульмонология» за 2017 год, — преодоление стероидорезистентности — интересует всех врачей-пульмонологов. Стероидорезистентность является важным аспектом при достижении контроля над бронхиальной астмой (БА) и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), а также при сочетании БА и ХОБЛ — синдроме перекреста. Противовоспалительный эффект глюкокортикостероидов (ГКС) осуществляется через ГКС-рецептор (ГР). В результате альтернативного сплайсинга матричной РНК (мРНК) гена ГР (*NR3C1*) наряду с изоформой ГР- $\alpha$  (опосредующей основные эффекты ГКС) формируется изоформа ГР- $\beta$ , которая является естественным ингибитором ГР- $\alpha$ . При развитии воспаления в клетке повышается экспрессия ГР- $\beta$ , что приводит к подавлению активности ГР- $\alpha$  и развитию стероидорезистентности; в итоге снижается противовоспалительный эффект ГКС.

В передовой статье *Ж.А.Мироновой и соавт.* «Фармакогенетические и эпигенетические особенности синдрома перекреста бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких» обсуждаются молекулярные механизмы эпигенетического регулирования на уровне генома — метилирование ДНК, на уровне протеома — модификация гистонов, на уровне транскриптома — регуляция с помощью микроРНК.

В статье *З.Р.Айсанова и соавт.* «Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких: алгоритм принятия клинических решений» обсуждается проблема создания графических алгоритмов (блок-схем) терапии данного заболевания и приводится современный отечественный алгоритм лечения ХОБЛ, составленный с учетом требований к достижению баланса между простотой и информативностью схемы.

В последние годы большой интерес вызывает исследование нарушений функции эндотелия при развитии соматических болезней. В оригинальном исследовании *О.Н.Титовой и соавт.* «Роль эндотелиальной дисфункции в развитии нарушений микроциркуляции и легочно-сердечной гемодинамики у больных хронической обструктивной болезнью легких с различными фенотипами  $\alpha_1$ -антитрипсина» обсуждается важная роль эндотелия при доставке  $\alpha_1$ -антитрипсина из микроциркуляции в эпителиальные клетки легких, дефицит которого приводит к развитию эмфиземы легких.

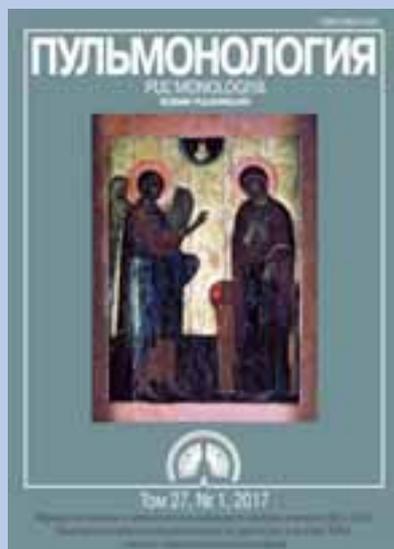
В статье *Н.М.Корецкой и соавт.* «Туберкулез и табакокурение: риск развития специфического процесса и его особенности у курящих больных» показано, что при табакокурении риск развития туберкулеза увеличивается более чем в 15 раз, а степень риска находится в прямой зависимости от количества сигарет и продолжительности курения. Подчеркивается, что при воздействии табачного дыма изменяются биологические свойства микобактерий туберкулеза в сторону повышения их жизнеспособности и формирования лекарственной устойчивости.

Идиопатический легочный фиброз (ИЛФ) — тяжелое, неуклонно прогрессирующее заболевание. В настоящее время разработаны методы терапии, позволяющие в ряде случаев продлить жизнь больных. В обзоре *Э.Х.Анаева* «Современные представления об идиопатическом легочном фиброзе: в фокусе — биомаркеры» рассматриваются патогенез ИЛФ и методы фенотипирования больных на основе т. н. «омик»-технологий — молекулярных, генетических, микробиомных и других показателей. Обсуждается также важная проблема — разработка и введение в клиническую практику биомаркеров, позволяющих прогнозировать эффективность различных методов терапии при ИЛФ.

Надеемся, что представленный номер поможет Вам оставаться в курсе новых событий в области пульмонологии.

Зам. главного редактора

Н.А.Дидковский



Благовещение Устюжское из местного ряда главного иконостаса  
2-я пол. XVI в. Музей Московского Кремля,  
Архангельский собор

Министерство здравоохранения  
Российской Федерации  
Российское респираторное  
общество  
Научно-практический журнал  
«Пульмонология»

Свидетельство о регистрации № 75 от 14.09.90  
Основан в 1990 году. Выходит 6 раз в год

Решением Президиума Высшей  
аттестационной комиссии Министерства  
образования и науки Российской Федерации  
журнал «Пульмонология» внесен в перечень  
ведущих рецензируемых научных журналов  
и изданий, в которых должны быть  
опубликованы основные научные результаты  
диссертации на соискание ученой степени  
доктора и кандидата наук

<http://vak.ed.gov.ru>

Журнал индексируется в системах:  
Российский индекс научного цитирования,  
Embase Elsevier, Ulrich's International Periodicals  
Directory, INIS Collection Search, NLM Catalog,  
OCLC WorldCat, The British Library, CrossRef,  
Google Scholar, NLM LokatorPlus и др.

Адрес редакции: 105077, Москва,  
ул. 11-я Парковая, 32, корп. 4  
ФГБУ «НИИ пульмонологии ФМБА»,  
редакция журнала «Пульмонология»  
тел.: (495) 465-48-77

e-mail: [pulmo@pulmonology.ru](mailto:pulmo@pulmonology.ru)  
<http://journal.pulmonology.ru>

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

Подписано в печать 19.04.2017  
Формат 60 × 90 1/8. Печать офсет. Тираж 2 000 экз.  
ООО Научно-практический журнал «Пульмонология»  
Отпечатано с готовых диапозитивов  
ООО «Фирма Милена»  
©Пульмонология, 2017

## Содержание

### Передовая статья

*Миронова Ж.А., Всеволодская Е.И., Трофимов В.И., Улитина А.С., Пчелина С.Н., Дубина М.В., Горбунков С.Д., Акопов А.Л.*  
Фармакогенетические и эпигенетические особенности синдрома перекреста  
бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких . . . . . 7

### Клинические рекомендации

*Айсанов З.Р., Авдеев С.Н., Архипов В.В., Белевский А.С., Лещенко И.В., Овчаренко С.И., Шмелев Е.И., Чучалин А.Г.*  
Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению  
хронической обструктивной болезни легких: алгоритм принятия  
клинических решений . . . . . 13

### Оригинальные исследования

*Демко И.В., Корчагин Е.Е., Гордеева Н.В., Крапошина А.Ю., Соловьева И.А.*  
Опыт вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции у взрослых  
на примере Красноярского края . . . . . 21

*Титова О.Н., Кузубова Н.А., Золотницкая В.П., Суркова Е.А., Первакова М.Ю., Волчков В.А.*  
Роль эндотелиальной дисфункции в развитии нарушений микроциркуляции  
и легочно-сердечной гемодинамики у больных хронической обструктивной  
болезнью легких с различными фенотипами  $\alpha_1$ -антитрипсина . . . . . 29

*Макаров И.А., Потапова И.А., Мокеева Н.В.*  
Особенности динамики профессиональной хронической обструктивной  
болезни легких у рабочих пылевых профессий . . . . . 37

*Лесняк В.Н., Аняшева Л.П., Конева О.А., Горячев Д.В., Звездкина Е.А., Кочанова М.Н., Десинова О.В., Овсянникова О.Б., Старовойтова М.Н.*  
Полуколичественные визуальные методы оценки выраженности  
интерстициальных поражений легких по данным компьютерной  
томографии при системной склеродермии . . . . . 41

*Корецкая Н.М., Наркевич А.Н., Наркевич А.А., Гринь Е.Н.*  
Туберкулез и табакокурение: риск развития специфического процесса  
и его особенности у курящих больных . . . . . 51

### Обзоры

*Анаев Э.Х.*  
Современные представления об идиопатическом легочном фиброзе:  
в фокусе – биомаркеры . . . . . 56

*Абросимов В.Н., Бяловский Ю.Ю., Субботин С.В., Пономарева И.Б.*  
Объемная капнография: возможности применения в пульмонологической  
практике . . . . . 65

*Васюков М.Н., Каган И.И.*  
Топографо-анатомические и функциональные изменения органов грудной  
полости после хирургического лечения заболеваний легких . . . . . 71

*Каширская Н.Ю., Амелина Е.Л., Красовский С.А.*  
Ранняя эрадикация синегнойной инфекции при муковисцидозе . . . . . 81

*Бойцова Е.В., Титова О.Н., Овсянников Д.Ю., Богданова А.В.*  
Респираторные последствия бронхолегочной дисплазии у детей,  
подростков и взрослых . . . . . 87

### Заметки из практики

*Трофименко И.Н., Нашатырева М.С., Черняк Б.А.*  
Поражение легких при анкилозирующем спондилите . . . . . 97

*Черниченко Н.В., Сусарев И.О., Мурзин Я.Ю., Котляров П.М., Близиных О.П.*  
Псевдоопухолевая форма поражения бронха при саркоидозе:  
редкое наблюдение . . . . . 103

### Новое о лекарственных препаратах

*Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С., Визель А.А., Зырянов С.К., Игнатова Г.Л., Княжеская Н.П., Лещенко И.В., Овчаренко С.И., Синопальников А.И., Степанян И.Э., Трофимов В.И.*  
Новые возможности в профилактике обострений хронической  
обструктивной болезни легких. Заключение группы специалистов  
Российского респираторного общества . . . . . 108

*Овчаренко С.И., Визель А.А., Гамова И.В., Добротина И.С., Загидуллин Ш.З., Кунаев В.И., Недашковская Н.Г., Постникова Л.Б., Уханова О.П., Фассахов Р.С., Хамитов Р.Ф.*  
Место фиксированной комбинации будесонид / формотерол в лечении  
хронической обструктивной болезни легких стабильного течения.  
Заключение совета экспертов Приволжского Федерального округа России . . . 114

*Малахов А.Б., Колосова Н.Г.*  
Небулайзерная терапия в педиатрической практике . . . . . 122

Авторский указатель статей, опубликованных в журнале «Пульмонология»  
в 2016 году . . . . . 127

# Contents

## Editorial

- Mironova Z.A., Vsevolodskaya E.I., Trofimov V.I., Ulitina A.S., Pchelina S.N., Dubina M.V., Gorbunkov S.D., Akopov A.L.*  
Pharmacogenetic and epigenetic features of asthma-COPD overlap syndrome .....7

## Clinical guidelines

- Aisanov Z.R., Avdeev S.N., Arkhipov V.V., Belevskiy A.S., Leshchenko I.V., Ovcharenko S.I., Shmelev E.I., Chuchalin A.G.*  
National clinical guidelines on diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a clinical decision-making algorithm .....13

## Original studies

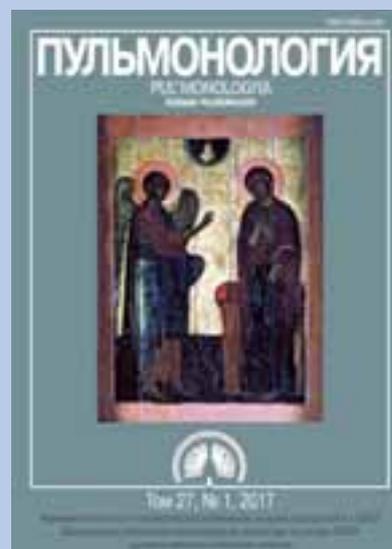
- Demko I.V., Korchagin E.E., Gordeeva N.V., Kraposhina A.Yu., Solov'eva I.A.*  
An experience of vaccination against pneumococcal infection of adults at Krasnoyarsk krai .....21
- Titova O.N., Kuzubova N.A., Zolotnitskaya V.P., Surkova E.A., Pervakova M.Yu., Volchkov V.A.*  
A role of endothelial dysfunction for development of microcirculation and cardiopulmonary blood flow abnormalities in patients with COPD and different alpha-1-antitrypsin phenotypes .....29
- Makarov I.A., Potapova I.A., Mokeeva N.A.*  
Clinical course of occupational chronic obstructive pulmonary disease in workers exposed to dust .....37
- Lesnyak V.N., Anan'eva L.P., Koneva O.A., Goryachev D.V., Zvezdkina E.A., Kochanova M.N., Desinova O.V., Ovsyannikova O.B., Starovoytova M.N.*  
Semi-quantification image methods for assessing severity of scleroderma-associated interstitial lung disease according to computed tomography data .....41
- Koretskaya N.M., Narkevich A.N., Narkevich A.A., Grin' E.N.*  
Tuberculosis and tobacco smoking: a risk of development and specific features in smoking patients .....51

## Reviews

- Anaev E.Kh.*  
Current concepts of idiopathic pulmonary fibrosis: focus on biomarkers .....56
- Abrosimov V.N., Byalovskiy Y.Yu., Subbotin S.V., Ponomareva I.B.*  
Volumetric capnography: abilities in practical pulmonology .....65
- Vasyukov M.N., Kagan I.I.*  
Topographic, anatomical and functional post-surgery chest abnormalities .....71
- Kashirskaya N.Yu., Amelina E.L., Krasovskiy S.A.*  
Early eradication of *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis .....81
- Boytsova E.V., Titova O.N., Ovsyannikov D.Yu., Bogdanova A.V.*  
Respiratory outcomes of bronchopulmonary dysplasia in children, adolescents and adults .....87
- Trofimenko I.N., Nashatyreva M.S., Chernyak B.A.*  
Pulmonary involvement in ankylosing spondylitis .....97
- Chernichenko N.V., Susarev I.O., Murzin Ya.Yu., Kotlyarov P.M., Bliznyukov O.P.*  
Pseudotumor bronchial lesion in sarcoidosis: a rare case .....103

## Drug news

- Avdeev S.N., Aysanov Z.R., Belevskiy A.S., Vizel' A.A., Zyryanov S.K., Ignatova G.L., Knyazheskaya N.P., Leshchenko I.V., Ovcharenko S.I., Sinopal'nikov A.I., Stepanyan I.E., Trofimov V.I.*  
New opportunities for prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Russian Respiratory Society Expert Opinion .....108
- Ovcharenko S.I., Vizel' A.A., Gamova I.V., Dobrotina I.S., Zagidullin S.Z., Kupaev V.I., Nedashkovskaya N.G., Postnikova L.B., Ukhanova O.P., Fassakhov R.S., Khamitov R.F.*  
The place of budesonide/formoterol fixed combination in the treatment of stable chronic obstructive pulmonary disease. A conclusion of the Expert Council of the Volga Federal district of Russia .....114
- Malakhov A.B., Kolosova N.G.*  
Nebulized therapy in pediatrics .....122
- Author index of articles published in the "Pulmonology" journal in 2016 .....127



The Annunciation of Ustyug,  
the Sovereign Tier, the main iconostasis  
The Second Half of the 16<sup>th</sup> century  
The museums of Moscow Kremlin  
The Archangel Cathedra

Healthcare Ministry  
of Russian Federation  
Russian Respiratory Society

Scientific and practical journal  
**PULMONOLOGIYA**

Certificate No.75, received September 14, 1990  
Established at 1990. Publishes 6 issues annually

According to a resolution  
of the State Commission for Academic Degrees  
and Titles PULMONOLOGIYA  
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>

PULMONOLOGIYA journal is included  
to the Russian Science Citation Index  
and to the Ulrich's Periodicals Directory  
International database; Embase Elsevier; Ulrich's  
International Periodicals Directory; INIS Collection  
Search; NLM Catalog; OCLC WorldCat;  
The British Library; CrossRef; Google Scholar;  
NLM LokatorPlus, etc.

### The Publications Office Address

ul. 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>

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

## Редакционная коллегия

### Главный редактор – Чучалин Александр Григорьевич,

д. м. н., академик РАН, профессор, директор НИИ пульмонологии ФМБА, зав. кафедрой госпитальной терапии педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И.Пирогова, председатель правления Российского респираторного общества, главный внештатный специалист терапевт-пульмонолог Минздрава России (Москва, Россия)

### Заместитель главного редактора – Дидковский Николай Антонович,

д. м. н., профессор, зав. лабораторией клинической иммунологии Федерального научно-клинического центра физико-химической медицины ФМБА, профессор кафедры клинической иммунологии и аллергологии Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М.Сеченова, заслуженный врач России (Москва, Россия)

### Ответственный секретарь – Солдатов Дмитрий Германович,

к. м. н., доцент, генеральный директор ООО «Научно-практический журнал «Пульмонология» (Москва, Россия)

## Члены редакционной коллегии

**Авдеев Сергей Николаевич**, д. м. н., член-корр. РАН, профессор, руководитель клинического отдела НИИ пульмонологии ФМБА (Москва, Россия)

**Айсанов Заурбек Рамазанович**, д. м. н., профессор, зав. отделом клинической физиологии и клинических исследований НИИ пульмонологии ФМБА, зав. кафедрой доказательной медицины Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И.Пирогова (Москва, Россия)

**Валипур Аршанг**, доктор медицины, профессор, стипендиат Американского колледжа торакальных врачей, доцент кафедры респираторной медицины и медицины критических состояний, Институт ХОБЛ и респираторной эпидемиологии им. Людвиг Бальцмана (Вена, Австрия)

**Васильева Ирина Анатольевна**, д. м. н., профессор, зав. отделом фтизиатрии Центрального НИИ туберкулеза, главный внештатный фтизиатр Минздрава России (Москва, Россия)

**Васильева Ольга Сергеевна**, д. м. н., профессор, зав. лабораторией экологозависимых и профессиональных легочных заболеваний НИИ пульмонологии ФМБА (Москва, Россия)

**Визель Александр Андреевич**, д. м. н., профессор, зав. кафедрой фтизиопульмонологии Казанского государственного медицинского университета, член Российского и Европейского респираторных обществ, Научного медицинского общества фтизиатров и Всемирной ассоциации по саркоидозу (WASOG), главный внештатный специалист-эксперт пульмонолог Минздрава Республики Татарстан, заслуженный врач Республики Татарстан (Казань, Республика Татарстан, Россия)

**Геппе Наталья Анатольевна**, д. м. н., профессор, зав. кафедрой детских болезней Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М.Сеченова (Москва, Россия)

**Гущин Игорь Сергеевич**, д. м. н., профессор, член-корр. РАН, зав. отделом аллергологии и клинической иммунологии Государственного научного центра «Институт иммунологии ФМБА», вице-президент Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов, председатель проблемной комиссии «Аллергология и клиническая иммунология» РАН, член Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии, член Европейского общества по исследованию гистамина, эксперт научно-технической сферы НИИ – Республиканский исследовательский научно-консультационный центр экспертизы (Москва, Россия)

**Дворецкий Леонид Иванович**, д. м. н. профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии № 2 Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М.Сеченова (Москва, Россия)

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

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

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

**Илькович Михаил Михайлович**, д. м. н., профессор, зав. кафедрой пульмонологии факультета последипломного образования Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П.Павлова, директор клиники НИИ интерстициальных и орфанных заболеваний легких имени академика И.П.Павлова (Санкт-Петербург, Россия)

## Editorial board

### Chief Editor – Aleksandr G. Chuchalin,

Doctor of Medicine, Professor, Academician of Russian Science Academy, Director of Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; Head of Department of Hospital Internal Medicine, Pediatric Faculty, N.I.Pirogov Russian State National Research Medical University; Chairman of Russian Respiratory Society; Chief Therapist and Pulmonologist of Healthcare Ministry of Russia (Moscow, Russia)

### Deputy Chief Editor – Nikolay A. Didkovskiy,

Doctor of Medicine, Professor, Head of Laboratory of Clinical Immunology, Federal Research Institute of Physico-Chemical Medicine, Federal Medical and Biological Agency of Russia; Professor at Department of Clinical Immunology and Allergology, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; Honored Physician of Russia (Moscow, Russia)

### Associate Editor – Dmitriy G. Soldatov,

Candidate of Medicine, Assistant Professor, Director-General of LLC PULMONOLOGIYA scientific journal (Moscow, Russia)

## Editorial Members

**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 (Moscow, Russia)

**Zaurbek R. Aisanov**, Doctor of Medicine, Professor, Head of Division of Clinical Physiology and Clinical Trials, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; Head of Department of Evidence-Based Medicine, N.I.Pirogov Russian State National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia (Moscow, Russia)

**Arschang Valipour**, Doctor of Medicine, FCCP, Associate Professor, Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Ludwig-Boltzmann-Institute for COPD and Respiratory Epidemiology (Vienna, Austria)

**Irina A. Vasil'eva**, Doctor of Medicine, Professor, Head of Division of Phthisiology, Federal Central Research Institute of Tuberculosis, Chief Phthisiatrician, Healthcare Ministry of Russia (Moscow, Russia)

**Ol'ga S. Vasil'eva**, Doctor of Medicine, Professor, Head of Laboratory of Environmental and Occupational Pulmonary Diseases, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia (Moscow, Russia)

**Aleksandr A. Vigel'**, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Phthisiology and Pulmonology, Kazan State Medical University; a member of Russian Respiratory Society and European Respiratory Society, Scientific Medical Society of Phthisiatrists, World Association of Sarcooidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG), Chief Expert Pulmonologist of Healthcare Ministry of Tatarstan Republic, Honored Physician of Tatarstan Republic (Kazan, Tatarstan Republic, Russia)

**Natal'ya A. Geppe**, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Pediatric Diseases, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

**Igor' S. Gushchin**, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Head of Division of Allergology and Clinical Immunology, Federal Academic Center "Immunology Institute", Federal Medical and Biological Agency of Russia; Vice-President of Russian Association of Allergists and Clinical Immunologists; Chairman of Task Force on Allergy and Clinical Immunology, Russian Science Academy; a member of European Academy of Allergy and Clinical Immunology; a member of European Histamine Research Society; a Scientific and Technical Expert of Research institute and Republic Research Referral Center of Expertise (Moscow, Russia)

**Leonid I. Dvoretzkiy**, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department No.2 of Hospital Internal Medicine, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

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

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

**Козлов Роман Сергеевич**, д. м. н., член-корр. РАН, профессор, директор НИИ антимикробной химиотерапии Смоленского государственного медицинского университета, президент Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ), главный внештатный специалист по клинической микробиологии и антимикробной резистентности Минздрава России (Смоленск, Россия)

**Котляров Петр Михайлович**, д. м. н., профессор, руководитель научно-исследовательского отдела новых технологий и семиотики лучевой диагностики заболеваний органов и систем Российского научного центра рентгенорадиологии, член президиума Московского общества медицинских радиологов, Российской ассоциации радиологов, заслуженный врач России (Москва, Россия)

**Маглакелидзе Тамаз**, д. м. н., профессор Грузинского государственного университета имени И.Джавахишвили, зав. департаментом пульмонологии неотложного кардиологического центра имени академика Г.Чапидзе, президент Грузинской респираторной ассоциации, главный пульмонолог Тбилиси, GARD-координатор Грузии (Тбилиси, Грузия)

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

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

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

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

**Синопальников Александр Игоревич**, д. м. н., профессор, зав. кафедрой пульмонологии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, вице-президент МАКМАХ, заслуженный врач России, член исполкома Российского респираторного общества (Москва, Россия)

**Соодаева Светлана Келдибековна**, д. м. н., зав. лабораторией клинической и экспериментальной биофизики НИИ пульмонологии ФМБА, профессор кафедры патологии человека факультета послевузовского профессионального образования Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М.Сеченова (Москва, Россия)

**Сооронбаев Талантбек Маратбекович**, д. м. н., профессор, зав. отделением пульмонологии и аллергологии Национального центра кардиологии и терапии имени академика Мирсаида Миррахимова, научный руководитель лаборатории медицины сна медцентра Кыргызской государственной медицинской академии им. И.К.Ахунбаева, президент Кыргызского торакального общества, главный научный координатор Евро-Азиатского респираторного общества, главный внештатный пульмонолог Минздрава, руководитель экспертного центра заболеваний сосудов легких (PVRI) (Бишкек, Кыргызстан)

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

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

**Федосеев Глеб Борисович**, д. м. н., член-корр. РАН, профессор кафедры госпитальной терапии имени М.В.Чернуцкого Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П.Павлова, заслуженный деятель науки (Санкт-Петербург, Россия)

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

**Черняев Андрей Львович**, д. м. н., профессор, зав. отделом патологии НИИ пульмонологии ФМБА, заслуженный врач России (Москва, Россия)

**Шмелев Евгений Иванович**, д. м. н., профессор, руководитель отдела гранулематозных болезней легких Центрального НИИ туберкулеза, руководитель пульмонологической службы Городской поликлиники № 11 Департамента здравоохранения города Москвы (Москва, Россия)

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

**Mikhail M. Il'kovich**, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Pulmonology, Faculty of Postgraduate Physician Training, Academician I.P.Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University; Director of Clinic, Academician I.P.Pavlov Research Institute of Interstitial and Orphan Diseases (Saint-Petersburg, Russia)

**Roman S. Kozlov**, Doctor of Medicine, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Professor, Director of Research Institution of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk State Medical University, President of Interregional Association on Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy (IACMAC), Chief Specialist on Clinical Microbiology and Antimicrobial Resistance, Healthcare Ministry of Russia (Smolensk, Russia)

**Petr M. Kotlyarov**, Doctor of Medicine, Professor, Head of Research Department of Novel Technologies and Radiological Diagnosis of Diseases, Federal Russian Academic Radiology Center; member of the Presidium of Moscow Society of Medical Radiologists, Russian Association of Radiologists, Honored Physician of Russia (Moscow, Russia)

**Tamaz Maglakelidze**, Doctor of Medicine, Professor, I.Javakhishvili State University (Georgia), Head of Department of Pulmonology academician G.Chapidze Emergency Cardiology Center, President of Respiratory Association of Georgia, Chief Pulmonologist of Tbilisi; GARD coordinator (Tbilisi, Georgia)

**Marc Miravitlles**, Doctor of Medicine, Professor, Department of Pulmonology, Hospital Universitari Vall d'Hebron (Barcelona); ERS Guidelines Director (Barcelona, Catalonia, Spain)

**Vera A. Nevzorova**, Doctor of Medicine, Professor, Director of Institute of Therapy and Instrumental Diagnosis, Pacific State Medical University, Chief Therapist and Pulmonologist, Far Eastern Federal District (Vladivostok, Russia)

**Svetlana I. Ovcharenko**, Doctor of Medicine, Professor at Department of General Internal Medicine No. 1, Medical Faculty, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

**Helmut H. Popper**, Doctor of Medicine, Professor, Research Unit for Molecular Lung and Pleura Pathology, Institute of Pathology, Medical University Graz (Graz, Austria)

**Aleksandr I. Sinopal'nikov**, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Pulmonology, Russian State Academy of Continued Medical Education; Vice-President of Interregional Association on Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy; Honored Physician of Russia; a member of Executive Committee of Russian Respiratory Society (Moscow, Russia)

**Svetlana K. Soodaeva**, Doctor of Medicine, Professor, Head of Laboratory of Clinical and Experimental Biophysics, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; Professor at Department of Human Pathology, Faculty of Postgraduate Physician Training, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

**Talantbek M. Sooronbaev**, Doctor of Medicine, Professor, Head of Division of Pulmonology and Allergology, Academician Mirsaid Mirrakhimov National Center of Cardiology and Therapy, Academic Advisor of Laboratory of Sleep Medicine, Medical Center of I.K.Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy; President of Kyrgyz Thoracic Society, Chief Research Chief Coordinator of European-Asian Respiratory Society; Chief Pulmonologist of Healthcare Ministry of Kyrgyzstan; Head of Expert Division of Pulmonary Vascular Diseases (Bishkek, Kyrgyzstan)

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

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

**Gleb B. Fedoseev**, Doctor of Medicine, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Professor, M.V.Chernorutskiy Department of Hospital Internal Medicine, Academician I.P.Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University; Honored Master of Sciences of Russia (Saint-Petersburg, Russia)

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

## Редакционный совет

**Абросимов Владимир Николаевич**, д. м. н., профессор, зав. кафедрой терапии факультета дополнительного профессионального образования с курсом семейной медицины Рязанского государственного медицинского университета имени академика И.П.Павлова (Рязань, Россия)

**Величковский Борис Тихонович**, д. м. н., академик РАН, профессор, советник ректора Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И.Пирогова, член Межведомственных научных советов Российской Федерации по экологии человека и окружающей среды, гигиене и охране здоровья детей и подростков, проблемам гипоксии (Москва, Россия)

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

**Кириллов Михаил Михайлович**, д. м. н., профессор, почетный член отделения фундаментальных клиничко-биологических исследований имени Лейбница Европейской академии естественных наук, действительный член Медико-технической академии России и Военной академии России, заслуженный врач России (Саратов, Россия)

**Кокосов Алексей Николаевич**, д. м. н., профессор, заслуженный деятель науки России, член-корр. РАЕ (Санкт-Петербург, Россия)

**Лещенко Игорь Викторович**, д. м. н., профессор кафедры фтизиопульмонологии Уральского государственного медицинского университета, главный пульмонолог Минздрава Свердловской области и Управления здравоохранения Екатеринбурга, президент Российского респираторного общества, заслуженный врач России (Екатеринбург, Россия)

**Луценко Михаил Тимофеевич**, д. м. н., академик РАН, профессор, руководитель лаборатории изучения этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях легких Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания, зав. кафедрой медико-социальной работы Амурского государственного университета, заслуженный деятель науки России (Благовещенск, Россия)

**Массард Жильбер**, доктор медицины, профессор, Клинический центр, отделение торакальной хирургии (Страсбург, Франция)

**Масуев Кубатай Аскандарович**, д. м. н., профессор, проректор по научной работе Дагестанского государственного медицинского университета (Махачкала, Республика Дагестан, Россия)

**Перельман Юлий Михайлович**, д. м. н., профессор, зам. директора по научной работе Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания (Благовещенск, Россия)

**Сидорова Лидия Дмитриевна**, д. м. н., академик РАН, профессор кафедры внутренних болезней Новосибирского государственного медицинского университета, член президиума Сибирского отделения медицинских наук, заслуженный деятель науки России (Новосибирск, Россия)

**Симбирцев Семен Александрович**, д. м. н., член-корр. РАН, профессор Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И.Мечникова, заслуженный деятель науки России, действительный член Межрегиональной общественной организации «Петровская академия наук и искусств» (Санкт-Петербург, Россия)

**Суханова Галина Ивановна**, д. м. н., профессор кафедры госпитальной терапии с курсом фтизиопульмонологии Тихоокеанского государственного медицинского университета (Владивосток, Россия)

**Трубников Георгий Викторович**, д. м. н., профессор кафедры факультетской терапии Алтайского государственного медицинского университета, действительный член (академик) Международной академии по экологии и безопасной жизнедеятельности, заслуженный деятель науки России (Алтайский край, Барнаул, Россия)

**Шойхет Яков Нахманович**, д. м. н., профессор, член-корр. РАН, зав. кафедрой факультетской хирургии имени профессора И.И.Неймарка Алтайского государственного медицинского университета (Алтайский край, Барнаул, Россия)

**Andrey L. Chernyaev**, Doctor of Medicine, Professor, Head of Division of Pathology, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; Honored Physician of Russia (Moscow, Russia)

**Evgeniy I. Shmelev**, Doctor of Medicine, Professor, Head of Division of Lung Granulomatous Diseases, Central Research Institute of Tuberculosis; Head of Pulmonology Service, City Outpatient Clinic No. 11, Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia)

## Editorial Council

**Vladimir N. Abrosimov**, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Therapy, Faculty of Postgraduate Training and Family Medicine, I.P.Pavlov Ryzan State Medical University (Ryazan, Russia)

**Boris T. Velichkovskiy**, Doctor of Medicine, Academician of Russian Science Academy, Professor, Chancellor's Advisor; N.I.Pirogov Russian State National Research Medical University, a member of Intersectoral Academic Councils of Russian Federation on Human Ecology and Environment, Hygiene, Child and Adolescent Welfare, and Hypoxia (Moscow, Russia)

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

**Mikhail M. Kirillov**, Doctor of Medicine, Honored Member of G.Leibniz Department for Basic Clinical and Biological Research, European Academy of Natural Science; Full Member of Medico-Engineering Academy of Russia, Full Member of Military Academy of Russia, Honored Physician of Russia (Saratov, Russia)

**Aleksey N. Kokosov**, Doctor of Medicine, Professor, Honored Master of Sciences of Russian Federation, Corresponding Member of Russian Natural Science Academy (Saint-Petersburg, Russia)

**Igor' V. Leshchenko**, Doctor of Medicine, Professor, Department of Phthisiology and Pulmonology, Ural State Medical University, Chief Pulmonologist of Sverdlovsk region and Ekaterinburg, President of Russian Respiratory Society, Honored Physician of Russia (Ekaterinburg, Russia)

**Mikhail T. Lutsenko**, Doctor of Medicine, Academician of Russian Science Academy, Professor, Head of Laboratory of Research of Etiology, Pathogenesis and Respiratory Reparation in Non-specific Lung Diseases, Federal Far Eastern Scientific Center of Physiology and Respiratory Pathology, Head of Department of Medico-Social Activity, Amur State University, Honored Master of Sciences of Russia (Blagoveshchensk, Russia)

**Gilbert Massard**, Doctor of Medicine, Professor, Clinical Center, Department of Thoracic Surgery (Strasbourg, France)

**Kubatay A. Masuev**, Doctor of Medicine, Professor, Vice-rector for Academic Affairs, Dagestan State Medical University (Makhachkala, Dagestan Republic, Russia)

**Yuliy M. Perel'man**, Doctor of Medicine, Professor, Deputy Director for Science, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Respiratory Pathology (Blagoveshchensk, Russia)

**Lidiya D. Sidorova**, Doctor of Medicine, Academician of Russian Science Academy, Professor, Department of Internal Medicine, Novosibirsk State Medical University; Member of Presidium of Siberian Department of Russian Medical Science Academy, Honored Master of Sciences of Russia (Novosibirsk, Russia)

**Semen A. Simbirtsev**, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of Russian Science Academy, I.I.Mechnikov State North-West Medical University; Honored Master of Sciences of Russia, Full Member of Petrovskaya Academy of Science and Art (Saint-Petersburg, Russia)

**Galina I. Cukhanova**, Doctor of Medicine, Professor, Department of General Internal Medicine with the Course of Phthisiology and Pulmonology, Pacific State Medical University (Vladivostok, Russia)

**Georgiy V. Trubnikov**, Doctor of Medicine, Professor, Department of General Internal Medicine, Altay State Medical University, Full Member (Academician) of International Academy for Ecology and Life Protection Science, Honored Master of Sciences of Russia (Altay krai, Barnaul, Russia)

**Yakov N. Shoykhet**, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of Russian Science Academy, Head of I.I.Neymark Department of General Surgery, Altay State Medical University (Altay krai, Barnaul, Russia)

# Фармакогенетические и эпигенетические особенности синдрома перекреста бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких

Ж.А.Миронова, Е.И.Всеволодская, В.И.Трофимов, А.С.Улитина, С.Н.Пчелина, М.В.Дубина, С.Д.Горбунков, А.Л.Акопов

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8

## Информация об авторах

**Миронова Жанна Александровна** — д. м. н., профессор кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии им. академика М.В.Черноруцкого с клиникой Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 338-78-98; e-mail: zhanmir@mail.ru

**Всеволодская Елена Ивановна** — заочный аспирант, врач-терапевт кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии им. академика М.В.Черноруцкого с клиникой Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (921) 420-87-04; e-mail: 1420-lena-8704@yandex.ru

**Трофимов Василий Иванович** — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии им. академика М.В.Черноруцкого с клиникой Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (921) 913-13-28; e-mail: trofvi@mail.ru

**Улитина Анна Сергеевна** — к. м. н., старший научный сотрудник отдела молекулярно-генетических и нанобиологических технологий Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 338-67-23; e-mail: row-an@yandex.ru

**Пчелина Софья Николаевна** — д. б. н., заведующая лабораторией медицинской генетики отдела молекулярно-генетических и нанобиологических технологий Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 338-67-23; e-mail: sopchelina@hotmail.com

**Дубина Михаил Владимирович** — д. м. н., профессор, академик Российской академии наук, руководитель отдела молекулярно-генетических и нанобиологических технологий Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 338-67-23; e-mail: m.dubina@spmu.rssi.ru

**Горбунков Станислав Дмитриевич** — к. м. н., старший научный сотрудник отдела торакальной хирургии Научно-исследовательского института хирургии и неотложной медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (911) 251-42-78; e-mail: sdgorbunkov@mail.ru

**Акопов Андрей Леонидович** — д. м. н., профессор, руководитель отдела торакальной хирургии Научно-исследовательского института хирургии и неотложной медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 338-78-26; e-mail: akopovand@mail.ru

## Резюме

Изучение сочетания бронхиальной астмы (БА) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) — синдрома перекреста (СП) — на сегодняшний день актуально в связи с имеющимися трудностями диагностики и лечения данного состояния. Большой интерес представляет возможность прогнозирования эффективности терапии у больных с СП. Актуальным и перспективным является изучение фармакогенетических и эпигенетических маркеров у пациентов указанной категории. **Целью** данного исследования явилась оценка относительной экспрессии HDAC2, P13K- $\delta$  и изоформ глюкокортикоидных (ГКС)-рецепторов (ГР) — ГР- $\alpha$  и ГР- $\beta$  — для создания маркерного профиля стероидочувствительности у больных с СП. **Материалы и методы.** Обследованы лица ( $n = 31$ ) с установленным сочетанием БА и ХОБЛ (СП) в фазу обострения, курящие или с профессиональными вредностями в анамнезе, получавшие лечение внутривенными ГКС. Контрольную группу составили некурящие лица ( $n = 32$ ) без хронических заболеваний дыхательной системы в анамнезе и отягощенного аллергического анамнеза. Уровни мРНК HDAC2, P13K- $\delta$  и изоформ ГР- $\alpha$  и ГР- $\beta$  в крови определялись методом полимеразной цепной реакции в реальном времени. **Результаты.** Выявлено, что снижение экспрессии HDAC2 и ГР- $\alpha$ , а также повышение экспрессии P13K- $\delta$  и ГР- $\beta$  может привести к снижению стероидочувствительности и более тяжелому течению СП. **Заключение.** При изучении фармакогенетических и эпигенетических механизмов стероидочувствительности у больных с СП возможно не только уточнение прогноза эффективности терапии ГКС, но и осуществление персонализированного подхода при назначении прецизионной (таргетной) терапии.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, синдром перекреста, фармакогенетика, эпигенетика.

Для цитирования: Миронова Ж.А., Всеволодская Е.И., Трофимов В.И., Улитина А.С., Пчелина С.Н., Дубина М.В., Горбунков С.Д., Акопов А.Л. Фармакогенетические и эпигенетические особенности синдрома перекреста бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*. 2017; 27 (1): 7–11. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-1-7-11

## Pharmacogenetic and epigenetic features of asthma-COPD overlap syndrome

Zhanna A. Mironova, Elena I. Vsevolodskaya, Vasily I. Trofimov, Anna S. Ulitina, Sof'ya N. Pchelina, Mikhail V. Dubina, Stanislav D. Gorbunkov, Andrey L. Akopov

Academician I.P.Pavlov Federal First Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. L'va Tolstogo 6 – 8, Saint-Petersburg, 197089, Russia

## Author information

**Zhanna A. Mironova**, Doctor of Medicine, Professor, M.V.Chernorutskiy Department of Hospital Internal Medicine with Course in Allergology and Immunology, Academician I.P.Pavlov Federal First Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (812) 338-78-98; e-mail: zhanmir@mail.ru

**Elena I. Vsevolodskaya**, Postgraduate student, a therapist, M.V.Chernorutskiy Department of Hospital Internal Medicine with Course in Allergology and Immunology, Academician I.P.Pavlov Federal First Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (921) 420-87-04; e-mail: 1420-lena-8704@yandex.ru

**Vasilij I. Trofimov**, Doctor of Medicine, Professor, Head of M.V.Chernorutskiy Department of Hospital Internal Medicine with Course in Allergology and Immunology, Academician I.P.Pavlov Federal First Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (921) 913-13-28; e-mail: trofvi@mail.ru

**Anna S. Ulitina**, Candidate of Medicine, Senior Researcher, Division of Molecular and Nanobiological Technology, Academician I.P.Pavlov Federal First Saint-Petersburg State Medical University; Healthcare Ministry of Russia; tel.: (812) 338-67-23; e-mail: row-an@yandex.ru

**Sof'ya N. Pchelina**, Doctor of Biology, Head of Laboratory of Medical Genetics, Division of Molecular and Nanobiological Technology, Academician I.P.Pavlov Federal First Saint-Petersburg State Medical University; Healthcare Ministry of Russia; tel.: (812) 338-67-23; e-mail: sopchelina@hotmail.com

**Mikhail V. Dubina**, Doctor of Medicine, Professor, Academician of Russian Science Academy, Head of Division of Molecular and Nanobiological Technology, Academician I.P.Pavlov Federal First Saint-Petersburg State Medical University; Healthcare Ministry of Russia; tel.: (812) 338-67-23; e-mail: m.dubina@spmu.rssi.ru

**Stanislav D. Gorbunkov**, Candidate of Medicine, Senior Researcher, Division of Thoracic Surgery, Research Institute of Surgery and Urgent Medicine, Academician I.P.Pavlov Federal First Saint-Petersburg State Medical University; Healthcare Ministry of Russia; tel.: (911) 251-42-78; e-mail: sdgorbunkov@mail.ru

**Andrey L. Akopov**, Doctor of Medicine, Professor, Head of Division of Thoracic Surgery, Research Institute of Surgery and Urgent Medicine, Academician I.P.Pavlov Federal First Saint-Petersburg State Medical University; Healthcare Ministry of Russia; tel.: (812) 338-78-26; e-mail: akopovand@mail.ru

## Abstract

Recently, investigation of asthma-COPD overlap syndrome (ACOS) is an actual topic due to difficulties in diagnosis and treatment. **The aim** of our study was to investigate HDAC2, PI3K- $\delta$ , GR- $\alpha$ , and GR- $\beta$  relative expressions in order to find markers of steroid sensitivity in ACOS patients. **Methods.** We examined 31 ACOS patients and 32 control patients. Blood levels of HDAC2, PI3K- $\delta$ , GR- $\alpha$ , and GR- $\beta$  mRNAs were measured by the real-time polymerase chain reaction. **Results.** Reduced expressions of HDAC2 and GR- $\alpha$ , as well as increased expressions of PI3K- $\delta$  and GR- $\beta$  could result in lower steroid sensitivity and more severe ACOS course. **Conclusion.** Investigation of pharmacogenetic and epigenetic mechanisms of steroid sensitivity in patients with ACOS could predict the efficacy of steroids and personalize the choice of the targeted treatment.

**Key words:** bronchial asthma, chronic obstructive pulmonary disease, overlap syndrome, pharmacogenetics, epigenetics.

For citation: Mironova Zh.A., Vsevolodskaya E.I., Trofimov V.I., Ulitina A.S., Pchelina C.N., Dubina M.V., Gorbunkov S.D., Akopov A.L. Pharmacogenetic and epigenetic features of asthma-COPD overlap syndrome. *Russian Pulmonology*. 2017; 27 (1): 7–11 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-1-7-11

Несмотря на прогресс в понимании механизмов развития бронхиальной астмы (БА), хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и успехи фармако-терапии, проблема терапевтической резистентности, включая стероидорезистентность, является одной из важных на пути достижения контроля над заболеваниями, включая сочетание БА и ХОБЛ – синдром перекреста (СП). Благодаря противовоспалительному эффекту глюкокортикостероидов (ГКС) использование их в качестве базисной терапии общепризнано. По данным литературы, у 15–25 % больных БА возможно сочетание БА и ХОБЛ, однако ответ на терапию ГКС у этой категории пациентов неоднозначен и малоизучен [1]. Характер воспаления в дыхательных путях в значительной степени определяется чувствительностью к терапии ГКС – при нейтрофильном воспалении чувствительность к ГКС ниже, чем при эозинофильном.

Противовоспалительный эффект ГКС осуществляется через ГКС-рецептор (ГР). В результате альтернативного сплайсинга матричной РНК (мРНК) гена ГР (*NR3C1*), наряду с изоформой ГР- $\alpha$  (опосредующей основные эффекты ГКС) формируется изоформа ГР- $\beta$ , которая является естественным ингибитором ГР- $\alpha$ . При развитии воспаления в клетке повышается экспрессия ГР- $\beta$ , что приводит к подавлению активности ГР- $\alpha$ , развитию стероидорезистентности и в итоге – к снижению противовоспалительного эффекта ГКС [2, 3].

Актуальным и перспективным является изучение эпигенетического регулирования – влияния внешней среды на экспрессию генов, не изменяющего структуру ДНК, однако способного устойчиво передаваться в ряду поколений. Основными молекуляр-

ными механизмами эпигенетического регулирования на уровне генома является метилирование ДНК, на уровне протеома – модификация гистонов, а на уровне транскриптома – регуляция с помощью РНК, в т. ч. микроРНК. Одним из основных механизмов противовоспалительной активности ГКС является гиперэкспрессия деацетилазы-2 гистонов (HDAC2). Этот фермент участвует в деацетилировании гистоновых белков, что усиливает конденсацию ДНК провоспалительных генов и блокирует их транскрипцию, являясь одним из механизмов эпигенетического регулирования. Изоформа ГР- $\beta$ , подавляя активность HDAC2, может усиливать транскрипцию провоспалительных генов [4].

При ХОБЛ и БА тяжелого течения окислительный и нитратный стресс, возникающий в результате воздействия внешних факторов, таких как воздушные ирританты и курение, через формирование пероксинитритов приводит к снижению деацетилирования гистонов и развитию стероидорезистентности [5]. Этот процесс является одним из молекулярных механизмов эпигенетического регулирования на уровне протеома. Кроме того, окислительный стресс активирует фосфоинозитид-3-киназу- $\delta$  (PI3K- $\delta$ ), которая фосфорилирует Akt-киназу (протеинкиназа-В), что приводит к инактивации HDAC2. PI3K- $\delta$  регулирует экспрессию матричной металлопротеиназы-9, участвующей в патогенезе ХОБЛ, индуцирует трансформирующий фактор роста, ассоциированный с экспрессией провоспалительных цитокинов и сократительного белка гладкомышечных клеток дыхательных путей, что может усилить гиперреактивность бронхов. Семейство PI3K, в зависимости от изоформ и их функций, разделено на 3 класса [6].

Изоформа P13K- $\delta$  участвует в индукции активных форм кислорода, которые являются основными медиаторами при развитии окислительного стресса.

Таким образом, окислительный стресс может быть важным фактором эпигенетического регулирования, опосредующим развитие тяжелого течения ХОБЛ, БА с признаками стероидорезистентности, особенно у курильщиков и, возможно, у пациентов с СП.

На кафедре терапии госпитальной с курсом алергологии и иммунологии им. академика М.В.Черноруцкого с клиникой Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации проводится изучение стероидочувствительности у пациентов с СП БА и ХОБЛ.

Целью данного исследования явилась оценка ассоциации уровня экспрессии GR- $\alpha$ , GR- $\beta$ , P13K- $\delta$ , HDAC2 в периферической крови с развитием СП, а также стероидорезистентности для создания маркерного профиля эффективности терапии ГКС у лиц с СП БА и ХОБЛ.

## Материалы и методы

В исследование были включены жители Северо-Западного региона России в возрасте старше 40 лет, подписавшие добровольное информированное согласие на исследование, европеоиды, не связанные узлами родства, без онкологической патологии. Обследованы лица ( $n = 31$ ) с установленным сочетанием БА и ХОБЛ (СП) в фазу обострения, курящие или с профессиональными вредностями в анамнезе, получавшие лечение внутривенными ГКС. Контрольную группу составили некурящие лица ( $n = 32$ ) без хронических заболеваний дыхательной системы в анамнезе, отягощенного аллергического анамнеза. Всем больным выполнено комплексное лабораторное и инструментальное обследование, включающее общеклинические методы, цитологическое исследование мокроты, спирометрию, эхокардиографию. В рамках молекулярно-генетического анализа для оценки относительной нормализованной экспрессии GR- $\alpha$ , GR- $\beta$ , HDAC2 и P13K- $\delta$  у всех участников исследования проведены выделение общей РНК из крови, обратная транскрипция, полимеразная цепная реакция (ПЦР) в реальном времени по технологии *TaqMan*; в качестве референсных генов использованы *GNB2L1* и *GAPDH*. Для молекулярно-генетического исследования и статистической обработки результатов применялись компьютерные программы *Primer3*, *Multiple Primer Analyzer*, *CFX Manager 3.1* и *SPSS 22.0*.

## Результаты и обсуждение

В результате исследования у пациентов с СП выявлена более низкая экспрессия HDAC2 ( $1,17 \pm 0,34$ ) по сравнению с группой контроля ( $1,43 \pm 0,43$ ;

$p = 0,008$ ), что, вероятно, связано с воспалением дыхательных путей и, как следствие, с меньшей стероидочувствительностью у лиц с СП. При этом снижение экспрессии как HDAC2 ( $r = -0,405$ ;  $p = 0,024$ ), так и GR- $\alpha$  ( $r = -0,440$ ;  $p = 0,013$ ) коррелировало с увеличением числа обострений СП, что свидетельствует о снижении протективного влияния данных молекул. При СП увеличение числа обострений коррелировало с большими дозой внутривенных ГКС ( $r = 0,409$ ;  $p = 0,003$ ) и длительностью их введения ( $r = 0,745$ ;  $p = 0,008$ ). Таким образом, пациенты с частыми обострениями СП оказались менее стероидочувствительными по сравнению с больными с редкими обострениями данного заболевания. Увеличение соотношения экспрессии изоформ GR  $\alpha / \beta$  коррелировало с увеличением эозинофилов в крови ( $r = 0,367$ ;  $p = 0,042$ ). У лиц с СП при нейтрофильном воспалении в мокроте ( $> 40\%$ ) отмечена тенденция к увеличению уровня экспрессии GR- $\beta$  по сравнению с пациентами с меньшим количеством нейтрофилов ( $0,026 \pm 0,200$  и  $-0,120 \pm 0,170$  соответственно;  $p = 0,056$ ). Большой уровень экспрессии GR- $\beta$  отмечен у больных с профессиональными вредностями в анамнезе ( $1,19 \pm 0,65$  и  $0,78 \pm 0,36$  соответственно;  $p = 0,030$ ), а также у лиц с осложнением в виде легочной гипертензии ( $1,26 \pm 0,58$  и  $0,71 \pm 0,22$  соответственно;  $p = 0,038$ ). Полученные данные указывают на то, что увеличение экспрессии GR- $\beta$  ассоциировано с воздействием неблагоприятных факторов (профессиональных вредностей) и способствует более тяжелому течению заболевания с развитием осложнений. У обследованных наблюдались положительная корреляция между уровнями экспрессии GR- $\alpha$  и GR- $\beta$  ( $r = 0,536$ ;  $p = 0,002$ ), а также увеличение экспрессии GR- $\alpha$  ( $r = 0,704$ ;  $p = 0,0001$ ) и GR- $\beta$  ( $r = 0,523$ ;  $p = 0,003$ ), что ассоциировалось с увеличением экспрессии HDAC2. Эти результаты свидетельствуют о протективном действии HDAC2 и изоформы GR- $\alpha$ .

При СП под воздействием окислительного стресса и активации провоспалительных транскрипционных факторов экспрессия HDAC2 снижается за счет активации P13K- $\delta$ . У пациентов с СП на фоне активного воспаления (скорость оседания эритроцитов (СОЭ)  $\geq 15$  мм / ч) отмечалась более высокая экспрессия P13K- $\delta$  ( $3,078 \pm 1,780$ ) по сравнению с лицами, у которых показатель СОЭ был в норме ( $1,846 \pm 1,050$ ) ( $p = 0,022$ ). Кроме того, увеличение экспрессии P13K- $\delta$  коррелировало с лейкоцитозом в крови ( $r = 0,370$ ;  $p = 0,04$ ), уровень которого, в свою очередь, коррелировал с концентрацией нейтрофилов ( $r = 0,964$ ;  $p = 0,0001$ ). Следует отметить, что 16 (52 %) больных с СП получали антибактериальную терапию во время госпитализации. Также наблюдалась положительная корреляция экспрессии P13K- $\delta$  с уровнем эозинофилов в мокроте ( $r = 0,383$ ;  $p = 0,049$ ). Увеличение эозинофильного воспаления в мокроте коррелировало с большей тяжестью бронхообструкции, характеризующейся снижением показателя индекса Тиффно ( $r = -0,396$ ;  $p = 0,050$ ). Снижение показателя индекса Тиффно ( $r = -0,371$ ;

$p = 0,047$ ) коррелировало с дозой ингаляционных ГКС (иГКС), что, вероятно, связано со снижением стероидочувствительности.

В результате данного исследования обнаружено, что снижение экспрессии HDAC2 и GR- $\alpha$ , а также увеличение экспрессии P13K- $\delta$  и GR- $\beta$ , связанное с активностью воспаления (нейтрофильного и эозинофильного), может рассматриваться в качестве не только фармакогенетических и эпигенетических маркеров для оценки степени тяжести СП и эффективности терапии ГКС, но и мишеней для таргетного воздействия в случае терапевтической резистентности.

В литературе имеются данные о роли экспрессии GR- $\alpha$ , GR- $\beta$ , P13K- $\delta$ , HDAC2 в развитии стероидорезистентности только при изолированных БА и ХОБЛ. По данным литературы, при увеличении GR- $\beta$  при нейтрофильном типе воспаления снижается эффективность ГКС [7]. По результатам некоторых исследований, в которых изучались терапевтические возможности ингибирования P13K- $\delta$ , а также активирования HDAC2 для коррекции стероидорезистентности за счет снижения нейтрофильного воспаления бронхоальвеолярного лаважа у больных ХОБЛ [5, 6, 8], выдвинуто предположение, что в развитии стероидорезистентности при БА большее значение имеет снижение экспрессии GR- $\alpha$  по сравнению с HDAC2 [9].

Существует потребность в усилении клинической эффективности ГКС и минимизации их побочных эффектов. В данном контексте при воздействии агонистов длительно действующих  $\beta_2$ -адренорецепторов (ДДБА) может увеличиваться клиническая эффективность иГКС за счет усиления ядерной транслокации GR, что может быть причиной некоторых преимуществ комбинированного применения ДДБА / иГКС перед монотерапией иГКС. Рассматривается вопрос об использовании у больных ХОБЛ тройной терапии (сочетание иГКС, ДДБА и холинолитических препаратов длительного действия) [10]. Возможно, пациенты с СП могут быть чувствительны к тройной терапии, что согласуется с данными *H. Magnussen et al.* Показано, что у пациентов с сочетанием БА и ХОБЛ в результате тройной терапии значительно улучшалась функция внешнего дыхания и снижалась потребность в препаратах неотложной помощи [11]. Однако в случае терапевтической резистентности, включая сниженную стероидочувствительность, должен проводиться поиск других подходов для преодоления этого феномена.

При воздействии метилксантинов, в частности теофиллина, при концентрации его в плазме крови  $< 5$  мг / л селективно восстанавливается активность HDAC2, снижается ацетилирование гистонов провоспалительных генов и уменьшается активность провоспалительных транскрипционных факторов, таких как ядерный фактор- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) и т. п. Предполагается, что при воздействии теофиллина может нивелироваться резистентность к ГКС у пациентов с ХОБЛ, подавляя нейтрофильное воспаление в бронхоальвеолярном лаваже. При СП, особен-

но у курильщиков, данный эффект теофиллина более выражен, однако подтверждающих данную гипотезу клинических исследований недостаточно [12].

На сегодняшний день сохраняется необходимость поиска новых подходов для преодоления стероидорезистентности, в т. ч. при СП. При воздействии трициклического антидепрессанта нортриптилина, который ранее активно использовался для лечения никотиновой зависимости, по данным некоторых исследований, может нивелироваться стероидорезистентность, восстанавливая сниженный уровень активности HDAC2 и селективно ингибируя активность P13K- $\delta$ . Особенно это актуально для пациентов, страдающих депрессией и никотиновой зависимостью [9]. По данным некоторых исследований, антибактериальные препараты из группы макролидов также могут селективно ингибировать активность P13K- $\delta$ , снижая стероидорезистентность [5].

В настоящее время для борьбы со стероидорезистентностью при ХОБЛ разрабатываются препараты, основанные на ингибировании P13K- $\delta$ , например вортманин [6]. Возможно, лечение нортриптилином, макролидами, активаторами HDAC2 и ингибиторами P13K- $\delta$  в перспективе может рассматриваться в качестве таргетной терапии больных со стероидорезистентностью при тяжелом течении БА, ХОБЛ и СП.

## Заключение

Таким образом, при изучении фармакогенетических и эпигенетических механизмов стероидочувствительности у больных СП возможно не только уточнение прогноза эффективности терапии ГКС, но и осуществление персонализированного подхода при назначении прецизионной (таргетной) терапии. Выявленные маркерные профили могут оптимизировать терапевтический подход к труднокурабельным больным. Это направление исследований окажет положительное влияние при разработке новых методов лечения, которые могут быть полезны при терапии многих хронических заболеваний.

## Благодарности

Работа поддержана грантом молодых ученых Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации в 2015 г.

## Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует. Исследование проводилось без участия спонсоров.

## Acknowledgements

The study was supported by fellowship grant of Academician I.P.Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia, 2015.

## Conflict of interest

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

## Литература / References

1. Pleasants R.A., Ohar J.A., Croft J.B. et al. Chronic obstructive pulmonary disease and asthma: patient characteristics and health impairment. *COPD*. 2014; 11 (3): 256–266. DOI: 10.3109/15412555.2013.840571.

2. Xu Q., Leung D.Y., Kisich K.O. Serine-arginine-rich protein p30 directs alternative splicing of glucocorticoid receptor pre-mRNA to glucocorticoid receptor beta in neutrophils. *J. Biol. Chem.* 2003; 278 (29): 27112–27118. DOI: 10.1074/jbc.M300824200.
3. Li L.B., Leung D.Y., Hall C.F., Goleva E. Divergent expression and function of glucocorticoid receptor  $\beta$  in human monocytes and T-cells. *J. Leukoc. Biol.* 2006; 79 (4): 818–827. DOI: 10.1189/jlb.0805466.
4. Kelly A., Bowen H., Jee Y.K. et al. The glucocorticoid receptor beta isoform can mediate transcriptional repression by recruiting histone deacetylases. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008; 121 (1): 203–208. DOI: 10.1016/j.jaci.2007.09.010.
5. Barnes P.J. Corticosteroid resistance in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013; 131 (3): 636–645. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.12.1564.
6. Ito K., Caramori G., Adcock I.M. Therapeutic potential of phosphatidylinositol 3-kinase inhibitors in inflammatory respiratory disease. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2007; 321 (1): 1–8. DOI: 10.1124/jpet.106.111674.
7. Strickland I., Kisich K., Hauk P.J. et al. High constitutive glucocorticoid receptor beta in human neutrophils enables them to reduce their spontaneous rate of cell death in response to corticosteroids. *J. Exp. Med.* 2001; 193 (5): 585–593.
8. Mercado N., To Y., Ito K., Barnes P.J. Nortriptyline reverses corticosteroid insensitivity by inhibition of phosphoinositide-3-kinase  $\delta$ . *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2011; 337 (2): 465–470. DOI: 10.1124/jpet.110.175950.
9. Butler C.A., McQuaid S., Taggart C.C. et al. Glucocorticoid receptor b and histone deacetylase 1 and 2 expression in the airways of severe asthma. *Thorax.* 2012; 67 (5): 392–398. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2011-200760.
10. Welte T., Miravittles M., Hernandez P. et al. Efficacy and tolerability of budesonide/formoterol added to tiotropium in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 180 (8): 741–750. DOI: 10.1164/rccm.200904-0492OC.
11. Magnussen H., Bugnas B., van Noord J. et al. Improvements with tiotropium in COPD patients with concomitant asthma. *Respir. Med.* 2008; 102 (1): 50–56. DOI: 10.1016/j.rmed.2007.08.003.
12. To Y., Ito K., Kizawa Y. et al. Targeting phosphoinositide-3-kinase- $\delta$  with theophylline reverses corticosteroid insensitivity in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 182 (7): 897–904. DOI: 10.1164/rccm.200906-0937OC.

Поступила 09.02.17  
Received February 09, 2017

## Только Спиолто® Респимат® превосходит тиотропий по влиянию на все клинические исходы:

- уменьшение гиперинфляции легких<sup>1</sup>
- облегчение одышки<sup>2</sup>
- снижение риска прогрессирования ХОБЛ<sup>3\*</sup>



\* У больных категории В риск клинически значимого ухудшения ХОБЛ (одно из событий: снижение минимального ОФВ<sub>1</sub> на ≥100 мл, снижение качества жизни по шкале SGRQ на ≥4 балла, тяжелое обострение, смерть) при терапии Спиолто® Респимат® был на 35% меньше, чем при терапии тиотропием<sup>3</sup>. ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду. 1. Beeh K.M. et al. The 24-h lung-function profile of once-daily tiotropium and olodaterol fixed-dose combination in chronic obstructive pulmonary disease // Pulm. Pharmacol. Ther. 2015; 32: 53-9; 2. Singh D. et al. Tiotropium + olodaterol shows clinically meaningful improvements in quality of life // Respir. Med. 2015; 109 (10): 1312-9; 3. Buhl R. et al. Benefits of tiotropium + olodaterol over tiotropium at delaying clinically significant events in patients with COPD classified as GOLD B // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2016; 193: A6779.

Краткая инструкция по применению лекарственного препарата Спиолто® Респимат®. Перед назначением ознакомьтесь с полной инструкцией по применению. **Регистрационный номер:** ЛП-003164. **Торговое название:** Спиолто Респимат. **МНН:** олодатерол + тиотропия бромид. **Лекарственная форма:** раствор для ингаляций дозированных. **Состав:** одна ингаляционная доза содержит: олодатерол – 0,0025 мг (олодатерола гидрохлорид 0,002736 мг) и тиотропий 0,0025 мг (тиотропия бромид моногидрат 0,003124 мг). **Фармакотерапевтическая группа:** бронхолитическое средство комбинированное (β<sub>2</sub>-адреномиметик длительного действия + м-холиноблокатор). **Показания:** для длительной поддерживающей терапии пациентам с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), хроническим бронхитом, эмфиземой легких, для уменьшения обструкции дыхательных путей и сопутствующей одышки; уменьшения частоты обострений; улучшения переносимости физических нагрузок и качества жизни. **Противопоказания:** гиперчувствительность к олодатеролу, тиотропию бромиду или к любому компоненту препарата; гиперчувствительность к атропину или его производным, например ипратропию и окситропию; возраст младше 18 лет. Препарат не должен применяться у беременных и у кормящих грудью женщин, если только потенциальная польза для матери не превышает потенциальный риск для плода или ребенка. **Побочное действие:** назофарингит; дегидратация; головокружение, бессонница; повышение внутриглазного давления, глаукома; нечеткое зрение; мерцательная аритмия, ощущение сердцебиения, тахикардия, суправентрикулярная тахикардия, повышение артериального давления; кашель, носовое кровотечение, фарингит, дисфония, бронхоспазм, ларингит, синусит; незначительная сухость во рту, запор, кандидоз полости рта, дисфагия, гастроэзофагеальный рефлюкс, гингивит, глоссит, стоматит; кишечная непроходимость, включая паралитическую; кожные инфекции и язвы на коже, сухость кожи; сыпь, зуд, ангионевротический отек, крапивница, гиперчувствительность; артралгия, припухлость в области суставов, боль в спине; дизурия, задержка мочи, инфекция мочевыводящих путей. Возможны нежелательные эффекты, характерные для всего класса β-адреномиметиков: аритмия, ишемия миокарда, стенокардия, гипотензия, тремор, головная боль, нервозность, тошнота, мышечные спазмы, усталость, недомогание, гипокалиемия, гипергликемия и метаболический ацидоз. Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению. **Способ применения и дозы:** рекомендуемая терапевтическая доза составляет две ингаляции спрея из ингалятора Респимат один раз в день, в одно и то же время суток. **Условия хранения:** при температуре не выше 25 °С. **Срок годности:** 3 года. Использовать в течение 3 месяцев после первой ингаляции.

RU/SPIES-64933 от 27.09.2016. На правах рекламы

# Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких: алгоритм принятия клинических решений

З.Р.Айсанов<sup>1</sup>, С.Н.Авдеев<sup>1</sup>, В.В.Архипов<sup>2</sup>, А.С.Белевский<sup>3</sup>, И.В.Лещенко<sup>4</sup>, С.И.Овчаренко<sup>2</sup>, Е.И.Шмелев<sup>5</sup>, А.Г.Чучалин<sup>1</sup>

- 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 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1;
- 4 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 620028, Екатеринбург, ул. Репина, 3;
- 5 – Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»: 107564, Москва, Яузская аллея, 2

## Информация об авторах

**Айсанов Заурбек Рамазанович** – д. м. н., профессор, заведующий отделом клинической физиологии и клинических исследований Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства России»; тел.: (495) 965-34-66; e-mail: aisanov@mail.ru

**Авдеев Сергей Николаевич** – д. м. н., член-корр. Российской академии наук, профессор, 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

**Архипов Владимир Владимирович** – д. м. н., профессор кафедры клинической фармакологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 915-58-01; e-mail: arkipov@gmx.us

**Белевский Андрей Станиславович** – д. м. н., профессор, заведующий кафедрой пульмонологии факультета усовершенствования врачей Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 963-24-67; e-mail: pulmobas@yandex.ru

**Лещенко Игорь Викторович** – д. м. н., профессор кафедры фтизиопульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; главный пульмонолог Министерства здравоохранения Свердловской области и Управления здравоохранения г. Екатеринбурга, президент Российского респираторного общества; тел.: (343) 246-44-75; e-mail: leshchenko@mail.ur.ru

**Овчаренко Светлана Ивановна** – д. м. н., профессор кафедры факультетской терапии № 1 лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 248-56-67; e-mail: svetfk@mail.ru

**Шмелев Евгений Иванович** – д. м. н., профессор, заведующий отделом пульмонологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»; тел.: (499) 785-90-08, e-mail: shmelev@mgts.ru

**Чучалин Александр Григорьевич** – д. м. н., профессор, академик Российской академии наук, директор Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства России», председатель правления Российского респираторного общества, главный внештатный специалист терапевт-пульмонолог Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 465-52-64; e-mail: pulmo\_fmiba@mail.ru

## Резюме

Терапия больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) – одна из наиболее важных проблем внутренней медицины вследствие высокой распространенности и смертности от этой патологии. При терапии ХОБЛ как гетерогенного заболевания требуются различные подходы в зависимости от тяжести и особенностей его течения. В последние десятилетия клинические рекомендации (руководства) стали основным документом, в котором определяются различные аспекты ведения больных ХОБЛ. Очень важным разделом клинических руководств являются алгоритмы ведения пациента и принятия клинических решений, основная проблема которых – достижение баланса между учетом различных вариантов течения заболевания, принятия клинических решений, с одной стороны, и простотой графического изображения – с другой. Важное условие применимости алгоритма в условиях реальной клинической практики – именно упрощенность подходов. В настоящей статье приводятся различные схемы терапии, предложенные экспертами разных стран и Российского респираторного общества, основанные на принципах доказательной медицины; описаны их достоинства и недостатки, а также пригодность для практического использования. Представленный отечественный алгоритм, отражающий сегодняшние взгляды на дифференцированные подходы к ведению больных ХОБЛ, составлен с учетом требований Министерства здравоохранения Российской Федерации к разработке алгоритмов действий врача и необходимости достижения оптимального баланса между максимальной информативностью схемы и простотой графического изображения.

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, клинические рекомендации, диагностический алгоритм.

Для цитирования: Айсанов З.Р., Авдеев С.Н., Архипов В.В., Белевский А.С., Лещенко И.В., Овчаренко С.И., Шмелев Е.И., Чучалин А.Г. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких: алгоритм принятия клинических решений. *Пульмонология*. 2017; 27 (1): 13–20. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-1-13-20

# National clinical guidelines on diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a clinical decision-making algorithm

Zaurbek R. Aisanov<sup>1</sup>, Sergey N. Avdeev<sup>1</sup>, Vladimir V. Arkhipov<sup>2</sup>, Andrey S. Belevskiy<sup>3</sup>, Igor' V. Leshchenko<sup>4</sup>, Svetlana I. Ovcharenko<sup>2</sup>, Evgeniy I. Shmelev<sup>5</sup>, Aleksandr G. Chuchalin<sup>1</sup>

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

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

3 – N.I.Pirogov Russian State National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Ostrovityanova 1, Moscow, 117997, Russia;

4 – Ural State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Repina 3, Ekaterinburg, 620028, Russia;

5 – Federal Central Research Institute of Tuberculosis: Yauzskaya alleya 2, Moscow, 107564, Russia

## Author information

**Zaurbek R. Aisanov**, Doctor of Medicine, Professor, Head of Division of Clinical Physiology and Clinical Trials, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 965-34-66; e-mail: aisanov@mail.ru

**Sergey N. Avdeev**, Doctor of Medicine, 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

**Vladimir V. Arkhipov**, Doctor of Medicine, Professor at Department of Clinical Pharmacology, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 915-58-01; e-mail: arkipov@gmx.us

**Andrey S. Belevskiy**, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Pulmonology, Faculty of Postgraduate Physician Training, N.I.Pirogov Russian National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 963-24-67; e-mail: pulmoba@yandex.ru

**Igor' V. Leshchenko**, Doctor of Medicine, Professor, at Department of Phthysiology and Pulmonology, Ural State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; Chief Pulmonologist Sverdlovsk region and Ekaterinburg, President of Russian Respiratory Society; tel.: (343) 246-44-75; e-mail: leshchenko@mail.ur.ru

**Svetlana I. Ovcharenko**, Doctor of Medicine, Professor at Department of General Internal Medicine No.1, Medical Faculty, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (499) 248-56-67; e-mail: svetfk@mail.ru

**Evgeniy I. Shmelev**, Doctor of Medicine, Professor, Head of Division of Pulmonology, Federal Central Research Institute of Tuberculosis, tel.: (499) 785-90-08; e-mail: shmelev@mgts.ru

**Aleksandr G. Chuchalin**, Doctor of Medicine, Professor, Academician of Russian Academy of Science, Director of Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; Chairman of Russian Respiratory Society; Chief Therapist and Pulmonologist of Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 465-52-64; e-mail: pulmo\_fmiba@mail.ru

## Abstract

Treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is one of the most important tasks of clinical medicine due to high prevalence of and high mortality from COPD. Treatment of COPD as a heterogeneous disease requires different approaches depending on the severity and the clinical course of COPD. Clinical guidelines have become the principal document that regulates different aspects of management of COPD patients. Algorithms of management and clinical decision making are the crucial part of guidelines because they help achieving a balance between making the decision in different clinical situations and simple graphics. The simplified approach is important for implementation of the algorithm into clinical practice. Different evidence-based therapeutic schemes proposed by experts of Russian Respiratory Society and other countries have been enclosed into this article with discussion about their strengths and limitations and possibility of practical use. The Russian algorithm reflects a current view on differentiated management of COPD patients and fits the requirements of Healthcare Ministry of Russian Federation and needs of achieving the optimal balance between high informative significance and a simple graphics of the scheme.

**Key words:** chronic obstructive pulmonary disease, clinical guidelines, diagnostic algorithm.

For citation: Aisanov Z.R., Avdeev S.N., Arkhipov V.V., Belevskiy A.S., Leshchenko I.V., Ovcharenko S.I., Shmelev E.I., Chuchalin A.G. National clinical guidelines on diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a clinical decision-making algorithm. *Russian Pulmonology*. 2017; 27 (1): 13–20 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-1-13-20

Лечение пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) в настоящее время – одна из наиболее важных проблем здравоохранения вследствие широкой распространенности данной патологии, а также высокого уровня заболеваемости и смертности [1].

В развитии ХОБЛ играют роль различные факторы риска, среди которых главным внешним фактором в индустриально развитых странах является табакокурение, в то время как в развивающихся странах большее значение приобретает фактор «сжигания биомасс» (использование топлива биологического происхождения для обогрева жилых помещений или приготовление пищи на открытом огне) [2, 3]. В современном мире невозможно представить медицинскую практику без такого важного инструмента, как клинические рекомендации (руководства). При совершенствовании и более широком

внедрении клинических рекомендаций ведение больных с такой сложной патологией, как ХОБЛ, может быть улучшено [4, 5]. Существует несколько различных определений клинических рекомендаций. В некоторых из них рекомендации представлены как систематически развивающиеся документы, призванные помочь практическим врачам и пациентам принимать решения по соответствующим мероприятиям при различных клинических состояниях и / или ситуациях [6].

В последние годы в современных рекомендациях подробно описаны вопросы методологии и отражены отличительные особенности ведущих респираторных сообществ [7–10].

Глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни легких (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD*, 1998) – результат совместной инициативы Всемирной организации

здравоохранения, Национального института сердца, легких и крови и Национального института здоровья США – один из наиболее важных документов, определяющих современные тенденции диагностики и лечения ХОБЛ [11]. GOLD изначально задумывалась как глобальный документ, задающий определенные стандарты, на который будут ориентироваться национальные профессиональные сообщества при создании своих собственных документов. Следует отметить, что GOLD оказалась и стимулирующим фактором, который заставил специалистов во многих странах приступить к созданию собственных руководств и регулярно их пересматривать.

Первые клинические рекомендации по ХОБЛ в Российской Федерации были опубликованы в 1999 г. и после этого неоднократно пересматривались. Наиболее важный пересмотр рекомендации претерпели в 2014 г. [12], когда Министерством здравоохранения РФ предложен типовой макет для разработки клинических рекомендаций. С этого момента клинические рекомендации стали основным документом, определяющим различные аспекты ведения больных ХОБЛ. В настоящее время в соответствии с определением Министерства здравоохранения РФ клинические рекомендации представляют собой документ, основанный на доказанном клиническом опыте, в котором описываются действия врача при диагностике, лечении, реабилитации и профилактике заболеваний, помогающий ему принимать правильные клинические решения [13].

Основу рекомендаций составляют принципы доказательной медицины. Клинические рекомендации являются результатом длительной совместной работы специалистов, утверждаются профессиональными медицинскими обществами и предназначены для врачей и организаторов здравоохранения, которые могут их использовать для подбора оптимальной терапии, разработки критериев качества и управления

лечебно-диагностическим процессом, создания типовых таблиц оснащения, непрерывного повышения квалификации врачей, формирования объемов медицинской помощи в рамках государственных гарантий [13].

### Алгоритмы ведения больных хронической обструктивной болезнью легких

Будучи гетерогенным заболеванием, ХОБЛ требует различных подходов в зависимости от тяжести и особенностей течения заболевания. Поэтому очень важным разделом клинических руководств является алгоритм ведения пациента и принятия клинических решений. Это своего рода графическая квинтэссенция всего текстового материала, излагаемого в рекомендациях, отражающая совокупность подходов к медикаментозной и немедикаментозной терапии различных категорий пациентов.

Основной проблемой в создании алгоритмов (блок-схем) является достижение баланса между желанием охватить все варианты течения заболевания, принятия клинических решений и простотой графического изображения. Упрощенность подходов является важным условием применимости алгоритма в условиях реальной клинической практики.

Многими респираторными сообществами в различных странах предпринимались попытки создания схем терапии, основанных на принципах доказательной медицины и вместе с тем пригодных для практического использования. В качестве последних примеров можно привести наиболее удачные схемы, предложенные международным коллективом авторов и Комитетом экспертов GOLD (рис. 1, 2) [7, 11].

В одном из таких примеров (см. рис. 1) удалось избежать излишнего нагромождения блок-схем и сделать алгоритм максимально простым [7]. Исходная оценка пациента построена исключительно на исто-

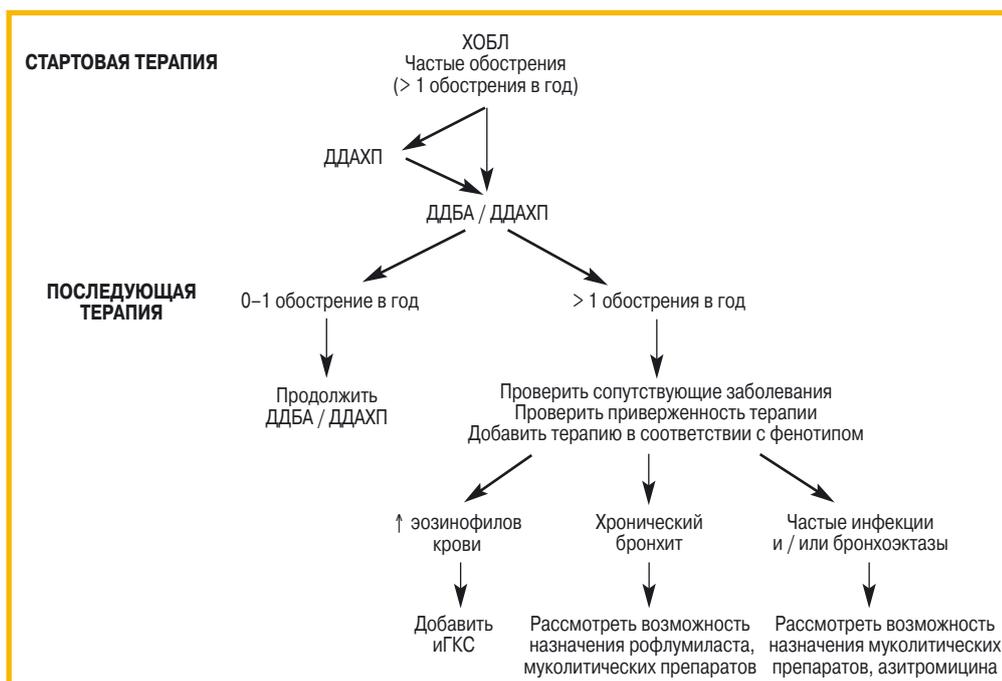


Рис. 1. Терапевтические рекомендации по назначению фармакотерапии, основанной на фенотипе обострений [7]  
Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ДДАХП – длительно действующие антихолинергические препараты; ДДБА – длительно действующие  $\beta_2$ -агонисты.  
Figure 1. Guidelines on pharmacotherapy based on exacerbation phenotype [7]

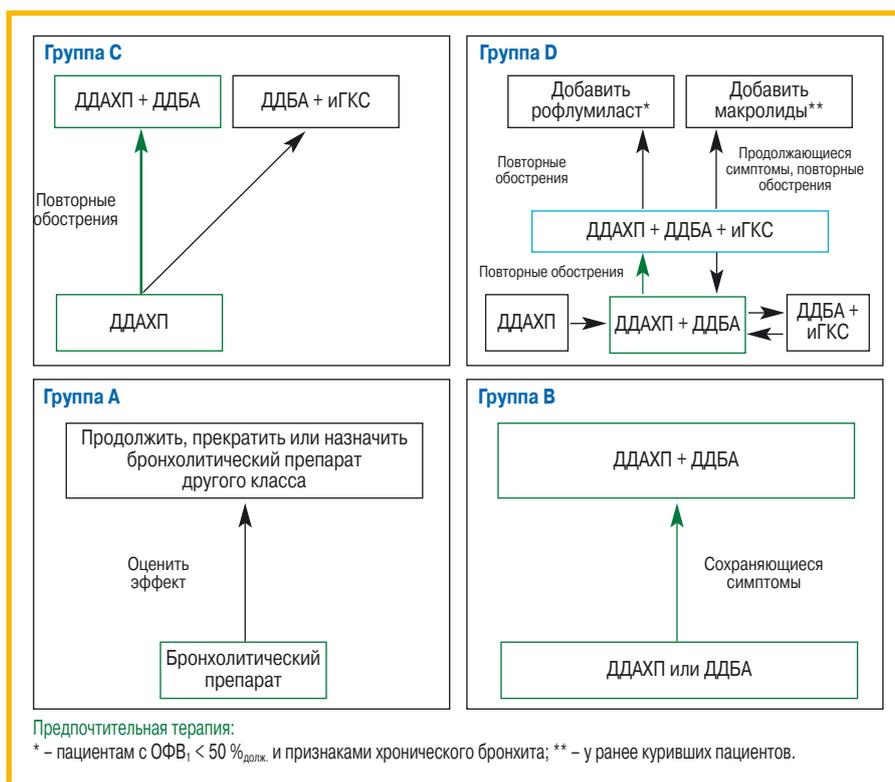


Рис. 2. Алгоритм терапии в зависимости от категории хронической обструктивной болезни легких, основанный на выраженности симптомов и частоте обострений за предыдущий год (адаптировано из [11])  
 Примечание: ДДАХП – длительно действующие антихолинергические препараты; ДДБА – длительно действующие  $\beta_2$ -агонисты; иГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды;  $ОФВ_1$  – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду.  
 Figure 2. A treatment algorithm considering a category of chronic obstructive pulmonary disease and based on symptom severity and exacerbation rate during the previous year [11]

рии предыдущих обострений, а дальнейшая эскалация терапии рекомендуется в случае сохранения частых обострений. Варианты дальнейшего усиления терапии рассматриваются только после оценки наличия сопутствующих заболеваний и комплаенса пациента проводимой терапии. Наличие эозинофилов в крови, проявлений хронического бронхита и частых респираторных инфекций и / или бронхоэктазов определяет дальнейшую терапию с использованием ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС), рофлумиласта, муколитических препаратов и макролидов.

Скорее ограничением, чем недостатком этого очень простого и удобного в практическом применении алгоритма является использование при принятии решений по лечению больных ХОБЛ только фактора обострений без учета выраженности симптомов заболевания, которые наряду с частотой обострений являются одним из оснований для определения объема регулярной (базисной) терапии ХОБЛ. Комитетом экспертов GOLD (2017) предложена совершенно новая парадигма подходов к терапии ХОБЛ [11]. Прежде всего это касается категоризации заболевания в соответствии с симптоматикой, склонности к обострениям и роли результатов спирометрического исследования при определении терапевтической тактики. Основываясь на данных, полученных по результатам различных исследований, спирометрия перестала быть фактором, который должен учитываться при оценке склонности пациента к частым обострениям [10]. Единственным инструментом, определяющим, насколько велик у больного риск развития обострения в будущем, является история предшествующих обострений в течение последнего года.

Наиболее важными отличительными особенностями GOLD (2017) являются представленные алгоритмы динамического принятия решений в пределах каждого отдельного квадранта, соответствующего категориям А, В, С и D (рис. 2). Это инновационный подход, который ранее не использовался. Предпочтительная исходная терапия (см. рис. 2, выделено зеленым цветом) в рамках отдельной категории имеет различные варианты продолжения (предпочтительный и альтернативный) в зависимости от результатов оценки эффекта лечения.

Такой подход вполне логичен, если его рассматривать в контексте эволюционного развития классификации ХОБЛ и алгоритма в предыдущих версиях GOLD. Следует отметить, что сама концепция стратификации всех пациентов ХОБЛ на 4 категории в соответствии с симптоматикой и риском обострений была воспринята неоднозначно. Многие профессиональные сообщества отказались от ее внедрения по разным причинам, в основном из-за сложности использования в практической деятельности, а также из-за того, что в рамках каждой из категорий (которые до сих пор недостаточно уверенно идентифицируются практическими врачами) появляется отдельный алгоритм, делающий данную схему чрезвычайно громоздкой и плохо применимой в реальной клинической практике.

### Национальные клинические рекомендации: алгоритм ведения пациентов с хронической обструктивной болезнью легких

Экспертным советом Российского респираторного общества в конце 2016 г. подготовлена новая редакция Национальных клинических рекомендаций [12],

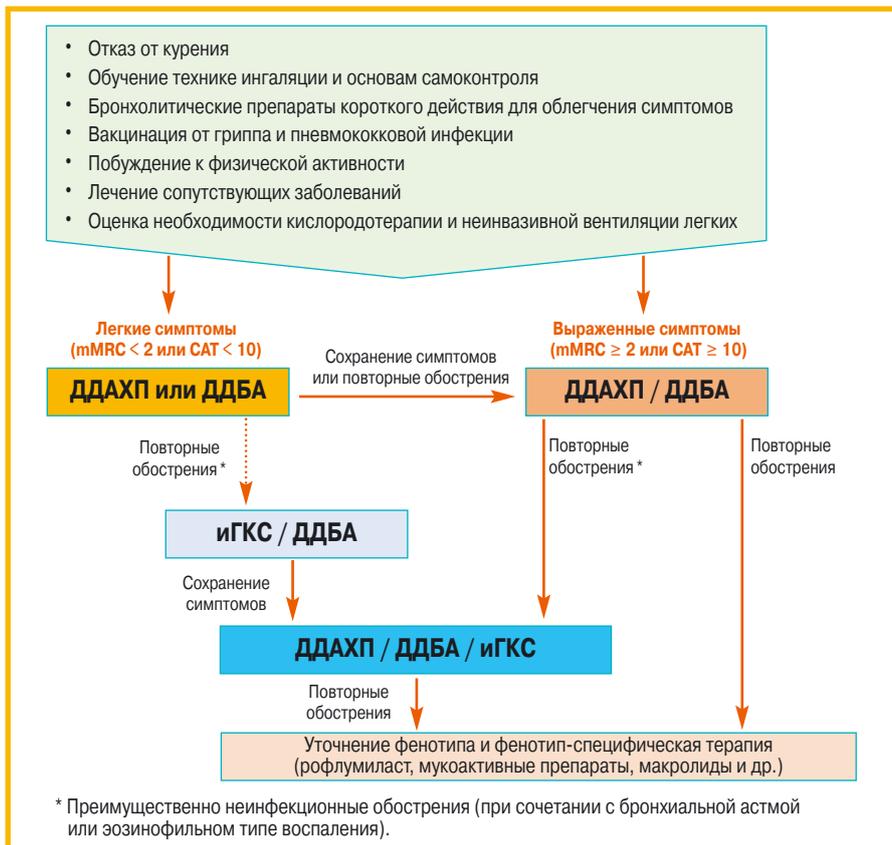


Рис. 3. Алгоритм ведения пациента с установленным диагнозом хроническая обструктивная болезнь легких  
Примечание: повторные обострения – на фоне проводимой терапии ≥ 2 обострений в год или 1 обострение, потребовавшее госпитализации; mMRC (*Medical Research Council Dyspnea Scale*) – модифицированный вопросник Британского медицинского исследовательского совета; CAT (*COPD Assessment Test*) – оценочный тест по ХОБЛ; ДДАХП – длительно действующие антихолинергические препараты; ДДБА – длительно действующие β<sub>2</sub>-агонисты; иГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды.  
Figure 3. Management algorithm for a patient with confirmed chronic obstructive pulmonary disease

важной частью которых стал алгоритм ведения пациента с установленным диагнозом ХОБЛ (рис. 3).

При составлении данной схемы (см. рис. 3) учитывались требования Минздрава России к разработке алгоритмов действий врача (блок-схем) для размещения в Рубрикаторе (раздел 2.1.16 «Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента») [13]. Перед экспертами стояла сложная задача – найти баланс между максимальной информативностью схемы и простотой графического изображения. Для решения этой задачи использованы следующие достаточно эффективные приемы, позволившие несколько разгрузить графологическую структуру:

- 1) схема представляет собой последовательность принятия клинических решений у больных ХОБЛ с уже установленным диагнозом (диагностические критерии ХОБЛ на сегодняшний день достаточно четко обозначены, поэтому отсутствовала необходимость перегружать схему указанным диагностическим этапом);
- 2) при создании алгоритма учтены такие важные характеристики, как выраженность симптомов и риск обострения, однако путем консенсуса принято решение не использовать в алгоритме буквенные обозначения категорий (А, В, С, D), что позволило упростить алгоритм без ущерба содержательной части;
- 3) независимо от тяжести течения заболевания всем без исключения больным с установленным диагнозом показаны следующие мероприятия:
  - отказ от курения;
  - обучение технике ингаляции и основам самоконтроля;

- назначение бронхолитических препаратов короткого действия для облегчения симптомов;
- вакцинация от гриппа и пневмококковой инфекции;
- физическая активность;
- лечение сопутствующих заболеваний.

Лаконичное изложение этих важных для каждого пациента мер в пределах одного графического элемента позволило сконцентрироваться на действительно дифференцированном подходе к фармакотерапии различных групп в зависимости от симптоматики, риска обострений и клеточных характеристик обострения.

Дифференцированный подход к терапии на 1-м этапе заключается в том, что выбор препарата производится только в зависимости от выраженности симптомов. Принципиальное отличие настоящего алгоритма в том, что даже пациентам с невыраженной симптоматикой (< 2 баллов по шкале модифицированного вопросника Британского медицинского исследовательского совета (*Medical Research Council Dyspnea Scale* – mMRC)) или < 10 баллов по шкале оценочного теста по ХОБЛ (*COPD Assessment Test* – CAT)) в качестве стартовой терапии назначается длительно действующий бронходилататор (ДДБД) (см. рис. 3). Данное решение Экспертного совета принято путем голосования и продиктовано тем, что симптоматика является достаточно субъективной категорией, не всегда отражает тяжесть и биологическую природу заболевания и во многом обусловлена восприимчивостью индивидуума к симптомам [14]. В отличие от терапии других распространенных заболеваний (сахарный диабет,

гипертоническая болезнь, метаболический синдром и т. п.), в случае которых регулярная терапия активно проводится даже при отсутствии симптомов, лечение ХОБЛ достаточно консервативно. Возможно, именно по указанной причине ХОБЛ на сегодняшний день является единственной патологией, смертность от которой среди наиболее распространенных заболеваний продолжает возрастать. Возможно, при регулярной терапии ДДБД прогрессирование заболевания с момента постановки диагноза замедлится и улучшится прогноз. Предпочтение отдается длительно действующим антихолинергическим препаратам (ДДАХП) в связи с их более выраженным влиянием на риск обострений. Монотерапия ДДБД назначается также при наличии противопоказаний к одному из компонентов комбинации ДДАХП / длительно действующий  $\beta_2$ -агонист (ДДБА) (см. рис. 3).

Следует отметить, что большинство больных ХОБЛ обращаются к врачу с выраженными симптомами – одышкой и снижением толерантности к физической нагрузке. При наличии выраженных симптомов ( $mMRC \geq 2$  балла или  $SAT \geq 10$  баллов) требуется назначение комбинации ДДАХП / ДДБА сразу после установления диагноза ХОБЛ (см. рис. 3). Это позволяет облегчить одышку благодаря максимальной бронходилатации, увеличить переносимость физических нагрузок и улучшить качество жизни пациентов.

Сохранение симптомов (одышка и сниженная переносимость нагрузок) на фоне монотерапии ДДБД служит показанием для усиления бронхолитической терапии – перевода на комбинацию ДДАХП / ДДБА (см. рис. 3).

Назначение комбинации ДДАХП / ДДБА вместо монотерапии требуется также при повторных обострениях ( $\geq 2$  среднетяжелых обострений в течение 1 года или хотя бы 1 тяжелое обострение, потребовавшее госпитализации) (см. рис. 3).

Комбинации, включающие иГКС, при ХОБЛ не должны использоваться в качестве препаратов первого выбора. иГКС в составе двойной (ДДБА / иГКС) или тройной (ДДАХП / ДДБА / иГКС) терапии могут быть назначены в случаях, когда на фоне проводимой терапии ДДБД возникают повторные обострения, преимущественно неинфекционные (при сочетании с бронхиальной астмой или эозинофильном типе воспаления). На сегодняшний день пока нет консенсуса о пороговом уровне эозинофилов в крови, который позволит прогнозировать эффективность иГКС при ХОБЛ; в различных исследованиях и рекомендациях приводятся значения  $\geq 2$  или  $\geq 3$  %, а также  $\geq 200$  или  $\geq 300$  клеток в 1 мкл.

К тройной терапии ДДАХП / ДДБА / иГКС пациент может перейти при недостаточной эффективности терапии иГКС / ДДБА, когда к лечению добавляется ДДАХП, или в случае сохраняющихся обострений и признаков эозинофильного воспаления при терапии комбинацией ДДАХП / ДДБА.

Тройная терапия в настоящее время может проводиться при использовании следующих фиксированных комбинаций:

- ДДАХП / ДДБА и отдельного ингалятора иГКС;
- ДДБА / иГКС и отдельного ингалятора ДДАХП.

Выбор способа зависит от исходной терапии, комплаенса пациента к различным ингаляторам и доступности препаратов.

На фоне сохранения частых обострений при терапии комбинацией ДДАХП / ДДБА или тройной терапии (ДДАХП / ДДБА / иГКС) необходимо уточнить фенотип ХОБЛ и назначить фенотип-специфическую терапию (рофлумиласт, мукоактивные препараты, макролиды и др.; см. рис. 3).

Дифференцированный подход к фенотип-специфической терапии имеет ряд особенностей:

- рофлумиласт назначается при тяжелой бронхиальной обструкции (объем форсированного выдоха за 1-ю секунду  $< 50$  %<sub>долж.</sub>), преимущественно бронхитическом фенотипе (персистирующий кашель и продукция мокроты) и частых обострениях;
- назначение мукоактивных препаратов (N-ацетилцистеина или карбоцистеина) предпочтительно при преимущественно бронхитическом фенотипе (персистирующий кашель и продукция мокроты) и частых обострениях (особенно если терапия иГКС не проводится);
- макролиды (азитромицин, кларитромицин) назначаются в режиме длительной терапии пациентам с бронхоэктазами и частыми инфекционными обострениями.

Алгоритм построен таким образом, что на всех этапах оценивается эффективность назначенной терапии и возможно наращивание ее объема (эскалация) в случае ее неэффективности. В некоторых ситуациях может потребоваться отмена ранее назначенных препаратов, например в случае нежелательных эффектов (повторяющиеся эпизоды кандидоза или диарея).

Поскольку в большинстве случаев ХОБЛ является прогрессирующим заболеванием и полного возвращения функциональных показателей легких к норме в ответ на терапию не наступает, то даже в случае максимального облегчения симптомов объемом бронходилатационной терапии не должен уменьшаться (за исключением случаев появления серьезных побочных эффектов).

Одним из важных и активно обсуждаемых вопросов является отмена иГКС у пациентов, которым они исходно назначены не по показаниям. В реальной практике иГКС и комбинации иГКС / ДДБА назначаются неоправданно часто [15].

Однако в настоящем алгоритме варианты отмены иГКС не представлены. Комитетом экспертов этот раздел в схему не включен, т. к. это усложнило бы саму схему и сделало бы ее более громоздкой. Другая причина в том, что на сегодняшний день недостаточно данных, которые позволили бы предложить единые критерии и обоснованный алгоритм тактики отмены иГКС – одномоментной или постепенной, хотя обе тактики в некоторых исследованиях показали свою безопасность [16, 17].

## Заключение

В данном алгоритме отражены современные взгляды на дифференцированные подходы к ведению больных ХОБЛ. В последние годы интенсивно изучается эффективность не только ряда новых препаратов и их комбинаций, но и принципиально нового класса биологических молекул для лечения ХОБЛ. Все это, безусловно, в ближайшие годы окажет влияние на сегодняшние представления о дифференцированных подходах к лечению и откроет новые возможности для персонализированной терапии больных ХОБЛ.

### Конфликт интересов

Конфликт интересов авторами не заявлен.

### Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

## Литература

- Miravittles M., Vogelmeier C., Roche N. et al. A review of national guidelines for management of COPD in Europe. *Eur. Respir. J.* 2016; 47 (2): 625–637. DOI: 10.1183/13993003.01170-2015.
- Eisner M.D., Anthonisen N., Coultas D. et al. An official American Thoracic Society public policy statement: novel risk factors and the global burden of chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 182 (5): 693–718. DOI: 10.1164/rccm.200811-1757ST.
- Lamprecht B., McBurnie M.A., Vollmer W.M. et al. BOLD Collaborative Research Group: COPD in never smokers: results from the population-based burden of obstructive lung disease study. *Chest.* 2011; 139 (4): 752–763. DOI: 10.1378/chest.10-1253.
- Donaldson G.C., Seemungal T.A., Bhowmik A., Wedzicha J.A. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2002; 57 (10): 847–852. DOI: 10.1136/thorax.57.10.847.
- Kanner R.E., Anthonisen N.R., Connett J.E. Lower respiratory illnesses promote FEV<sub>1</sub> decline in current smokers but not ex-smokers with mild chronic obstructive pulmonary disease: results from the lung health study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164 (3): 358–364. DOI: 10.1164/ajrccm.164.3.2010017.
- Broughton R., Rathbone B. What Makes a Good Clinical Guideline? Available at: <http://www.medicinesox.ac.uk/bandolier/painres/download/whatis/whatareclinguide.pdf> [Accessed 17 December, 2016]. Last updated: May 2001.
- Miravittles M., D'Urzo A., Singh D., Koblizek V. Pharmaceutical strategies to reduce exacerbation risk in COPD: a narrative review. *Respir. Res.* 2016; 17 (1): 112. DOI: 10.1186/s12931-016-0425-5.
- Brusselle G.G., Gaga M. ERS guidelines, statements and technical standards published in the ERJ in 2014: a year in review. *Eur. Respir. J.* 2015; 45 (4): 863–866. DOI: 10.1183/09031936.00238514.
- Celli B.R., Decramer M., Wedzicha J.A. et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: research questions in COPD. *Eur. Respir. J.* 2015; 45 (4): 879–905. DOI: 10.1183/09031936.00009015.
- Hurst J., Vestbo J., Anzueto A. et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363: 1128–1138. DOI: 10.1056/NEJMoa0909883.

- GOLD 2017. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, 2017. Available at: <http://goldcopd.org/gold-2017-global-strategy-diagnosis-management-prevention-copd/>
- Российское респираторное общество. Хроническая обструктивная болезнь легких. Клинические рекомендации. Доступно на: <http://www.spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii>
- Министерство здравоохранения Российской Федерации. Требования к оформлению клинических рекомендаций для размещения в Рубрикаторе. М.; 2016.
- Jones P.W., Brusselle G., Dal Negro R.W. et al. Patient-centered assessment of COPD in primary care: experience from a cross-sectional study of health-related quality of life in Europe. *Prim. Care Respir. J.* 2012; 21 (3): 329–336. DOI: 10.4104/pcrj.2012.00065.
- White P., Thorntoh H., Pinnock H. et al. Overtreatment of COPD with inhaled corticosteroids – implications for safety and costs: cross-sectional observational study. *PLoS ONE.* 2013; 8: e75221. DOI: 10.1371/journal.pone.0075221.
- Rossi A., Guerriero M., Corrado A. OPTIMO/AIPO Study Group. Withdrawal of inhaled corticosteroids can be safe in COPD patients at low risk of exacerbation: a real-life study on the appropriateness of treatment in moderate COPD patients (OPTIMO). *Respir. Res.* 2014; 15: 77. DOI: 10.1186/1465-9921-15-77.
- Magnussen H., Disse B., Rodriguez-Roisin R. et al. Withdrawal of inhaled glucocorticoids and exacerbations of COPD. *N. Engl. J. Med.* 2014; 371 (14): 1285–1294. DOI: 10.1056/NEJMoa1407154.

Поступила 20.01.17

## References

- Miravittles M., Vogelmeier C., Roche N. et al. A review of national guidelines for management of COPD in Europe. *Eur. Respir. J.* 2016; 47 (2): 625–637. DOI: 10.1183/13993003.01170-2015.
- Eisner M.D., Anthonisen N., Coultas D. et al. An official American Thoracic Society public policy statement: novel risk factors and the global burden of chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 182 (5): 693–718. DOI: 10.1164/rccm.200811-1757ST.
- Lamprecht B., McBurnie M.A., Vollmer W.M. et al. BOLD Collaborative Research Group: COPD in never smokers: results from the population-based burden of obstructive lung disease study. *Chest.* 2011; 139 (4): 752–763. DOI: 10.1378/chest.10-1253.
- Donaldson G.C., Seemungal T.A., Bhowmik A., Wedzicha J.A. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2002; 57 (10): 847–852. DOI: 10.1136/thorax.57.10.847.
- Kanner R.E., Anthonisen N.R., Connett J.E. Lower respiratory illnesses promote FEV<sub>1</sub> decline in current smokers but not ex-smokers with mild chronic obstructive pulmonary disease: results from the lung health study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164 (3): 358–364. DOI: 10.1164/ajrccm.164.3.2010017.
- Broughton R., Rathbone B. What Makes a Good Clinical Guideline? Available at: <http://www.medicinesox.ac.uk/bandolier/painres/download/whatis/whatareclinguide.pdf> [Accessed 17 December, 2016]. Date last updated: May 2001.

7. Miravitlles M., D'Urzo A., Singh D., Koblizek V. Pharmacological strategies to reduce exacerbation risk in COPD: a narrative review. *Respir. Res.* 2016; 17 (1): 112. DOI: 10.1186/s12931-016-0425-5.
8. Brusselle G.G., Gaga M. ERS guidelines, statements and technical standards published in the ERJ in 2014: a year in review. *Eur. Respir. J.* 2015; 45 (4): 863–866. DOI: 10.1183/09031936.00238514.
9. Celli B.R., Decramer M., Wedzicha J.A. et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: research questions in COPD. *Eur. Respir. J.* 2015; 45 (4): 879–905. DOI: 10.1183/09031936.00009015.
10. Hurst J., Vestbo J., Anzueto A. et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363: 1128–1138. DOI: 10.1056/NEJMoa0909883.
11. GOLD 2017. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, 2017. Available at: <http://goldcopd.org/gold-2017-global-strategy-diagnosis-management-prevention-copd/>
12. Russian Respiratory Society. Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Clinical Guidelines. Available at: <http://www.spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii> (in Russian).
13. Healthcare Ministry of Russian Federation. Requirements for development of clinical guidelines placed in Nomenclature. 2016 (in Russian).
14. Jones P.W., Brusselle G., Dal Negro R.W. et al. Patient-centered assessment of COPD in primary care: experience from a cross-sectional study of health-related quality of life in Europe. *Prim. Care Respir. J.* 2012; 21 (3): 329–336. DOI: 10.4104/pcrj.2012.00065.
15. White P., Thorntoh H., Pinnock H. et al. Overtreatment of COPD with inhaled corticosteroids – implications for safety and costs: cross-sectional observational study. *PLoS ONE.* 2013; 8: e75221. DOI: 10.1371/journal.pone.0075221.
16. Rossi A., Guerriero M., Corrado A.; OPTIMO/AIPO Study Group. Withdrawal of inhaled corticosteroids can be safe in COPD patients at low risk of exacerbation: a real-life study on the appropriateness of treatment in moderate COPD patients (OPTIMO). *Respir. Res.* 2014; 15: 77. DOI: 10.1186/1465-9921-15-77.
17. Magnussen H., Disse B., Rodriguez-Roisin R. et al. Withdrawal of inhaled glucocorticoids and exacerbations of COPD. *N. Engl. J. Med.* 2014; 371 (14): 1285–1294. DOI: 10.1056/NEJMoa1407154.

Received January 20, 2017

# Опыт вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции у взрослых на примере Красноярского края

И.В.Демко<sup>1,2</sup>, Е.Е.Корчагин<sup>2</sup>, Н.В.Гордеева<sup>1,2</sup>, А.Ю.Крапошина<sup>1</sup>, И.А.Соловьева<sup>1,2</sup>

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

## Информация об авторах

**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, заведующая легочно-аллергологическим центром Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница»; тел.: (913) 507-84-08; e-mail: demko64@mail.ru

**Корчагин Егор Евгеньевич** – главный врач Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница»; тел.: (902) 990-49-68; e-mail: eekor@mail.ru

**Гордеева Наталья Владимировна** – к. 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, врач-пульмонолог Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница»; тел.: (913) 199-06-53; e-mail: natagorday@yandex.ru

**Крапошина Ангелина Юрьевна** – к. 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; тел.: (902) 990-37-67; e-mail: angelina-maria@inbox.ru

**Соловьева Ирина Анатольевна** – к. 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, врач-пульмонолог Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница»; тел.: (913) 835-26-43; e-mail: solovieva.irina@inbox.ru

## Резюме

**Целью** исследования явилось изучение эффективности специфической профилактики пневмококковой инфекции у лиц групп риска, проживающих в Красноярском крае. **Материалы и методы.** Обследованы лица ( $n = 12\,080$ ) групп риска – с хроническими заболеваниями легких (ХЗЛ), хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и сахарным диабетом (СД). Для оценки клинической эффективности вакцинации разработана специальная анкета, включающая оценку анамнеза в течение 1 года, предшествующего вакцинации, и анамнез основного заболевания в течение 1 года после вакцинации. **Результаты.** Продемонстрирована эффективность и безопасность применения Превенар-13 – 13-валентной пневмококковой конъюгированной и Пневмо-23 – 23-валентной пневмококковой полисахаридной вакцин. Проанализирован опыт иммунизации лиц с высоким риском развития пневмококковой инфекции: у 41,08 % в анамнезе установлена ХСН; у 28,44 % – СД; у 30,07 % – ХЗЛ; 2,4 % перенесли пневмонию. Превенар-13 привиты 9 986 (82,67 %) человек, из них в сочетании с противогриппозной вакциной – 5 070 (41,97 %); Пневмо-23 привиты 1 967 (16,28 %) человек, из них в сочетании с противогриппозной вакциной – 1 181 (9,83 %). Благодаря проведению в регионе масштабной кампании по профилактике пневмококковой инфекции получены положительные результаты – число обострений или декомпенсаций основных заболеваний среди привитых сократилось в 3 раза, число случаев госпитализаций по поводу обострения и декомпенсации основного заболевания – в 11,5 раза, заболеваемость пневмониями – в 4,8 раза, а острыми респираторными заболеваниями или гриппом – в 6,6 раза. **Заключение.** Полученные результаты свидетельствуют о высокой эффективности вакцинации против пневмококковой инфекции по предупреждению развития пневмоний, снижению заболеваемости респираторными инфекциями, сокращению числа случаев госпитализаций по поводу обострений или декомпенсаций в результате стабилизации течения основного заболевания среди пациентов с ХЗЛ, ХСН и СД.

**Ключевые слова:** пневмококковая инфекция, Пневмо-23, Превенар-13, внебольничная пневмония, конъюгированные пневмококковые вакцины, хронические заболевания.

Для цитирования: Демко И.В., Корчагин Е.Е., Гордеева Н.В., Крапошина А.Ю., Соловьева И.А. Опыт вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции у взрослых на примере Красноярского края. *Пульмонология*. 2017; 27 (1): 21–28.  
DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-1-21-28

# An experience of vaccination against pneumococcal infection of adults at Krasnoyarsk krai

Irina V. Demko<sup>1,2</sup>, Egor E. Korchagin<sup>2</sup>, Natal'ya V. Gordeeva<sup>1,2</sup>, Angelina Yu. Kraposhina<sup>1</sup>, Irina A. Solov'eva<sup>1,2</sup>

1 – V.F.Voyno-Yasenetskiy 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

## Author information

**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; Head of Pulmonology and Allergology Center, Krasnoyarsk State Territorial Clinical Hospital; tel.: (913) 507-84-08; e-mail: demko64@mail.ru

**Egor E. Korchagin**, Hospital Chief Executive Officer, Krasnoyarsk State Territorial Clinical Hospital; tel.: (902) 990-49-68; e-mail: eekor@mail.ru

**Natal'ya V. Gordeeva**, Candidate of Medicine, Senior Researcher, 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

**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

### Abstract

**The aim** of the study was to investigate efficacy of specific prevention of pneumococcal infection in high-risk group patients living at Krasnoyarsk krai. **Methods.** The study involved 12,080 patients with a high risk of pneumococcal infection including patients with chronic lung diseases, chronic heart failure (CHF) and diabetes mellitus. A special questionnaire was developed which included medical history for the previous 1 year and for 1 year after the vaccination. **Results.** CHF was diagnosed in 41.08% of patients, diabetes was diagnosed in 28.44%, chronic lung diseases were diagnosed in 30.07%; 2.4% of patients had pneumonia. PCV13 vaccine (Prevenar 13) was used in 9,986 patients (82.67%) including 5,070 patients (41.97%) vaccinated against flu and pneumococcus simultaneously. PPV23 (Pneumo-23) vaccine was used in 1,967 patients (16.28 %) including 1,181 patients (9.83 %) vaccinated against flu and pneumococcus simultaneously. Due to the broad-scale vaccination against pneumococcal infection, exacerbation rate reduced three times, number of hospitalisations related to exacerbations reduced by 11.5 times, morbidity of pneumonia reduced by 4.8 times, morbidity of acute respiratory infections and flu reduced by 6.6 times. **Conclusion.** The results confirmed high efficacy and safety of 13-valent conjugate pneumococcal vaccine and 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine. The vaccination allowed reducing morbidity of respiratory infection and decrease number of hospitalisations due to exacerbations of chronic diseases.

**Key words:** pneumococcal infection, Pneumo-23, Prevenar-13, community-acquired pneumonia, conjugated pneumococcal vaccines, chronic diseases.

For citation: Demko I.V., Korchagin E.E., Gordeeva N.V., Kraposhina A.Yu., Solov'eva I.A. An experience of vaccination against pneumococcal infection of adults at Krasnoyarsk krai. *Russian Pulmonology*. 2017; 27 (1): 21–28 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-1-21-28

Одной из главных причин заболеваемости и смертности во многих странах является пневмококковая инфекция – группа заболеваний, вызываемых *Streptococcus pneumoniae* [1]. Бремя пневмококковой инфекции особенно велико среди детей первых лет жизни, пожилых людей и лиц с хроническими заболеваниями [2]. Термин «пневмококковая инфекция» традиционно объединяет следующие клинические формы: менингит, септицемия или бактериемия, пневмония, острый бронхит и инфекции дыхательных путей, инфекции среднего уха (средний отит), синусит. Выделяются инвазивные формы, при которых возбудитель обнаруживается в стерильных в нормальных условиях жидкостях и тканях организма, и неинвазивные [3, 4]. К группам риска по заболеваемости пневмококковой инфекцией относятся лица старше 65 лет, пациенты с хроническими заболеваниями бронхолегочной и сердечно-сосудистой систем, сахарным диабетом (СД), хроническими заболеваниями печени, почек, онкологическими заболеваниями, все иммунокомпрометированные лица.

В настоящее время пневмококковые инфекции в целом и пневмонии в частности являются одной из важнейших проблем эпидемиологии и пульмонологии, определяющей формирование здоровья человека и общества как в России, так и в мире. Это обусловлено тем огромным социально-экономическим значением, которое представляют пневмонии, приводящие к значительным экономическим потерям в силу высокой распространенности и вносящие существенный вклад в причины неблагоприятных исходов при болезнях органов дыхания [5]. Пневмококковая инфекция в настоящее время является одной из наиболее распространенных, уступая по заболеваемости и летальности разве что вирусу иммунодефицита человека [6]. По данным зарубежных исследователей, у каждого 5-го пациента, поступаю-

щего в стационар по поводу пневмонии, выявляется хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), до 15,8 % в анамнезе отмечена ишемическая болезнь сердца, 14,3 % – хроническая сердечная недостаточность (ХСН), 9,6 % – СД [7]. У пациентов с отягощенным анамнезом существенно выше риск неблагоприятного исхода внебольничной пневмонии, а летальность достигает 15–30 %<sup>1</sup> [8]. По данным литературы, смертность в 30-дневный срок от пневмонии на фоне ХОБЛ составляет 9,6 % [9].

Внебольничная пневмония является триггером, ухудшающим прогноз у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями, особенно ХСН – за счет ряда патофизиологических нарушений вследствие системного и местного воспаления, эндотелиальной дисфункции, нарушения системы гемостаза и патологических изменений гемодинамики. Также играет роль прямое воздействие инфекционных агентов на атеросклеротическую бляшку [10]. Частота развития внебольничной пневмонии при декомпенсации ХСН составляет 8,7–43,1 % [11–13]; по данным отечественных исследователей, основной ее этиологической причиной в 51 % случаев является пневмококк [13].

В связи с нарушениями в работе иммунной системы, обусловленными дефицитом фагоцитоза, высокому риску заболеваемости и смертности от пневмококковой инфекции подвержены лица с СД. По результатам эпидемиологических исследований подтверждено, что пациенты с СД, особенно с такими осложнениями, как кардиопатия и ретинопатия, подвержены дополнительному высокому риску осложнений, госпитализации и смерти от пневмококковой инфекции [14]. Риск заболеваемости инвазивными пневмококковыми инфекциями у лиц с СД составляет до 51,4 на 100 тыс. взрослых, что в 6 раз выше, чем в общей популяции [15].

<sup>1</sup> Backer W., Verhaegen J., Flamaing J. Clinical profile of adult patients with invasive pneumococcal disease (IPD) during a 3 year surveillance in Belgium. ERS. 2012: Late breaking abstract 7059.

Описано > 90 различных серотипов пневмококков с высокой резистентностью к традиционным антибактериальным препаратам<sup>2</sup> [6]. В России доля пневмококков в этиологии внебольничных пневмоний составляет ≤ 75 % [6].

Высокая социальная значимость пневмококковых инфекций требует разработки и реализации профилактических мероприятий. Повышение уровня антибиотикорезистентности особо подчеркивает значимость иммунопрофилактики [2].

Полисахаридная противопневмококковая вакцина разработана почти 60 лет назад, изначально она содержала всего 2 антигена. Современная многокомпонентная поливалентная вакцина предложена в 1980-е годы. Ее эффективность в профилактике инвазивных пневмококковых инфекций первоначально оценивалась в 72–95 % в зависимости от возраста вакцинированных и целевой группы. В большинстве индустриально развитых стран прививка рекомендована лицам в возрасте от 2 до 64 лет, имеющих высокий риск развития пневмококковых заболеваний [6]. В настоящее время для профилактики пневмококковой инфекции зарегистрировано 2 качественно различных типа не взаимозаменяемых вакцин: пневмококковая полисахаридная (ППВ) и пневмококковая конъюгированная (ПКВ). В России с 2000 г. активно применяется 23-валентная пневмококковая полисахаридная вакцина (ППВ-23) (*Sanofi Pasteur*, Франция), которая представляет собой поливалентную вакцину, содержащую полисахариды 23 серотипов пневмококка, и включает 85 % серотипов, циркулирующих в Европе. Механизм действия вакцины состоит в том, что пневмококковые капсульные полисахаридные антигены стимулируют выработку серотип-специфических антител, которые повышают эффективность опсонизации, комплемент-зависимый фагоцитоз и разрушение пневмококков лейкоцитами и другими фагоцитирующими клетками. В настоящее время разработаны вакцины, в которых капсульные полисахариды конъюгированы с белковыми носителями, в частности с дифтерийным анатоксином. Эти вакцины индуцируют полноценный иммунный ответ (Т-зависимый) и эффективны для профилактики как инвазивных, так и неинвазивных пневмококковых инфекций [16]. Пневмококковая 13-валентная конъюгированная вакцина Превенар-13 (ПКВ-13) (Пфайзер Инк., Нью-Йорк, США) разработана как улучшенная версия 7-валентной пневмококковой конъюгированной вакцины (ПКВ-7) (Превенар / Превенар, Пфайзер Инк., США), содержащей серотипы 4, 6В, 9В, 14, 18С, 19F и 23. В дополнение к серотипам, имеющимся в ПКВ-7, ПКВ-13 содержит серотипы 1, 3, 5, 6А, 7F и 19А [17, 18]. После внедрения ПКВ-13 в программы массовой иммунизации разных стран отмечено снижение частоты госпитализации среди вакцинированных детей по поводу

пневмоний любой этиологии на 79 %, пневмококковых пневмоний – на 64,3 % и эмпием плевры – на 69,2–77 % [4].

Целью исследования явилось изучение эффективности специфической профилактики пневмококковой инфекции у пациентов групп риска в Красноярском крае.

## Материалы и методы

Для оценки клинической эффективности вакцинации разработана специальная анкета, которая включала следующие разделы: возраст пациента; показания для вакцинации; терапия основного заболевания; дата вакцинации и наименование вакцины против пневмококковой инфекции; сведения о вакцинации против гриппа; анамнез в течение 1 года, предшествующего вакцинации; анамнез основного заболевания в течение 1 года после вакцинации. Анкеты на всех вакцинированных пациентов заполнялись участковыми терапевтами в поликлиниках Красноярска на основании опроса и анализа амбулаторных карт. В постпрививочном периоде оценка эффективности и безопасности вакцинации проводилась в течение 12 мес., контроль состояния пациентов осуществлялся посредством опроса пациента во время очередного визита на прием, мониторинг осуществлялся по телефону и анализу амбулаторных карт.

Пациенты были условно разделены на 3 группы, включающие лиц с хроническими заболеваниями легких (ХЗЛ), ХСН и СД. Внутри групп пациенты были распределены по возрастам – 50–55, 56–60, 61–65, 66–70, 71–75, 76–80 и старше 80 лет. Для оценки профилактической эффективности вакцинации в этих группах использовался коэффициент фактической эффективности (КФЭ), который рассчитывался следующим образом:

$$\text{КФЭ} = 100 \times (\text{показатель заболеваемости непривитых} - \text{показатель заболеваемости привитых}) / \text{показатель заболеваемости непривитых}.$$

Показатели заболеваемости рассчитаны на 1 000 пациентов:

$$X \times 1000 / Y,$$

где X – количество обострений, пневмоний, острых респираторных заболеваний (ОРЗ), госпитализаций, Y – общее число пациентов.

Ввиду неоднородности выборок сравнительный анализ проводился путем расчета относительного риска (ОР) с использованием t-критерия Стьюдента.

## Результаты и обсуждение

В связи с поручением руководителям органов управления здравоохранения субъектов РФ, главным специалистам терапевтам и пульмонологам субъектов

<sup>2</sup> Alyabyeva N., Mayanskiy N., Ponomarenko O. et al. Detection and typing of *Streptococcus pneumoniae* by RT-PCR in clinical samples from children with acute otitis media. 22<sup>nd</sup> European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, London, 31<sup>st</sup> March – 3<sup>rd</sup> April, 2012; 1388.

РФ разработать в регионах план по снижению смертности по причине болезней органов дыхания, в Красноярском крае утвержден перечень следующих мероприятий:

- издан приказ об оказании помощи больным пневмонией с указанием четкой маршрутизации;
- разработана и введена в лечебные учреждения карта учета летальных случаев с обязательным представлением в Министерстве здравоохранения Красноярского края (2014–2015);
- разработан План мероприятий по сокращению смертности от болезней органов дыхания в Красноярском крае (2015) – комплексный междисциплинарный подход по снижению заболеваемости и смертности от пневмоний;
- внедрены в практику врачей методические рекомендации – Алгоритмы диагностики и протоколы оказания медицинской помощи при пневмонии;
- на основании рекомендаций во всех учреждениях здравоохранения Красноярского края внедрен стандарт системы менеджмента качества – Порядок оказания медицинской помощи больным пневмонией.

Разработана программа профилактики респираторных инфекций путем иммунизации населения от гриппа и пневмококковой инфекции, в первую очередь – в группах риска. С этой целью закуплено 16 563 дозы пневмококковой вакцины и привиты 1 700 детей в возрасте от 2 до 5 лет, находящихся в домах ребенка, а также часто и длительно болеющие дети, 14 863 взрослых в возрасте 50–65 лет с ХОБЛ, БА, СД, ХСН, из них 9 931 пациент был привит одновременно пневмококковой и гриппозной вакцинами. В рамках данной программы со всех поликлиник Красноярска собрано и обработано 12 080 анкет. Возраст 22,19 % вакцинированных составил 61–65 лет; 16,78 % – 55–60 лет; 16,34 % – 66–70 лет; 7,01 % – старше 80 лет.

Вакцинация от пневмококковой инфекции рекомендована пациентам с высоким риском заболевания и развития серьезных осложнений. Такие группы составили 41,08 % лиц с ХСН; 28,44 % – с СД; 30,07 % – с ХЗЛ. Таким образом, ПКВ-13 привиты 9 986 человек – 82,67 % вакцинированных против пневмококковой инфекции, из них сочетанная вакцинация с противогриппозной вакциной проведена 5 070 (41,97 %). ППВ-23 привиты 1 967 человек (16,28 % вакцинированных против пневмококковой инфекции), из них одновременно с гриппом – 1 181 (9,83 %). За время наблюдения умерли 25 человек, причина их смерти не связана с вакцинацией или не установлена; выбыли из наблюдения 4 человека. В ходе изучения анамнеза в течение 1 года, предшествующего вакцинации, выявлено, что у 1 570 (13 %) лиц отмечены обострение или декомпенсация основного заболевания, 236 (1,95 %) госпитализированы вследствие декомпенсации основного заболевания, 134 (1,11 %) перенесли пневмонию, 857 (7,09 %) переболели острой респираторной вирусной инфекцией или гриппом.

Благодаря проведению в регионе масштабной кампании по профилактике пневмококковой инфекции получены положительные результаты. Так, только у 519 (4,3 %) вакцинированных в течение 1 года после иммунизации отмечены обострение или декомпенсация основного заболевания, 20 (0,17 %) пациентов госпитализированы вследствие декомпенсации основного заболевания, 28 (0,23 %) перенесли пневмонию, 131 (1,08 %) переболел ОРЗ или гриппом. Таким образом, число обострений или декомпенсаций основных заболеваний сократилось в 3 раза, число госпитализаций – в 11,5 раза, заболеваемость пневмониями – в 4,8 раза, а ОРЗ или гриппом – в 6,6 раза (рис. 1).

### Результаты анализа эффективности вакцинации у пациентов с различными нозологиями, вакцинированных против пневмококковой инфекции

В ходе анализа эффективности вакцинопрофилактики у пациентов разных возрастных групп с разными сопутствующими патологиями получены следующие данные: при вакцинации против пневмококка в группе пациентов с ХЗЛ ощутимо снизилось число обострений основного заболевания в возрасте 56–60 лет (ОР – 0,30; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) – 0,12–0,73;  $p < 0,05$ ), 61–65 лет (ОР – 0,30; 95%-ный ДИ – 0,12–0,73;  $p < 0,05$ ) и 66–70 лет (ОР – 0,17; 95%-ный ДИ – 0,06–0,49;  $p < 0,05$ ). Данные возрастные группы были наиболее многочисленными. Наименьшее количество обострений в год отмечено у пациентов старше 76 лет, в связи с чем снижение данных показателей в указанной выборке не столь выражено. Также прослеживается положительная тенденция в отношении госпитализаций по поводу декомпенсаций основного заболевания: за 1 год после вакцинации случаев госпитализации во всех возрастных группах не зарегистрировано. Также отмечено значительное уменьшение частоты случаев ОРЗ у пациентов практически всех возрастных групп: 56–60 лет (ОР – 0,13; 95%-ный ДИ – 0,04–0,41;  $p < 0,05$ ); 61–65 лет (ОР – 0,35; 95%-ный

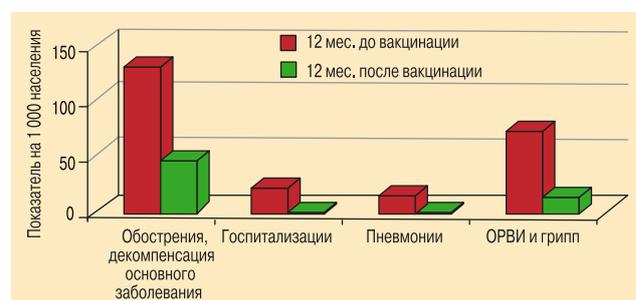


Рис. 1. Результаты вакцинации против пневмококковой инфекции в Красноярском крае в течение 1 года наблюдения (общие данные по 2 вакцинам). График построен на основе расчетного показателя заболеваемости (на 1 000 населения) по формуле:  $X \times 1\,000 / 12\,080$ , где X – число обострений, пневмоний, острых респираторных заболеваний, госпитализаций

Примечание: ОРВИ – острое респираторное вирусное заболевание  
 Figure 1. One-year results of vaccination against pneumococcal infection at Krasnoyarsk krai (pooled data for two vaccines). The diagram was based on the estimated morbidity (per 1 thousand population) using the equation:  $X \times 1,000 / 12,080$ , where X is number of exacerbations or pneumonias, or acute respiratory episodes, or hospitalisations

Таблица  
 Результаты анализа анкет пациентов с хроническими заболеваниями легких, вакцинированных против пневмококковой инфекции; n (%)  
 Table  
 Questioning patients with chronic lung disease vaccinated against pneumococcal infection; n (%)

Возраст, годы	n	12 мес. до вакцинации				12 мес. после вакцинации			
		обострения основного заболевания	пневмония	госпитализации	ОРЗ	обострения основного заболевания	пневмония	госпитализации	ОРЗ
50–55	133	7 (5,26)	0	4 (3,01)	12 (9,02)	4 (3,01)	0	0	4 (3,01)
56–60	168	20 (11,90)	2 (1,19)	5 (2,98)	24 (14,29)	6 (3,57)	0	0	3 (1,79)
61–65	212	20 (9,43)	0	5 (2,36)	23 (10,85)	6 (2,83)	0	0	8 (3,77)
66–70	159	23 (14,47)	2 (1,26)	3 (1,89)	16 (10,06)	4 (2,52)	2 (1,26)	0	2 (1,26)
71–75	76	8 (10,53)	0	2 (2,63)	7 (9,21)	0	0	0	0
76–80	84	5 (5,95)	1 (1,19)	2 (2,38)	17 (20,24)	2 (2,38)	0	0	1 (1,19)
Старше 80	49	1 (2,04)	0	0	2 (4,08)	3 (6,12)	0	0	0

Примечание: ОРЗ – острое респираторное заболевание.

ДИ – 0,16–0,76;  $p < 0,05$ ); 66–70 лет (ОР – 0,13; 95%-ный ДИ – 0,03–0,53;  $p < 0,05$ ); 76–80 лет (ОР – 0,06; 95%-ный ДИ – 0,01–0,43;  $p < 0,05$ ). Поскольку большая часть пациентов вакцинирована конъюгированной вакциной, вероятно, этот эффект связан с высокой иммуногенностью, а также дополнительными иммунологическими эффектами вакцинации – усилением активности факторов неспецифической резистентности, активацией факторов противовирусной защиты<sup>3</sup>. Количество эпизодов пневмоний в данной группе до и после вакцинации существенно не различалось (см. таблицу). Поскольку случаи внебольничных пневмоний до и после иммунизации были единичными, объективный анализ полученных результатов на данном этапе не представляется возможным. Требуется дальнейшее динамическое наблюдение пациентов этой группы, предпочтительно с учетом этиологической расшифровки вновь возникающих эпизодов.

При пересчете суммы абсолютных значений всех возрастных групп на 1 000 человек видна динамика изменения наблюдаемых параметров в течение 12 мес. до и после вакцинации против пневмококковой инфекции (рис. 2).

На фоне вакцинации достигнуто значимое сокращение числа обострений основного заболевания у пациентов с ХСН в возрасте от 56 до 60 лет (ОР – 0,31; 95%-ный ДИ – 0,10–0,92;  $p < 0,05$ ), 66–70 лет и старше 76 лет ( $p < 0,05$ ). В возрастной группе 71–75 лет этот показатель оставался без изменений. Несмотря на исходно низкий показатель количества пневмоний в анамнезе, очевиден положительный эффект – отсутствие эпизодов пневмоний в течение 1 года после вакцинации. У больных ХСН случаев госпитализации не зарегистрировано. Количество ОРЗ достоверно снизилось во всех возрастных группах ( $p < 0,05$ ), кроме лиц старше 80 лет, где зарегистрирован 1 эпизод. Общая тенденция представлена на рис. 3.

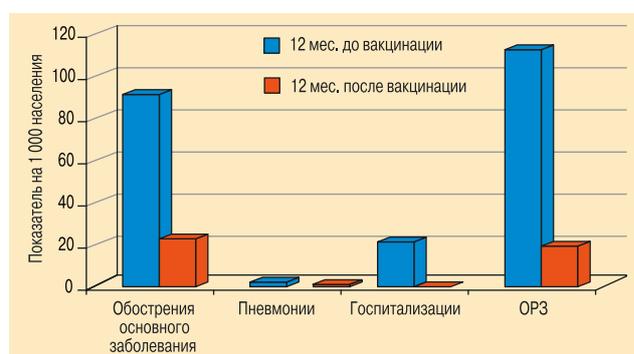


Рис. 2. Вакцинация пневмококковой вакциной пациентов с хроническими заболеваниями легких

Примечание: ОРЗ – острое респираторное заболевание.

Figure 2. Pneumococcal vaccination of patients with chronic lung diseases

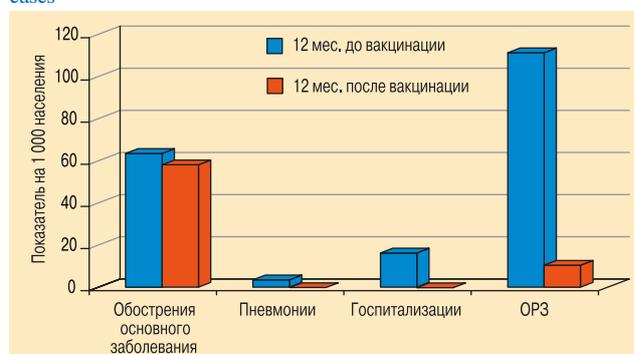


Рис. 3. Вакцинация пневмококковой вакциной пациентов с хронической сердечной недостаточностью

Примечание: ОРЗ – острое респираторное заболевание.

Figure 3. Pneumococcal vaccination of patients with chronic heart failure

У лиц с СД в возрасте 50–65 лет из группы риска продемонстрировано снижение числа обострений основного заболевания, однако эти различия статистически незначимы. Увеличилось и число пневмоний с 1 до 4 эпизодов, 3 из которых наблюдались у пациентов 56–65 лет, что также статистически недостоверно. Для интерпретации результатов значения слишком малы, требуется дальнейший мониторинг.

<sup>3</sup> Патент RU 2600838 С1МПКА61К 39/02, А61Р 37/04. Способ усиления активности факторов неспецифической защиты у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. / Протасов А.Д., Костинов М.П. № 2015121854/15; заявл. 08.06.2015; опубл. 27.10.2016 Бюл. № 30.

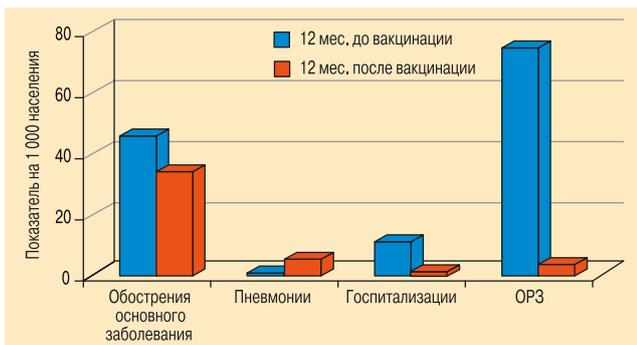


Рис. 4. Вакцинация пневмококковой вакциной пациентов с сахарным диабетом

Примечание: ОРЗ – острое респираторное заболевание.

Figure 4. Pneumococcal vaccination of patients with diabetes

ринг в динамике с предпочтительным учетом этиологического возбудителя. В случае вакцинации против пневмококка, как правило, статистически значимо сокращалось число ОРЗ (кроме возрастной группы старше 80 лет). Данные о числе госпитализаций в разных возрастных диапазонах были разнородными (рис. 4).

#### Анализ эффективности вакцинации пациентов с различными нозологиями, вакцинированных одновременно против гриппа и пневмококковой инфекции

Наблюдаемый эффект от одномоментной вакцинации против гриппа и пневмококка оказался более выраженным у пациентов всех групп. Так, показано статистически значимое снижение ОР обострения основного заболевания у больных ХЗЛ всех возрастных групп: 50–55 лет (ОР – 0,11; 95%-ный ДИ – 0,05–0,25;  $p < 0,05$ ), 56–60 лет (ОР – 0,10; 95%-ный ДИ – 0,04–0,21;  $p < 0,05$ ), 61–65 лет (ОР – 0,24; 95%-ный ДИ – 0,14–0,42;  $p < 0,05$ ), 66–70 лет (ОР – 0,25; 95%-ный ДИ – 0,14–0,46;  $p < 0,05$ ), 71–75 лет (ОР – 0,30; 95%-ный ДИ – 0,14–0,68;  $p < 0,05$ ), 76–80 лет (ОР – 0,32; 95%-ный ДИ – 0,14–0,71;  $p < 0,05$ ). Однако статистически значимого сокращения числа обострений основного заболевания у больных ХЗЛ в возрасте старше 80 лет не достигнуто (ОР – 0,91; 95%-ный ДИ – 0,42–1,98;  $p > 0,05$ ). Зарегистрировано статистически значимое снижение эпизодов ОРЗ у респондентов всех возрастов ( $p < 0,05$ ).



Рис. 5. Сочетанная вакцинация пневмококковой и гриппозной вакцинами пациентов с хроническими заболеваниями легких

Примечание: ОРЗ – острое респираторное заболевание.

Figure 5. Simultaneous vaccination against pneumococcus and influenza of patients with chronic lung diseases

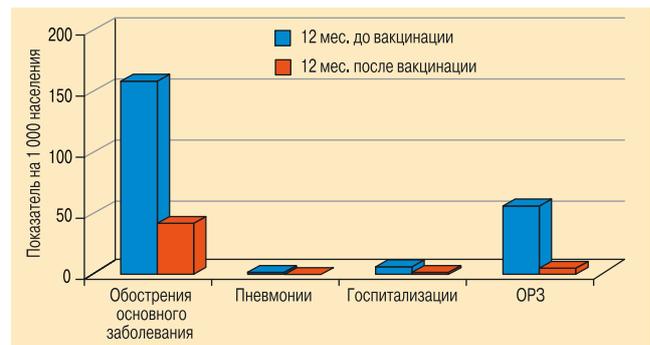


Рис. 6. Сочетанная вакцинация пневмококковой и гриппозной вакцинами пациентов с хронической сердечной недостаточностью

Примечание: ОРЗ – острое респираторное заболевание.

Figure 6. Simultaneous vaccination against pneumococcus and influenza of patients with chronic heart failure

Достигнуто значимое снижение числа госпитализаций у больных в возрасте от 50 до 65 лет (ОР – 0,06; 95%-ный ДИ – 0,01–0,41;  $p < 0,05$ ), пациенты этих возрастов составляли самую многочисленную группу для анализа. Количество пневмоний осталось на стабильно низком уровне. Зарегистрировано существенное снижение количества случаев стационарного лечения (рис. 5).

У больных ХСН всех возрастных групп при сочетанной вакцинации статистически значимо снизилось количество обострений основного заболевания ( $p < 0,05$ ). В течение 1 года после вакцинации ни одного эпизода внебольничной пневмонии не зарегистрировано. Сочетанная иммунизация позволила достичь достоверного сокращения числа случаев ОРЗ у больных ХСН старше 55 лет ( $p < 0,05$ ). Отмечена тенденция к снижению числа госпитализаций по сравнению с периодом до вакцинации (рис. 6).

В группе больных СД во всех возрастных группах после сочетанной иммунизации наблюдалось достоверное снижение показателей числа обострений основного заболевания и эпизодов ОРЗ. Расчет КФЭ позволяет судить также об уменьшении общего числа госпитализаций по поводу обострения и декомпенсации основного заболевания. Из-за малого числа случаев пневмоний в данной группе в течение 1 года до вакцинации оценить незначительное снижение данного показателя в течение 12 мес. после иммунизации затруднительно, очевидно, требуется дальнейшее наблюдение в динамике, однако при

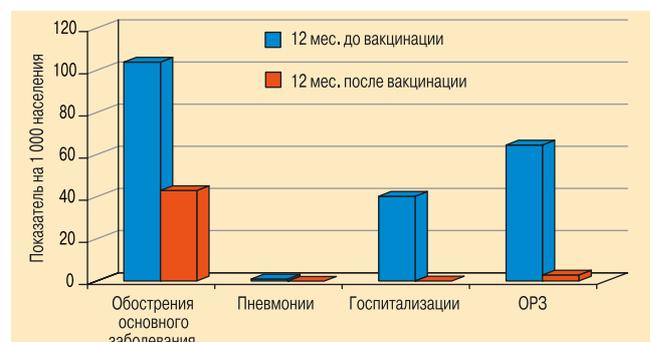


Рис. 7. Сочетанная вакцинация пневмококковой и гриппозной вакцинами пациентов с сахарным диабетом

Примечание: ОРЗ – острое респираторное заболевание.

Figure 7. Simultaneous vaccination against pneumococcus and influenza of patients with diabetes

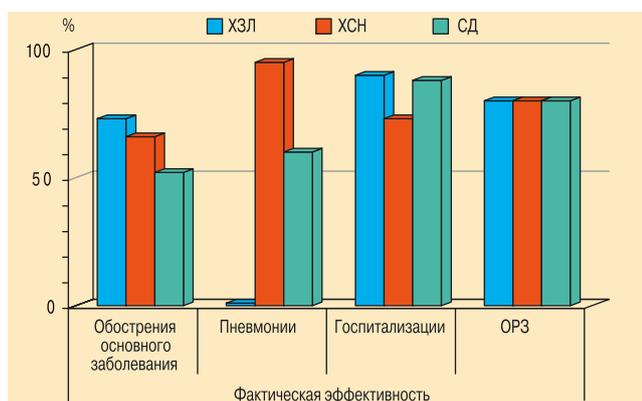


Рис. 8. Коэффициент фактической эффективности одномоментной вакцинации против пневмококковой инфекции и гриппа; %  
Примечание: ХЗЛ – хронические заболевания легких; хроническая сердечная недостаточность; СД – сахарный диабет; ОРЗ – острое респираторное заболевание.

Figure 8. Virtual efficacy coefficient for simultaneous vaccination against pneumococcus and influenza, %

сравнении расчетных показателей на 1 000 человек продемонстрирована в 3 раза меньшая разница по сравнению с исходным значением (рис. 7).

При расчете КФЭ показан выраженный позитивный эффект в случае комбинированной вакцинации против пневмококка и гриппа (рис. 8). Последующее наблюдение пациентов обозначенных групп риска, а также расширение контингента привитых (для увеличения исследуемой выборки с целью получения наиболее показательных данных) позволит оценить результат программы иммунизации в долгосрочной перспективе.

## Заключение

Полученные результаты свидетельствуют о высокой эффективности вакцинации против пневмококковой инфекции по предупреждению развития пневмоний, снижению заболеваемости респираторными инфекциями и числа госпитализаций по поводу обострений или декомпенсаций в результате стабилизации течения основного заболевания среди пациентов с ХЗЛ, ХСН и СД. Кроме того, результаты исследований свидетельствуют о том, что проведение одномоментной вакцинации против пневмококковой инфекции и гриппа позволяет добиться более высоких результатов.

## Благодарности

Публикация осуществлена при поддержке компании ООО «Пфайзер Инновации». В статье выражена позиция авторов, которая может отличаться от позиции ООО «Пфайзер Инновации».

## Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

## Acknowledgements

This publication is supported by «Pfizer Innovations» LLC. The author's opinion could differ from the official position of the company.

## Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

## Литература

- World Health Organization. Pneumococcal conjugated vaccine for childhood immunization – WHO position paper. *Wkly Epidemiol. Rec.* 2007; 7: 93–104.
- Федосеев М.В. Перспектива вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции: современный взгляд на проблему. *Русский медицинский журнал.* 2009; 1: 36.
- Учайкин В.Ф., Шамшева О.В. Пневмококковая инфекция. Руководство по клинической вакцинологии. М.; 2006.
- Райнерт Р.Р., Тайши Б. Новые данные по эффективности 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакцины в отношении инвазивных пневмококковых инфекций, пневмоний, острого среднего отита назофарингеального носительства. *Педиатрическая фармакология.* 2012; 9 (3): 12–18.
- Колосов В.П., Курганова О.П., Тезиков Н.Л. и др. Эпидемиологические особенности внебольничных пневмоний в Амурской области, проблемы и пути решения. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания.* 2014; 53: 8–17.
- Гуревич К.Г., Фесюн А.В., Свистунов О.П. и др. Скрытые вопросы эффективности и безопасности пневмококковой вакцинации. *Системный анализ и управление в биомедицинских системах.* 2013; 12 (1): 140–144.
- Myint P.K., Kwok C.S., Majumdar S.R. et al. The International Community-Acquired Pneumonia (CAP) Collaboration Cohort (ICCC) study: rationale, design and description of study cohorts and patients. *Br. Med. J. Open.* 2012; 2 (3): e001030. DOI: 10.1136/bmjopen-2012-001030.
- Белов Б.С., Насонов Е.Л. Вакцинация при ревматических заболеваниях: актуальность и перспективы. *Ревматология.* 2011; 25: 1511–1517.
- Bewick T., Sheppard C., Greenwood S. et al. Serotype prevalence in adults hospitalised with pneumococcal non-invasive community-acquired pneumonia. *Thorax.* 2012; 67 (6): 540–545. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2011-201092.
- Singanayagam A., Singanayagam A., Elder D., Chalmers J.D. Is community-acquired pneumonia an independent risk factor for cardiovascular disease? *Eur. Respir. J.* 2011; 39 (1): 187–196. DOI: 10.1183/09031936.00049111.
- Bottle A., Aylin P., Bell D. Effect of the readmission primary diagnosis and time interval in heart failure patients: analysis of English administrative data. *Eur. J. Heart. Fail.* 2014; 16 (8): 846–853. DOI: 10.1002/ejhf.129.
- Kwon B.J., Kim D.B., Jang S.W. et al. Prognosis of heart failure patients with reduced and preserved ejection fraction and coexistent chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. J. Heart Fail.* 2010; 12 (12): 1339–1344. DOI: 10.1093/eurjhf/hfq157.
- Арутюнов А.Г., Драгунов Д.О., Арутюнов Г.П. и др. Первое открытое исследование синдрома острой декомпенсации сердечной недостаточности и сопутствующих заболеваний в Российской Федерации. Независимый регистр ОРАКУЛ-РФ. *Кардиология.* 2015; 55 (5): 12–21. DOI: 10.18565/cardio.2015.5.12-21.
- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes–2012. *Diabet Care.* 2012; 35 (Suppl. 1): S11–S63. DOI: 10.2337/dc12-s011.
- Kyaw M.H., Rose C.E. Jr, Fry A.M. et al. The influence of chronic illnesses on the incidence of invasive pneumococcal disease in adults. *J. Infect. Dis.* 2005; 192 (3): 377–386. DOI: 10.1086/431521.
- Гайворонская А.Г., Намазова-Баранова Л.С., Галицкая М.Г. и др. Анализ эффективности и безопасности вакцинации против пневмококковой инфекции детей с различными отклонениями в состоянии здоровья. *Педиатрическая фармакология.* 2012; 2 (9): 10–14. DOI: 10.15690/pf.v9i2.238.

17. Reinert R.R., Tasy B. Effectiveness of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine: Emerging data from invasive pneumococcal diseases, pneumonia, acute otitis media and nasopharyngeal carriage. *Педиатрическая фармакология*. 2012; 9 (3): 8–11. DOI: 10.15690/pf.v9i3.315.
18. Kaplan S.L., Barson W., Lin P. et al. Early trends for invasive pneumococcal infections in children after the introduction of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2013; 32 (3): 203–207. DOI: 10.1097/INF.0b013e318275614b.
9. Bewick T., Sheppard C., Greenwood S. et al. Serotype prevalence in adults hospitalised with pneumococcal non-invasive community-acquired pneumonia. *Thorax*. 2012; 67 (6): 540–545. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2011-201092.
10. Singanayagam A., Singanayagam A., Elder D., Chalmers J.D. Is community-acquired pneumonia an independent risk factor for cardiovascular disease? *Eur. Respir. J.* 2011; 39 (1): 187–196. DOI: 10.1183/09031936.00049111.
11. Bottle A., Aylin P., Bell D. Effect of the readmission primary diagnosis and time interval in heart failure patients: analysis of English administrative data. *Eur. J. Heart. Fail.* 2014; 16 (8): 846–853. DOI: 10.1002/ejhf.129.
12. Kwon B.J., Kim D.B., Jang S.W. et al. Prognosis of heart failure patients with reduced and preserved ejection fraction and coexistent chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. J. Heart Fail.* 2010; 12 (12): 1339–1344. DOI: 10.1093/eurjhf/hfq157.
13. Arutyunov A.G., Dragunov D.O., Arutyunov G.P. et al. The first open study of acute exacerbation of chronic heart failure and comorbidity in Russian Federation. The ORAKUL-RF independent register. *Kardiologiya*. 2015; 55 (5): 12–21. DOI: 10.18565/cardio.2015.5.12-21 (in Russian).
14. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2012. *Diabet Care*. 2012; 35 (Suppl. 1): S11–S63. DOI: 10.2337/dc12-s011.
15. Kyaw M.H., Rose C.E. Jr, Fry A.M. et al. The influence of chronic illnesses on the incidence of invasive pneumococcal disease in adults. *J. Infect. Dis.* 2005; 192 (3): 377–386. DOI: 10.1086/431521.
16. Gayvoronskaya A.G., Namazova-Baranova L.S., Galitskaya M.G. et al. Efficacy and safety of vaccination against pneumococcal infection of children with different diseases. *Pediatricheskaya farmakologiya*. 2012; 2 (9): 10–14. DOI: 10.15690/pf.v9i2.238 (in Russian).
17. Reinert R.R., Tasy B. Effectiveness of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine: Emerging data from invasive pneumococcal diseases, pneumonia, acute otitis media and nasopharyngeal carriage. *Pediatricheskaya farmakologiya*. 2012; 9 (3): 8–11. DOI: 10.15690/pf.v9i3.315.
18. Kaplan S.L., Barson W., Lin P. et al. Early trends for invasive pneumococcal infections in children after the introduction of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2013; 32 (3): 203–207. DOI: 10.1097/INF.0b013e318275614b.

Поступила 12.01.17

## References

1. World Health Organization. Pneumococcal conjugated vaccine for childhood immunization – WHO position paper. *Wkly Epidemiol. Rec.* 2007; 7: 93–104.
2. Fedoseenko M.V. Perspectives of vaccination against pneumococcal infections: current view. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2009; 1: 36 (in Russian).
3. Uchaykin V.F., Shamsheva O.V. Pneumococcal Infections. A Handbook on Clinical Vaccinology. Moscow; 2006 (in Russian).
4. Raynert R.R., Tayshi B. New data on efficacy of 13-valent conjugate pneumococcal vaccine against invasive pneumococcal infections, pneumonias, and acute otitis media. *Pediatricheskaya farmakologiya*. 2012; 9 (3): 12–18 (in Russian).
5. Kolosov V.P., Kurganova O.P., Tezikov N.L. et al. Epidemiology of community-acquired pneumonia in Amur region: problems and their solutions. *Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya*. 2014; 53: 8–17 (in Russian).
6. Gurevich K.G., Fesyun A.V., Svistunov O.P. et al. Hidden issues of efficacy and safety of pneumococcal vaccination. *Sistemnyy analiz i upravlenie v biomeditsinskikh sistemakh*. 2013; 12 (1): 140–144 (in Russian).
7. Myint P.K., Kwok C.S., Majumdar S.R. et al. The International Community-Acquired Pneumonia (CAP) Collaboration Cohort (ICCC) study: rationale, design and description of study cohorts and patients. *Br. Med. J. Open*. 2012; 2 (3): e001030. DOI: 10.1136/bmjopen-2012-001030.
8. Belov B.S., Nasonov E.L. Vaccination in rheumatic diseases: actuality and perspectives. *Revmatologiya*. 2011; 25: 1511–1517 (in Russian).

Received January 12, 2017

# Роль эндотелиальной дисфункции в развитии нарушений микроциркуляции и легочно-сердечной гемодинамики у больных хронической обструктивной болезнью легких с различными фенотипами $\alpha_1$ -антитрипсина

О.Н.Титова<sup>1</sup>, Н.А.Кузубова<sup>1</sup>, В.П.Золотницкая<sup>1</sup>, Е.А.Суркова<sup>2</sup>, М.Ю.Первакова<sup>2</sup>, В.А.Волчков<sup>3</sup>

- 1 – Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 197022, Санкт-Петербург, ул. Рентгена, 12;
- 2 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8;
- 3 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет»: 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7–9

## Информация об авторах

**Титова Ольга Николаевна** – д. м. н., директор Научно-исследовательского института пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 499-68-40; e-mail: titiva-on@mail.ru

**Кузубова Наталия Анатольевна** – д. м. н., заведующая отделом хронической обструктивной патологии легких Научно-исследовательского института пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 338-66-16; e-mail: kusubova@mail.ru

**Золотницкая Валентина Петровна** – к. м. н., старший научный сотрудник отдела хронической обструктивной патологии легких Научно-исследовательского института пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 338-63-03; e-mail: vikt-amosov@yandex.ru

**Суркова Елена Аркадьевна** – к. б. н., старший научный сотрудник лаборатории диагностики аутоиммунных заболеваний Научно-методического центра молекулярной медицины Федерального государственного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 994-53-24; e-mail: easurkova@mail.ru

**Первакова Маргарита Юрьевна** – врач клинической лабораторной диагностики лаборатории диагностики аутоиммунных заболеваний Научно-методического центра по молекулярной медицине Министерства здравоохранения Российской Федерации Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 338-71-94; e-mail: margaritalerner@gmail.com

**Волчков Владимир Анатольевич** – д. м. н., профессор заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет»; тел.: (812) 238-48-84; e-mail: volchkovva@mail.ru

## Резюме

Нарушению эндотелиальной функции сосудов малого круга кровообращения в развитии и прогрессировании хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) в настоящее время уделяется особое внимание. Эндотелиоциты участвуют также в транскитоze  $\alpha_1$ -антитрипсина ( $\alpha_1$ -АТ) из легочной микроциркуляции в эпителиальные клетки легких и альвеолы. Снижение концентрации  $\alpha_1$ -АТ в крови приводит к деструкции эластических волокон легких и развитию эмфиземы, т. к.  $\alpha_1$ -АТ является основным ингибитором эластаз, выделяемых альвеолярными макрофагами и полиморфноядерными лейкоцитами, обеспечивая 90 % антиэластазной активности. Однако данные о взаимосвязи эндотелиальной дисфункции (ЭД) с дисциркуляторными изменениями в легочном микрососудистом русле и состоянием легочно-сердечной гемодинамики у больных ХОБЛ с разными фенотипами  $\alpha_1$ -АТ практически отсутствуют. **Цель.** Оценка структурно-функциональных, сосудистых изменений в легких и состояния легочно-сердечной гемодинамики в зависимости от степени выраженности ЭД у больных ХОБЛ с разными фенотипами  $\alpha_1$ -АТ. **Материалы и методы.** Проанализированы результаты комплексного клиничко-рентгенорадиологического исследования и показателей маркеров ЭД у пациентов ( $n = 113$ ) с ХОБЛ II–III стадии с разными фенотипами  $\alpha_1$ -АТ. **Результаты.** По мере нарастания степени тяжести ХОБЛ увеличиваются нарушения микроциркуляции в легких, нарастает дефицит перфузии, причем у больных с патологическим ZZ-фенотипом изменения легочного кровотока были более значимыми, чем у пациентов с нормальным (ММ) фенотипом. Изменения кровообращения в легких коррелировали в высокой степени ( $r = 0,75$ ) с ЭД. Нарушения легочной микроциркуляции всегда были более выраженными по сравнению с структурными изменениями, полученными при выполнении мультиспиральной компьютерной томографии. Значительное нарушение кровообращения в легких не сопровождалось столь же выраженным повышением давления в системе малого круга кровообращения. **Заключение.** По мере нарастания степени тяжести ХОБЛ уровень основных белков-маркеров ЭД увеличивается. Продемонстрировано достоверное снижение нормальных показателей ангиотензинпревращающего фермента в обеих группах и их зависимость от повышения давления в легочной артерии. Установлено, что изменения в легочном микрососудистом русле у больных ХОБЛ с разными фенотипами  $\alpha_1$ -АТ различаются, начиная с III стадии заболевания, а дефицит перфузии более выражен у больных с ZZ-фенотипом  $\alpha_1$ -АТ.

**Ключевые слова:** эндотелиальная дисфункция, микроциркуляция, хроническая обструктивная болезнь легких, фенотип,  $\alpha_1$ -антитрипсин.

Для цитирования: Титова О.Н., Кузубова Н.А., Золотницкая В.П., Суркова Е.А., Первакова М.Ю., Волчков В.А. Роль эндотелиальной дисфункции в развитии нарушений микроциркуляции и легочно-сердечной гемодинамики у больных хронической обструктивной болезнью легких с различными фенотипами  $\alpha_1$ -антитрипсина. *Пульмонология*. 2017; 27 (1): 29–36. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-1-29-36

# A role of endothelial dysfunction for development of microcirculation and cardiopulmonary blood flow abnormalities in patients with COPD and different alpha-1-antitrypsin phenotypes

Ol'ga N. Titova<sup>1</sup>, Natal'ya A. Kuzubova<sup>1</sup>, Valentina P. Zolotnitskaya<sup>1</sup>, Elena A. Surkova<sup>2</sup>, Margarita Yu. Pervakova<sup>2</sup>, Vladimir A. Volchkov<sup>3</sup>

1 – Research Pulmonology Institute, Academician I.P.Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Rentgena 12, Saint-Petersburg, 197022, Russia;

2 – Academician I.P.Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. L'va Tolstogo 6 – 8, Saint-Petersburg, 197089, Russia;

3 – Saint-Petersburg Federal State University: Universitetskaya naberezhnaya 7 – 9, Saint-Petersburg, 199034, Russia

## Authors information

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

**Natal'ya A. Kuzubova**, Doctor of Medicine, Professor, Head of Division of Chronic Obstructive Lung Diseases, Academician I.P.Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (812) 338-66-16; e-mail: kusubova@mail.ru

**Valentina P. Zolotnitskaya**, Candidate of Medicine, Senior Researcher, Division of Chronic Obstructive Lung Diseases, Academician I.P.Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (812) 338-63-03; e-mail: vikt-amosov@yandex.ru

**Elena A. Surkova**, Candidate of Biology, Senior Researcher, Laboratory of Diagnosis of Autoimmune Diseases, Academic and Methodological Center of Molecular Medicine, Academician I.P.Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (812) 994-53-24; e-mail: easurkova@mail.ru

**Margarita Yu. Pervakova**, clinical laboratory physician, Laboratory of Diagnosis of Autoimmune Diseases, Academic and Methodological Center of Molecular Medicine, Academician I.P.Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (812) 338-71-94; e-mail: margaritalerner@gmail.com

**Vladimir A. Volchkov**, Doctor of Medicine, Professor, Head of Anesthesiology and Emergency Department, Saint-Petersburg Federal State University; tel.: (812) 238-48-84; e-mail: volchkovva@mail.ru

## Abstract

**The aim** of this study was to investigate structural and functional changes of pulmonary vessels and cardiopulmonary blood flow in COPD patients with different alpha-1-antitrypsin (A1AT) phenotypes and endothelial dysfunction. **Methods.** Patients with COPD stage 2 to 3 ( $n = 113$ ) with different A1AT phenotypes underwent clinical and radiological examination; endothelial dysfunction markers were measured. **Results.** More severe COPD was associated with more severe pulmonary microcirculation disorders and more significant perfusion defects. Patients with ZZ phenotype had worse pulmonary blood flow abnormalities compared to patients with MM phenotype. Pulmonary blood flow abnormalities were closely related to endothelial dysfunction ( $r = 0.75$ ) and were more significant than structural abnormalities diagnosed on multi spiral computed tomography. Severe disorders of pulmonary blood flow were not accompanied by severe pulmonary hypertension. **Conclusions:** Blood levels of main endothelial dysfunction markers were directly related to COPD severity. Angiotensin-converting enzyme concentration was significantly below the normal level and was related to pulmonary artery pressure. The pulmonary blood flow differed in patients with different A1AT phenotypes and COPD stage 3 or higher. Perfusion defects were more severe in patients with ZZ phenotype.

**Key words:** endothelial dysfunction, COPD, pulmonary microcirculation, phenotypes, alpha-1-antitrypsin.

For citation: Titova O.N., Kuzubova N.A., Zolotnitskaya V.P., Surkova E.A., M.Yu.Pervakova, Volchkov V.A. A role of endothelial dysfunction for development of microcirculation and cardiopulmonary blood flow abnormalities in patients with COPD and different alpha-1-antitrypsin phenotypes. *Russian Pulmonology*. 2017; 27 (1): 29–36 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-1-29-36

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – заболевание, которое приобретает все большее как медицинское, так социально-экономическое значение. При данной патологии сохраняются поздняя диагностика, частая инвалидизация и высокая смертность наряду со значительной распространенностью и ростом заболеваемости ХОБЛ [1].

Положение эндотелия на границе циркулирующей крови и бронхоальвеолярного пространства делает его наиболее уязвимым для различных патогенных факторов (сигаретного дыма, оксидантных поллютантов и т. п.), способных вызвать повреждение эндотелиоцитов (преимущественно в мелких артериолах и капиллярах), следствием чего является смена их фенотипической активности и утрата основных функций. Эндотелиальная дисфункция (ЭД) возникает на самых ранних стадиях формирования ХОБЛ, когда еще нет существенных изменений по-

казателей вентиляционной функции, но имеют место нарушения адгезионных, антикоагуляционных, метаболических и прочих функций, присущих интактному эндотелию [2, 3]. В развитии ХОБЛ большое значение отводится дефициту  $\alpha_1$ -антитрипсина ( $\alpha_1$ -АТ), который является основным ингибитором эластазы, оказывающей повреждающее действие на альвеолярные структуры легких. По результатам недавних исследований показано, что эндотелиоциты участвуют в транцитозе  $\alpha_1$ -АТ из легочной микроциркуляции в эпителиальные клетки легких и альвеолы. Внутриклеточная интернализация  $\alpha_1$ -АТ эндотелиоцитами легких выполняет защитную антиапоптотическую функцию [4, 5]. Несмотря на то, что многими исследователями [6–8] доказана роль наследственного дефицита  $\alpha_1$ -АТ в развитии первичной диффузной эмфиземы легких, данных о взаимосвязи инициированной внешними факторами ЭД

с дисциркуляторными изменениями в легочном микрососудистом русле и структурными изменениями паренхимы легких у больных ХОБЛ с разными фенотипами  $\alpha_1$ -АТ практически отсутствуют.

Целью работы явилась оценка структурно-функциональных и сосудистых изменений в легких в зависимости от степени выраженности ЭД у больных ХОБЛ с разными фенотипами  $\alpha_1$ -АТ.

## Материалы и методы

По результатам анализа комплексного клинкорентгенорадиологического исследования и показателей маркеров ЭД у пациентов ( $n = 113$ ) с ХОБЛ II–III стадии (GOLD, 2011) установлено, что у больных с MM-фенотипом ХОБЛ III ( $n = 85$ ; средний возраст –  $62,3 \pm 3,6$  года) и II ( $n = 16$ ; средний возраст –  $54,6 \pm 5,7$  года) стадии содержание  $\alpha_1$ -АТ составило  $20,1 \pm 4,3$  мкмоль / л; у пациентов с ZZ-фенотипом ХОБЛ III ( $n = 9$ ; средний возраст –  $46,3 \pm 3,6$  года) и II ( $n = 3$ ; средний возраст –  $38,4 \pm 4,3$  года) стадии –  $3,8 \pm 1,9$  мкмоль / л.

Больным выполнены мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ), однофотонная эмиссионная компьютерная томография легких (ОФЭКТ), исследование функции внешнего дыхания (ФВД), эхокардиография и определение белков клеточной адгезии (P-селектина, V-CAM), фактора роста эндотелия (VEGF-A), эндотелина и ангиотензинпревращающего фермента (АПФ).

ОФЭКТ выполнена на двухдетекторной гаммакамере *Philips Forte 2005* (Philips, США) в режиме *Total Body*, в положении пациента лежа, в течение 10–12 мин по программе *Lung Spect*, в положении детекторов  $180^\circ$ , орбита эллиптическая, 32 азимута, 40 с на угол. Обработка исследования проводилась с использованием высокочастотного фильтра *Furye* трансформации по методу *Henning*.

Исследования проводились на мультиспиральных рентгеновских компьютерных томографах *Asteion* (Toshiba, Япония) и *Bright Speed* (General Electric, США) в положении пациента лежа, с руками за головой, без наклона гентри, в краниокаудальном направлении, с задержкой дыхания на спокойном вдохе. Напряжение – 120 кВТ, экспозиция 1 среза – 90 мАс, шаг спирали (*pitch*) – 3,5, толщина среза – 0,5 см, инкремент реконструкции – 5 мм.

Комплексное исследование ФВД выполнялось на аппарате *Micro Medical Limited PO Box 6 Rochester Kent England ME1 2AZ* и программы бодиплетизмографии с использованием оборудования *Masterscreen* (Erich Jaeger, Германия).

Исследование давления в легочной артерии (ЛА) проводилось на доплер-эхокардиографе экспертного класса *GE Vivid7 Dimension* (General Electrics, США, 2005).

Состояние лейкоцитарно-эндотелиальных взаимодействий оценивалось по содержанию в сыворотке крови молекул, синтезирующихся на активированном эндотелии и участвующих в непосредственном взаимодействии лейкоцитов с эндотелием (P-селек-

тином, молекул адгезии V-CAM). Степень ЭД оценивалось по содержанию эндотелина и АПФ в сыворотке, увеличение концентрации которых ведет к формированию легочной гипертензии, а также количеству фактора роста эндотелия (VEGF), вызывающего гипертрофию стенок ЛА.

Для определения уровня белков клеточной адгезии (P-селектина, V-CAM) фактора роста эндотелия (VEGF-A) и эндотелина в качестве материала исследования использовалась сыворотка крови больных ХОБЛ. Для получения сыворотки венозная кровь собиралась в чистую сухую пробирку и центрифугировалась 10 мин при 1 000 g, полученная сыворотка разливалась на аликвоты и хранилась при температуре  $20^\circ\text{C}$ . Уровни P-селектина, VEGF-A, V-CAM и эндотелина определялись методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием коммерческих тест-систем фирмы *eBioscience* (Австрия). Показатели оптической плотности образцов измерялась на фотометре *Bio-Tec* (США) при длине волны 450 нм с использованием референтной длины волны 630 нм. Определение активности АПФ проводилось на биохимическом анализаторе A15 (Испания) с использованием тест-системы фирмы *Buhlmann* (Швейцария).

Для определения фенотипа  $\alpha_1$ -АТ использован метод изоэлектрофокусирования, который позволяет определять  $> 100$  генетических вариантов  $\alpha_1$ -АТ [9]. Для создания градиента pH использованы амфолиты pH 4,2–4,9 (*GE Healthcare*, Швеция). Фокусированные в агарозном геле молекулы  $\alpha_1$ -АТ селективно окрашивались с помощью конъюгированных с пероксидазой хрена козьих антител к  $\alpha_1$ -АТ (*Bethyl Laboratories*, Швеция). Оценка фенотипа  $\alpha_1$ -АТ осуществлялась посредством сопоставления полученных вариантов миграции  $\alpha_1$ -АТ с контрольными PiMM-, PiZZ-образцами.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакетов прикладных программ: *Statistica for Windows 8.0* для статистического анализа, *MS Office 2007*. Данные представлены как среднее значение  $\pm$  стандартное отклонение ( $M \pm SD$ ).

## Результаты и обсуждение

При анализе вентиляционной функции легких у больных ХОБЛ II стадии с разными фенотипами  $\alpha_1$ -АТ существенных различий не выявлено. У 73,9 % пациентов с ХОБЛ III стадии с MM-фенотипом выявлено повышение общей емкости легких (ОЕЛ) преимущественно за счет повышения остаточного объема легких (ООЛ) до  $211,7 \pm 9,1$  %<sub>долж.</sub>. У всех обследуемых выявлены резкие нарушения проходимости дыхательных путей (объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>) –  $36,2 \pm 2,3$  %<sub>долж.</sub>) и мелких бронхов. У пациентов с ZZ-фенотипом показатель ОЕЛ в большинстве случаев повышался до 150 %<sub>долж.</sub>, ООЛ  $> 300$  %<sub>долж.</sub>, определяются крайне резкие нарушения проходимости бронхов (ОФВ<sub>1</sub>  $\leq 20$  %<sub>долж.</sub>), при этом резко снижалась ( $\leq 30$  %<sub>долж.</sub>) диффузионная способность легких (см. таблицу).

Таблица

**Показатели спирометрии и диффузионной способности легких у больных хронической обструктивной болезнью легких с разными фенотипами  $\alpha_1$ -АТ; %<sub>долж.</sub> (M ± m)**

**Table**

**Spirometry and diffusing capacity of the lungs in patients with chronic obstructive pulmonary disease and different alpha-1-antitrypsin phenotypes; %<sub>pred.</sub> (M ± m)**

Показатель функции внешнего дыхания, %	Референсные значения, %	Стадия ХОБЛ			
		II		III	
		MM-фенотип	ZZ-фенотип	MM-фенотип	ZZ-фенотип
ЖЕЛ	> 90	83,9 ± 2,8	81,4 ± 2,2	71,5 ± 1,2*	56,3 ± 4,2**
ОЕЛ	90–110	111,8 ± 2,1	113,7 ± 2,9	123,1 ± 3,6*	152,4 ± 5,6**
ООЛ	90–125	142,9 ± 4,4	145,9 ± 3,4	211,7 ± 9,1*	300,5 ± 7,8**
ДСЛ <sub>зд</sub>	> 80	60,8 ± 2,3	61,5 ± 2,6	43,7 ± 5,8*	30,3 ± 2,4**
ОФВ <sub>1</sub>	> 85	54,4 ± 4,1	53,2 ± 4,3	36,2 ± 2,3*	20,7 ± 2,1**
Индекс Тиффно	70–80	56,1 ± 1,2	54,1 ± 1,7	39,6 ± 4,3*	32,2 ± 3,4*
МОС <sub>50</sub>	–	18,7 ± 2,1	19,1 ± 2,3	8,5 ± 2,6*	5,6 ± 2,2*
SaO <sub>2</sub>	> 90	95,7 ± 1,6	94,6 ± 1,5	92,3 ± 1,5*	91,7 ± 2,1*

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ЖЕЛ – жизненная емкость легких; ОЕЛ – общая емкость легких; ООЛ – остаточный объем легких; ДСЛ<sub>зд</sub> – диффузионная способность легких при задержке дыхания; ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; индекс Тиффно – показатель соотношения ОФВ<sub>1</sub> и форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ); МОС<sub>50</sub> – максимальная объемная скорость в момент выдоха 50 % ФЖЕЛ; SaO<sub>2</sub> – сатурация артериальной крови кислородом; \* –  $p < 0,05$  при сравнении с исходными показателями (тест Уилкоксона); \*\* –  $p < 0,05$  при сравнении с показателями в группах сравнения.  
Notes. \*,  $p < 0,05$  compared to baseline (Wilcoxon test); \*\*,  $p < 0,05$  compared to the comparator group.

При определении белков-маркеров ЭД и молекул адгезии у пациентов с ХОБЛ среднетяжелого течения отмечено достоверное ( $p < 0,05$ ) повышение белков маркеров ЭД – V-CAM и эндотелина при низкой их зависимости от выявляемого фенотипа ( $r = 0,26$ ). У пациентов с ХОБЛ тяжелого течения независимо от фенотипа отмечено достоверное повышение всех показателей белков-маркеров ( $p < 0,005$ ) в сравнении с нормой, что свидетельствовало о неблагоприятном варианте изменений, происходящих в сосудистой стенке по мере прогрессирования патологического процесса и способствующих апоптозу эндотелиальных клеток [10–12]. Необходимо отметить, что в обеих группах содержание АПФ было достоверно ниже нормы ( $p < 0,005$ ) и при повыше-

нии давления в ЛА у пациентов с ХОБЛ III стадии его содержание в сыворотке возрастало в 2,5 раза (рис. 1). Эти результаты сопоставимы с полученными D.Shrikrishna et al. [13]. При сравнении показателей белков-маркеров в обеих группах больных отмечено, что у пациентов с ZZ-фенотипом при III стадии заболевания показатели VEGF-A, V-CAM, эндотелина достоверно выше ( $p < 0,05$ ), что указывает на более выраженные нарушения функции эндотелия, ведущие к повышению давления в ЛА [14, 15].

При анализе результатов радионуклидного обследования у 50–70 % пациентов с ХОБЛ II стадии выявлены диффузные нарушения распределения радиофармпрепарата (РФП) в сосудистом русле, проявляющиеся в средней степени у  $60,7 \pm 2,8$  % и выра-

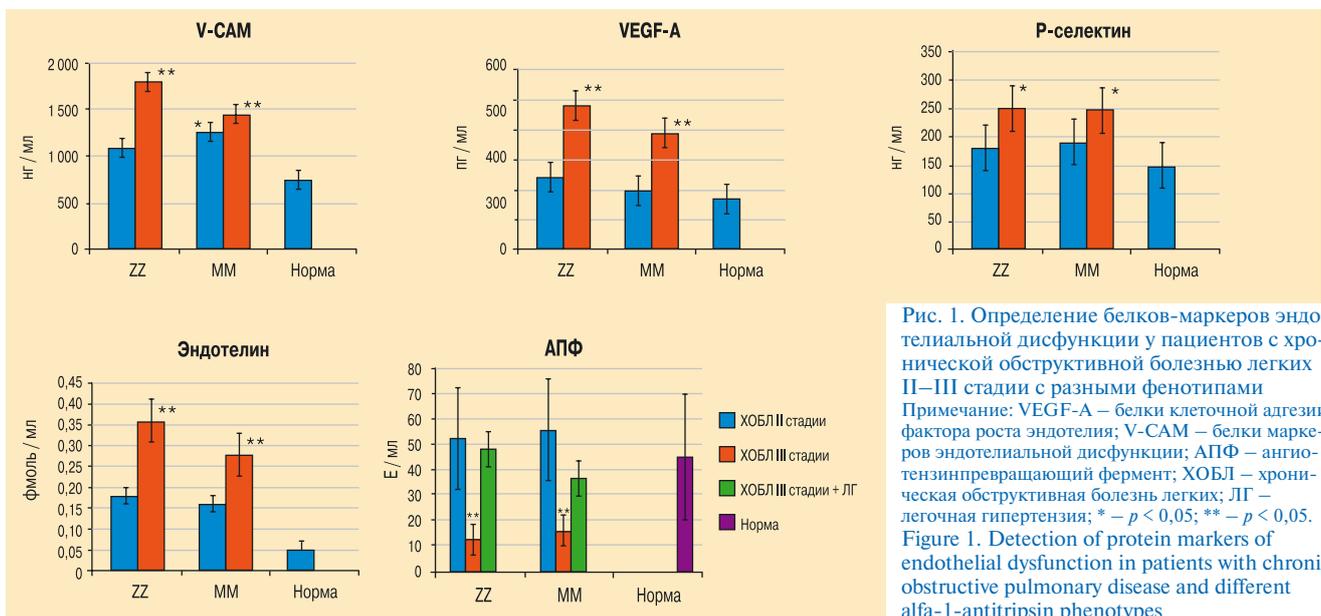


Рис. 1. Определение белков-маркеров эндотелиальной дисфункции у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких II–III стадии с разными фенотипами  
Примечание: VEGF-A – белки клеточной адгезии фактора роста эндотелия; V-CAM – белки маркеров эндотелиальной дисфункции; АПФ – ангиотензинпревращающий фермент; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ЛГ – легочная гипертензия; \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,05$ .  
Figure 1. Detection of protein markers of endothelial dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease and different alpha-1-antitrypsin phenotypes

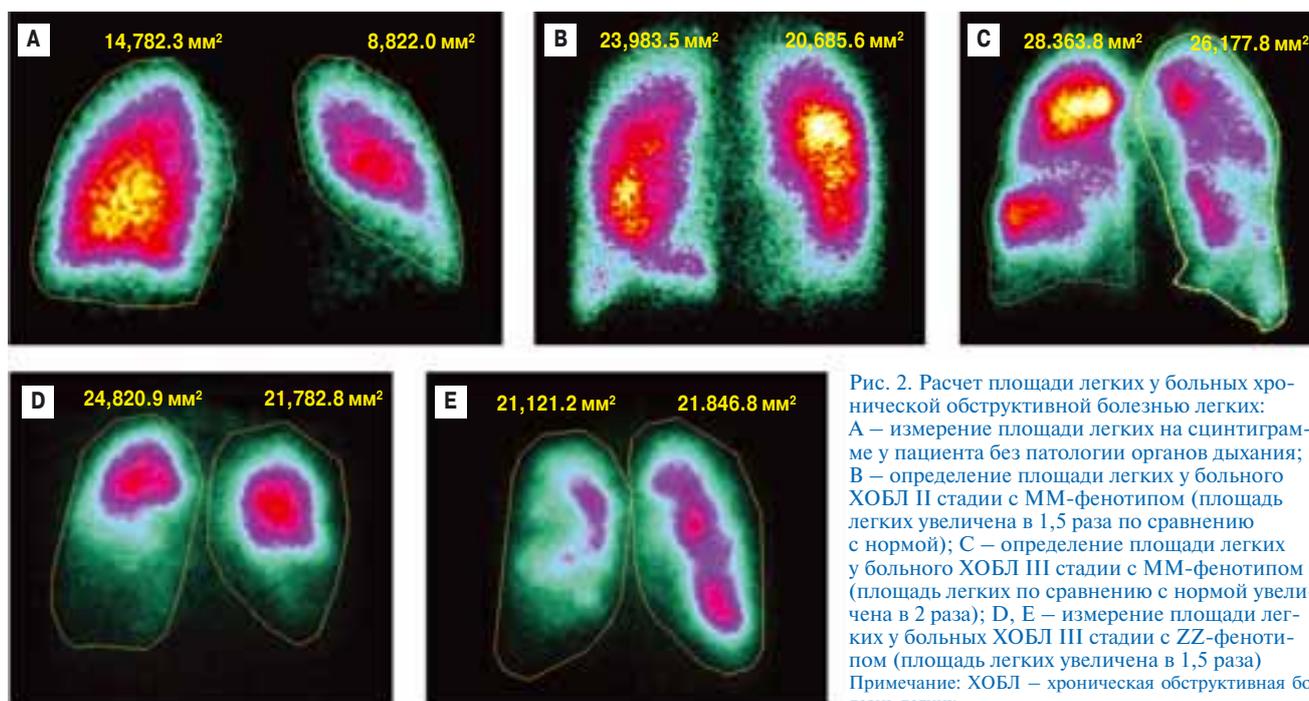


Рис. 2. Расчет площади легких у больных хронической обструктивной болезнью легких: А – измерение площади легких на скintiграмме у пациента без патологии органов дыхания; В – определение площади легких у больного ХОБЛ II стадии с ММ-фенотипом (площадь легких увеличена в 1,5 раза по сравнению с нормой); С – определение площади легких у больного ХОБЛ III стадии с ММ-фенотипом (площадь легких по сравнению с нормой увеличена в 2 раза); D, E – измерение площади легких у больных ХОБЛ III стадии с ZZ-фенотипом (площадь легких увеличена в 1,5 раза) Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

Figure 2. Calculation of the lung area in patients with chronic obstructive pulmonary disease:

A, scintigraphic measurement of the lung area in a patient without respiratory diseases; B, the lung area in a patient with COPD stage 2 and MM phenotype (the lung area is 1.5-fold larger than the normal); C, the lung area in a patient with COPD stage 3 and MM phenotype (the lung area is twice larger than the normal); D and E, the lung area in a patient with COPD stage 2 and ZZ phenotype (the lung area is 1.5-fold larger than the normal)

женной (> 50 %) степени – у  $39,3 \pm 3,3$  % больных; существенной разницы изменений кровотока при разных фенотипах ХОБЛ не наблюдалось. Однако у больных ХОБЛ III стадии выявлены различия в нарушении микроциркуляции в зависимости от фенотипа. У пациентов с ММ-фенотипом локальные зоны с отсутствием перфузии сегментарного уровня определялись в  $34,8 \pm 3,2$  %, субсегментарного уровня – в  $83,2 \pm 2,3$  % наблюдений. У 63 % больных нарушения кровотока выявлены в проекции верхних долей легких с распространением на средние доли. Нарушения перфузии с преимущественным расположением в нижних долях легких выявлены в 17,6 %, с гомогенно расположенными локальными дефектами накопления РФП – в 19,3 % случаев. У 68 % пациентов с ZZ-фенотипом определялись значительные, разной формы и размеров локальные нарушения микроциркуляции, преимущественно в нижних долях легких (рис. 2D, E) ( $p < 0,04$ ), что достоверно выше ( $p < 0,005$ ), чем при ММ-фенотипе. При расчете площади легких на скintiграммах у пациентов с ХОБЛ III стадии с ММ-фенотипом площадь легких увеличивается в сравнении с нормой в 2 раза (см. рис. 2C), а у пациентов с ZZ-фенотипом – в 1,5 раза, что соответствует площади легких, выявляемой у больных ХОБЛ II стадии с ММ-фенотипом (см. рис. 2B). При количественном расчете микроциркуляции дефицит перфузии у пациентов с ММ-фенотипом составил  $54,6 \pm 3,5$ , с ZZ-фенотипом –  $63,3 \pm 6,4$  ( $p < 0,04$ ).

При проведении МСКТ признаки бронхообструктивных нарушений (неравномерность легочной вентиляции) выявлены у 83 %, «воздушные ло-

вушки» – у 51,4 %; участки центриацинарной эмфиземы – у 59,6 % пациентов, панлобулярной эмфиземы – у 36 % больных ХОБЛ II стадии, что свидетельствовало о структурных изменениях в паренхиме легких, характерных для обструктивной патологии легких, при этом существенных различий структурно-функциональных изменений в легких у больных разных генотипов не выявлено. Напротив, у пациентов с ХОБЛ III стадии при анализе изменений в паренхиме легких получены следующие результаты: при ZZ-фенотипе ( $n = 9$ ) эмфизематозной перестройке подверглось > 70 % легочной ткани в общем объеме легких, что соответствовало выраженной эмфиземе легких (рис. 3), достоверно чаще ( $p < 0,05$ ) выявлялась панацинарная эмфизема, структурные изменения паренхимы легких преобладали в нижних отделах.

У пациентов с ММ-фенотипом протяженность эмфизематозно измененной ткани составляла 51–75 %. Гомогенное распределение эмфизематозно измененных участков определялось у 27 (31,7 %) обследованных, гетерогенное – у 58 (69,3 %). Достоверно чаще отмечались буллезные изменения паренхимы легких ( $p < 0,05$ ). Преимущественно верхнедолевая локализация определялась у 32 (55,2 %), нижнедолевая – у 11 (18,9 %) пациентов с гетерогенной формой распределения буллезных изменений. У 10 (11,7 %) больных выявлены гигантские буллы, занимавшие практически все верхние и средние отделы обоих легких. Окружавшая их легочная ткань была поджата и фибрирована. Структурные эмфизематозные изменения с преимущественным расположением в нижних долях легких выявлены только у 14 %, «воздушные ло-

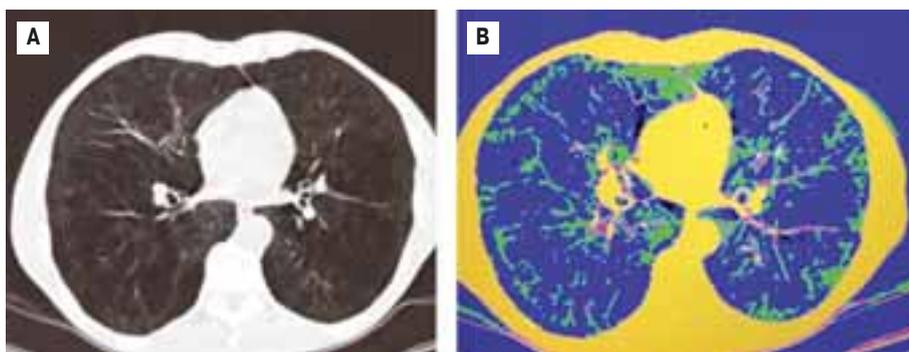


Рис. 3. Данные мультиспиральной компьютерной томографии: А – томограмма больного М. 42 лет, диагноз ХОБЛ, ZZ-фенотип, панлобулярная эмфизема; В – индекс эмфиземы > 75 % общего объема легочной ткани  
Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.  
Figure 3. Multi spiral computed tomography scans: A, scans of the patient M., 42 years old, diagnosed with COPD, panlobular emphysema and ZZ phenotype; B, the emphysema index is > 75% of the total volume of the lung tissue

пациентов, что достоверно ( $p < 0,005$ ) ниже, чем при ZZ-фенотипе.

При определении расчетного систолического давления в ЛА у пациентов с ХОБЛ среднетяжелого течения независимо от выявляемого фенотипа достоверного повышения давления не выявлено ( $p > 0,05$ ). При прогрессировании заболевания отмечалось умеренное повышение давления в ЛА до  $40,0 \pm 2,9$  мм рт. ст., при этом достоверной зависимости у больных ХОБЛ – носителей разных фенотипов  $\alpha_1$ -АТ – не выявлено.

Таким образом, по мере нарастания степени тяжести ХОБЛ увеличиваются концентрация маркеров ЭД, повышается содержание VEGF, участвующего в перестройке стенок ЛА, прежде всего гипертрофии. Повреждение эндотелия приводит к нарушению эндотелий-зависимой регуляции сосудистого тонуса и двигательной активности стенки сосудов. Известно, что эндотелий опосредует внутриорганный синхронизацию микроциркуляторных реакций, обеспечивая путь с низким сопротивлением для распространения локально возникших изменений мембранного потенциала вдоль стенок артериол и осуществляя продольную связь эндотелиальных и гладкомышечных клеток через щелевые контакты (коннексоны) [16]. В исследовании *Н.А.Кузубовой и соавт.* [17] доказано, что расстройство вазорегулирующей функции эндотелия в результате дисбаланса продукции вазоконстрикторных и вазодилатирующих субстанций непосредственно отражается на состоянии легочной микроциркуляции у 72 % больных ХОБЛ.

В результате анализа изменений микроциркуляции в легких у больных ХОБЛ – носителей разных фенотипов  $\alpha_1$ -АТ – при среднетяжелом течении заболевания отличий дисциркуляторных изменений в легочном микрососудистом русле не выявлено. Однако при прогрессировании заболевания отмечается разница в степени дефицита перфузии, изменении площади легких. У больных ХОБЛ с ZZ-фенотипом изменения легочного кровотока были более существенными, чем у пациентов с нормальным фенотипом, а площадь легких – меньше, что связано с преимущественным развитием панлобулярной эмфиземы. У больных ХОБЛ тяжелого течения с MM-фенотипом  $\alpha_1$ -АТ чаще развивается буллезная эмфизема. В исследованиях *K. Bellacen et al.* [18] у пациентов с ХОБЛ выявлено существенное снижение

протективных свойств дефектных фенотипических форм  $\alpha_1$ -АТ, что способствует формированию более выраженных сосудистых повреждений легочной ткани.

Полученные результаты свидетельствуют о высокой степени корреляции ( $r = 0,75$ ) нарушений микроциркуляторной функции и изменений основных маркеров ЭД. При сопоставлении результатов перфузионной сцинтиграфии и МСКТ установлено, что нарушения микроциркуляции в легких всегда были более выраженными, чем структурные изменения, и имели среднюю степень зависимости ( $r = 0,59$ ) от повышения расчетного давления в ЛА. Необходимо отметить, что у больных ХОБЛ даже значительные расстройства кровообращения в легких не сопровождались адекватным повышением давления в системе малого круга кровообращения. Расчетное систолическое давление у большинства пациентов составило  $32,8 \pm 2,9$  мм рт. ст., значения максимально достигали  $40,4 \pm 2,1$  мм рт. ст., т. е. классифицировалась легкая ЛГ. Причина этого несоответствия до конца не изучена. Однако в многочисленных исследованиях [14, 15, 19] подчеркивается, что к развитию ЛГ приводят множество факторов: повреждение эндотелия, ремоделирование легочных сосудов, сокращение площади капиллярного русла, повышение сердечного выброса вследствие гиперкапнии и ацидоза. Вполне вероятно, что несоответствие выраженности структурно-функциональных изменений, легочной микроциркуляции и повышения давления в ЛА может быть обусловлено мобилизацией сосудистого резерва за счет раскрытия капилляров и увеличения емкости капиллярного русла, что способствует поддержанию стабильных параметров легочного тока крови и насыщению ее кислородом. В исследованиях у больных ХОБЛ тяжелого и крайнего течения при повышении давления в ЛА на сцинтиграммах наблюдались участки гиперперфузии [20]. Такой компенсаторный механизм может существовать в течение длительного времени, но в дальнейшем, по мере истощения компенсаторных возможностей, обуславливающих повышение «пропускной способности» сосудистого русла легких, кислорода в альвеолах становится недостаточно для насыщения всей массы быстроперфузируемой венозной крови, включается механизм, ограничивающий сам этот приток – спазм ЛА, что приводит к развитию легочной артериальной гипертензии.

## Заключение

По результатам изложенного сделаны следующие выводы:

- по мере нарастания степени тяжести ХОБЛ показатели маркеров ЭД увеличивались, при этом уровень АПФ существенно снижался;
- изменения в легочном микрососудистом русле у больных ХОБЛ среднетяжелого течения с разными фенотипами  $\alpha_1$ -АТ не различались. При прогрессировании заболевания появлялись различия в степени дефицита перфузии и изменении площади легких: у больных ХОБЛ с ZZ-фенотипом дефицит перфузии выше, а площадь легких меньше, чем у больных нормальным вариантом PI-гена (MM-фенотип);
- независимо от степени тяжести ХОБЛ и фенотипа  $\alpha_1$ -АТ нарушения микроциркуляции в легких всегда более выражены по сравнению со структурными изменениями в паренхиме, что свидетельствует о первичном поражении сосудистого русла;
- повышение давления в ЛА зависит от степени тяжести заболевания и не различалось у больных ХОБЛ с разными фенотипами  $\alpha_1$ -АТ.

### 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. Иванова Е.В., Биличенко Т.Н., Чучалин А.Г. Заболеваемость и смертность населения трудоспособного возраста по причине болезней органов дыхания в 2010–2012 гг. *Пульмонология*. 2015; 25 (3): 291–297. DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-3-291-297.
2. Tanash H.A., Riise G.C., Hansson L. et al. Survival benefit of lung transplantation in individuals with severe  $\alpha_1$ -antitrypsin deficiency (PiZZ) and emphysema. *J. Heart Lung Transplant*. 2011; 30 (12): 1342–1347. DOI: 10.1016/j.healun.2011.07.003.
3. Marčić L., Vceva A., Visević R. et al. Assessment of endothelial dysfunction by measuring von Willebrand factor and exhaled nitric oxide in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Coll. Antropol.* 2013; 37 (4): 1153–1160.
4. Sohrab S., Petrusca D.N., Lockett A.D. et al. Mechanism of alpha-1-antitrypsin endocytosis by lung endothelium. *FASEB J.* 2009; 23 (9): 3149–3158. DOI: 10.1096/fj.09-129304.
5. Lockett A.D., Brown M.B., Santos-Falkon N. et al. Active trafficking of alpha-1-antitrypsin across the lung endothelium. *PLoS One*. 2014; 9 (4): e93979. DOI: 10.1371/journal.pone.0093979.
6. Жигальцова-Кучинская О.А., Сивицкая Л.Н., Даниленко Н.Г. и др. Дефицит альфа-1-антитрипсина: генетические основы, эпидемиология, значение в развитии бронхолегочной патологии. *Вестник ВГМУ*. 2015; 14 (6): 39–52.
7. Yamasaki M., Sendall T.J., Pearce M.C. et al. Molecular basis of  $\alpha_1$ -antitrypsin deficiency revealed by the structure of a domain-swapped trimer. *EMBO Rep.* 2011; 12 (10): 1011–1017. DOI: 10.1038/embor.2011.171.

8. Piras B., Ferrarotti I., Lara B. et al. Clinical phenotypes of Italian and Spanish patients with  $\alpha_1$ -antitrypsin deficiency. *Eur. Respir. J.* 2013; 42 (1): 54–64. DOI: 10.1183/09031936.00104712.
9. Первакова М.Ю., Эмануэль В.Л., Суркова Е.А. и др. Сопоставление методов электрофореза, иммунотурбидиметрического измерения и фенотипирования альфа-1-антитрипсина для диагностики альфа-1-антитрипсина недостаточности. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2015; 10: 28–31.
10. Tudor R.M., Petrache I. Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *J. Clin. Invest.* 2012; 122 (8): 2749–2755. DOI: 10.1172/JCI160324.
11. Goetz R., Mohammadi M., Exploring mechanisms of FGF signalling through the lens of structural biology. *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* 2013. 14 (3): 166–180. DOI: 10.1038/nrm3528.
12. Katoh M., Nakagama H. FGF receptors: cancer biology and therapeutics. *Med. Res. Rev.* 2014; 34 (2): 280–300. DOI: 10.1002/med.21288.
13. 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. DOI: 10.1042/CS20120081.
14. Авдеев С.Н. Легочная гипертензия при хронических респираторных заболеваниях. Атмосфера. *Пульмонология и аллергология*. 2010; 2: 1–10.
15. Rossi A., Aisanov Z., Avdeev S. et al. Mechanisms, assessment and therapeutic implications of lung hyperinflation in COPD. *Respir. Med.* 2015, 109 (7): 785–802. DOI: 10.1016/j.rmed.2015.03.010.
16. Schmidt K., Windler R., de Wit C. Communication through gap junctions in the endothelium. *Adv. Pharmacol.* 2016; 77: 209–240. DOI: 10.1016/bs.apha.2016.04.004.
17. Кузубова Н.А., Гичкин А.Ю., Перлей В.Е. Вазорегулирующая функция эндотелия у больных хронической обструктивной болезнью легких и возможности ее медикаментозной коррекции. *Вестник современной клинической медицины*. 2010; 3 (3): 21–26.
18. Bellacen K., Kalay N., Ozeri E. et al. Revascularization of pancreatic islet allografts is enhanced by  $\alpha$ -1-antitrypsin under anti-inflammatory conditions. *Cell. Transplant.* 2013; 22 (11): 2129–2133. DOI: 10.3727/096368912X657701.
19. Гайнитдинова В.В., Авдеев С.Н., Шарафутдинова Л.А., Аллабердина Д.У. Хроническая обструктивная болезнь легких с легочной гипертензией: особенности течения, связь с системным воспалением. *Современные проблемы науки и образования*. 2015; 2: 52.
20. Амосов В.И., Золотницкая В.П., Сперанская А.А., Лукина О.В. Морфофункциональные изменения в легких при развитии хронической дыхательной недостаточности у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и идиопатическим фиброзирующим альвеолитом. *Российский электронный журнал лучевой диагностики*. 2015; 5 (1): 35–44.

Поступила 31.01.17

## References

1. Ivanova E.V., Bilichenko T.N., and Chuchalin A.G. Morbidity and mortality of respiratory disease in employable population in 2010 – 2012. *Pul'monologiya*. 2015; 25 (3): 291–297 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-3-291-297.

2. Tanash H.A., Riise G.C., Hansson L. et al. Survival benefit of lung transplantation in individuals with severe  $\alpha_1$ -antitrypsin deficiency (PiZZ) and emphysema. *J. Heart Lung Transplant.* 2011; 30 (12): 1342–1347. DOI: 10.1016/j.healun.2011.07.003.
3. Marčić L., Vceva A., Visević R. et al. Assessment of endothelial dysfunction by measuring von Willebrand factor and exhaled nitric oxide in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Coll. Antropol.* 2013; 37 (4): 1153–1160.
4. Sohrab S., Petrusca D.N., Lockett A.D. et al. Mechanism of alpha-1-antitrypsin endocytosis by lung endothelium. *FASEB J.* 2009; 23 (9): 3149–3158. DOI: 10.1096/fj.09-129304.
5. Lockett A.D., Brown M.B., Santos-Falkon N. et al. Active trafficking of alpha-1-antitrypsin across the lung endothelium. *PLoS One.* 2014; 9 (4): e93979. DOI: 10.1371/journal.pone.0093979.
6. Zhigal'tsova-Kuchinskaya O.A., Sivitskaya L.N., Danilenko N.G. et al. Alfa-1-antitrypsin deficiency: genetic basis, epidemiology, and a clinical role for development of respiratory diseases. *Vestnik VGMU.* 2015; 14 (6): 39–52 (in Russian).
7. Yamasaki M., Sendall T.J., Pearce M.C. et al. Molecular basis of  $\alpha_1$ -antitrypsin deficiency revealed by the structure of a domain-swapped trimer. *EMBO Rep.* 2011; 12 (10): 1011–1017. DOI: 10.1038/embor.2011.171.
8. Piras B., Ferrarotti I., Lara B. et al. Clinical phenotypes of Italian and Spanish patients with  $\alpha_1$ -antitrypsin deficiency. *Eur. Respir. J.* 2013; 42 (1): 54–64. DOI: 10.1183/09031936.00104712.
9. Pervakova M.Yu., Emanuel' V.L., Surkova E.A. et al. A comparison of electrophoresis, immunoturbidimetric measurement and phenotyping of alfa-1-antitrypsin in diagnosis of alfa-1-antitrypsin deficiency. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika.* 2015; 10: 28–31 (in Russian).
10. Tuder R.M., Petrache I. Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *J. Clin. Invest.* 2012; 122 (8): 2749–2755. DOI: 10.1172/JCI60324.
11. Goetz R., Mohammadi M., Exploring mechanisms of FGF signalling through the lens of structural biology. *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* 2013. 14 (3): 166–180. DOI: 10.1038/nrm3528.
12. Katoh M., Nakagama H. FGF receptors: cancer biology and therapeutics. *Med. Res. Rev.* 2014; 34 (2): 280–300. DOI: 10.1002/med.21288.
13. 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. DOI: 10.1042/CS20120081.
14. Avdeev S.N. Pulmonary hypertension in chronic respiratory diseases. *Atmosfera. Pul'monologiya i allergologiya.* 2010; 2: 1–10 (in Russian).
15. Rossi A., Aisanov Z., Avdeev S. et al. Mechanisms, assessment and therapeutic implications of lung hyperinflation in COPD. *Respir. Med.* 2015, 109 (7): 785–802. DOI: 10.1016/j.rmed.2015.03.010.
16. Schmidt K., Windler R., de Wit C. Communication through gap junctions in the endothelium. *Adv. Pharmacol.* 2016; 77: 209–240. DOI: 10.1016/bs.apha.2016.04.004.
17. Kuzubova N.A., Gichkin A.Yu., and Perley V.E. Vaso-regulatory function of endothelium in patients with chronic obstructive pulmonary disease and pharmacological correction. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny.* 2010; 3 (3): 21–26 (in Russian).
18. Bellacen K., Kalay N., Ozeri E. et al. Revascularization of pancreatic islet allografts is enhanced by  $\alpha$ -1-antitrypsin under anti-inflammatory conditions. *Cell. Transplant.* 2013; 22 (11): 2129–2133. DOI: 10.3727/096368912X657701.
19. Gaynitdinova V.V., Avdeev S.N., Sharafutdinova L.A., and Allaberdina D.U. Chronic obstructive pulmonary disease with pulmonary hypertension: the clinical course and relation to systemic inflammation. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya.* 2015; 2: 52 (in Russian).
20. Amosov V.I., Zolotnitskaya V.P., Speranskaya A.A., and Lukina O.V. Morphological and functional abnormalities in the lungs in patients with chronic respiratory failure caused by chronic obstructive pulmonary disease and idiopathic pulmonary fibrosis. *Rossiyskiy elektronnyy zhurnal luchevoy diagnostiki.* 2015; 5 (1): 35–44 (in Russian).

Received January 31, 2017

# Особенности динамики профессиональной хронической обструктивной болезни легких у рабочих пылевых профессий

И.А.Макаров, И.А.Потапова, Н.В.Мокеева

Федеральное бюджетное учреждение науки «Научно-исследовательский институт гигиены и профпатологии» Федеральной службы в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека: 603950, Нижний Новгород, ул. Семашко, 20

## Информация об авторах

**Макаров Игорь Аркадьевич** — к. м. н., старший научный сотрудник терапевтического отделения клиники Федерального бюджетного учреждения науки «Научно-исследовательский институт гигиены и профпатологии» Федеральной службы в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; тел.: (961) 632-11-15; e-mail: recept@nniigr.ru

**Потапова Ирина Александровна** — к. б. н., старший научный сотрудник лаборатории санитарной химии отдела гигиены Федерального бюджетного учреждения науки «Научно-исследовательский институт гигиены и профпатологии» Федеральной службы в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; тел.: (831) 436-35-93; e-mail: yes-ia@mail.ru

**Мокеева Наталия Александровна** — к. м. н., заведующая лабораторным отделением Федерального бюджетного учреждения науки «Научно-исследовательский институт гигиены и профпатологии» Федеральной службы в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; тел.: (831) 436-72-35; e-mail: recept@nniigr.ru

## Резюме

Одной из основных причин преждевременной смерти пациентов с заболеваниями легких является хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ). **Цель.** Изучение последовательности и сроков возникновения воспалительного легочного процесса у рабочих пылевых профессий. **Материалы и методы.** Исследование проводилось в динамике среди пациентов ( $n = 485$ ) с профессиональными заболеваниями легких (ПЗЛ) с диагнозами профессиональный хронический бронхит (ПХБ) и ХОБЛ. Собирался анамнез, изучались функция внешнего дыхания, комплекс биохимических показателей, микробиоценоз мокроты ( $n = 375$ ). Также проанализированы истории болезни скончавшихся лиц с ПЗЛ ( $n = 180$ ). **Результаты.** Показано, что первые признаки хронического легочного процесса у женщин возникали через  $17,1 \pm 1,1$  года, у курящих мужчин — через  $20,1 \pm 1,2$  года работы в неблагоприятных производственных условиях. Профессиональный характер заболевания устанавливался через 5–6 лет. У лиц с профессиональной ХОБЛ (ХОБЛ<sub>проф.</sub>) данный процесс протекал быстрее, что может быть объяснено генетической предрасположенностью. Формирование ХОБЛ<sub>проф.</sub> происходило на практически неизменном бактериальном фоне, который ухудшался лишь при присоединении сахарного диабета. **Заключение.** Развитие ХОБЛ имеет ступенчатый характер — первые признаки хронического бронхита сначала перерождаются в ПХБ, а затем в случае генетической предрасположенности организма приобретают обструктивный характер. У женщин формирование заболевания фиксируется несколько раньше, чем у мужчин, что может быть связано с большей восприимчивостью женского организма к действию ингаляционных поллютантов. В  $> 50\%$  случаев смерть пациентов с ПЗЛ наступает вследствие злокачественного новообразования в легком, при этом фиксируется более позднее его возникновение по сравнению с опухолями внелегочной локализации.

**Ключевые слова:** профессиональная легочная патология, динамика развития, продолжительность жизни больных.

Для цитирования: Макаров И.А., Потапова И.А., Мокеева Н.В. Особенности динамики профессиональной хронической обструктивной болезни легких у рабочих пылевых профессий. *Пульмонология*. 2017; 27 (1): 37–40. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-1-37-40

# Clinical course of occupational chronic obstructive pulmonary disease in workers exposed to dust

Igor' A. Makarov, Irina A. Potapova, Nataliya A. Mokeeva

Nizhniy Novgorod Federal Research Institute of Hygiene and Occupational Pathology, Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-being Surveillance: ul. Semashko 20, Nizhniy Novgorod, 60395, Russia

## Author information

**Igor' A. Makarov**, Candidate in Medicine, Senior Researcher, Therapeutic Department, Clinical Division, Nizhniy Novgorod Federal Research Institute of Hygiene and Occupational Pathology, Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-being Surveillance; tel.: (961) 632-11-15; e-mail: recept@nniigr.ru

**Irina A. Potapova**, Candidate in Biology, Senior Researcher, Laboratory of Sanitary Chemistry, Hygiene Division, Nizhniy Novgorod Federal Research Institute of Hygiene and Occupational Pathology, Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-being Surveillance; tel.: (831) 436-35-93; e-mail: yes-ia@mail.ru

**Nataliya A. Mokeeva**, Candidate in Medicine, Head of Laboratory Division, Nizhniy Novgorod Federal Research Institute of Hygiene and Occupational Pathology, Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-being Surveillance; tel.: (831) 436-72-35; e-mail: recept@nniigr.ru

## Abstract

**The aim** of the study was to investigate staging and time of onset of pulmonary inflammation in workers exposed to dust. **Methods.** This prospective study involved patients ( $n = 483$ ) with occupational chronic bronchitis (OCB) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD). We analyzed medical history, lung function, blood biochemistry, and sputum culturing. Additionally, medical records of died patients ( $n = 180$ ) with occupational lung disease were also analyzed. **Results.** First symptoms of chronic lung disease occurred after  $17.1 \pm 1.1$  years of occupational hazard exposure in women and after  $20.1 \pm 1.2$  years in smoking men. Occupational etiology of the disease was recognized 5–6 years later. Occupational COPD occurred earlier than OCB; this could be explained by genetic predisposition to this disease. Occupational COPD developed independently of respiratory infection excepting patients with concurrent diabetes mellitus. **Conclusion.** The clinical course of COPD is gradual with initial signs of OCB

followed by bronchial obstruction, probably, in genetically predisposed subjects. The disease occurred earlier in women than in men; this could be related to higher susceptibility of females to inhalational pollutants. The cause of death was lung malignancy in > 50% of patients with occupational lung diseases. Lung tumors were diagnosed significantly later compared to non-pulmonary tumors.

**Key words:** occupational lung disease, clinical course, life expectancy.

For citation: Makarov I.A., Potapova I.A., Mokeeva N.V. Clinical course of occupational chronic obstructive pulmonary disease in workers exposed to dust. *Russian Pulmonology*. 2017; 27 (1): 37–40 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-1-37-40

Одной из основных причин преждевременной смерти лиц с легочными заболеваниями в мире в настоящее время является хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ). Факторами ее возникновения могут являться как продолжительная работа в условиях высокой производственной запыленности (40 % профессионально обусловленных заболеваний приходится на хроническую бронхолегочную патологию) [1], так и многолетнее интенсивное курение. И в том, и в другом случае для данной патологии характерно неуклонное прогрессирование и присоединение ряда ассоциированных заболеваний [2–5].

Целью настоящей работы явилось изучение последовательности и сроков возникновения воспалительного легочного процесса у рабочих пылевых профессий металлургической и машиностроительной промышленности.

## Материалы и методы

При проведении исследования сформированы 2 группы: 1-ю составили лица с профессиональными заболеваниями легких (ПЗЛ) ( $n = 485$ : 235 мужчин, 250 женщин), длительное время подвергавшихся воздействию кремнийсодержащей и металлической пыли. У пациентов собирался анамнез, исследовались функция внешнего дыхания и комплекс биохимических показателей. У 77,3 % лиц проводилось микробиологическое исследование мокроты. Забор мокроты осуществлялся в первые дни пребывания в клинике до начала антибактериальной терапии. Все образцы мокроты окрашивались по Граму с последующей бактериоскопией для оценки качества образца и определения морфотипа бактерий (*Streptococcus β-haemolyticus*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Candida spp.*). Образцы, удовлетворяющие критериям Мюррей-Вашингтон (< 10 эпителиальных клеток и < 25 лейкоцитов  $\times 100$ ), исследовались на бактериальные культуры.

Для выявления аэробных и факультативно-анаэробных микроорганизмов выполнялся посев на селективные и дифференциально-диагностические питательные среды: кровяной агар, шоколадный агар, энтерококк-агар, среду Эндо, агар Бэрда–Паркера. Для выделения дрожжеподобных грибов рода *Candida* использовалась универсальная среда Сабуро и хромогенная среда для грибов рода *Candida*. Идентификация аэробных и факультативно-анаэробных микроорганизмов проводилась с применением общепринятых стандартных методов и коммерческих тест-систем: системы индикаторные бумажные (СИБ) (НПО «Микроген», Россия), а также пласти-

ны биохимические, дифференцирующие энтеробактерии по 20 признакам (ПБДЭ) и стафилококки по 17 признакам (ПБДС) (НПО «Диагностические системы», Россия), Ауксоколор *Bio-Rad* (Био-рад Лаборатория САС, Франция).

С целью изучения вопроса о продолжительности жизни лиц с ПЗЛ сформирована 2-я группа, в которую вошли скончавшиеся к моменту исследования пациенты ( $n = 180$ ). Причина смерти установлена в 79,4 % случаев.

Полученные данные обработаны с помощью программы *Statistica 6.0* с применением традиционных методов вариационной статистики. Для определения достоверности различий величин использован критерий Стьюдента. Выборки считались достоверно различными при  $p \leq 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Больные 1-й группы разделены на 2 подгруппы – с профессиональным хроническим бронхитом (ПХБ) и профессиональной ХОБЛ (ХОБЛ<sub>проф.</sub>). Установлено, что первые признаки хронического легочного процесса (в виде кашля и одышки) у некурящих женщин с ПХБ возникали незначительно раньше, чем у мужчин этой подгруппы с длительным стажем курения ( $p = 0,069$ ) (табл. 1). Диагноз ПХБ у женщин этой подгруппы также впервые устанавливался несколько раньше, чем у мужчин ( $p = 0,287$ ;  $p = 0,108$  относительно курящих и некурящих мужчин). Более стремительное развитие клинически выявляемых легочных нарушений у некурящих женщин по сравнению с курящими мужчинами подтверждают известный факт большей восприимчивости организма женщин к действию ингаляционных пневмотропных поллютантов [6].

В подгруппе с ХОБЛ признаки хронического воспалительного процесса у женщин возникали в одно время с некурящими мужчинами и незначительно раньше, чем у курящих мужчин ( $p = 0,179$ ). При этом при сравнении 2 подгрупп у как у курящих, так и у некурящих мужчин с ХОБЛ признаки хронического воспаления были зафиксированы достоверно раньше, чем у таковых с диагнозом ПХБ ( $p = 0,034$ ;  $p = 0,014$  соответственно). По-видимому, это указывает на то, что в случае более слабой резистентности организма к воздействию повышенной производственной запыленности воспалительный легочный процесс последовательно приводит к развитию сначала ПХБ, а затем (приблизительно через 3,5 года) – к ХОБЛ, тогда как при более устойчивых защитных функциях организма формирования ХОБЛ не наблюдается. Следует отметить, что в выделенных под-

Таблица 1  
Динамика развития легочного процесса у рабочих пылевых профессий; годы  
Table 1  
Lung disease development in patients exposed to dust

Группа	Длительность развития симптомов	Длительность развития ПХБ	Возраст развития ПХБ	Длительность развития ХОБЛ	Возраст развития ХОБЛ
<b>ПХБ:</b>					
женщины	17,1 ± 1,1 n = 41	23,6 ± 0,8 n = 40	50,0 ± 0,8 n = 65	–	–
мужчины (курящие)	20,1 ± 1,2 n = 36	25,0 ± 1,0 n = 46	51,8 ± 1,2 n = 46	–	–
мужчины (некурящие)	22,2 ± 2,3 n = 7	27,0 ± 1,9 n = 7	53,8 ± 1,8 n = 7	–	–
<b>ХОБЛ:</b>					
женщины	15,6 ± 1,1 n = 36	23,0 ± 1,2 n = 40	–	26,7 ± 0,9 n = 55	54,7* ± 1,3 n = 55
мужчины (курящие)	17,3* ± 0,7 n = 71	22,5 ± 1,0 n = 57	–	26,5 ± 0,7 n = 94	55,7* ± 0,9 n = 94
мужчины (некурящие)	15,9* ± 1,1 n = 11	18,7* ± 2,1 n = 8	–	25,7 ± 1,7 n = 14	53,9 ± 1,5 n = 14

Примечание: ПХБ – профессиональный хронический бронхит; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; \* – достоверное отличие лиц с ХОБЛ от таковых с ПХБ.

группах время развития клинических проявлений ПХБ также несколько отличается – у лиц с последующим возникновением ХОБЛ формирование признаков ПХБ наблюдается несколько быстрее ( $p = 0,084$ ;  $p = 0,012$  для курящих и некурящих мужчин соответственно). Данный факт хорошо согласуется с теорией генетической предрасположенности к развитию ХОБЛ: врожденные особенности функциональной активности организма определяют степень его устойчивости к воздействию повышенной производственной запыленности [7].

Поэтапное развитие патологического процесса обуславливает более поздний возраст диагностики ХОБЛ по сравнению с ПХБ у женщин и курящих мужчин ( $p = 0,002$ ;  $p = 0,012$  соответственно). При этом возраст формирования основного заболевания внутри каждой подгруппы не зависит от гендерной принадлежности – у лиц с ПХБ он составил около 51,9 года, у лиц с ХОБЛ – 54,8 года.

При изучении роли курения в развитии хронического легочного процесса, обусловленного профессиональной деятельностью, показано, что в подгруппе с ПХБ наблюдается некоторое недостоверное ускорение развития заболевания при многолетнем курении, однако в подгруппе с ХОБЛ такой тенденции не обнаружено.

Одним из важнейших факторов развития ХОБЛ служит микробиоценоз мокроты. Как следует из данных табл. 2, переход от ПХБ к ХОБЛ не сопровождается достоверным изменением микробного состава мокроты – обе эти стадии хронического легочного процесса протекают практически на одинаковом бактериальном фоне. Достоверное изменение микробиоценоза происходит лишь в случае присоединения к воспалительному процессу сахарного диабета (СД) – в этом случае в бронхах происходит достоверное увеличение содержания условно-патогенных микроорганизмов. Этот факт может служить

одним из доказательств того, что определяющим моментом перехода от ПХБ к ХОБЛ является не изменение бактериального содержания бронхов, а иные эндогенные нарушения, потенцирующие патологический эффект содержащихся в мокроте микроорганизмов.

У большинства обследованных мужчин наблюдался преимущественно бронхитический тип ХОБЛ, тогда как у женщин по сравнению с мужчинами отмечался более частый переход во вторичную бронхиальную астму (БА). Присоединение к ХОБЛ БА у женщин происходило в возрасте  $54,7 \pm 1,0$  года, у мужчин – в  $55,7 \pm 0,8$  года.

Еще одним фактором развития ХОБЛ<sub>проф.</sub> является несвоевременная диагностика профессионального заболевания. В повседневной медицинской практике нередки случаи длительного наблюдения потенциальных лиц с ПЗЛ с диагнозами хронический бронхит или бронхит курильщика. Результатом подобной ошибки становится запоздалый первич-

Таблица 2  
Микробиоценоз мокроты у больных  
обследованных групп; %  
Table 2  
Sputum microflora in the patients, %

Морфотип бактерий	ПХБ	ХОБЛ	ХОБЛ + БА	ХОБЛ + СД
	n = 45	n = 163	n = 135	n = 79
<i>S. β-haemolyticus</i>	22,7	20,2	20,7	36,7
<i>S. aureus</i>	25,0	14,1	14,0	37,9
<i>Klebsiella spp.</i>	9,0	12,2	6,6	10,1
<i>P. aeruginosa</i>	6,8	4,9	3,7	8,8
<i>E. coli</i>	9,0	7,3	8,8	8,8
<i>Candida spp.</i>	36,3	42,3	42,9	53,1

Примечание: ПХБ – профессиональный хронический бронхит; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; БА – бронхиальная астма; СД – сахарный диабет.

ный диагноз ХОБЛ<sub>проф.</sub> (до 2014 г. – хронический обструктивный бронхит). При этом в случае диагноза хронический бронхит пациенту показана лишь медикаментозная терапия, обратный процесс течения заболевания в данном случае практически невозможен. В этом случае наблюдается быстрое прогрессирование патологического процесса, приводящее к инвалидизации больного.

Дальнейшее прогрессирование патологического легочного процесса протекает на фоне присоединения коморбидной сердечно-сосудистой и онкологической патологии. При изучении клинических карт скончавшихся пациентов (2-я группа) показано, что основными причинами смерти больных данной категории являлись сердечно-сосудистые и онкологические заболевания. Так, из скончавшихся лиц с ПЗЛ ( $n = 143$ ) с установленной причиной смерти от онкологических заболеваний летальный исход определен у 52 (36,4 %), > 50 % которых скончались от рака легкого. У указанных пациентов отмечался также силикоз или пневмокониоз ( $n = 17$ ), ХОБЛ ( $n = 10$ ) и ПХБ ( $n = 1$ ).

Следует отметить, что от рака легкого лица с ПЗЛ умирали позже, нежели от других злокачественных новообразований. Так, возраст умерших от внелегочных опухолей мужчин ( $n = 17$ ) составил  $62,6 \pm 1,7$  года, от рака легкого ( $n = 23$ ) –  $68,3 \pm 1,7$  года; женщин ( $n = 9$ : 4 – ПХБ и 5 – ХОБЛ) –  $67,7 \pm 5,2$  и  $83,3 \pm 3,2$  года соответственно. У женщин, в отличие от мужчин, эти показатели количественно значительно различались ( $p = 0,032$ ), что, вероятно, связано с малочисленностью женских групп.

## Заключение

По результатам проведенного исследования сформулированы следующие выводы:

- развитие ХОБЛ имеет ступенчатую динамику – первые признаки хронического бронхита сначала перерождаются в ПХБ, а затем, в случае генетической предрасположенности организма, приобретают обструктивный характер. При этом в случае последующего формирования ХОБЛ признаки хронического бронхита фиксируются достоверно раньше, чем при ПХБ;
- у женщин формирование заболевания фиксируется несколько раньше, чем у мужчин, что может быть связано с большей восприимчивостью женского организма к действию ингаляционных поллютантов;
- в процессе формирования ПЗЛ изменения микробиоценоза мокроты в большинстве случаев не наблюдается. Процесс протекает на стабильном бактериальном фоне. Исключением являются лишь лица с ассоциированным СД;
- у лиц с ПХБ наблюдается некоторое достоверное ускорение развития заболевания при многолетнем курении, однако в подгруппе с ХОБЛ такой тенденции не выявлено. Кроме того, не обнаружено достоверного гендерного различия в длительности развития заболевания;

- в > 50 % случаев смерть лиц с ПЗЛ наступает вследствие злокачественных новообразований в легком. Следует отметить, что по сравнению с опухолями внелегочной локализации фиксируется более позднее их возникновение.

### 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. Воинов А.Ю., Лобанов А.А. Эпидемиология хронических обструктивных заболеваний легких. *Медицина труда и промышленная экология*. 2003; (4): 23–25.
2. Шмелев Е.И. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания. *Пульмонология*. 2007; (2): 5–9.
3. Авдеев С.Н. Хроническая обструктивная болезнь легких как системное заболевание. *Пульмонология*. 2007; (2): 104–116.
4. Чучалин А.Г. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания. *Пульмонология*. 2008; (2): 5–14.
5. Клестер Е.Б. Хроническая обструктивная болезнь легких и сочетанная патология. *Проблемы клинической медицины*. 2008; (2): 76–80.
6. Овчаренко С.И., Капустина В.А. Хроническая обструктивная болезнь легких: особенности у женщин. *Пульмонология*. 2009; (2): 102–112.
7. Шпагина Л.А., Воевода М.И., Бобров С.В. и др. Клинико-функциональные и молекулярно-генетические особенности хронической обструктивной болезни легких в условиях высокого профессионального риска. *Пульмонология*. 2012; (4): 78–84. DOI: 10.18093/0869-0189-2012-0-4-78-84.

Поступила 02.06.16

## References

1. Voinov A.Yu., Lobanov A.A. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2003; (4): 23–25 (in Russian).
2. Shmelev E.I. Chronic obstructive pulmonary disease and co-morbidity. *Pul'monologiya*. 2007; (2): 5–9. (in Russian).
3. Avdeev SN. Chronic obstructive pulmonary disease as a systemic disease. *Pul'monologiya*. 2007; (2): 104–116 (in Russian).
4. Chuchalin A.G. Chronic obstructive pulmonary disease and comorbidity. *Pul'monologiya*. 2008; (2): 5–14 (in Russian).
5. Klester E.B. Chronic obstructive pulmonary disease and comorbidity. *Problemy klinicheskoy meditsiny*. 2008; (2): 76–80 (in Russian).
6. Ovcharenko S.I., Kapustina V.A. Chronic obstructive pulmonary disease in women. *Pul'monologiya*. 2009; (2): 102–112 (in Russian).
7. Shpagina L.A., Voevoda M.I., Bobrov S.V. et al. Clinical, functional and molecular features of chronic obstructive pulmonary disease in patients with high occupational risk. *Pul'monologiya*. 2012; (4): 78–84 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2012-0-4-78-84.

Received June 02, 2016

# Полуколичественные визуальные методы оценки выраженности интерстициальных поражений легких по данным компьютерной томографии при системной склеродермии

В.Н.Лесняк<sup>1</sup>, Л.П.Ананьева<sup>2</sup>, О.А.Конева<sup>2</sup>, Д.В.Горячев<sup>2</sup>, Е.А.Звездкина<sup>1</sup>, М.Н.Кочанова<sup>1</sup>, О.В.Десинова<sup>2</sup>, О.Б.Овсянникова<sup>2</sup>, М.Н.Старовойтова<sup>2</sup>

- 1 – Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России»: 115682, Москва, Ореховый бульвар, 28;  
2 – Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А.Насоновой»: 115522, Москва, Каширское шоссе, 34а

## Информация об авторах

**Лесняк Виктор Николаевич** – к. м. н., заведующий рентгенологическим отделением с кабинетами магнитно-резонансной томографии Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России»; тел.: (495) 395-63-91; e-mail: lesnyak\_kb83@mail.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  
**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  
**Горячев Дмитрий Владимирович** – к. м. н., врач-ревматолог Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А.Насоновой»; тел.: (499) 614-44-90; e-mail: dmgor@yandex.ru  
**Звездкина Елена Александровна** – к. м. н., врач-рентгенолог рентгенологического отделения с кабинетами магнитно-резонансной томографии Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России»; тел.: (495) 395-65-24; e-mail: zvezdkina@yandex.ru  
**Кочанова Марина Николаевна** – врач-рентгенолог рентгенологического отделения с кабинетами магнитно-резонансной томографии Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России»; тел.: (495) 395-65-24; e-mail: marinakochanova@yandex.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  
**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

## Резюме

Системная склеродермия (ССД), или прогрессирующий системный склероз (M34.0), – аутоиммунное заболевание с поражением сосудов и соединительной ткани, которое характеризуется прогрессирующим фиброзом кожи и внутренних органов. Типичным проявлением ССД, частота выявления которого составляет 60–90 %, является поражение паренхимы легких. Интерстициальные поражения легких (ИПЛ) наряду с артериальной легочной гипертензией являются одной из ведущих причин смерти при ССД, при этом объем поражения паренхимы легких имеет прогностическое значение, в связи с этим очевидна важность объективного и точного определения распространенности и выраженности фиброзных изменений в легких. При этом используется визуальная оценка опытным рентгенологом данных компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР) в баллах. Качественные изменения в легких и объем поражения в одной временной точке детально характеризуются при помощи методов полуколичественной оценки изменений ИПЛ при ССД по данным КТВР, однако их использование для сравнения изменений ИПЛ в динамике изучено недостаточно. **Цель.** Сравнение 3 полуколичественных шкал оценки выраженности ИПЛ у больных ССД в динамике. **Материалы и методы.** Из проспективно прослеженных больных ССД с ИПЛ ( $n = 110$ ) отобраны лица ( $n = 12$ : средний возраст – 42 года  $\pm$  13 лет; 11 женщин) с очевидными динамическими изменениями в легких по данным КТВР – с улучшением ( $n = 6$ ) и с ухудшением ( $n = 6$ ). Отмечены диффузная ( $n = 7$ ) и лимитированная ( $n = 7$ ) формы болезни. Давность заболевания составила  $8,5 \pm 6,7$  года (от 1 года до 23 лет). Количественная оценка изображений осуществлена 4 рентгенологами, один из которых являлся экспертом с большим опытом работы. Проводился обезличенный анализ данных КТВР 3 методами, предложенными J.H.Warrick et al. (1991), A.U.Wells et al. (1997) и E.A.Kazerooni et al. (1997). Приведено описание методик с вычислением рентгенологических индексов, которые определялись у больных ( $n = 12$ ) при включении в исследование и через 1 год. Для оценки надежности количественных оценок использовался коэффициент внутриклассовой корреляции ICC (*intraclass correlation coefficient*). Для оценки воспроизводимости методов использовался t-тест для независимых групп; для оценки взаимосвязи заключения независимых экспертов использовался ранговый коэффициент корреляции Кендалла. **Результаты.** Значения суммарных индексов по 3 методам существенно различались между рентгенологами как при оценке исходных проявлений ИПЛ, так и изменений через 1 год. Значения ICC для изучаемых рентгенологических индексов составили 0,56–0,76. Наилучшим явился ICC индекса A.U.Wells et al. (0,76). Все изученные способы оценки сканограмм, примененные для выявления динамических изменений КТВР, имели низкую межоператорскую воспроизводимость. **Заключение.** Имеющиеся в настоящее время методики подсчета изменений ИПЛ при ССД по данным КТВР, используемые одновременно, дают возможность детально оценить не только качественные изменения в легких, но и объем поражения. В то же время надежность изученных индексов в определении прогрессирования пневмофиброза у больных ССД на протяжении 1 года оказалась низкой. Изученные индексы имеют существенные ограничения в связи с возможностью значительной межоператорской ошибки и поэтому малоприменимы для многоцентровых клинических исследований у больных ССД.

**Ключевые слова:** интерстициальное поражение легких, компьютерная томография, количественная оценка, системная склеродермия.

Для цитирования: Лесняк В.Н., Ананьева Л.П., Конева О.А., Горячев Д.В., Звездкина Е.А., Кочанова М.Н., Десинова О.В., Овсянникова О.Б., Старовойтова М.Н. Полуколичественные визуальные методы оценки выраженности интерстициальных поражений легких по данным компьютерной томографии при системной склеродермии. *Пульмонология*. 2017; 27 (1): 41–50. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-1-41-50

# Semi-quantification image methods for assessing severity of scleroderma-associated interstitial lung disease according to computed tomography data

Viktor N. Lesnyak<sup>1</sup>, Lidiya P. Anan'eva<sup>2</sup>, Ol'ga A. Koneva<sup>2</sup>, Dmitriy V. Goryachev<sup>2</sup>, Elena A. Zvezdkina<sup>1</sup>, Marina N. Kochanova<sup>1</sup>, Oksana V. Desinova<sup>2</sup>, Ol'ga B. Ovsyannikova<sup>2</sup>, Mayya N. Starovoytova<sup>2</sup>

1 – Federal Academic and Clinical Center of Tertiary Care and Medical Technology, Federal Medical and Biological Agency of Russia: Orekhovyy bul'var 28, Moscow, 115682, Russia;

2 – V.A.Nasonova Federal Research Rheumatology Institute: Kashirskoe shosse 34A, Moscow, 115522, Russia

## Author information

**Viktor N. Lesnyak**, Candidate of Medicine, Head of Radiological and Magnetic Resonance Imaging Division, Federal Academic and Clinical Center of Tertiary Care and Medical Technology, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 395-63-91; e-mail: lesnyak\_kb83@mail.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

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

**Dmitriy V. Goryachev**, Candidate of Medicine, a rheumatologist, V.A.Nasonova Federal Research Rheumatology Institute; tel.: (499) 614-44-90; e-mail: dmgor@yandex.ru

**Elena A. Zvezdkina**, Candidate of Medicine, a radiologist, Radiological and Magnetic Resonance Imaging Division, Federal Academic and Clinical Center of Tertiary Care and Medical Technology, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 395-65-24; e-mail: zvezdkina@yandex.ru

**Marina N. Kochanova**, a radiologist, Radiological and Magnetic Resonance Imaging Division, Federal Academic and Clinical Center of Tertiary Care and Medical Technology, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 395-65-24; e-mail: marinakochanova@yandex.ru

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

**Ol'ga B. Ovsyannikova**, Junior Researcher, 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, Laboratory of Microcirculation and Inflammation, V.A.Nasonova Federal Research Rheumatology Institute; tel.: 499) 614-34-28; e-mail: mayyastar@mail.ru

## Abstract

**The aim** of this study was to compare three semi-quantification scales for prospective assessment of scleroderma-associated interstitial lung disease (SS-ILD) severity. **Methods.** From 110 prospectively followed patients with SS-ILD, we selected 12 patients (mean age, 42 ± 13 years, 11 females) with obvious improvement ( $n = 6$ ) or worsening ( $n = 6$ ) of lung lesions on high resolution computed tomography (HRCT) during a year. The patients had diffuse ( $n = 7$ ) or limited ( $n = 7$ ) SS with mean length of the disease of 8.5 ± 6.7 years (range, 1 to 23 years). HRCT was done at baseline (inclusion in the study) and in a year. CT scans were quantitatively assessed by four radiologists including one experienced radiologist. A blinded analysis of HRCT scans was done using three scales: J.H.Warrick et al. (1991), A.U.Wells et al. (1997), and E.A.Kazerooni et al. (1997). The intraclass correlation coefficient (ICC) was calculated to evaluate the assessment reliability. T-test for independent samples was used to evaluate reproducibility of the assessments. Agreement between independent experts' opinions was evaluated using Kendall's rank correlation coefficient. **Results.** The measurements were significantly divergent between the radiologists, both for the baseline and the follow-up HRCT scans. ICCs for investigated radiological parameters were 0.56 to 0.76. The highest ICC (0.76) was obtained for A.U.Wells' scale. All scales used to assess HRCT scans had lower inter-operator reproducibility. **Conclusion.** Combined use of currently available semi-quantification methods for follow-up assessment of HRCT in SS-ILD patients allowed thorough qualitative evaluation of lung lesions, but the reliability of the radiological parameters in detecting 1-year fibrosis progression in SS patients was low. The risk of significant interoperator bias limited the use of the radiological parameters in clinical trials of SS-ILD patients.

**Key words:** interstitial lung disease, computed tomography, quantitative assessment, systemic scleroderma.

For citation: Lesnyak V.N., Anan'eva L.P., Koneva O.A., Goryachev D.V., Zvezdkina E.A., Kochanova M.N., Desinova O.V., Ovsyannikova O.B., Starovoytova M.N. Semi-quantification image methods for assessing severity of scleroderma-associated interstitial lung disease according to computed tomography data. *Russian Pulmonology*. 2017; 27 (1): 41–50 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-1-41-50

К характерным проявлениям системных воспалительных аутоиммунных заболеваний относятся поражения легких и нижних дыхательных путей. Нередко они сопровождаются выраженными структурно-функциональными нарушениями со стороны органов дыхания, снижением толерантности к физической нагрузке, качества жизни и общего уровня здоровья пациентов. При изучении интерстициальных поражений легких (ИПЛ) у больных ревматическими заболеваниями широко используются достижения, полученные при изучении легочных заболеваний другой этиологии. Так, для анализа вариантов поражения легких при системных заболеваниях ревматологами используется современная классификация интерстициальных заболеваний легких [1]. Для оценки выраженности и тяжести пора-

жения легочной паренхимы применяется компьютерная томография высокого разрешения (КТВР) в сочетании с функциональными легочными тестами, стандарты выполнения и нормативные оценки которых перенесены в ревматологическую практику.

Среди ревматических заболеваний наиболее высокой частотой развития ИПЛ отличается системная склеродермия (ССД), или прогрессирующий системный склероз (М34.0), — аутоиммунное заболевание с поражением сосудов и соединительной ткани, которое характеризуется прогрессирующим фиброзом кожи и внутренних органов [2]. ИПЛ — типичное проявление ССД, в основе которого лежат стадийно протекающие процессы воспаления и фиброобразования паренхимы легких. Частота выявления ИПЛ, ассоциированных с ССД (ИПЛ—ССД) состав-

ляет 60–90 % [3, 4], а по данным отечественных авторов – 82 % [5]. ИПЛ наряду с артериальной легочной гипертензией в настоящее время являются одной из ведущих причин смерти при ССД [6]. Рентгенологическая симптоматика ИПЛ–ССД в основном укладывается в паттерн неспецифической интерстициальной пневмонии, где наиболее типичными признаками являются ретикулярные уплотнения, изменения интерстиция по ходу сосудов и бронхов, «матовое стекло» [7, 8]. Реже преобладает паттерн обычной интерстициальной пневмонии, характеризующийся развитием «сотового» легкого, однако следует иметь в виду, что различные типы поражения могут сочетаться у одного и того же пациента [7, 9].

КТВР относится к оптимальным методам выявления, характеристики и мониторинга терапии ИПЛ при ССД. Как и при ИПЛ другой этиологии, при ССД наблюдается положительная корреляция между данными КТВР и функциональных легочных тестов [10–12]. Показано, что распространенность ИПЛ имеет прогностическое значение [10, 13], в связи с чем очевидна важность объективного и точного определения распространенности и выраженности фиброзных изменений в легких. Для этой цели предложены различные способы, основанные либо на визуальной оценке опытным рентгенологом изображений, полученных с помощью мультиспиральной компьютерной томографии, либо на оценке плотности легочной паренхимы с применением специальных компьютерных программ. Наибольшее распространение получили полуколичественные и количественные подходы с использованием балльной оценки при визуальном анализе отобранных сканов по определенным схемам [14–16]. Количественная оценка в баллах дает представление о тяжести поражения и позволяет сравнивать выраженность изменений между пациентами. Несмотря на то, что по количественной оценке накоплен немалый объем информации, остается много нерешенных вопросов. Один из них связан с существенными разночтениями данных КТВР грудной клетки. Большой разброс межоператорских оценок даже между опытными рентгенологами затрудняет сравнение результатов в динамике, что особенно важно при проведении клинических испытаний. В настоящее время в ревматологии нет общепринятой методики количественной оценки фиброза в легких по данным КТВР. При разных подходах для оценки динамических изменений показаны противоречивые результаты, поэтому актуальным остается выбор оптимального метода оценки, который позволил бы объективно отразить динамические рентгенологические изменения при ИПЛ у больных ССД.

Целью исследования являлось сравнение 3 полуколичественных шкал оценки выраженности интерстициальных изменений в легких у больных ССД и изменений их значений через 1 год. Для этого проведена оценка надежности рентгенологических индексов, предложенных *J.H. Warrick et al.* [14], *A.U. Wells et al.* [15] и *E.A. Kazerooni et al.* [16].

## Материалы и методы

Проспективно прослежены больные ССД с ИПЛ ( $n = 110$ ), которым дважды была проведена КТВР с интервалом 1 год. Все больные соответствовали критериям диагноза ССД [17]. Для диагностики ИПЛ у больных ССД выполнялась КТВР грудной клетки при помощи рентгеновского мультиспирального компьютерного томографа *Siemens Somatom Emotion-6* (*Siemens*, Германия), использовалась программа высокого разрешения. Отобранные сканы анализировались в электронном виде. В экспертной оценке сканограмм принимали участие 4 опытных врача-рентгенолога, специализирующихся на КТ-диагностике, в т. ч. органов грудной клетки. Проводился обезличенный анализ КТВР-данных без предоставления каких-либо данных о больном.

Сначала все парные сканограммы (220 изображений) были подвергнуты сравнительному изучению экспертом (*В.Н. Лесняк*), который оценил изменения в легочной паренхиме следующим образом: положительная динамика (улучшение), отрицательная динамика (ухудшение) и состояние без перемен (динамика отсутствует). Для оценки динамики экспертом был предложен ряд рентгенологических признаков. Так, признаками, позволившими констатировать отрицательную динамику, являлись:

- уменьшение воздушности легочной паренхимы в выявлявшихся при первичном исследовании зонах понижения прозрачности по типу «матового стекла», а также увеличение их в размерах;
- нарастание выраженности ретикулярного интерстициального компонента;
- появление или нарастание изменений интерстиция вокруг бронхов и сосудов;
- увеличение в размерах полостных образований;
- расширение и деформация бронхов разного калибра за счет нарастания бронхоэктатического компонента.

Признаки, позволившие констатировать положительную динамику:

- уменьшение размеров зон «матового стекла», повышение воздушности в них;
- уменьшение ретикулярного интерстициального компонента;
- уменьшение вовлечения перибронховазального интерстиция;

По данным анализа отобранные больные с динамическими изменениями в легких ( $n = 12$ : 11 женщин; средний возраст – 42 года  $\pm$  13 лет), не вызывавшими сомнений – с улучшением ( $n = 6$ ) и с ухудшением ( $n = 6$ ). Таким образом, в дальнейшее исследование включены 12 больных и 24 обследования соответственно. Отмечены диффузная ( $n = 7$ ) и лимитированная ( $n = 7$ ) формы заболевания. Давность заболевания составила  $8,5 \pm 6,7$  года (от 1 года до 23 лет).

Следующим этапом работы являлась количественная оценка изменений по данным КТВР четырьмя рентгенологами согласно 3 выбранным методикам. Далее приведено краткое изложение примененных

в исследовании методик оценки данных КТВР грудной клетки. Полученные согласно этим методикам итоговые оценки (индексы) рентгенологических изменений, выраженные в баллах, вносились в специально разработанные протоколы. Суммарно в базу данных введено 384 параметра.

#### Счет по J.H.Warrick et al. [14]

Методика основана на оценке распространенности следующих 5 признаков: «матовое стекло», субплевральное расположение повреждений, фиброз внутридольковых и междольковых перегородок, единичные тонкостенные полости, «сотовое» легкое. Каждому признаку присваивались от 1 до 3 баллов в зависимости от количества вовлеченных сегментов обоих легких: 1 балл — изменения выявлены в 1–3 сегментах; 2 — в 4–9 сегментах; 3 — в > 9 сегментах. Анализировался общий счет, полученный путем сложения всех баллов. Максимальный счет по этой методике составляет 30 баллов.

#### Оценка по A.U.Wells et al. [15]

Оценка КТВР-данных выполнялась на 5 следующих уровнях:

- 1-й — на 5 мм ниже деления плечевого ствола;
- 2-й — середина дуги аорты;
- 3-й — бифуркация трахеи;
- 4-й — уровень впадения легочных вен в левое предсердие;
- 5-й — на 1 см выше правого купола диафрагмы.

На каждом уровне выраженность фиброзных изменений оценивалась по 3-балльной шкале, где баллы присваивались в случае преобладания соответствующих изменений: 1 балл — интралобулярного фиброза; 2 балла — по типу «сотового» легкого (воздушные полости < 4 мм в диаметре); 3 балла — более выраженного «сотового» легкого с воздушными полостями > 4 мм в диаметре. Общий счет подсчитывался путем сложения баллов, присвоенных каждому уровню по обоим легким. Максимальный счет по A.U.Wells et al. составляет 30 баллов.

#### Оценка по E.A.Kazerooni et al. [16]

Оценивались изменения правого и левого легкого по каждому из срезов на следующих уровнях:

- 1-й — дуги аорты (по верхнему краю);
- 2-й — бифуркации трахеи;
- 3-й — на 1 см выше правого купола диафрагмы.

Анализировались отобранные сканы в электронном виде, применялись фиксированные параметры изображений: уровень окна — 450 Н, ширина окна — 1 300 Н. Интерстициальные проявления в легких оценивались в баллах по 2 группам признаков:

- распространенность КТ-симптома «матового стекла», отражающего суммарное увеличение плотности легочной ткани **на тонком (1 мм)** срезе;
- оценка проявлений фиброза, включающей ретикулярные интерстициальные изменения и степень распространенности проявлений фиброзной дегенерации по типу «сотового» легкого.

**Счет для «матового стекла»,** вовлекающего часть (%) доли легкого:

- 0 — проявления признака отсутствуют;
- 1 — < 5 %;

- 2 — 25 %;
- 3 — 25–49 %;
- 4 — 50–75 %;
- 5 — > 75 %.

Максимальный счет для «матового стекла» составляет 30 баллов (для обоих легких).

#### Счет для оценки фиброза:

- 0 — нет поражения интерстиция;
- 1 — утолщение междольковых, внутридольковых перегородок, без «сотового» легкого;
- 2 — «сотовое» легкое, вовлекающее до 25 % доли (с наличием ретикулярных изменений или без таковых);
- 3 — «сотовое» легкое, вовлекающее 25–49 % доли (с наличием ретикулярных изменений или без таковых);
- 4 — «сотовое» легкое, вовлекающее 50–75 % доли (с наличием ретикулярных изменений или без таковых);
- 5 — «сотовое» легкое, вовлекающее > 75 % доли (с наличием ретикулярных изменений или без таковых).

Максимальный счет для оценки фиброза составляет 30 баллов (для обоих легких).

Данные оценки заносились в таблицу, показатели правого и левого легкого суммировались.

Максимальный итоговый счет по этой методике составляет 60 баллов.

Для оценки воспроизводимости метода использовался t-тест для независимых групп; для оценки взаимосвязи заключения двух независимых экспертов использовался ранговый коэффициент корреляции Кендалла. Максимальной силе связи соответствуют значения коэффициента корреляции +1 (прямо пропорциональная связь) или –1 (обратно пропорциональная связь), отсутствию связи — 0. Для оценки надежности (*inter-Rater reliability*) количественных оценок использовался коэффициент внутриклассовой корреляции (ICC — *Intra-class Correlation Coefficient*), дающий представление о совпадении оценок изучаемого признака несколькими исследователями. При этом учитывалось как совпадение самих значений, так и взаимоотношение оценок. Коэффициент ICC < 0,75 свидетельствовал о ненадежности теста для использования в качестве оценочного метода. Для качественных показателей использовался коэффициент каппа Коэна (*Cohen's kappa*) [18].

## Результаты и обсуждение

Изучение протоколов позволило наглядно представить возможности сравнения итоговых оценок разными рентгенологами. В качестве примера приводится протокол оценки интерстициальных изменений в легких по методу A.U.Wells et al. (табл. 1). Аналогичным образом составлены протоколы подсчета суммарных индексов по методикам, предложенным J.H.Warrick et al. и E.A.Kazerooni et al. для 1-го и 2-го исследований (протоколы в тексте не представлены).

**Таблица 1**  
**Определение суммарного индекса по A.U.Wells у больных (n = 12)**  
**по данным 1-го компьютерно-томографического исследования органов грудной клетки**  
**Table 1**  
**Estimation of A.U.Wells' composite index in patients (n = 12) with baseline lung CT**

Номер рентгенолога	Номер больного											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Эксперт 1	6	7	6	17	9	6	10	4	6	11	10	14
Исследователь 2	10	10	8	17	9	8	12	4	10	9	12	13
Исследователь 3	8	13	14	28	15	14	21	11	10	13	10	17
Исследователь 4	6	9	9	25	14	9	17	4	10	13	15	22

По данным табл. 1 наглядно представлены существенные различия в оценках между рентгенологами в целом и между специалистами и экспертом. Эти различия в отдельных случаях весьма значительны, например, при оценке больных 7 и 12. При использовании двух других рентгенологических индексов разночтения оказались еще более существенными. Значения суммарных индексов существенно различались между рентгенологами как при оценке исходных проявлений ИПЛ, так и изменений через 1 год.

Для определения надежности трех рентгенологических индексов для каждого из них проведен расчет коэффициента внутриклассовой корреляции ICC для оценок изменений в легких, полученных четырьмя рентгенологами с интервалом в 1 год (24 оценки). Сущность ICC заключается в количественном представлении сходства количественных оценок несколькими специалистами. При этом учитывается как совпадение самих значений, так и взаимоотношение оценок, т. е. если коэффициент корреляции может дать значение, равное 1, свидетельствуя об абсолютной взаимосвязи признаков, то и в этой ситуации ICC может не достигать максимального значения при несовпадении оценок исследователями. Считается, что  $ICC < 0,75$  свидетельствует о ненадежности теста для применения оценочного метода.

Результаты представлены в табл. 2.

Как видно из табл. 2, только индекс, предложенный A.U.Wells et al., превышает значение 0,75, вызывая наибольшее доверие со статистической точки зрения. Очевидна недостаточная надежность индексов, предложенных другими авторами.

Целесообразен более детальный анализ разброса оценок рентгенологов между собой. С учетом того,

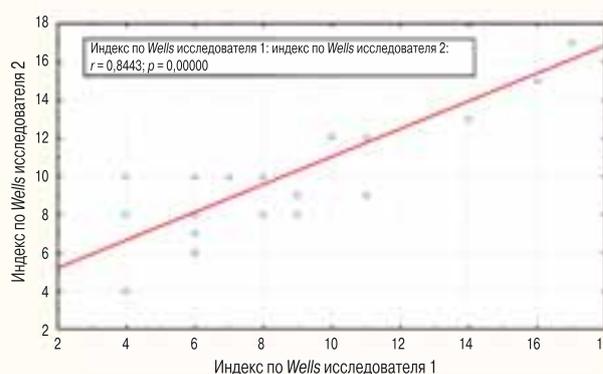
**Таблица 2**  
**Значения коэффициента внутриклассовой корреляции ICC для изучаемых рентгенологических индексов**  
**Table 2**  
**The intraclass correlation coefficient (ICC) for assessment the radiological parameters**

Рентгенологический индекс	ICC (95%-ный ДИ)	Коэффициент конкордации Кендалла, W
По A.U.Wells et al.	0,76 (0,61–0,87)	0,60
По E.A.Kazerooni et al.	0,56 (0,37–0,75)	0,03
По J.H.Warrick et al.	0,66 (0,48–0,81)	0,18

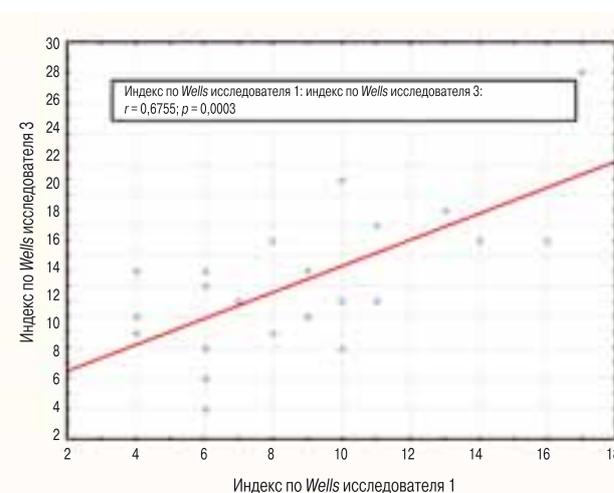
Примечание: ICC (Two-way random single measure, type consistency) – коэффициент внутриклассовой корреляции; ДИ – доверительный интервал.

что наилучшее значение ICC получено для индекса, предложенного A.U.Wells et al., приводятся результаты анализа с использованием этого индекса. Парное сопоставление оценок эксперта поочередно с оценками 3 рентгенологов одних и тех же изображений, полученных при 1-м исследовании, представлено на рис. 1–3.

На рис. 1–3 продемонстрировано, что оценки эксперта и исследователя 2 хорошо совпадают. Наименьшая корреляция наблюдалась в оценках между



**Рис. 1.** Графическое попарное сопоставление оценок эксперта и рентгенолога 2 исходных компьютерно-томографических изображений высокого разрешения  
**Figure 1.** A plot diagram of paired comparison between the expert's and the physician's assessments of two baseline HRCT scans



**Рис. 2.** Графическое попарное сопоставление оценок эксперта и рентгенолога 3 исходных компьютерно-томографических изображений высокого разрешения  
**Figure 2.** A plot diagram of paired comparison between the expert's and the physician's assessments of three baseline HRCT scans

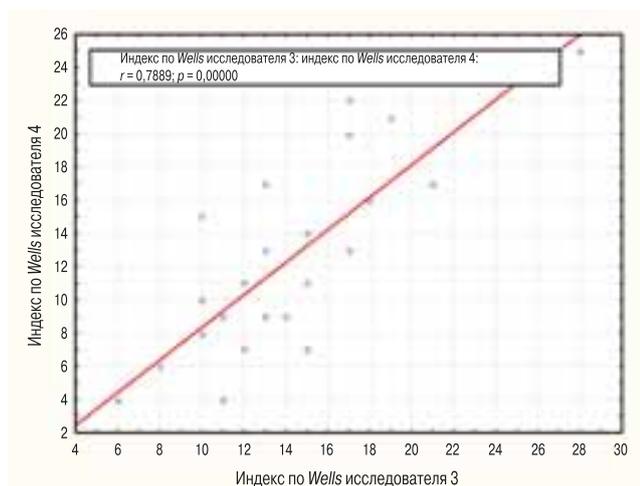


Рис. 3. Графическое попарное сопоставление оценок рентгенологов 3 и 4 исходных компьютерно-томографических изображений высокого разрешения  
 Figure 3. A plot diagram of paired comparison between the expert's and the physician's assessments of three and four baseline HRCT scans

исследователями 3–2 и 3–1 (коэффициент корреляции Пирсона < 0,75). При исключении из оценки исследователя 3 ИСС существенно увеличился, приняв значение 0,80 (0,67–0,91). Таким образом, можно предположить, что на итоговом значении ИСС сказывается фактор разброса в оценках исследователя 3.

При сопоставлении подобных графиков для «менее надежных индексов», предложенных J.H.Warrick et al. и E.A.Kazerooni et al., показано, что коэффициенты корреляции значений при попарном сравнении оценок исследователей оказались существенно ниже (данные не приведены).

Согласованность в определении прогрессии пневмофиброза за 1 год (увеличение значений индекса) между исследователями при применении индекса, предложенного A.U.Wells et al., оценивалась с использованием коэффициента Cohen's kappa. Отмечено, что индекс может использоваться только для попарного сравнения. Величина индекса пока-

Таблица 3  
 Значения коэффициента Cohen's kappa при сравнении экспертных балльных оценок счета A.U.Wells et al. при 1-м и 2-м исследованиях

Table 3  
 Cohen's kappa index for agreement among expert assessments of A.U.Wells' composite index on baseline and repeated lung CT

Номер рентгенолога	Номер исследователя			
	1	2	3	4
1	0,25	–	–	–
2	–0,50	0,25	–	–
3	0,12	0,12	0,47	–

зывает степень совпадения между рентгенологами оценок выраженности фиброза при 1-м и 2-м исследовании 1 больного. Результаты приведены в табл. 3.

Из табл. 3 видно, что степень согласия между оценками рентгенологов крайне низка, в случае сравнения мнений исследователей 3 и 1 даже наблюдается существенное противоречие. У остальных степень согласованности была слабой (коэффициент Cohen's kappa – 0,12) или удовлетворительной (коэффициент Cohen's kappa – 0,47). Причина низкой степени согласия отчасти может быть связана с незначительными изменениями вследствие медленного прогрессирования пневмофиброза за выбранный интервал (1 год) в данной когорте больных. В связи с этим оценка прогрессирования с использованием наиболее надежного из трех обсуждаемых индексов (по A.U.Wells) не обладает достаточной точностью. В пользу этого свидетельствует отсутствие определенной динамики медианы значений в оценках экспертов (табл. 4; рис. 4).

Таким образом, все изученные способы оценки сканограмм, примененные для выявления динамических изменений КТ, имели низкую межоператорскую воспроизводимость.

Системы подсчета изменений в легких при ССД, которые используются в настоящее время, разрабо-

Таблица 4  
 Значения индекса A.U.Wells et al., определенного исследователями при динамическом наблюдении  
 Table 4  
 The A.U.Wells' composite index changes during the follow-up

Номер исследователя	Число наблюдений	Средняя	Me	Min	Max	Нижнее значение	Верхнее значение	SD
<b>Эксперт:</b>								
исходно	12	8,8	8,0	4,0	17,0	6,0	10,5	3,8
через 1 год	12	8,4	8,0	4,0	16,0	6,0	10,5	3,6
<b>2:</b>								
исходно	12	10,2	10,0	4,0	17,0	8,5	12,0	3,2
через 1 год	12	9,9	9,0	6,0	16,0	7,5	12,0	3,2
<b>3:</b>								
исходно	12	14,5	13,5	8,0	28,0	10,5	16,0	5,5
через 1 год	12	13,7	14,0	6,0	19,0	11,5	17,0	3,8
<b>4:</b>								
исходно	12	12,7	11,5	4,0	25,0	9,0	16,0	6,3
через 1 год	12	12,0	11,0	4,0	21,0	7,5	16,5	5,5

Примечание: Me – медиана; SD (standard deviation) – индикатор стандартного отклонения.

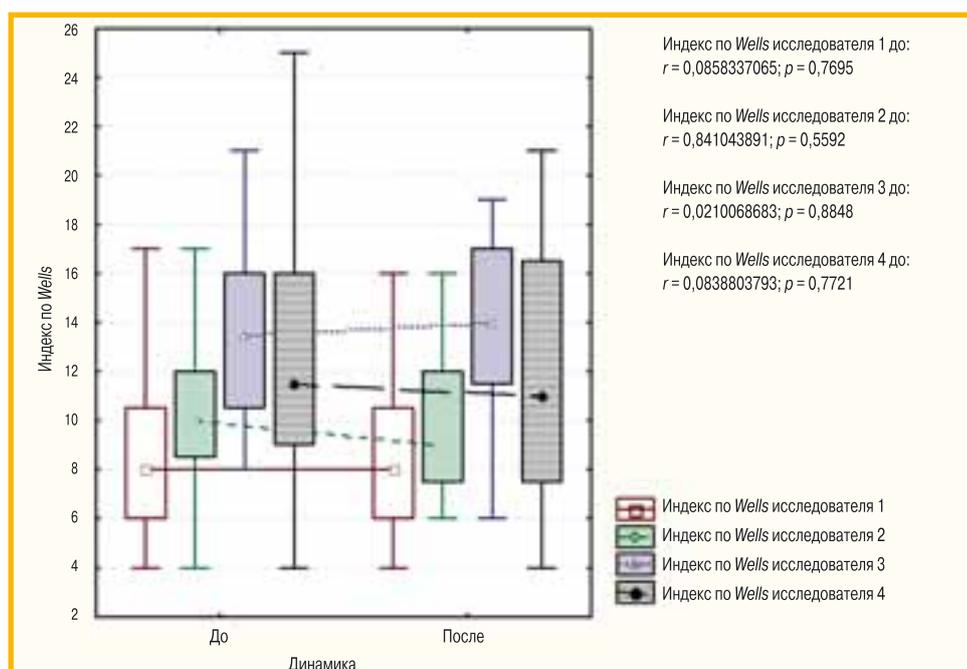


Рис. 4. Изменения значений счета *A.U.Wells et al.*, определенного рентгенологами в динамике  
Примечание: вертикальные столбцы диаграммы соответствуют значениям счета, определенного каждым исследователем исходно и через 1 год  
Figure 4. Change in *A.U.Wells' composite score* defined by radiologists.

Note. The diagram columns correspond to the scores measured by each radiologist at baseline and in a year

таны на основании более ранних методов оценки идиопатического легочного фиброза. В основе таких методов лежит количественная оценка изменений основных рентгенологических признаков ИПЛ («матовое стекло», ретикулярные изменения, бронхоэктазы, бронхиолоэктазы, «сотовое» легкое и т. п.). Показано, что эти изменения в определенной степени коррелируют с гистологическими изменениями, клиническими проявлениями заболевания и его прогнозом. Метод оценки ИПЛ при ССД, в котором выраженность паренхиматозных изменений по данным КТВР сравнивалась с морфологическими (по данным биопсии легких) с акцентом на воспалительные и фиброзные изменения, опубликован *A.U.Wells et al.* [19]. Использование метода оценки по *A.U.Wells et al.* позволяет ограничивать лучевую нагрузку за счет уменьшения объема облучаемых тканей, что весьма ценно в лучевой диагностике. В то же время в этом методе отсутствует оценка по «матовому стеклу», но отдельно предусмотрены ретикулярные изменения и «сотовое» легкое [15]. Такая шкала, по-видимому, наиболее информативна при ИПЛ с гистологическим паттерном обычной интерстициальной пневмонии, для которой характерно развитие «сотового» легкого. Однако поскольку при ССД преобладающим по частоте является паттерн неспецифической интерстициальной пневмонии, при использовании этого метода недооценивается весь спектр проявлений ИПЛ — отсутствует такой чувствительный критерий, весьма важный для оценки динамики процесса, как «матовое стекло», не детализирован ретикулярный компонент. Поэтому оценочная шкала ИПЛ, предложенная *A.U.Wells et al.*, представляется слишком упрощенной для того, чтобы уловить изменения в динамике при наличии или преобладании воспалительных изменений паренхимы легких. В представленном исследовании согласно этой шкале 1 балл ставился за фиброз (подавляющее число больных) или 2 балла — за «со-

товое» легкое с полостями < 4 мм; оценка 3 балла почти не выносилась, т. к. при ССД полости крупнее встречаются редко. При использовании шкалы *A.U.Wells et al.* увеличение счета в динамике могло стать очевидным только при значительном нарастании выраженности и распространенности фиброза (проявлений «сотового» легкого) за период наблюдения. В представленной группе больных ССД существенного нарастания фиброза за 1 год не произошло. Этот факт, с одной стороны, может отражать относительно доброкачественное течение ИПЛ при ССД в представленной когорте. Известно также, что наиболее значительные изменения функции легких у больных ССД происходят в первые 3–4 года болезни или при быстро прогрессирующим формам болезни. При оценке динамических изменений у таких пациентов (при стабилизации ИПЛ на фоне постоянной терапии) шкала оказалась недостаточно чувствительной, поскольку в представленной группе заболевание характеризовалось достаточной давностью и медленным прогрессированием.

Принципиально другой подход к оценке ИПЛ предложен *J.H.Warrick et al.* [14], определившими выраженность поражения паренхимы легких при ССД по тяжести и распространенности основных рентгенологических признаков в бронхолегочных сегментах в каждой доле легкого, что позволило дать более детальную характеристику изменений. С точки зрения рентгенолога такой подход вызывает наибольшее доверие, т. к. содержит необходимое число признаков, и главное — оценку распространенности процесса по сегментам. Преимущество системы оценки по *J.H.Warrick et al.* заключается в возможности сравнения выявленных изменений с гистологической картиной или с данными бронхоальвеолярного лаважа, что может быть полезно для более точной диагностики и изучения патогенеза заболевания. Счет по *J.H.Warrick et al.* также активно используется для научных исследований.

С целью уменьшения лучевой нагрузки предприняты попытки использовать ограниченное количество срезов, хотя это может уменьшить точность в сравнении с подсчетом по сегментам. Однако при помощи шкалы оценки, предложенной *E.A.Kazerooni et al.*, при использовании которой изменения в легких оцениваются на 3 уровнях, в сравнении с использованием всех КТ-срезов показана одинаковая точность в случае рассмотрения 3 срезов. Эти данные имеют значение, когда речь идет о снижении лучевой нагрузки. Достоинством метода, предложенного *E.A.Kazerooni et al.*, является раздельная оценка фиброзных изменений по типу «сотового» легкого и «матового стекла» [16]. Эта шкала работает как при преобладании воспалительных изменений, давая оценку «матового стекла» по 5 градациям выраженности, так и при фиброзных изменениях, поскольку включает ретикулярные изменения и «сотовое» легкое, что важно для случаев выраженного фиброзного поражения. Такая детальная характеристика может представлять интерес для оценки эффективности терапии, в частности при клинических испытаниях. В настоящее время достаточно широко распространены разные модификации этого метода.

Известно, что межоператорская воспроизводимость различных методов оценки выраженности ИПЛ, ассоциированной с ССД, при оценке в 1 временной точке различается от удовлетворительной до хорошей (табл. 5).

Несмотря на то, что по данным литературы, методы оценки выраженности ИПЛ при ССД имеют достаточную надежность и доказательность, в представленной работе индексы, предложенные *E.A.Kazerooni et al.* и *J.H.Warrick et al.*, оказались менее надежными (ИСС – 0,56 и 0,66 соответственно) по сравнению со счетом по *A.U.Wells et al.* (ИСС – 0,76); таким образом, индекс по *A.U.Wells et al.* вызывает наибольшее доверие со статистической точки зрения для однократной (первичной) оценки изменений в легких при ИПЛ–ССД.

С учетом того, что методика *A.U.Wells et al.* оказалась единственной надежной, предпринята попытка применить ее для оценки динамических изменений в легких. Однако степень согласованности между оценками рентгенологов в динамике оказалась очень низкой. При этом согласованность исследователей в 1 временной точке (при включении больных в исследование) оказалась выше, чем при динамической оценке.

Причина, возможно, заключается в медленном прогрессировании основных рентгенологических изменений ИПЛ при ССД, и интервал в 1 год оказался недостаточным, чтобы изменения оказались возможным учесть, используя схему оценки, предложенной *A.U.Wells et al.* Отмечено, что оценка ИПЛ по *A.U.Wells et al.* в первую очередь отражает динамику фиброза. В рамках исследования в представленной группе у длительно болеющих, но постоянно наблюдаемых лиц прогрессирование фиброза легких являлось незначительным.

Следует отметить, что при подсчете этого индекса по *A.U.Wells* достаточно очевидно индивидуальное влияние рентгенолога. Так, при исключении оценки рентгенолога 3 (у которого выявлены самые большие расхождения с экспертом) ИСС счета по *A.U.Wells et al.* увеличился до 0,8. Здесь уместно отметить, что до начала работы специальные действия по унификации взглядов рентгенологов, участвующих в исследовании, на проблему оценки изменений в легких не предпринимались. Это сделано намеренно, чтобы получить представление о возможностях методик для клинической практики. При низкой межоператорской воспроизводимости в представленном исследовании показано, что для регулярного использования полуколичественной оценки ИПЛ необходимо использовать четкие дефиниции рентгенологических признаков, что облегчит стандартизацию оценки динамических изменений в легких.

Таблица 5

*Межоператорская воспроизводимость методов оценки выраженности интерстициальных поражений легких, ассоциированных с системной склеродермией (по данным литературы)*

Table 5

*Interoperator reproducibility of evaluation of SS-related lung interstitial lesions (according to published data)*

Источник	Метод оценки	Интерпретация	Структура оценки КТ	Коэффициент Cohen's kappa
S.R.Desai et al. [20]	A.U.Wells et al. (1997)	Рентгенолог	Общий счет	0,74
			Тяжесть фиброза	0,88
N.S.Goh et al. [10]	A.U.Wells et al. (1997)	Клиницист	Степень заболевания	0,64
			Подготовленный специалист	Степень заболевания
G.Camicotolli et al. [21]	J.H.Warrick et al. (1991)	Рентгенолог	Степень заболевания	0,69
J.G.Goldin et al. [8]		Рентгенолог	«Матовое стекло»: наличие или отсутствие	0,72
			Наличие или отсутствие фиброза	0,69
			Наличие или отсутствие «сотового» легкого	0,39
J.G.Goldin et al. [11]		Рентгенолог	«Матовое стекло»	0,36
			Фиброз	0,51
			«Сотовое» легкое	0,16

Примечание: КТ – компьютерная томография.

## Заключение

В настоящее время отмечены плюсы и минусы рентгенологических систем подсчета [22]. Более простые методы менее чувствительны к небольшим динамическим изменениям, более сложные, с использованием подсчета изменений в бронхолегочных сегментах или точного процента поражения легких, требуют высокой квалификации рентгенолога и, по-видимому, специальной подготовки. Современные системы подсчета изменений ИПЛ при ССД по данным мультиспиральной компьютерной томографии, используемые одномоментно, позволяют достаточно детально оценить как качественные изменения в легких, так и объем поражения, однако они не разрабатывались для оценки серийных сканограмм.

В данной работе показано, что надежность изученных суммарных индексов в определении прогрессирования пневмофиброза на протяжении 1 года у больных ССД с ИПЛ оказалась низкой. На основании полученных результатов можно сделать следующие выводы:

- наиболее надежным для однократной (первичной) оценки изменений паренхимы легких при ИПЛ, ассоциированном с ССД, оказался индекс, предложенный *A.U.Wells et al.*;
- при полуколичественном подсчете выраженности ИПЛ у больных ССД по данным КТВР показаны существенные различия между рентгенологами с достаточным опытом работы с ИПЛ. Изученные методы подсчета выраженности ИПЛ имеют существенные ограничения в связи с возможностью значительной межоператорской ошибки;
- при оценке согласованности в определении прогрессии пневмофиброза у больных ССД выявлена низкая межоператорская воспроизводимость, не позволяющая рекомендовать изученные методики для краткосрочного (не более 1 года) динамического наблюдения или для многоцентровых клинических испытаний без специальной подготовки рентгенологов.

### 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. American Thoracic Society / European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 165 (2): 277–304. DOI: 10.1164/ajrccm.165.2.ats01.
2. Гусева Н.Г. Системная склеродермия и псевдосклеродермические синдромы. М.: Медицина. 1993; 75–82.
3. Goldin J.G., Lynch D.A., Strollo D.C. et al. High-resolution CT scan findings in patients with symptomatic scleroderma-related interstitial lung disease. *Chest.* 2008; 134 (2): 358–367. DOI: 10.1378/chest.07-2444.
4. Afeltra A., Zennaro D., Garzia P. et al. Prevalence of interstitial lung involvement in patients with connective tissue diseases assessed with high-resolution computed tomography. *Scan. J. Rheumatol.* 2006; 35 (5): 388–394. DOI: 10.1080/03009740600844381.
5. Теплова Л.В., Ананьева Л.П., Лесняк В.Н. и др. Системная склеродермия с интерстициальным поражением легких: сравнительная клиническая характеристика с больными без поражения легких. *Научно-практическая ревматология.* 2010; 3: 41–47.
6. Steen V.D., Medsger T.A. Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972–2002. *Ann. Rheum. Dis.* 2007; 66 (7): 940–944. DOI: 10.1136/ard.2006.066608.
7. Bouros D., Wells A.U., Nicholson A.G. et al. Histopathologic subsets of fibrosing alveolitis in patients with systemic sclerosis and their relationship to outcome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 165 (12): 1581–1586. DOI: 10.1164/rccm.2106012.
8. Goldin J.G., Lynch D.A., Strollo D.C. et al. High-resolution CT scan findings in patients with symptomatic scleroderma-related interstitial lung disease. *Chest.* 2008; 134 (2): 358–367. DOI: 10.1378/chest.07-2444.
9. Launay D., Remy-Jardin M., Michon-Pasturel U. et al. High resolution computed tomography in fibrosing alveolitis associated with systemic sclerosis. *J. Rheumatol.* 2006; 33: 1789–1801.
10. 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.200706-8770C.
11. Goldin J., Elashoff R., Kim H.J. et al. Treatment of scleroderma-interstitial lung disease with cyclophosphamide is associated with less progressive fibrosis on serial thoracic high-resolution CT scan than placebo: findings from the scleroderma lung study. *Chest.* 2009; 136 (5): 1333–1340. DOI: 10.1378/chest.09-0108.
12. Tochimoto A., Kawazuchi Y., Hara M. et al. Efficacy and safety of intravenous cyclophosphamide pulse therapy with oral prednisolone in the treatment of interstitial lung disease with systemic sclerosis: 4-year follow-up. *Mod. Rheumatol.* 2011; 21 (3): 296–301. DOI: 10.1007/s10165-010-0403-6.
13. 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.
14. Warrick J.H., Bhalla M., Schabel S.I., Silver R.M. High resolution computed tomography in early scleroderma lung disease. *J. Rheum.* 1991; 18 (10): 1520–1528.
15. Wells A.U., Hansell D.M., Rubens M.B. et al. 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. Kazerooni E.A., Martinez F.J., Flint A. et al. Thin-section CT obtained at 10-mm increments versus limited three-level thin-section CT for idiopathic pulmonary fibrosis: correlation with pathologic scoring. *Am. J. Roentgenol.* 1997; 169 (4): 977–983. DOI: 10.2214/ajr.169.4.9308447.
17. Van den Hoogen F., Khanna D., Fransen J. et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology / European League against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2013; 65 (11): 2737–2747. DOI: 10.1002/art.38098.
18. Smidt N., Rutjes A., van der Windt D. et al. Reproducibility of the STRAD checklist: an instrument to assess the quality of reporting of diagnostic accuracy studies. *BMC Med. Res. Methodol.* 2006; 6: 12. DOI: 10.1186/1471-2288-6-12.

19. Wells A.U., Hansell D.M., Corrin B. et al. High resolution computed tomography as a predictor of lung histology in systemic sclerosis. *Thorax*. 1992; 47: 738–742.
20. Desai S.R., Veeraraghavan S., Hansell D.M. et al. CT features of lung disease in patients with systemic sclerosis: comparison with idiopathic pulmonary fibrosis and nonspecific interstitial pneumonia. *Radiology*. 2004; 232 (2): 560–567. DOI: 10.1148/radiol.2322031223.
21. Camiciotoli G., Orlandi I., Bartolucci M. et al. Lung CT densitometry in systemic sclerosis: correlation with lung function, exercise testing, and quality of life. *Chest*. 2007; 131 (3): 672–681. DOI: 10.1378/chest.06-1401.
22. Assayag D., Kaduri S., Hudson M. et al. High resolution computed tomography scoring systems for evaluating interstitial lung disease in systemic sclerosis patients. *Rheumatology*. 2012; S1: 003. DOI: 10.4172/2161-1149.S1-003.
11. Goldin J., Elashoff R., Kim H.J. et al. Treatment of scleroderma-interstitial lung disease with cyclophosphamide is associated with less progressive fibrosis on serial thoracic high-resolution CT scan than placebo: findings from the scleroderma lung study. *Chest*. 2009; 136 (5):1333–1340. DOI: 10.1378/chest.09-0108.
12. Tochimoto A., Kawazuchi Y., Hara M. et al. Efficacy and safety of intravenous cyclophosphamide pulse therapy with oral prednisolone in the treatment of interstitial lung disease with systemic sclerosis: 4-year follow-up. *Mod. Rheumatol*. 2011; 21 (3): 296–301. DOI: 10.1007/s10165-010-0403-6.
13. 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.
14. Warrick J.H., Bhalla M., Schabel S.I., Silver R.M. High resolution computed tomography in early scleroderma lung disease. *J. Rheum*. 1991; 18 (10): 1520–1528.
15. Wells A.U., Hansell D.M., Rubens M.B. et al. 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. Kazerooni E.A., Martinez F.J., Flint A. et al. Thin-section CT obtained at 10-mm increments versus limited three-level thin-section CT for idiopathic pulmonary fibrosis: correlation with pathologic scoring. *Am. J. Roentgenol*. 1997; 169 (4): 977–983. DOI: 10.2214/ajr.169.4.9308447.
17. Van den Hoogen F., Khanna D., Fransen J. et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology / European League against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2013; 65 (11): 2737–2747. DOI: 10.1002/art.38098.
18. Smidt N., Rutjes A., van der Windt D. et al. Reproducibility of the STRAD checklist: an instrument to assess the quality of reporting of diagnostic accuracy studies. *BMC Med. Res. Methodol*. 2006; 6: 12. DOI:10.1186/1471-2288-6-12.

Поступила 09.02.16

## References

1. American Thoracic Society / European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumias. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2002; 165 (2): 277–304. DOI: 10.1164/ajrccm.165.2.ats01.
2. Guseva N.G. Systemic scleroderma and pseudoscleroderma syndromes. Moscow: Meditsina. 1993; 75–82 (in Russian).
3. Goldin J.G., Lynch D.A., Stollo D.C. et al. High-resolution CT scan findings in patients with symptomatic scleroderma-related interstitial lung disease. *Chest*. 2008; 134 (2): 358–367. DOI: 10.1378/chest.07-2444.
4. Afeltra A., Zennaro D., Garzia P. et al. Prevalence of interstitial lung involvement in patients with connective tissue diseases assessed with high-resolution computed tomography. *Scan. J. Rheumatol*. 2006; 35 (5): 388–394. DOI: 10.1080/03009740600844381.
5. Teplova L.V., Anan'eva L.P., Lesnyak V.N. et al. Systemic scleroderma with interstitial lung disease: comparative characteristics of patients with and without lung injury. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2010; 3: 41–47 (in Russian).
6. Steen V.D., Medsger T.A. Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972–2002. *Ann. Rheum. Dis*. 2007; 66 (7): 940–944. DOI: 10.1136/ard.2006.066068.
7. Bouros D., Wells A.U., Nicholson A.G. et al. Histopathologic subsets of fibrosing alveolitis in patients with systemic sclerosis and their relationship to outcome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2002; 165 (12): 1581–1586. DOI: 10.1164/rccm.2106012.
8. Goldin J.G., Lynch D.A., Stollo D.C. et al. High-resolution CT scan findings in patients with symptomatic scleroderma-related interstitial lung disease. *Chest*. 2008; 134 (2): 358–367. DOI: 10.1378/chest.07-2444.
9. Launay D., Remy-Jardin M., Michon-Pasturel U. et al. High resolution computed tomography in fibrosing alveolitis associated with systemic sclerosis. *J. Rheumatol*. 2006; 33: 1789–1801.
10. 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.

Received February 09, 2016

# Туберкулез и табакокурение: риск развития специфического процесса и его особенности у курящих больных

Н.М.Корецкая<sup>1</sup>, А.Н.Наркевич<sup>1</sup>, А.А.Наркевич<sup>1</sup>, Е.Н.Гринь<sup>2</sup>

- 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 – Федеральное государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Клиническая больница № 51» Федерального медико-биологического агентства России: 662971, Красноярский край, Железнодорожск, ул. Кирова, 5

## Информация об авторах

**Корецкая Наталия Михайловна** – д. м. н., профессор, заведующая кафедрой туберкулеза 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.: (391) 261-76-82; e-mail: kras-kaftuber@mail.ru

**Наркевич Артем Николаевич** – к. м. н., руководитель научно-исследовательской лаборатории медицинской кибернетики и управления в здравоохранении Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (391) 220-03-89; e-mail: narkevichart@gmail.com

**Наркевич Анна Александровна** – ассистент кафедры туберкулеза 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.: (391) 261-76-82; e-mail: kras-kaftuber@mail.ru

**Гринь Елена Николаевна** – к. м. н., заведующая противотуберкулезным диспансером Федерального государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Клиническая больница № 51» Федерального медико-биологического агентства России; тел.: (3919) 75-37-26; e-mail: kb-51@kb51.ru

## Резюме

Актуальность изучения влияния табакокурения на развитие туберкулеза легких (ТЛ) обусловлена высокими распространенностью табакокурения в Российской Федерации (постоянно курят 39,1 % взрослого населения) и показателем заболеваемости туберкулезом.

**Цель.** Изучение влияния табакокурения, его интенсивности и продолжительности на риск развития ТЛ, структуру клинических форм и характеристику впервые выявленного специфического процесса. **Материалы и методы.** Опрошены лица с впервые выявленным ТЛ ( $n = 342$ ) и здоровые ( $n = 386$ ); из них курили 296 (86,5 %) и 115 (29,8 %) соответственно. Для анализа влияния табакокурения на развитие ТЛ рассчитывались коэффициент отношения шансов (ОШ), показатели абсолютного и атрибутивного риска развития ТЛ, а также индекс потенциального вреда. **Результаты.** Установлено, что при табакокурении более чем в 15 раз (ОШ – 15,16 (10,37; 22,16)) увеличивается риск развития специфического процесса, а степень риска находится в прямой зависимости от количества выкуриваемых в день сигарет и продолжительности курения. Показано, что индекс потенциального вреда определяется не столько количеством выкуриваемых сигарет и длительностью курения, сколько самим его фактом (3,87; 4,87 и 1,74 соответственно). Для определения влияния табакокурения на структуру клинических форм и характеристику процесса проанализированы данные 296 курящих впервые выявленных больных ТЛ. **Заключение.** Установлено, что структура клинических форм впервые выявленного ТЛ отягощается следующими факторами: начало табакокурения в раннем возрасте и его продолжительность, большое количество выкуриваемых сигарет и более высокий индекс курительщика (ИК) соответственно. Кроме того, увеличение продолжительности курения и ИК способствуют развитию распространенных процессов в легких. Доказано отрицательное воздействие табакокурения на вероятность развития ТЛ, которое в случае возникновения специфического процесса утяжеляет его характер. Сделано заключение о необходимости проведения борьбы с этой вредной привычкой как среди здорового населения, так и среди больных ТЛ.

**Ключевые слова:** табакокурение, туберкулез легких, риск развития, структура клинических форм.

Для цитирования: Корецкая Н.М., Наркевич А.Н., Наркевич А.А., Гринь Е.Н. Туберкулез и табакокурение: риск развития специфического процесса и его особенности у курящих больных. *Пульмонология*. 2017; 27 (7): 51–55.  
DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-1-51-55

# Tuberculosis and tobacco smoking: a risk of development and specific features in smoking patients

Nataliya M. Koretskaya<sup>1</sup>, Artem N. Narkevich<sup>1</sup>, Anna A. Narkevich<sup>1</sup>, Elena N. Grin' <sup>2</sup>

- 1 – V.F.Voyno-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Partizana Zheleznyaka 1, Krasnoyarsk, 660022, Russia;  
2 – Clinical Hospital No.51, Federal Medical and Biological Agency of Russia: ul. Kirova 5, Zheleznogorsk, Krasnoyarsk krai, 662971, Russia

## Author information

**Nataliya M. Koretskaya**, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Tuberculosis and Postgraduate Physician Training, V.F.Voyno-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (391) 261-76-82; e-mail: kras-kaftuber@mail.ru

**Artem N. Narkevich**, Doctor of Medicine, Head of Research Laboratory of Medical Cybernetics and Healthcare Management, V.F.Voyno-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (391) 220-03-89; e-mail: narkevichart@gmail.com

**Anna A. Narkevich**, Assistant Lecturer at Department of Tuberculosis and Postgraduate Physician Training, V.F.Voyno-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (391) 261-76-82; e-mail: kras-kaftuber@mail.ru

**Elena N. Grin'**, Doctor of Medicine, Head of Regional antituberculosis institution. Federal Clinical Hospital No.51, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (3919) 75-37-26; e-mail: kb-51@kb51.ru

## Abstract

**The purpose** of the study was to investigate effects of smoking on risk of pulmonary tuberculosis and clinical course of newly diagnosed tuberculosis. **Methods.** We questioned 342 patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis (of them, 296 active smokers; 86.5%) and 386 healthy individuals (115 smokers; 29.8%). To analyze an effect of smoking on occurrence of pulmonary tuberculosis, the odds ratio (OR), absolute and attributive risks and potential hazard index (number of subjects who should be exposed to a hazardous factor for development one case of a disease) were calculated. **Results.** Tobacco smoking was associated with 15-fold increase in the risk of tuberculosis (OR 15.16; 95%CI: 10.37; 22.16). This risk was directly related to number of cigarettes smoked per day and to smoking duration. The potential hazard index was less related to number of cigarettes smoked per day (3.87) or smoking duration (4.87) and more closely related to the smoking itself (1.74). Clinical course of pulmonary tuberculosis was analyzed in 296 active smokers with newly diagnosed disease. **Conclusion.** More severe course of newly diagnosed pulmonary tuberculosis was related to starting tobacco smoking at earlier age, smoking duration, and greater number of cigarettes smoked per day. Furthermore, heavier smoking was associated with more extending lung injury. Tobacco smoking was related to probability of development of pulmonary tuberculosis and to severity of the disease. There is a need of smoking control both in healthy population and in patients with tuberculosis.

**Key words:** tobacco smoking, pulmonary tuberculosis, risk of disease, clinical course.

For citation: Koretskaya N.M., Narkevich A.N., Narkevich A.A., Grin' E.N. Tuberculosis and tobacco smoking: a risk of development and specific features in smoking patients. *Russian Pulmonology*. 2017; 27 (7): 51–55 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-1-51-55

Туберкулез и табакокурение в настоящее время входят в число ведущих причин смерти в мире [1]. Негативное влияние табакокурения обусловлено развитием хронической интоксикации организма курящего человека соединениями, входящими в состав табачного дыма и воздействующими на различные органы, системы, клетки организма, что определяет развитие широкого спектра заболеваний [2], которые в свою очередь значительно увеличивают затраты системы здравоохранения по оказанию медицинской помощи [3].

Табачный дым не только увеличивает риск инфицирования микобактериями туберкулеза (МБТ) [4, 5], но и повышает риск развития туберкулеза легких (ТЛ). При этом установлена зависимость выраженности данного риска от числа выкуриваемых сигарет в день и продолжительности курения [4], причем по литературным данным, длительность табакокурения играет более значимую роль, чем количество выкуриваемых сигарет [2]. Табачный дым изменяет биологические свойства МБТ в сторону повышения их жизнеспособности [6], формирования лекарственной устойчивости, в т. ч. множественной [6, 7]. Последняя у больных ТЛ курящих встречается в 1,5 раза чаще, чем у некурящих [6], что создает повышенную эпидемиологическую опасность курящих больных ТЛ для окружающих, особенно с учетом наличия у них более массивного бактериовыделения [7]. Туберкулезный процесс у табакокурящих отличается более тяжелым и распространенным характером, чаще сопровождается деструктивными изменениями, наличием осложнений и сопутствующих заболеваний [4, 7], что ведет к увеличению сроков лечения [2, 8, 9] и снижает его эффективность [4, 6, 10, 11].

С учетом высоких показателей распространенности табакокурения в Российской Федерации (постоянно курят 39,1 % взрослого населения) [2, 12] и заболеваемости туберкулезом, составивших в 2013 г. 63,0 на 100 тыс. населения [13], изучение влияния табакокурения на риск развития ТЛ, выявление его особенностей у курящих больных представляется актуальной проблемой.

Целью исследования явилось изучение влияния табакокурения, его интенсивности и длительности на риск развития ТЛ, структуру клинических форм

и характеристику впервые выявленного специфического процесса.

## Материалы и методы

В качестве объекта исследования определены больные впервые выявленным ТЛ и здоровые лица, проживающие на территории Красноярского края. В соответствии с целью исследование выполнялось в 2 этапа. На 1-м этапе оно проводилось по типу случай–контроль. Для получения информации о влиянии курения на риск развития ТЛ проведено интервьюирование больных впервые выявленным ТЛ ( $n = 342$ ), лечившихся в стационарных отделениях Красноярских краевых противотуберкулезных диспансеров № 1 и № 2, и здоровые лица ( $n = 386$ ), проживающие на территории Красноярска и Красноярского края. Интервьюирование здоровых лиц осуществлялось после их флюорографического обследования в поликлиниках и определения достоверного отсутствия у них рентгенологических признаков ТЛ.

Из больных впервые выявленным ТЛ ( $n = 342$ ) курили  $86,5 \pm 3,5$  % (1-я группа –  $n = 296$ ), а из здоровых лиц ( $n = 386$ ) –  $29,8 \pm 2,3$  % (2-я группа –  $n = 115$ ).

На 2-м этапе исследования проводился анализ структуры клинических форм ТЛ и его характеристики у больных 1-й группы в зависимости от возраста начала курения, его интенсивности и длительности.

Исследование соответствовало этическим стандартам биоэтического комитета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, разработанным в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» (2000) и Правилами клинической практики в Российской Федерации, утвержденными Приказом Минздрава России от 19.06.03 № 266. У всех участников исследования получено информированное согласие.

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics v.19. Категориальные (номинальные) данные представлены в виде доли (в процентах) и 95%-го доверительного интервала (ДИ), который рассчитывался по методу Вальда–Вольфовица. Различия между качественными (номинальными) признаками оценивались с помощью критерия  $\chi^2$ . В связи с тем, что исследование проводилось по типу случай–контроль, для оценки влияния изучаемых факторов на риск развития ТЛ рассчитывались коэффициент отношения шансов (ОШ), представленный в виде ОШ и 95%-го ДИ, показатели абсолютного и атрибутивного риска развития ТЛ, а также индекс потенциального вреда. Нулевая гипотеза об отсутствии статистически значимого влияния фактора на риск развития ТЛ отвергалась при  $p < 0,05$ .

Абсолютный риск показывает риск развития заболевания при наличии (или отсутствии) фактора риска. Атрибутивный риск – это мера ассоциации между влиянием какого-либо фактора и риском получения определенного результата; он представляет собой часть риска развития болезни, которая связана с данным фактором риска. Этот показатель ценен при изучении контролируемых факторов, т. е. можно определить, какая часть риска может быть устранена при ликвидации влияния изучаемого фактора.

Индекс потенциального вреда – это необходимое число лиц, подвергающихся воздействию вредного фактора для развития 1 случая заболевания.

ОШ показывает силу связи между фактором и заболеванием: если коэффициент ОШ  $> 1$ , то вероятность развития заболевания в группе, находящейся под влиянием фактора, выше, а если он  $< 1$ , то вероятность развития заболевания ниже. При этом ОШ не измеряет вероятность того, что у кого-либо с фактором риска будет развиваться заболевание.

## Результаты и обсуждение

При сопоставлении удельного веса курящих среди больных впервые выявленным ТЛ и здоровых лиц показано, что у первых он был выше в 2,9 раза ( $86,5 \pm 3,5 \%$  vs  $29,8 \pm 4,5 \%$ ;  $p < 0,001$ ).

По результатам анализа данных интервьюирования установлено, что факт табакокурения и его характер существенно повышают риск развития ТЛ. Так, при табакокурении риск развития ТЛ увеличивается более чем в 15 раз (ОШ=15,16 (10,37; 22,16);  $p < 0,001$ ). Абсолютный риск у курильщиков составляет  $72,0 \pm 4,3 \%$ , атрибутивный риск –  $57,5 \pm 7,3 \%$ , индекс потенциального вреда – 1,74 (табл. 1).

Влияние числа выкуриваемых сигарет в день на риск развития ТЛ у курильщиков представлено

**Таблица 1**  
*Табакокурение среди больных впервые выявленным туберкулезом легких и здоровых лиц*  
**Table 1**  
*Tobacco smoking in patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis and in healthy subjects*

Статус табакокурения	Больные впервые выявленным ТЛ, n (% ± 95%-ный ДИ)	Здоровые лица, n (% ± 95%-ный ДИ)	Абсолютный риск	Атрибутивный риск	ОШ	$p_{1-2}$
	n = 342 (1-я группа)	n = 386 (2-я группа)				
Курят	296 (86,5 ± 3,5)	115 (29,8 ± 4,5)	72,0 ± 4,3	57,5 ± 7,3	15,16 (10,37; 22,16)	< 0,001
Не курят	46 (13,5 ± 3,5)	271 (70,2 ± 4,5)	14,5 ± 4,0	-57,5 ± 7,3	0,07 (0,03; 0,10)	< 0,001

Примечание: ТЛ – туберкулез легких; ДИ – доверительный интервал; ОШ – отношение шансов.

**Таблица 2**  
*Число выкуриваемых сигарет в день у лиц 1-й и 2-й групп и его влияние на риск развития туберкулеза легких*  
**Table 2**  
*Number of cigarettes smoked per day in smoking tuberculosis patients vs healthy smokers and an association with risk of tuberculosis*

Число выкуриваемых сигарет в день	1-я группа, n (% ± 95%-ный ДИ)	2-я группа, n (% ± 95%-ный ДИ)	Абсолютный риск	Атрибутивный риск	ОШ	$p_{1-2}$
	n = 296	n = 115				
≤ 10	256 (86,5 ± 3,89)	113 (98,3 ± 2,39)	69,4 ± 4,7	-25,9 ± 11,9	0,11 (0,03; 0,48)	< 0,001
≥ 11	40 (13,5 ± 3,89)	2 (1,7 ± 2,39)	95,2 ± 6,4	25,9 ± 11,9	8,83 (2,10; 37,16)	< 0,001

Примечание: ДИ – доверительный интервал; ОШ – отношение шансов.

**Таблица 3**  
*Индекс курения у лиц 1-й и 2-й групп и его влияние на риск развития развития туберкулеза легких*  
**Table 3**  
*Smoking history of tuberculosis patients and healthy individuals and an association with risk of tuberculosis*

ИК, пачко-лет	1-я группа, n (% ± 95%-ный ДИ)	2-я группа, n (% ± 95%-ный ДИ)	Абсолютный риск	Атрибутивный риск	ОШ	$p_{1-2}$
	n = 296	n = 115				
≤ 10	266 (89,9 ± 3,44)	112 (97,4 ± 2,91)	70,4 ± 4,6	-20,5 ± 13,3	0,24 (0,07; 0,79)	0,012
≥ 11	30 (10,1 ± 3,44)	3 (2,6 ± 2,91)	90,9 ± 2,9	20,5 ± 13,3	4,21 (1,26; 14,08)	0,012

Примечание: ИК – индекс курения; ДИ – доверительный интервал; ОШ – отношение шансов.

Таблица 4

Структура клинических форм и характеристика процесса у впервые выявленных больных туберкулезом легких в зависимости от количества выкуриваемых сигарет; n (% ± 95%-ный ДИ)

Table 4

Clinical course of newly diagnosed pulmonary tuberculosis in dependence of number of cigarettes smoked per day n (% ± 95% CI)

Клинические формы и характеристика процесса	< 10 сигарет	≥ 10 сигарет	p <sub>1-2</sub>
	n = 79 (2-я группа)	n = 218 (1-я группа)	
<b>Клиническая форма:</b>			
диссеминированная	30 (38,0 ± 10,7)	104 (45,8 ± 6,5)	0,226
очаговая	6 (7,6 ± 5,8)	4 (1,8 ± 1,7)	0,012
инфильтративная	38 (48,1 ± 11,0)	88 (38,7 ± 6,3)	0,147
казеозная пневмония	2 (2,5 ± 3,5)	4 (1,8 ± 1,7)	0,671
туберкулема	3 (3,8 ± 4,2)	14 (6,2 ± 3,1)	0,428
фиброзно-кавернозная	–	3 (5,7 ± 3,0)	0,030
<b>Характеристика процесса</b>			
<b>Объем поражения легких:</b>			
1–2 сегмента	29 (36,7 ± 10,6)	69 (31,7 ± 6,2)	0,427
1 доля	14 (17,7 ± 8,4)	32 (14,7 ± 4,7)	0,532
> 1 доли	36 (45,6 ± 11,0)	117 (53,6 ± 6,6)	0,204
Фаза распада	48 (60,8 ± 10,8)	123 (56,7 ± 6,6)	0,530
Бактериовыделение	52 (65,8 ± 10,5)	138 (63,6 ± 6,4)	0,724

Примечание: ДИ – доверительный интервал; ОШ – отношение шансов; n – число больных.

в табл. 2, данные которой свидетельствуют о значительном повышении риска развития ТЛ у лиц, выкуривающих > 10 сигарет в день (ОШ = 8,83 (2,10; 37,16); атрибутивный риск – 25,9 ± 11,9 %; p < 0,001). Индекс потенциального вреда при выкуривании > 10 сигарет в день составляет 3,87.

Комплексным показателем, при расчете которого учитываются число выкуриваемых в день сигарет и стаж курения, является индекс курения (ИК). Среди курильщиков с ИК > 10 пачко-лет риск развития ТЛ более чем в 4 раза выше (ОШ = 4,21 (1,26; 14,08); атрибутивный риск – 20,5 ± 13,3 %; p = 0,012) (табл. 3), индекс потенциального вреда – 4,87.

При изучении влияния интенсивности курения на структуру клинических форм впервые выявленного ТЛ установлено, что у больных, выкуривающих в день ≥ 10 сигарет, по сравнению с выкуривающими меньшее их количество, 1-е место занимал диссеминированный ТЛ, диагностированный почти у 50 % больных этой группы; доля очагового ТЛ оказалась ниже (1,8 ± 1,7 % vs 7,6 ± 5,8 %; p = 0,012), имели место случаи фиброзно-кавернозного ТЛ (5,7 ± 3,0 %) (табл. 4). В отличие от работы [4], зависимости распространенности поражения, частоты распада и бактериовыделения от интенсивности курения не установлено (табл. 4).

По результатам исследования у больных со стажем курения > 19 лет показано не только значительно более тяжелое влияние продолжительности курения на структуру клинических форм ТЛ (у каждого 2-го больного диагностирован диссеминированный туберкулез), но и более низкий удельный вес очагового ТЛ по сравнению с больными с меньшей про-

Таблица 5

Структура клинических форм и характеристика процесса у впервые выявленных больных туберкулезом легких в зависимости от стажа курения; n (% ± 95%-ный ДИ)

Table 5

Clinical course of newly diagnosed pulmonary tuberculosis in dependence of smoking history n (% ± 95% CI)

Клинические формы и характеристика процесса	< 19 лет	≥ 19 лет	p <sub>1-2</sub>
	n = 133 (2-я группа)	n = 163 (1-я группа)	
<b>Клиническая форма:</b>			
диссеминированная	52 (39,1 ± 8,3)	82 (50,3 ± 7,7)	0,054
очаговая	8 (6,0 ± 4,0)	2 (1,2 ± 1,7)	0,023
инфильтративная	67 (50,4 ± 8,5)	59 (36,2 ± 7,4)	0,014
казеозная пневмония	2 (1,5 ± 2,0)	4 (2,5 ± 2,4)	0,564
туберкулема	2 (1,5 ± 2,0)	15 (9,2 ± 4,4)	0,005
фиброзно-кавернозная	2 (1,5 ± 2,0)	1 (0,6 ± 1,2)	0,447
<b>Характеристика процесса</b>			
<b>Объем поражения легких:</b>			
1–2 сегмента	56 (42,1 ± 8,4)	42 (25,2 ± 6,7)	0,003
1 доля	20 (15,0 ± 6,1)	26 (16,0 ± 5,6)	0,829
> 1 доли	57 (42,9 ± 8,4)	96 (58,9 ± 7,6)	0,006
Фаза распада	72 (54,1 ± 8,5)	99 (60,7 ± 7,5)	0,253
Бактериовыделение	88 (66,2 ± 8,0)	102 (62,6 ± 7,4)	0,522

Примечание: ДИ – доверительный интервал; ОШ – отношение шансов; n – число больных.

должительностью курения (1,2 ± 1,7 % vs 6,0 ± 4,0 %; p = 0,023) (табл. 5).

Выявленные различия отразились на протяженности поражения легочной ткани: при стаже курения > 19 лет значительно ниже оказался удельный вес ограниченных (в пределах 1–2 сегментов) процессов (25,2 ± 6,7 % vs 42,1 ± 8,4 %; p = 0,003) и выше – распространенных, захватывающих > 1 доли легкого (58,9 ± 7,6 % vs 42,9 ± 8,4 %; p = 0,004), что доказывает отрицательное влияние длительности табакокурения не только на структуру клинических форм ТЛ, но и на характеристику специфического процесса (см. табл. 5).

Установлено, что структура клинических форм ТЛ утяжеляется не только длительностью курения, но и возрастом его начала: у больных, начавших курить в возрасте до 16 лет, по сравнению с более старшими доля очагового ТЛ (0,8 ± 1,6 % vs 5,2 ± 3,3 %; p = 0,041) оказалась ниже; имелись случаи фиброзно-кавернозного ТЛ (2,5 ± 2,5 %).

Выявлена выраженная зависимость структуры клинических форм ТЛ и объема поражения легочной ткани от ИК. Так, при ИК ≥ 20 пачко-лет в структуре клинических форм отсутствует такая «малая» форма ТЛ, как очаговая; значительно выше удельный вес процессов, захватывающих > 1 доли легкого (60,6 ± 8,5 % vs 45,0 ± 7,5 %; p = 0,008) у больных с меньшим ИК.

## Заключение

Таким образом, среди впервые выявленных больных ТЛ доля курящих почти в 3 раза выше, чем среди

здоровых лиц. Табакокурение увеличивает риск развития специфического процесса более чем в 15 раз, причем степень риска находится в прямой зависимости от количества выкуриваемых в день сигарет и длительности курения. Индекс потенциального вреда определяется не столько количеством выкуриваемых сигарет и длительностью курения, сколько самим его фактом (3,87; 4,87; 1,74 соответственно). Начало табакокурения в более раннем возрасте, его длительность, большее количество выкуриваемых сигарет, а соответственно и более высокий ИК утяжеляют клиническую структуру в первые выявленного ТЛ: снижается доля очагового ТЛ, растет удельный вес диссеминированного и фиброзно-кавернозного ТЛ. Кроме того, увеличение длительности курения и ИК способствует развитию распространенных процессов в легких. Все перечисленное доказывает отрицательное воздействие табакокурения на вероятность развития ТЛ, а в случае возникновения специфического процесса — утяжеляет его характер, при этом требуется проведение противодействующих мероприятий по борьбе с этой вредной привычкой как среди здорового населения, так и среди больных ТЛ.

#### 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. Яблонский П.К., Суховская О.А. Туберкулез и табакокурение. Актуальные проблемы и перспективы развития противотуберкулезной службы в Российской Федерации. В кн.: Материалы I Конгресса Национальной ассоциации фтизиатров. СПб; 2012: 322–323.
2. Яблонский П.К., Суховская О.А. Туберкулез и табакокурение (обзор литературы). *Туберкулез и болезни легких*. 2012; 12: 51–56.
3. Шульмин А.В., Козлов В.В., Кутумова О.Ю. и др. Оценка затрат системы здравоохранения Красноярского края, обусловленных заболеваниями, ассоциированными с табакокурением. *Сибирское медицинское обозрение*. 2013; 4: 74–77.
4. Антонов Н.С., Сахарова Г.М. Табакокурение и активный туберкулез: влияние и лечение. *Русский медицинский журнал*. 2014; 22 (5): 366–371.
5. Kruijshaar M.E., Lipman M., Essink-Bot M.L. et al. Health status of UK patients with active tuberculosis. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2010; 14 (3): 296–302.
6. Шпрыков А.С. Клиника и эффективность лечения туберкулеза и бактериальных заболеваний легких в условиях хронической табачной интоксикации (экспериментальные и клинические исследования): Дисс. ... д-ра мед. наук. М.; 2011.
7. Шпрыков А.С. Клинические особенности туберкулеза легких у курящих больных. *Туберкулез и болезни легких*. 2011; 9: 11–14.
8. Chiang Y.C., Lin Y.M., Lee J.A. et al. Tobacco consumption is a reversible risk factor associated with reduced successful treatment outcomes of anti-tuberculosis therapy. *Int. J. Infect. Dis.* 2012; 16 (2): 130–135.
9. Shin S.S., Xiao D., Cao M. et al. Patient and doctor perspectives on incorporating smoking cessation into tuberculosis care in Beijing, China. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2012; 16 (1): 126–131.
10. Sun H.J., Golub J.E., Jo J. et al. Smoking and risk of tuberculosis incidence, mortality, and recurrence in South Korean. *Am. J. Epidemiol.* 2009; 170 (12): 1478–1485.
11. Шпрыков А.С. Фармакокинетика рифампицина и переносимость химиотерапии туберкулеза легких у курильщиков табака. *Туберкулез и болезни легких*. 2010; 9: 22–24.
12. Глобальный опрос взрослого населения о потреблении табака. Российская Федерация. М.: Росстат. 2009; 172.
13. Ревякина О.В., Алексеева Т.В., Филиппова О.В. и др. Основные показатели противотуберкулезной деятельности в Сибирском и Дальневосточном федеральных округах. Новосибирск: НИИТ. 2014; 87.

Поступила 18.05.16

#### References

1. Yablonskiy P.K., Sukhovskaya O.A. Tuberculosis and tobacco smoking. Actual issues and future directions of control of tuberculosis in Russian Federation. In: The 1<sup>st</sup> Congress of National Association of Phthisiatrists. SPb; 2012: 322–323 (in Russian).
2. Yablonskiy P.K., Sukhovskaya O.A. pulmonary tuberculosis and tobacco smoking (a review). *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2012; 12: 51–56 (in Russian).
3. Shul'min A.V., Kozlov V.V., Kutumova O.Yu. et al. Healthcare costs due to smoking-related diseases in Krasnoyarsk kraj. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie*. 2013; 4: 74–77 (in Russian).
4. Antonov N.S., Sakharova G.M. Tobacco smoking and tuberculosis: effects and treatment. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2014; 22 (5): 366–371 (in Russian).
5. Kruijshaar M.E., Lipman M., Essink-Bot M.L. et al. Health status of UK patients with active tuberculosis. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2010; 14 (3): 296–302.
6. Shprykov A.S. Clinical features and efficacy of treatment of pulmonary tuberculosis and bacterial diseases under chronic tobacco dependence (experimental and clinical trials): Diss. Moscow; 2011 (in Russian).
7. Shprykov A.S. Clinical features of pulmonary tuberculosis in smoking patients. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2011; 9: 11–14 (in Russian).
8. Chiang Y.C., Lin Y.M., Lee J.A. et al. Tobacco consumption is a reversible risk factor associated with reduced successful treatment outcomes of anti-tuberculosis therapy. *Int. J. Infect. Dis.* 2012; 16 (2): 130–135.
9. Shin S.S., Xiao D., Cao M. et al. Patient and doctor perspectives on incorporating smoking cessation into tuberculosis care in Beijing, China. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2012; 16 (1): 126–131.
10. Sun H.J., Golub J.E., Jo J. et al. Smoking and risk of tuberculosis incidence, mortality, and recurrence in South Korean. *Am. J. Epidemiol.* 2009; 170 (12): 1478–1485.
11. Shprykov A.S. Pharmacokinetics of rifampicin and tolerability of chemotherapy of pulmonary tuberculosis in tobacco smokers. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2010; 9: 22–24 (in Russian).
12. Global Surveillance of Adult Population on Tobacco Consumption. Russian Federation. Moscow: Rosstat. 2009; 172 (in Russian).
13. Revyakina O.V., Alekseeva T.V., Filippova O.V. et al. General Parameters of Tuberculosis Control Activity in Siberian and Far Eastern Federal Districts. Novosibirsk: NIIT. 2014; 87 (in Russian).

Received May 18, 2016

# Современные представления об идиопатическом легочном фиброзе: в фокусе – биомаркеры

Э.Х.Анаев

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

## Информация об авторе

**Анаев Эльдар Хусеевич** – д. м. н., профессор, заведующий лабораторией неинвазивных методов диагностики клинического отдела Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства России»; тел.: (495) 465-53-84; e-mail: el\_anaev@hotmail.com

## Резюме

Идиопатический легочный фиброз (ИЛФ) – хроническое прогрессирующее заболевание легких с неблагоприятным прогнозом. В последние годы благодаря разработке международных диагностических критериев, основой которых явились клинические, физиологические, рентгенологические и морфологические особенности, диагностика ИЛФ улучшилась. Тем не менее имеющиеся в настоящее время клинические данные не позволяют точно прогнозировать болезнь, прогрессирование которой может протекать непредсказуемо – как медленно, так и быстро. В 5 % случаев ИЛФ протекает с обострением. Указанными проблемами обусловлена необходимость разработки и валидации не только диагностических биомаркеров, специфичных для ИЛФ, но и прогностических биомаркеров течения болезни для принятия тактики лечения, в т. ч. трансплантации легких. После регистрации противофиброзных препаратов (пирфенидона и нинтеданиба) и выявления новых потенциальных терапевтических мишеней появилась необходимость в поиске терагностических маркеров – биомаркеров, способных оценить эффективность препарата в начале лечения, что позволит избежать нежелательных явлений и повысить эффективность лечения. Кроме того, с помощью имеющихся в настоящее время методов не представляется возможным выявить ИЛФ в ранней стадии, прогнозировать течение болезни, а также оценить ответ на противофиброзную терапию. Благодаря последним достижениям в понимании нескольких взаимосвязанных патогенетических путей, лежащих в основе ИЛФ, выявлены различные молекулярные фенотипы в результате сложного взаимодействия генетических, эпигенетических, транскрипционных, метаболических факторов, а также факторов окружающей среды. Для более точной и ранней диагностики и улучшения прогнозирования течения ИЛФ необходима разработка и обоснование диагностических и прогностических биомаркеров.

**Ключевые слова:** идиопатический легочный фиброз, диагностика, фенотипирование, биомаркеры, конденсат выдыхаемого воздуха.

Для цитирования: Анаев Э.Х. Современные представления об идиопатическом легочном фиброзе: в фокусе – биомаркеры. *Пульмонология*. 2017; 27 (1): 56–64. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-1-56-64

# Current concepts of idiopathic pulmonary fibrosis: focus on biomarkers

El'dar Kh. Anaev

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

## Author information

**El'dar Kh. Anaev**, Doctor of Medicine, head of Laboratory of Non-invasive Diagnostic Methods, Clinical Division, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 465-53-84; e-mail: el\_anaev@hotmail.com

## Abstract

Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is a chronic progressive lung disease with a poor prognosis. In recent years, the development of international diagnostic criteria based on clinical, physiological, radiological, and histopathological appearances, improved diagnosis of IPF. However, currently available clinical data do not accurately predict the course of the disease, which can vary from a slowly progressing to rapidly progressive, and, in 5% of cases, is punctuated by episodes of rapid acute exacerbation. These challenges highlight the need for the development and validation of diagnostic biomarkers specific to IPF and prognostic biomarkers of future disease behavior to guide treatment decisions, including referral for transplant. The recent approval of pirfenidone and nintedanib and the identification of new potential therapeutic targets have created an urgent need for therapeutic markers, i.e. biomarkers able to assess, ideally at an early stage, therapeutic response to a given drug. This will avoid the side effects and increase efficacy of treatment. In addition, the currently available methods are not able to identify the IPF in the early stage to predict the course of disease, and to assess response to antifibrotic therapy. Recent advances in understanding the multiple interrelated pathogenic pathways underlying IPF have identified various molecular phenotypes resulting from complex interactions among genetic, epigenetic, transcriptional, post-transcriptional, metabolic, and environmental factors. The development and validation of diagnostic and prognostic biomarkers are necessary to enable a more precise and earlier diagnosis of IPF and to improve prediction of future disease behavior.

**Key words:** idiopathic pulmonary fibrosis; diagnostics; phenotyping; biomarkers; exhaled breath condensate.

For citation: Anaev E.Kh. Current concepts of idiopathic pulmonary fibrosis: focus on biomarkers. *Russian Pulmonology*. 2017; 27 (1): 56–64 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-1-56-64

Идиопатический легочный фиброз (ИЛФ) – хроническое прогрессирующее заболевание с неблагоприятным прогнозом [1]. Хотя этиология и патогенез ИЛФ до сих пор изучены недостаточно, эффектив-

ность в замедлении прогрессирования заболевания показали 2 противофиброзных препарата – пирфенидон и нинтеданиб [2–4]. Последние разработки в области постгеномных технологий положили начало

системной биологии, благодаря которой появились не только персонализированная медицина, обладающая огромным потенциалом, но и новые идеи в понимании и лечении ИЛФ [4, 5]. В данном обзоре обсуждаются биомаркеры ИЛФ, при использовании которых улучшается диагностика и выявляются потенциально новые терапевтические мишени и предикторы ответа на лечение.

Нынешний подход к диагностике ИЛФ впервые описан в международном руководстве (2001), обновленном в 2011 г. В данном руководстве определены точные диагностические критерии, основанные на клинических, рентгенологических и морфологических особенностях, а также место междисциплинарного обсуждения среди пульмонологов, рентгенологов и патологоанатомов в качестве «золотого стандарта» диагностики ИЛФ [6, 7].

Диагноз ИЛФ в  $2/3$  случаев устанавливается на основе соответствующей клинической картины и типичной картины обычной интерстициальной пневмонии (ОИП) при мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ). В сложных клинических случаях и нетипичной картине МСКТ для гистологического подтверждения диагноза ОИП рекомендуется проведение открытой (хирургической) биопсии легкого, которая из-за риска прогрессирования заболевания противопоказана тяжелым больным и пожилым пациентам с сопутствующими патологиями [8]. Даже в специализированных крупных центрах диагноз «неклассифицируемое интерстициальное заболевание легких» (ИЗЛ) устанавливается у 10 % больных с первоначально выявленным прогрессирующим легочным фиброзом [9]. В недавнем исследовании с участием пациентов ( $n = 117$ ) с фиброзирующими ИЗЛ показано, что бронхоскопическая криобиопсия легкого может оказаться безопасной и эффективной в получении адекватных образцов легочной ткани для диагностики ИЛФ [10]. Эта малоинвазивная методика представляет собой альтернативу открытой биопсии легкого и в ближайшее время будет включена в алгоритм диагностики ИЛФ и других фиброзирующих ИЗЛ.

Основным патогенетическим механизмом ИЛФ 20 лет назад считалось хроническое воспаление,

предшествующее прогрессирующему фиброзу. В последнее десятилетие признано, что у лиц, имеющих генетическую предрасположенность, фиброзирование обусловлено персистирующими или периодическими микротравмами альвеолярного эпителия (например, сигаретным дымом, микроаспирацией или инфекцией) [11]. По результатам многочисленных исследований показано, что повреждение альвеолярных эпителиальных клеток сопровождается внесосудистым свертыванием и активацией иммунной системы [12]. Альвеолярные эпителиальные клетки индуцируют миграцию и пролиферацию фибробластов, приток циркулирующих фиброцитов в очаг повреждения и способствуют дифференцировке фибробластов в миофибробласты. Это приводит к образованию очагов миофибробластов (гистологическая «визитная карточка» ОИП), в которых активированные миофибробласты секретируют избыточное количество белков внеклеточного матрикса. Осаждение и накопление компонентов внеклеточного матрикса в интерстиции и альвеолярных перегородках приводят к фиброзу с прогрессирующим разрушением ткани легких и потере их функции.

Этот патогенетический каскад включает взаимодействия комплексов «клетка–клетка» и «клетка–матрикс» через многочисленные биохимические медиаторы, такие как факторы роста, ферменты, хемокины, факторы свертывания крови, а также активные формы кислорода. Основным из них является трансформирующий фактор роста- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) – мощный профибротический медиатор, участвующий в рекрутировании клеток, дифференциации миофибробластов и индукции продукции внеклеточного матрикса [13] (см. рисунок).

Ранние манифестации ИЛФ в отсутствие биопсии часто трудно отличить от других ИЗЛ. Кроме того, ОИП – гистологический признак ИЛФ – встречается и при других ИЗЛ. Имеющиеся в настоящее время клинические данные не позволяют точно прогнозировать болезнь, прогрессирование которой может протекать как медленно, так и быстро, а в 5 % случаев может осложняться обострением. Скорейшее решение данного вопроса является одной из

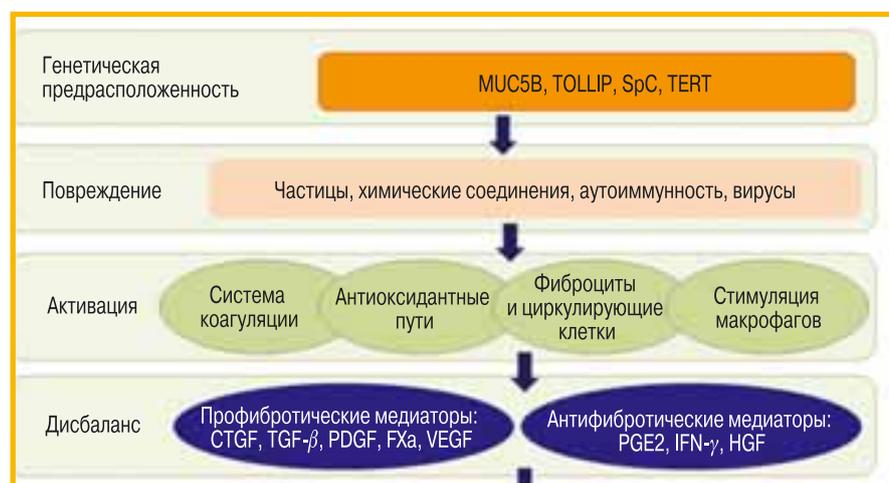


Рисунок. Современная модель патогенеза идиопатического легочного фиброза  
Примечание: MUC5B – муцин 5B; TOLLIP – Толл-интерактивный протеин; SpC – сурфактантный протеин C; TERT – обратная транскриптаза теломеразы; CTGF – фактор роста соединительной ткани; TGF- $\beta$  – трансформирующий фактор роста- $\beta$ ; PDGF – фактор роста тромбоцитов; Fx $\alpha$  – фактор Xa; VEGF – фактор роста эндотелия сосудов; PGE2 – простагландин E2; IFN- $\gamma$  – интерферон- $\gamma$ ; HGF – фактор роста гепатоцитов.  
Figure. A current model of pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis

Notes. MUC5B, mucin 5B; TOLLIP, Toll-interacting protein; SpC, surfactant protein C; TERT, telomerase reverse transcriptase; CTGF, connective tissue growth factor; TGF- $\beta$ , transforming growth factor  $\beta$ ; PDGF, platelet-derived growth factor; Fx $\alpha$ , Xa factor; VEGF, vascular endothelial growth factor; PGE2, prostaglandin E2; IFN- $\gamma$ , interferon- $\gamma$ ; HGF, hepatocyte growth factor.

задач для клиницистов. Эти проблемы подчеркивают необходимость поиска и валидации диагностических биомаркеров, специфичных для ИЛФ, и прогностических биомаркеров течения болезни в процессе лечения, в т. ч. при направлении на трансплантацию [14]. После регистрации пирфенидона и нинтеданиба и выявления новых потенциальных терапевтических мишеней появилась необходимость в поиске терапевтических маркеров – биомаркеров, способных оценить эффективность препарата в начале лечения. Это позволит избежать побочных явлений и повысить эффективность лечения.

### Клиническое фенотипирование

Различным клиническим, физиологическим, рентгенологическим и морфологическим показателям придается определенная роль в прогнозировании смертности при ИЛФ. К клиническим предикторам низкой выживаемости относятся пожилой возраст, мужской пол, длительность курения, низкий индекс массы тела, наличие легочной гипертензии и сопутствующей эмфиземы легких. Динамическое изменение форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) и диффузионной способности легких ( $DL_{CO}$ ) являются лучшими прогностическими факторами по сравнению с исходными значениями. При снижении ФЖЕЛ на 5–10 % в течение 6 мес. смертность в течение последующего года увеличивается более чем в 2 раза [15]. К независимым предикторам смерти также относятся показатели 6-минутного шагового теста и его изменение в течение 6 мес. [16]. Кроме того, при оценке прогноза необходимо учитывать интеграцию различных клинических, физиологических и рентгенологических данных при ИЛФ [17], которые, однако, не могут достоверно предсказать прогноз болезни или ответ на лечение и не позволяют выявить молекулярные фенотипы болезни. Ис-

пользование взаимосвязи динамических функциональных параметров и биомаркеров активности заболевания позволит определить персонализированное лечение и улучшить прогноз заболевания [18].

### Молекулярное фенотипирование

В настоящее время учеными разных стран активно изучаются «омик»-технологии, основанные на последних достижениях в таких областях биологии, как протеомика, метаболомика, транскриптомика и геномика. Использование «омик»-технологий позволяет быстро и точно провести одновременный анализ генов, РНК-транскриптов, белков или метаболитов, что способствовало появлению системной биологии – междисциплинарного подхода, основанного на интеграции моделей, направленных на изучение биологических систем в целом. Такое масштабное моделирование позволит выявить специфические молекулярные фенотипы ИЛФ, которые в будущем могут быть использованы для улучшения диагностики и при подборе лечения [14].

Идеальные молекулярные биомаркеры, отражающие ключевые патологические механизмы ИЛФ, могут быть легко и точно измерены и валидизированы [19]. Стратификация и индивидуализированное лечение ИЛФ могут основываться на использовании молекулярных биомаркеров в клинической практике. Недавно выявлены кандидатные биомаркеры, участвующие в дисфункции альвеолярных эпителиальных клеток, иммунной дисрегуляции, ремоделировании внеклеточного матрикса и фибропролиферации [20]. Среди небольшого числа проспективных когортных исследований заслуживают внимания COMET (США) [21] и PROFILE (Великобритания) [22]. В последнем исследовании принимали участие больные ИЛФ ( $n = 550$ ), ранее не получавшие противофиброзную терапию.

**Таблица 1**  
**Генетические биомаркеры идиопатического легочного фиброза**  
**Table 1**  
**Genetic biomarkers of idiopathic pulmonary fibrosis**

Биомаркеры	Потенциальная роль	Комментарии
Муцин 5В промотор однонуклеотидного полиморфизма (MUC5B promoter SNPs)	Предрасположенность, прогноз	rs35705950 (минорный аллель): повышенная чувствительность, увеличение выживаемости; rs5743890 (минорный аллель): снижение чувствительности, уменьшение выживаемости
Толл-интерактивный протеин однонуклеотидного полиморфизма (TOLLIP SNPs)	Предрасположенность, прогноз	
Ген сурфактантного протеина С (SFTPC), ген 2 сурфактантного протеина А (SFTPA2)	Предрасположенность	
Теломер-связанные гены: обратная транскриптаза теломеразы (TERT), РНК-компонент теломеразы (TERC), дискератин (DKC1), регулятор элонгации теломеразы ДНК-геликазы (RTEL1)	Предрасположенность	Короткие теломеры в лейкоцитах связаны с плохой выживаемостью
Длина теломера	Предрасположенность, прогноз	
Профили экспрессии генов в легких или периферической крови	Диагноз, прогноз	Пример: экспрессия микроРНК лизокардиолипид-ацил-трансферазы (LYCAT) в лейкоцитах коррелирует с легочной функцией и выживаемостью
Профили экспрессии микроРНК в легких или периферической крови	Диагноз, прогноз, терапевтическая мишень	Пример: антифибротическая негативная регуляция микроРНК: микроРНК-29, Let-7d; профибротическая активация регуляции микроРНК: микроРНК-21, микроРНК-154

## Генетическое фенотипирование

В 2 крупных полногеномных исследованиях выявлено несколько общих генетических вариантов, связанных с предрасположенностью к ИЛФ и риском прогрессирования заболевания. Идентифицированные гены участвуют в защитных реакциях, межклеточной адгезии и репарации ДНК [23].

Кандидатные генетические биомаркеры ИЛФ приведены в табл. 1.

Однонуклеотидный полиморфизм в промоторной области гена муцина 5В (*MUC5B*) — кодирующий муцин, участвующий в защите дыхательных путей. В основном это связано со спорадическими и семейными формами ИЛФ, и, как ни парадоксально, — с повышением выживаемости. Полиморфизм муцина 5В промотора не связан с фиброзом легких при склеродермии или саркоидозе и специфичен для ИЛФ [24]. Аналогично несколько однонуклеотидных полиморфизмов, ответственных за предрасположенность к ИЛФ, выявлены в *TOLLIP*-локусе [23]. У больных ИЛФ *TOLLIP*-ген кодирует уменьшение экспрессии белка и регулирует часть врожденной иммунной системы, опосредованной Toll-подобными рецепторами и *TGF-β* сигнальными путями. Удивительно, но минорный аллель rs5743890 в *TOLLIP* защищает от развития ИЛФ, хотя его наличие, как правило, связано с повышенной смертностью.

При исследовании семейных форм ИЛФ выявлены редкие генетические варианты генов, кодирующих белки сурфактанта, включая сурфактантные белки С (*SFTPC*) и А2 (*SFTPA2*), а также несколько генов, связанных с функцией теломер, такие как *TERT*, который кодирует теломеразу обратной транскриптазы — компонента теломеразного комплекса, отвечающего за поддержание длины теломер. Короткие теломеры также свидетельствует о ремоделировании паренхимы легких и эпителиальной дисфункции, выявленные у бессимптомных родственников 1-й степени родства в семьях больных ИЛФ, а также о ранних стадиях ИЛФ. Даже в отсутствие полиморфизма *TERT* в моноцитах периферической крови или альвеолярных эпителиальных клетках больных ИЛФ часто обнаруживаются короткие теломеры — факторы неблагоприятного прогноза заболевания [25]. Показано влияние обоих генетических вариантов и факторов окружающей среды, включая сигаретный дым, на укорочение теломер.

Биологическая роль различных генетических вариантов в патогенезе ИЛФ еще полностью не определена. Интересно, что ретроспективное исследование, проведенное в подгруппе пациентов, участвовавших в многоцентровом рандомизированном исследовании по оценке эффективности N-ацетилцистеина при ИЛФ, свидетельствует о том, что генетический полиморфизм может играть важную роль в определении ответа на лечение N-ацетилцистеином [26]. Однако эти данные не подтверждены результатами проспективного клинического исследования.

## Транскрипционное фенотипирование

При полном анализе РНК микрочипов легочной ткани больных с различными ИЗЛ идентифицирована болезнь-специфичная экспрессия генов, которая позволяет различать образцы больных ОИП от образцов пациентов с не-ОИП. Кроме того, при сравнении профилей экспрессии генов в легких больных со стабильным или быстро прогрессирующим течением ИЛФ выявлено 134 транскрипта, которые активируют или приводят к негативной регуляции течения болезни. Аналогичным образом при анализе транскриптома периферической крови идентифицированы гены с различной экспрессией у пациентов с ИЛФ и здоровых людей, а также у пациентов с заболеванием разной тяжести. Выявлена экспрессия мРНК на лизокардиолипин-ацилтрансферазе (*LYCAT*), а также сильная корреляция содержания кардиолипин-ремоделирующего фермента в моноцитах периферической крови с показателями легочной функции и выживаемостью больных ИЛФ [27].

Идентификация показателей диагностической или прогностической экспрессии генов — это шаг к развитию молекулярных тестов, которые могут быть использованы при анализе материала, полученного при бронхоскопии, или образцов периферической крови, позволяя использовать менее инвазивные подходы к диагностике ИЛФ и рано выявлять лиц с высокой вероятностью быстрого прогрессирования.

## Эпигенетическая и микроРНК регуляция фенотипирования

Метилирование ДНК, модификации гистонов и некодирующие микроРНК относятся к эпигенетическим механизмам, вносящим вклад в различия экспрессии генов, наблюдаемых при ИЛФ. Эти регуляторные механизмы находятся под влиянием различных агентов, включая факторы окружающей среды (сигаретный дым и инфекции), генетический профиль, пол и возраст [27]. При полногеномном анализе метилирования ДНК легочной ткани выявлено 2 130 значимых дифференциальных метилированных областей в образцах тканей, полученных у больных ИЛФ по сравнению с контрольной группой, из которых около 1/3 связаны со значительными изменениями экспрессии генов, включая гены, идентифицированные как ИЛФ-связанные общие аллели [28]. Таким образом, неуправляемая экспрессия генов в легких больных ИЛФ появляется в результате сложных взаимодействий между генетическими и эпигенетическими факторами.

МикроРНК оказывает влияние на экспрессию белка путем связывания с мРНК. Аберрантная экспрессия микроРНК описана в патогенезе многих форм рака. При микроРНК-профилировании легочной ткани выявляются значительное повышение или низкий уровень ряда регуляторных микроРНК у больных ИЛФ, что и позволяет отличить нормальное легкое от легкого с ИЛФ, а также быстрое про-

грессирование заболевания от медленного. TGF- $\beta$  играет важную роль в повышении регуляции профибротических микроРНК и подавлении антифибротических микроРНК. Например, прямое ингибирование let-7d-экспрессии TGF- $\beta$  в альвеолярных эпителиальных клетках связано с эпителиально-мезенхимальной транзицией и отложением коллагена [27]. Кроме того, уровни экспрессии микроРНК-21, микроРНК-155 и микроРНК-101-3р в сыворотке крови могут коррелировать с показателями ФЖЕЛ и МСКТ-картиной при ИЛФ [29]. Интересно, что при внутривенном введении мышам синтетического микроРНК-29 при блеомицин-индуцированном фиброзе легких восстанавливаются функции эндотелиальной микроРНК-29, что сопровождается уменьшением экспрессии коллагена и восстановлением легочного фиброза [30]. Эти изменения в экспрессии микроРНК у пациентов с ИЛФ указывают на их важную регуляторную роль при фиброзе легких, они также могут служить потенциальными диагностическими и прогностическими биомаркерами и терапевтическими мишенями.

### Белковые и клеточные биомаркеры

Возрастает число исследований, направленных на выявление белковых и клеточных предикторов ИЛФ. Повышенное содержание в сыворотке крови ряда белков, в т. ч. сурфактантного протеина А (SP-A) и D (SP-D), муцина 1 (KL-6/MUC1), СС-хемокина лиганда-18 (CCL18), С-Х-С мотив хемокинов-13 (CXCL13), периостина, фибулина-1, матриксных металлопротеиназ (ММП) – ММП-1 и -7, интерлейкина (IL)-8, межклеточной молекулы адгезии (ICAM)-1 и лизилоксидаза-подобного белка-2 (LOXL2), связано с неблагоприятным прогнозом ИЛФ [27, 31]

(табл. 2). Повышение базовых уровней KL-6/MUC1 в сыворотке крови также является предиктором риска будущих обострений. Аналогичным образом некоторые циркулирующие клетки связаны с низкой выживаемостью. К клеточным маркерам быстро прогрессирующего ИЛФ относятся повышение содержания циркулирующих фиброцитов [32] и семафорин-7a<sup>+</sup>-регуляторных Т-клеток (T<sub>regs</sub>) [27, 33].

В исследовании PROFILE, включавшем пациентов с ИЛФ ( $n = 189$ ), при серийных измерениях показателей сыворотки крови выявлено повышение концентрации фрагментов белков внеклеточного матрикса у больных ИЛФ по сравнению с контрольной группой. Повышение концентрации неоэпитопа связано с прогрессированием заболевания и скорость изменения 3 ММП-деградированных белков внеклеточного матрикса в течение 3 мес. предсказывало лучшую выживаемость [22]. Эти результаты позволяют предположить, что серийные измерения циркулирующих белков можно использовать в качестве прогностических или терапевтических биомаркеров.

Повышенное содержание 8-изопростана у пациентов с ИЛФ в сыворотке крови по сравнению со здоровым контролем свидетельствует об усилении окислительного стресса и окислительно-восстановительном дисбалансе при ИЛФ [34].

Установлено значимо более высокое содержание белка S100A9 в бронхоальвеолярной лаважной жидкости (БАЛЖ) больных ИЛФ по сравнению со здоровыми лицами и страдающими другими фиброзирующими ИЗЛ [35]. Повышение циркулирующих фиброцитов в плазме – неблагоприятный прогностический признак, связанный с ранней смертью больных ИЛФ [32]. Увеличение экспрессии белка семафорина (*Semaphorin 7a*<sup>+</sup>) на циркулирующих

**Таблица 2**  
**Белковые биомаркеры сыворотки крови при идиопатическом легочном фиброзе**  
**Table 2**  
**Serum protein biomarkers in idiopathic pulmonary fibrosis**

Биомаркеры	Потенциальная роль	Комментарии
Протеины сурфактанта А и D (SP-A, SP-D)	Диагноз, прогноз	Повышенные уровни – предикторы плохой выживаемости
Рак легких-6 / муцин-1 (KL-6/MUC1)	Диагноз, прогноз	Повышение уровня – предиктор плохой выживаемости и высокого риска обострений
Каспазный цитокератин-18 (сСК18)	Диагноз	Более высокий уровень при ИЛФ не связан с тяжестью заболевания или исходом
СС-хемокиновый лиганд-18 (CCL18)	Прогноз	Концентрация > 150 нг / мл связана с высокой смертностью
Хемокин с мотивом С-Х-С 13 (CXCL13)	Прогноз	Высокий уровень связан с легочной гипертензией, обострением и плохой выживаемостью
IgG-антитела к белку теплового шока-70 (Anti-HSP70 IgG)	Прогноз	Позитивный IgG связан с функциональными нарушениями и плохой выживаемостью
Периостин	Прогноз	Высокий уровень при ИЛФ – корреляция с прогрессированием болезни
Фибулин-1	Диагноз, прогноз	Высокий уровень при ИЛФ – корреляция с прогрессированием болезни
Матриксные металлопротеиназы (ММП-1, ММП-7)	Диагноз, прогноз	Высокие уровни связаны с прогрессированием заболевания и плохой выживаемостью
Интерлейкин-8; ICAM-1 (молекула межклеточной адгезии 1-го типа)	Прогноз	Высокие концентрации связаны с плохой выживаемостью
Лизилоксидаза-подобный белок-2 (LOXL2)	Прогноз	Более высокие уровни связаны с повышенным риском прогрессирования заболевания
Новая детерминанта внеклеточного матрикса (ECM-неоэпитопes)	Прогноз	Увеличение концентрации связано с прогрессированием заболевания и темпами роста предиктора выживаемости

регуляторных Т-клетках [33], а также общая бактериальная нагрузка и обнаружение стафилококков и стрептококков в микробиоме легких [21, 36] связано со снижением легочной функции и быстрым прогрессированием ИЛФ.

При исследовании легочной ткани и анализе БАЛЖ также выявлены несколько кандидатных диагностических и прогностических биомаркеров ИЛФ, в т. ч. интегрин  $\alpha v \beta_6$  [37], S100A9-протеин [35] и растворимый аннексин V [38].

Ценность этих белков или клеточных биомаркеров в качестве диагностических или прогностических факторов ИЛФ должна быть оценена в будущих исследованиях. Кроме того, интегрируя проверенные молекулярные переменные в модели многофакторного прогнозирования риска, можно повысить их точность в прогнозировании исходов ИЛФ. В связи с этим *R. Richards et al.* сформулирован персональный клинический и молекулярный индекс (сумма показателей, обозначающих пол, а также данных ФЖЕЛ (%<sub>долж.</sub>), DL<sub>CO</sub> (%<sub>долж.</sub>) и концентрации ММП-7 в сыворотке крови – точный предиктор смерти в этой валидационной группе) [31]. Две другие интегрирующие модели прогнозирования – уровни SP-A и SP-D или ММП-7, SP-A и KL-6/MUC1 показали повышение предсказуемости смерти по сравнению с клиническими предикторами [39].

### Метаболическое фенотипирование

Метаболомика – это систематический комплексный анализ метаболитов (метаболома) в биологических системах при заданных условиях. При таком подходе открываются возможности для лучшего понимания дисрегуляции метаболизма, лежащего в основе многих болезней, в т. ч. заболеваний дыхательных путей, таких как бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и муковисцидоз [40]. Дисрегуляция метаболизма также освещалась в патогенезе ИЛФ. Повышение уровня молочной кислоты в легочной ткани больных ИЛФ по сравнению с контролем, по-видимому, играет роль в дифференциации миофибробластов через рН-зависимую активацию TGF- $\beta$ .

Недавно показано, что модифицированный аэробный гликолиз при посредничестве гликолитических ферментов, включая PFKFB3, представляет собой своевременное и стабильное событие при дифференциации миофибробластов [41]. Не менее важно, что PFKFB3 уменьшает ингибирование дифференциации миофибробластов и подавляет профибротические фенотипы миофибробластов, изолированных из легких у больных ИЛФ. Эти данные свидетельствуют о том, что гликолитическое перепрограммирование является важным фактором в патогенезе фиброза легких и, следовательно, представляет собой потенциальную терапевтическую цель. Для выяснения роли этих путей дисрегуляции клеточного метаболизма в патогенезе ИЛФ необходимо проведение дополнительных исследований в области метабомики и их интеграция с имеющимися генетическими, эпигене-

тическими, транскриптомными и протеомными данными.

### Неинвазивные биомаркеры ИЛФ

Выявление неинвазивных биомаркеров важно для ранней диагностики ИЛФ и ведения этих больных. Анализ конденсата выдыхаемого воздуха (КВВ) – новый неинвазивный метод выявления биомаркеров преимущественно из нижних отделов дыхательных путей. Исследование КВВ предоставляет возможность контролировать изменения концентрации медиаторов воспаления и окислительного стресса в дыхательных путях при ИЛФ [42–44].

По результатам исследований показано значимое повышение концентраций 8-изопростана, пероксида водорода, цистеиновых лейкотриенов, нитритов и 3-нитротирозина в КВВ у пациентов с ИЛФ по сравнению со здоровым контролем [44–48]. Это свидетельствует о высокой активности окислительного и нитрозативного стресса в бронхолегочной системе при ИЛФ. Выявлена обратная корреляция содержания пероксида водорода в КВВ с DL<sub>CO</sub>, указывающая на связь данного биомаркера с тяжестью течения ИЛФ [46].

В КВВ пациентов с ИЛФ обнаружено 9 различных типов лизофосфатидиловой кислоты, которая является важным медиатором привлечения фибробластов. Кроме того, в КВВ больных ИЛФ выявлено достоверно повышенное содержание докозатетраэноил-лизофосфатидиловой кислоты по сравнению со здоровыми людьми [49].

При определении элементного состава в КВВ больных ИЛФ в отличие от здоровых некурящих людей обнаружены пневмоксичные (кремний, никель) и эссенциальные микроэлементы (цинк, селен и медь). Эти данные подтверждают гипотезу, что экологические и профессиональные факторы играют важную роль в патогенезе ИЛФ. Для лучшего понимания основных патофизиологических процессов требуется проведение дальнейших исследований [50].

Среди неинвазивных «омик»-маркеров повышенный интерес проявлен к изучению генетических альтераций микросателлитной ДНК в КВВ. В образцах КВВ больных ИЛФ обнаружены 4 микросателлитных маркера (THRA1, D17S579, D17S250 и D8S137). Эти изменения важны при изучении генетической основы ИЛФ и выявлении альтераций микросателлитной ДНК при раке легкого, чем можно объяснить более высокий относительный риск онкогенеза при ИЛФ [51].

### Факторы организма и окружающей среды

Анамнез курения давно описан как преобладающий фактор риска развития ИЛФ, включая семейные формы, что связано с неблагоприятным прогнозом [52]. Некоторые другие экологические и профессиональные вредности, в т. ч. древесная, минеральная и металлическая пыль, продукты сельского

хозяйства и животноводства, также были связаны с ИЛФ, хотя формально причинно-следственная связь не установлена. Кроме того, загрязнение воздуха также может играть роль в патогенезе ИЛФ. В недавно проведенном исследовании продемонстрирован значительный риск обострения ИЛФ при повышенном воздействии озона и диоксида азота в течение предшествующих 6 нед. [53].

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) – распространенное состояние при ИЛФ, хотя часто протекает бессимптомно и имеет повышенный риск микроаспирации. По результатам ретроспективных исследований при проведении антирефлюксной терапии у больных ИЛФ показаны увеличение выживаемости и меньшее снижение ФЖЕЛ в течение 30 нед. [54]. Несмотря на растущие доказательства того, что латентная микроаспирация при ГЭРБ может играть роль в патогенезе ИЛФ, на сегодняшний день нет подтверждения того, что эта связь причинная. Следовательно, в недавно обновленном международном руководстве по лечению ИЛФ сохранились рекомендации по использованию антацидной терапии [55]. Для дальнейшей оценки роли ГЭРБ и микроаспирации при ИЛФ и подтверждения эффективности антирефлюксной терапии необходимо проведение проспективного рандомизированного контролируемого исследования.

Инфекционные процессы могут играть роль в инициации, прогрессировании или обострении ИЛФ. В ряде исследований показана связь с ИЛФ вирусных инфекций, в частности вируса герпеса человека (ВГЧ), в т. ч. вирусов простого герпеса 1-го типа (ВПГ-1), Эпштейна–Барр (ВЭБ), цитомегаловируса (ЦМВ), ВГЧ-7 и ВГЧ-8 [56]. Является ли эта связь причинной – до сих пор не доказано. ВГЧ имеют потенциал, чтобы вызвать стресс и апоптоз эндоплазматического ретикулаума. Это предполагает, что вирусная инфекция может выступать в качестве кофактора в развитии ИЛФ через реактивацию латентной инфекции ВГЧ в альвеолярном эпителии после первого повреждающего действия. Кроме того, по результатам недавнего исследования показано увеличение количества ВЭБ и ДНК ЦМВ в БАЛЖ пациентов с ИЛФ и в меньшей степени – у бессимптомных родственников первой степени родства больных семейной формой ИЛФ. Таким образом, повышенная репликация ВГЧ может вызвать повреждение эпителиальных клеток и инициировать болезнь. При клиническом испытании ганцикловира у больных тяжелым ИЛФ с положительными IgG-антителами к ВЭБ при серологическом исследовании показано незначительное улучшение сурrogатных маркеров прогрессирования заболевания [57]. В недавно проведенном исследовании установлено, что гриппозная инфекция также может играть роль в развитии фиброза легких, способствуя отложению коллагена через интегрин- $\alpha\upsilon\beta_6$ -опосредованную активацию TGF- $\beta$  в эпителиальных клетках [27].

По последним данным также показана предполагаемая роль бактерий и микробиома легких в раз-

витии ИЛФ. При анализе исследования СОМЕТ выявлена связь между прогрессированием ИЛФ и наличием конкретных компонентов стафилококка и стрептококка в БАЛЖ [21]. В другом исследовании обнаружена повышенная бактериальная обсемененность, состоящая в частности из *Haemophilus*, *Streptococcus*, *Neisseria* и *Veillonella spp.* в БАЛЖ больных ИЛФ по сравнению со здоровыми курящими и некурящими донорами и пациентами со среднетяжелым течением ХОБЛ [36]. Показано, что общая бактериальная обсемененность является независимым предиктором снижения легочной функции и смертности при ИЛФ. Однако отсутствуют данные о том, что различия в микробиоме легких являются причиной или следствием ИЛФ. В 12-месячном клиническом исследовании у больных ( $n = 181$ ) с фибротическими формами идиопатической интерстициальной пневмонии (примерно у 90 % из них установлен ИЛФ) показано снижение показателей смертности при добавлении котримоксазола к стандартной терапии [58]. Точную роль вирусов и бактерий в патогенезе ИЛФ еще предстоит определить, возможное применение противовирусных или антибактериальных препаратов при терапии ИЛФ требует дальнейшего изучения.

## Заключение

Существующие в настоящее время методы лечения ИЛФ имеют ограниченную эффективность и прогноз болезни остается неутешительным. Последним достижением в понимании нескольких взаимосвязанных патогенетических механизмов ИЛФ является выявление различных молекулярных фенотипов в результате сложных взаимодействий между генетическими, эпигенетическими, транскрипционными, посттранскрипционными, метаболическими и экологическими факторами. Для точной и ранней диагностики ИЛФ и улучшения прогноза течения болезни необходима разработка и валидация диагностических и прогностических биомаркеров. Противофиброзная терапия потенциально новыми препаратами предполагает необходимость использования биомаркеров, благодаря которым возможны прогноз течения болезни и оценка эффективности лекарственной терапии, что в свою очередь способствует более широкому применению персонализированной терапии.

### Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует. Публикация подготовлена без участия спонсоров.

### Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest. This publication was not sponsored.

## Литература / References

- Hutchinson J., Fogarty A., Hubbard R., McKeever T. Global incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review. *Eur. Respir. J.* 2015; 46 (3): 795–806. DOI: 10.1183/09031936.00185114.
- King T.E., Bradford W.Z., Castro-Bernardini S. et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pul-

- monary fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2014; 370 (22): 2083–2092. DOI: 10.1056/NEJMoa1402582.
3. Richeldi L., du Bois R.M., Raghu G. et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2014; 370 (22): 2071–2082. DOI: 10.1056/NEJMoa1402584.
  4. Woodcock H.V., Maher T.M. The treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *F1000Prime Rep.* 2014; 6: 16. DOI: 10.12703/P6-16.
  5. Pathak R.R., Davé V. Integrating omics technologies to study pulmonary physiology and pathology at the systems level. *Cell Physiol. Biochem.* 2014; 33 (5): 1239–1260. DOI: 10.1159/000358693.
  6. Raghu G., Collard H.R., Egan J.J. et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 183 (6): 788–824. DOI: 10.1164/rccm.2009-040GL.
  7. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р. и др. Диагностика и лечение идиопатического легочного фиброза. Федеральные клинические рекомендации. *Пульмонология.* 2016; 26 (4): 399–419. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-4-399-419. / Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aisanov Z.R. et al. Diagnosis and Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Federal Guidelines. *Pul'monologiya.* 2016; 26 (4): 399–419 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-4-399-419.
  8. Hutchinson J.P., Fogarty A.W., McKeever T.M., Hubbard R.B. In-hospital mortality after surgical lung biopsy for interstitial lung disease in the United States. 2000 to 2011. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2016; 193 (10): 1161–1167. DOI: 10.1164/rccm.201508-1632OC.
  9. Ryerson C.J., Urbania T.H., Richeldi L. et al. Prevalence and prognosis of unclassifiable interstitial lung disease. *Eur. Respir. J.* 2013; 42 (3): 750–757. DOI: 10.1183/09031936.00131912.
  10. Tomassetti S., Wells A.U., Costabel U. et al. Bronchoscopic lung cryobiopsy increases diagnostic confidence in the multidisciplinary diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2016; 193 (7): 745–752. DOI: 10.1164/rccm.201504-0711OC.
  11. King T.E., Pardo A., Selman M. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet.* 2011; 378 (9807): 1949–1961. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60052-4.
  12. Ahluwalia N., Shea B.S., Tager A.M. New therapeutic targets in idiopathic pulmonary fibrosis. Aiming to rein in runaway wound-healing responses. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2014; 190 (8): 867–878. DOI: 10.1164/rccm.201403-0509PP.
  13. Wolters P.J., Collard H.R., Jones K.D. Pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Annu. Rev. Pathol.* 2014; 9: 157–179. DOI: 10.1146/annurev-pathol-012513-104706.
  14. Maher T.M. Beyond the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis; the growing role of systems biology and stratified medicine. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2013; 19 (5): 460–465. DOI: 10.1097/MCP.0b013e328363f4b7.
  15. du Bois R.M., Weycker D., Albera C. et al. Forced vital capacity in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: test properties and minimal clinically important difference. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 184(12): 1382–1389.
  16. du Bois R.M., Albera C., Bradford W.Z. et al. 6-Minute walk distance is an independent predictor of mortality in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur. Respir. J.* 2014; 43 (5): 1421–1429.
  17. Ley B., Bradford W.Z., Weycker D. et al. Unified baseline and longitudinal mortality prediction in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur. Respir. J.* 2015; 45 (5): 1374–1381.
  18. Kolb M., Collard H.R. Staging of idiopathic pulmonary fibrosis: past, present and future. *Eur. Respir. Rev.* 2014; 23 (132): 220–224. DOI: 10.1183/09059180.00002114.
  19. Ley B., Brown K.K., Collard H.R. Molecular biomarkers in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2014; 307 (9): L681–691. DOI: 10.1152/ajplung.00014.2014.
  20. Spagnolo P., Tzouveleki A., Maher T.M. Personalized medicine in idiopathic pulmonary fibrosis: facts and promises. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2015; 21 (5): 470–478. DOI: 10.1097/MCP.000000000000187.
  21. Han M.K., Zhou Y., Murray S. et al. Lung microbiome and disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis: an analysis of the COMET study. *Lancet Respir. Med.* 2014; 2 (7): 548–556. DOI: 10.1016/S2213-2600(14)70069-4.
  22. Jenkins R.G., Simpson J.K., Saini G. et al. Longitudinal change in collagen degradation biomarkers in idiopathic pulmonary fibrosis: an analysis from the prospective, multi-centre PROFILE study. *Lancet Respir. Med.* 2015; 3 (6): 462–472. DOI: 10.1016/S2213-2600(15)00048-X.
  23. Noth I., Zhang Y., Ma S.F. et al. Genetic variants associated with idiopathic pulmonary fibrosis susceptibility and mortality: a genome-wide association study. *Lancet Respir. Med.* 2013; 1 (4): 309–317.
  24. Stock C.J., Sato H., Fonseca C. et al. Mucin 5B promoter polymorphism is associated with idiopathic pulmonary fibrosis but not with development of lung fibrosis in systemic sclerosis or sarcoidosis. *Thorax.* 2013; 68 (5): 436–441. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2012-201786.
  25. Stuart B.D., Lee J.S., Kozlitina J. et al. Effect of telomere length on survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: an observational cohort study with independent validation. *Lancet Respir. Med.* 2014; 2 (7): 557–565. DOI: 10.1016/S2213-2600(14)70124-9.
  26. Oldham J.M., Ma S.F., Martinez F.J. et al. TOLLIP, MUC5B, and the response to N-acetylcysteine among individuals with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2015; 192 (12): 1475–1482. DOI: 10.1164/rccm.201505-1010OC.
  27. Daccord C., Maher T.M. Recent advances in understanding idiopathic pulmonary fibrosis. *F1000Res.* 2016; 5 (F1000 Faculty Rev): 1046. DOI: 10.12688/f1000research.8209.1.
  28. Yang I.V., Schwartz D.A. Epigenetics of idiopathic pulmonary fibrosis. *Transl. Res.* 2015; 165 (1): 48–60. DOI: 10.1016/j.trsl.2014.03.011.
  29. Li P., Li J., Chen T. et al. Expression analysis of serum microRNAs in idiopathic pulmonary fibrosis. *Int. J. Mol. Med.* 2014; 33 (6): 1554–1562. DOI: 10.3892/ijmm.2014.1712.
  30. Montgomery R.L., Yu G., Latimer P.A. et al. MicroRNA mimicry blocks pulmonary fibrosis. *EMBO Mol. Med.* 2014; 6 (10): 1347–1356. DOI: 10.15252/emmm.201303604.
  31. Richards T.J., Kaminski N., Baribaud F. et al. Peripheral blood proteins predict mortality in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 185 (1): 67–76. DOI: 10.1164/rccm.201101-0058OC.
  32. Moeller A., Gilpin S.E., Ask K. et al. Circulating fibrocytes are an indicator of poor prognosis in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 179 (7): 588–594. DOI: 10.1164/rccm.200810-1534OC.
  33. Reilkoff R.A., Peng H., Murray L.A. et al. Semaphorin 7a<sup>+</sup> regulatory T cells are associated with progressive idiopathic pulmonary fibrosis and are implicated in transforming growth factor- $\beta$ -induced pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 187 (2): 180–188. DOI: 10.1164/rccm.201206-1109OC.

34. Malli F, Bardaka F, Tsilioni I. et al. 8-Isoprostane levels in serum and bronchoalveolar lavage in idiopathic pulmonary fibrosis and sarcoidosis. *Food Chem. Toxicol.* 2013; 61: 160–163. DOI: 10.1016/j.fct.2013.05.016.
35. Hara A., Sakamoto N., Ishimatsu Y. et al. S100A9 in BALF is a candidate biomarker of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir. Med.* 2012; 106 (4): 571–580. DOI: 10.1016/j.rmed.2011.12.010.
36. Molyneaux P.L., Cox M.J., Willis-Owen S.A. et al. The role of bacteria in the pathogenesis and progression of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2014; 190 (8): 906–913. DOI: 10.1164/rccm.201403-0541OC.
37. Saini G., Porte J., Weinreb P.H. et al.  $\alpha\beta_6$  Integrin may be a potential prognostic biomarker in interstitial lung disease. *Eur. Respir. J.* 2015; 46 (2): 486–494.
38. Buckley S., Shi W., Xu W. et al. Increased alveolar soluble annexin V promotes lung inflammation and fibrosis. *Eur. Respir. J.* 2015; 46 (5): 1417–1429. DOI: 10.1183/09031936.00002115.
39. Song J.W., Do K.H., Jang S.J. et al. Blood biomarkers MMP-7 and SP-A: predictors of outcome in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest.* 2013; 143 (5): 1422–1429. DOI: 10.1378/chest.11-2735.
40. Nobakht M.Gh.B.F., Aliannejad R., Rezaei-Tavirani M. et al. The metabolomics of airway diseases, including COPD, asthma and cystic fibrosis. *Biomarkers.* 2015; 20 (1): 5–16. DOI: 10.3109/1354750X.2014.983167.
41. Xie N., Tan Z., Banerjee S. et al. Glycolytic reprogramming in myofibroblast differentiation and lung fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2015; 192 (12): 1462–1474. DOI: 10.1164/rccm.201504-0780OC.
42. Konstantinidi E.M., Lappas A.S., Tzortzi A.S., Behrakis P.K. Exhaled breath condensate: Technical and diagnostic aspects. *Sci. World J.* 2015; 2015: 435160. DOI: 10.1155/2015/435160
43. Анаев Е., Авдеев С., Черняк А. et al. Exhaled breath condensate markers in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur. Respir. J.* 2005; 26 (Suppl. 49): 334s.
44. Chow S., Thomas P.S., Malouf M., Yates D.H. Exhaled breath condensate (EBC) biomarkers in pulmonary fibrosis. *J. Breath Res.* 2012; 6 (1): 016004. DOI: 10.1088/1752-7155/6/1/016004.
45. Shimizu Y., Dobashi K., Sano T., Yamada M. ROCK activation in lung of idiopathic pulmonary fibrosis with oxidative stress. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 2014; 27 (1): 37–44. DOI: 10.1177/039463201402700106.
46. Psathakis K., Mermigkis D., Papatheodorou G. et al. Exhaled markers of oxidative stress in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur. J. Clin. Invest.* 2006; 36 (5): 362–367. DOI: 10.1111/j.1365-2362.2006.01636.x.
47. Rihák V., Zatloukal P., Chládková J. et al. Nitrite in exhaled breath condensate as a marker of nitrosative stress in the airways of patients with asthma, COPD, and idiopathic pulmonary fibrosis. *J. Clin. Lab. Anal.* 2010; 24 (5): 317–322. DOI: 10.1002/jcla.20408.
48. Ono E., Mita H., Taniguchi M. et al. Comparison of cysteinyl leukotriene concentrations between exhaled breath condensate and bronchoalveolar lavage fluid. *Clin. Exp. Allergy.* 2008; 38 (12): 1866–1874. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2008.03108.x.
49. Montesi S.B., Mathai S.K., Brenner L.N. et al. Docosahexaenoyl LPA is elevated in exhaled breath condensate in idiopathic pulmonary fibrosis. *BMC Pulm. Med.* 2014; 14: 5. DOI: 10.1186/1471-2466-14-5.
50. Corradi M., Acampa O., Goldoni M. et al. Metallic elements in exhaled breath condensate of patients with interstitial lung diseases. *J. Breath Res.* 2009; 3 (4): 046003. DOI: 10.1088/1752-7155/3/4/046003.
51. Carpagnano G.E., Lacedonia D., Soccio P. et al. How strong is the association between IPF and lung cancer? An answer from airway's DNA. *Med. Oncol.* 2016; 33 (11): 119. DOI: 10.1007/s12032-016-0835-8.
52. Antoniou K.M., Hansell D.M., Rubens M.B. et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: outcome in relation to smoking status. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 177 (2): 190–194.
53. Johannson K.A., Vittinghoff E., Lee K. et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis associated with air pollution exposure. *Eur. Respir. J.* 2014; 43 (4): 1124–1131. DOI: 10.1183/09031936.00122213.
54. Lee J.S., Collard H.R., Anstrom K.J. et al. Anti-acid treatment and disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis: an analysis of data from three randomized controlled trials. *Lancet Respir. Med.* 2013; 1 (5): 369–376. DOI: 10.1016/S2213-2600(13)70105-X.
55. 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): e3–19. DOI: 10.1164/rccm.201506-1063ST.
56. Molyneaux P.L., Maher T.M. The role of infection in the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur. Respir. Rev.* 2013; 22 (129): 376–381. DOI: 10.1183/09059180.00000713.
57. Egan J.J., Adamali H.I., Lok S.S. et al. Ganciclovir antiviral therapy in advanced idiopathic pulmonary fibrosis: an open pilot study. *Pulm. Med.* 2011; 2011: 240805. DOI: 10.1155/2011/240805.
58. Shulgina L., Cahn A.P., Chilvers E.R. et al. Treating idiopathic pulmonary fibrosis with the addition of co-trimoxazole: a randomized controlled trial. *Thorax.* 2013; 68 (2): 155–162. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2012-202403.

Поступила 09.01.17  
Received January 09, 2017

# Объемная капнография: возможности применения в пульмонологической практике

В.Н.Абросимов, Ю.Ю.Бяловский, С.В.Субботин, И.Б.Пономарева

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

## Информация об авторах

**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.: (4912) 96-27-93; e-mail: abrosimov\_r@mail.ru

**Бяловский Юрий Юльевич** — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой патофизиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (4912) 46-08-84; e-mail: b\_uu@mail.ru

**Субботин Сергей Викторович** — очный аспирант кафедры 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.: (4912) 96-27-93; e-mail: subbotinsv.89@mail.ru

**Пономарева Ирина Борисовна** — к. м. н., ассистент кафедры 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.: (4912) 96-27-93; e-mail: docib@ya.ru

## Резюме

Необходимость изучения новых методов диагностики и оценки параметров дыхания пациента продиктована широким распространением заболеваний респираторной системы. Одним из перспективных инструментов оценки легочной функции является метод объемной капнографии, отражающий особенности паттерна элиминации углекислого газа ( $\text{CO}_2$ ) в объеме выдоха, при помощи которого анализируется динамика выделения  $\text{CO}_2$  по отношению к дыхательному объему и представляется интегральная оценка функционального состояния органов дыхания в виде следующих расчетных показателей: индекс эмфиземы, объем «мертвого» пространства, наклон фаз 2 и 3 и т. п. В обзоре освещены вопросы, касающиеся возможностей применения метода объемной капнографии в клинической практике, в частности при диагностике хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), бронхиальной астмы (БА), эмфиземы и других заболеваний легких. Продемонстрировано, что неинвазивный, безопасный и простой в использовании метод объемной капнографии может использоваться для оценки параметров дыхания у пациентов с ХОБЛ, БА и эмфиземой легких, однако требуется дальнейшее изучение его диагностических возможностей с целью последующего внедрения в пульмонологическую практику.

**Ключевые слова:** объемная (волюметрическая) капнография, капнограмма, вентиляция, перфузия, «мертвое» пространство, индекс эмфиземы, бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, эмфизема легких.

Для цитирования: Абросимов В.Н., Бяловский Ю.Ю., Субботин С.В., Пономарева И.Б. Объемная капнография: возможности применения в пульмонологической практике. *Пульмонология*. 2017; 27 (1): 65–70. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-1- 65-70

## Volumetric capnography: abilities in practical pulmonology

Vladimir N. Abrosimov, Yuriy Yu. Byalovskiy, Sergey V. Subbotin, Irina B. Ponomareva

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

## Author information

**Vladimir N. Abrosimov**, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Therapy, Faculty of Postgraduate Training 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

**Yuriy Yu. Byalovskiy**, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Pathophysiology, I.P.Pavlov Ryazan State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (4912) 46-08-84; e-mail: b\_uu@mail.ru

**Sergey V. Subbotin**, Postgraduate student, Department of Therapy, Faculty of Postgraduate Training and Family Medicine, I.P.Pavlov Ryazan State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (4912) 96-27-93; e-mail: subbotinsv.89@mail.ru

**Irina B. Ponomareva**, Candidate of Medicine, Assistant Lecturer, Department of Therapy, Faculty of Postgraduate Training and Family Medicine, I.P.Pavlov Ryazan State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (4912) 96-27-93; e-mail: docib@ya.ru

## Abstract

**The aim** of this review was to analyze abilities of a novel diagnostic method intended to measure the lung function. Volumetric capnography is one of the most promising tools for assessing pulmonary function. This method reflects  $\text{CO}_2$  elimination pattern at the exhaled air volume. Changes in  $\text{CO}_2$  portion at the tidal volume are related to the integrated evaluation of the respiratory function and could be expressed as the following parameters: emphysema index, the dead space volume, phases 2 and 3 slopes, etc. Possible use of the volumetric capnography for diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease, asthma, emphysema, and other respiratory diseases is discussed in the article. This method is simple, non-invasive, and safe. Diagnostic value of the volumetric capnography needs further investigation in order to implement this method in clinical practice.

**Key words:** volumetric capnography, a capnogram, ventilation, perfusion, dead space, emphysema index, asthma, chronic obstructive pulmonary disease, emphysema.

For citation: Abrosimov V.N., Byalovskiy Yu.Yu., Subbotin S.V., Ponomareva I.B. Volumetric capnography: abilities in practical pulmonology. *Russian Pulmonology*. 2017; 27 (1): 65–70 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-1- 65-70

Известно, что человек при дыхании выделяет углекислый газ ( $\text{CO}_2$ ). Деятельность системы внешнего дыхания интегрально определяется уровнем  $\text{CO}_2$ . В настоящее время благодаря капнографии показатели парциального давления и объема выделения  $\text{CO}_2$  применяются для определения кардиопульмонального статуса пациента и состояния его газообмена [1].

Наиболее активно проблемой оценки  $\text{CO}_2$  воздуха стали заниматься во время Первой мировой войны, когда ученые столкнулись с его повышенной концентрацией на борту субмарин. В последствии Ф.Флюри и Ф.Церник (1938) в разделе «Воздух подводных лодок» отметили, что вопрос о  $\text{CO}_2$  оказался более серьезным, чем проблема  $\text{O}_2$ <sup>1</sup>.

Метод, основанный на химической абсорбции, впервые применен J.Haldane (1912) для определения  $\text{CO}_2$  в воздухе или смеси газов [2]. В 1930–40 гг. распространение получила оценка  $\text{CO}_2$  с помощью метода инфракрасной абсорбции. При использовании указанного метода анестезиологом J.O.Elam и исследователем M.Liston сконструирован первый медицинский капнограф, а в середине 1950 гг. капнография нашла свое применение в клинической практике [3]. J.O.Elam et al. (1955) [4] впервые опубликованы капнографические кривые дыхания. На рис. 1 представлена капнограмма, показывающая количество выделенного  $\text{CO}_2$ , соотнесенного ко времени. Она делится на 3 фазы (1–3). Кроме того, выделяются 2 угла: угол  $\alpha$  – между фазами 2 и 3 и угол  $\beta$  – между фазами 3 и 4, по величине которых можно косвенно судить о состоянии дыхательной системы. Наиболее часто оценивается количество  $\text{CO}_2$ , выделенное к концу выдоха ( $\text{PETCO}_2$ ), т. к. данный показатель аналогичен таковому парциального давления  $\text{CO}_2$  в артериальной крови ( $\text{PA}_{\text{CO}_2}$ ).

## Объемная капнография

В последние годы появился научный интерес к новому методу – объемной (волюметрической) капнографии ( $\text{VC}_{\text{ар}}$ ). На сегодняшний день существует

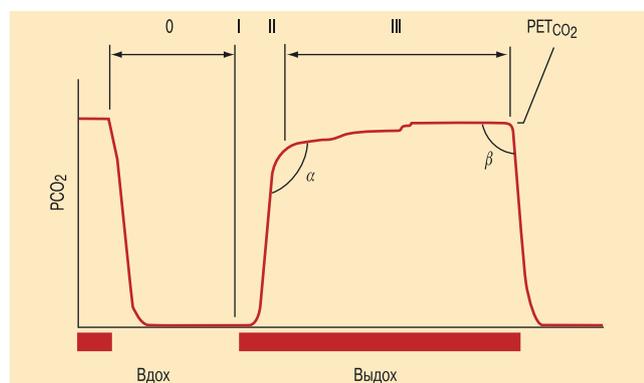


Рис. 1. Капнограмма: 0 – вдох; I – фаза 1; II – фаза 2; III – фаза 3;  $\text{PETCO}_2$  – парциальное давление углекислого газа ( $\text{PCO}_2$ ) конца выдоха;  $\alpha$  – угол альфа;  $\beta$  – угол бета  
Figure 1. A capnogram: 0, expiration; I, the phase 1; II, the phase 2; III, the phase 3;  $\text{PETCO}_2$ , a partial pressure of  $\text{CO}_2$  at the end of expiration;  $\alpha$ , alfa slope;  $\beta$ , beta slope

<sup>1</sup> Абросимов Н.З. Респираторный ацидоз (патогенез, клиника, лечение и профилактика): Дисс. ... д-ра мед. наук. Рязань; 1964.



Рис. 2. Спирограф SpiroScout (Ganshorn, Германия), оснащенный функцией объемной капнографии

Figure 2. Spirograph 'SpiroScout' (Ganshorn, Germany) with the function of volumetric capnography

несколько приборов для проведения этой методики, среди которых – ультразвуковой компьютерный спирограф SpiroScout (Ganshorn, Германия), оснащенный функцией объемной капнографии (рис. 2).

В отличие от капнографии, зависимой от времени, при объемной капнографии оценивается динамика  $\text{CO}_2$ , соотнесенная к величине дыхательного объема ( $\text{VT}$ ) с последующим расчетом показателей «мертвого» пространства, наклона фаз 2 и 3, индекса эмфиземы. Графическим отображением объемной капнографии является объемная капнограмма (волюмокапнограмма) (рис. 3). Впервые метод волюметрической оценки выдыхаемого воздуха описан W.S.Fowler (1948), в работе которого представлена кривая однодыхательного теста азота ( $\text{SBT-N}_2$ ) для

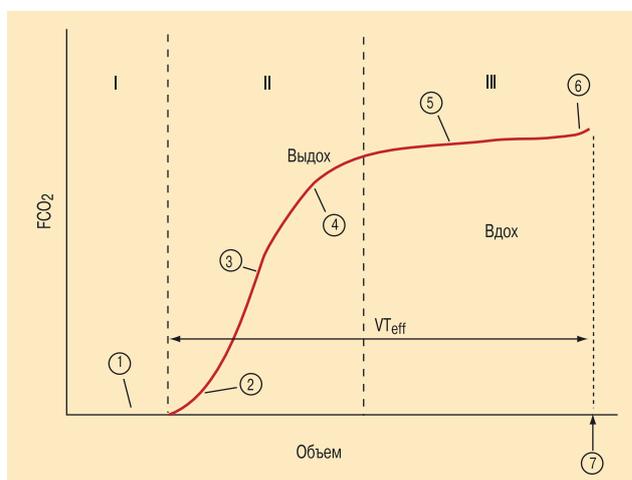


Рис. 3. Объемная капнограмма [1]:  $\text{FCO}_2$  – фракционная концентрация углекислого газа в выдыхаемом воздухе;  $\text{VT}_{\text{эф}}$  – эффективный дыхательный объем; I – фаза 1; II – фаза 2; III – фаза 3; 1 – объем «мертвого» пространства; 2 – переход фазы 1 в фазу 2; 3 – наклон фазы 2; 4 – угол  $\alpha$  (переход фазы 2 в фазу 3); 5 – наклон фазы 3; 6 – конец выдоха; 7 – выделенный объем. Область между кривыми представляет собой объем выделенного  $\text{CO}_2$

Figure 3. Volumetric capnogram [1]:  $\text{FCO}_2$ , fractional concentration of  $\text{CO}_2$  in the exhaled air;  $\text{VT}_{\text{эф}}$ , the effective tidal volume; I, the phase 1; II, the phase 2; III, the phase 3; 1, the dead space volume; 2, transition from the phase 1 to the phase 2; 3, the phase 2 decline; 4,  $\alpha$  slope (transition from the phase 2 to the phase 3); 5, the phase 3 decline; 6, the end of expiration; 7, the selected volume. The area between the curves corresponds to the exhaled  $\text{CO}_2$  volume.

определения «мертвого» пространства, разделенная на фазы 1–3. Это фазное деление применяется и сейчас для описания кривых волюметрических капнограмм (SBT-CO<sub>2</sub>), т. к. SBT-N<sub>2</sub> и SBT-CO<sub>2</sub> имеют схожую форму<sup>2</sup> [5].

Каждая фаза объемной капнограммы имеет свою диагностическую ценность. Фаза 1 отображает углекислый газ, выдыхаемый из верхних дыхательных путей (т. е. газ анатомического «мертвого» пространства), которое обычно содержит небольшое количество CO<sub>2</sub> (оно столь незначительно, что приравнивается к нулю). Поэтому увеличение фазы 1 показывает увеличение вентиляции анатомического «мертвого» пространства (VD<sub>aw</sub>).

Фаза 2 представлена углекислотой, выделенной как из дыхательных путей, так и из альвеол. Фаза 2 отражает изменения перфузии. Она характеризуется быстрым ростом концентрации CO<sub>2</sub>. Уменьшение фазы 2 может быть показателем уменьшения перфузии и эти изменения можно наблюдать при тяжелых нарушениях легочной функции. Если «опустошение» альвеол грубо неравномерно, как при серьезных эмфизематозных и обструктивных легочных заболеваниях, наклон фазы 2 будет покатым.

Фаза 3, или альвеолярное плато, демонстрирует CO<sub>2</sub>, выделенный из альвеол, предоставляя собой информацию об изменении газового распределения, перфузии и вентиляции легочной периферии [6]. Фаза 3 изменяется при многих патологических состояниях. Горизонтальное плато показывается легкими, которые достаточно равномерно «добавляют» CO<sub>2</sub> к каждой порции выдыхаемого газа. Увеличение наклона фазы 3 свидетельствует об увеличении неравномерности распределения вентиляционно-перфузионного соотношения (V / Q), что встречается у пациентов с бронхиальной астмой (БА), эмфиземой или легочными ателектазами.

Анализ объемной капнограммы позволяет произвести исследование «мертвого» пространства. «Мертвое» пространство – это часть дыхательной системы, которая вентилируется, но не участвует в газообмене (не выделяет CO<sub>2</sub> и не поглощает O<sub>2</sub>). Выделяются анатомическое (представленное воздухоносными путями – VD<sub>aw</sub>) и альвеолярное (недостаточно перфузируемыми или неперфузируемыми альвеолами – VD<sub>alv</sub>) «мертвые» пространства. Сумма анатомического и альвеолярного «мертвых» пространств составляет физиологическое «мертвое» пространство (VD<sub>phys</sub>)<sup>3</sup> [7, 8]. Величина «мертвого» пространства изменяется вслед за изменением вентиляции и / или перфузии, что может иметь значение для диагностики тромбоэмболии легочных артерий, респираторного дистресс-синдрома, БА, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), эмфиземы легких и бронхоэктатической болезни [9].

## Возможности клинического применения

В ряде исследований показано, что диагностические возможности объемной капнографии могут использоваться в реанимационной, педиатрической и пульмонологической практике.

В анестезиологии и реанимации объемная капнография применяется для оценки адекватности спонтанного дыхания, успешности перехода на самостоятельное дыхание после механической вентиляции легких, подбора параметров искусственной вентиляции легких, контроля целостности контура дыхательного аппарата, диагностики остановки кровообращения и эффективности реанимационных мероприятий, контроля проведения интубации трахеи, диагностики нарушений вентиляционно-перфузионного соотношения, мониторинга гиперметаболических состояний и т. п. [10–15].

В последнее время отмечается повышенный интерес к изучению объемной капнографии в пульмонологии. Паттерн элиминации CO<sub>2</sub> в объеме выдоха, полученный при VC<sub>ap</sub>, позволяет рассчитать показатели, при которых обнаруживаются нарушения V / Q. Изучаются возможности указанной методики в диагностике и оценке эффективности лечения тромбоэмболии легочных артерий [16–20], респираторного дистресс-синдрома [9, 21], БА [22–24], ХОБЛ и бронхоэктазов [6, 24–28], эмфиземы легких<sup>3</sup> [29] и т. п.

При анализе расчетных показателей объемных капнограмм у пациентов с эмфиземой легких выявлены характерные особенности, имеющие диагностическое значение. Оригинальным является «эмфизема-тест», с помощью которого определяется интегральный показатель – наклон линии регрессии индекса смешанного воздуха. U.Smidt<sup>3</sup> [29] показано, что при эмфиземе легких наибольшие изменения претерпевает объем смешанного воздуха, содержащего от 25 до 50 % максимальной концентрации CO<sub>2</sub> (V<sub>m25–50</sub>). Этот показатель получил название индекса эмфиземы (рис. 4). Он зависит от объема вдоха (VT<sub>in</sub>), поэтому для диагностики эмфиземы используется отношение V<sub>m25–50</sub> / VT<sub>in</sub>. Проводились исследования, где индекс эмфиземы использовался для определения фенотипа ХОБЛ [29], по результатам которых установлено, что индекс эмфиземы достоверно выше у пациентов с ХОБЛ по сравнению с контрольной группой; также сделан вывод о том, что объемная капнография позволяет объективизировать и определить выраженность эмфизематозных изменений у таких пациентов.

Другим важным показателем объемной капнографии у пациентов с БА и ХОБЛ является наклон фазы 3 (рис. 5). Периферические отделы легких (в т. ч. дистальные дыхательные пути, бронхиолы),

<sup>2</sup> Jaffe M.B. Volumetric capnography – a brief history. In: Abstracts of the American Society of Anesthesiologists (ASA) 2011 Annual Meeting. Chicago; 2011.

<sup>3</sup> Бяловский Ю.Ю., Мирошкина Т.А. Диагностическое значение объемной капнографии. В кн.: Материалы Межрегиональной научной конференции Рязанского государственного медицинского университета имени академика И.П.Павлова с международным участием. Рязань: РИО РязГМУ; 2014.

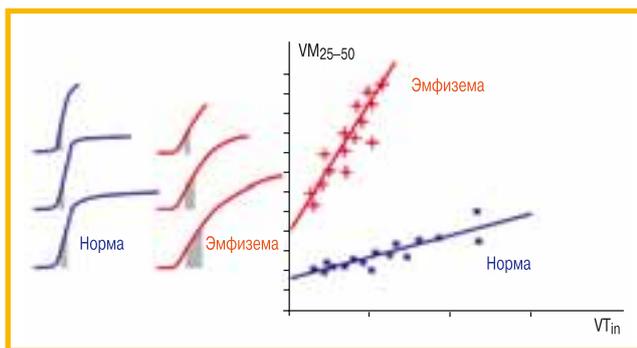


Рис. 4. Кривые показателей «эмфизема-тест»: в норме (обозначено красным) и при эмфиземе легких (обозначено синим) – объем смешанного воздуха, содержащего от 25 до 50 % максимальной концентрации  $\text{CO}_2$ ;  $\text{VT}_{\text{in}}$  – объем вдоха

Figure 4. The ‘emphysema-test’ curves: normal (in red); in emphysema (in blue).  $\text{VM}_{25-50}$ , mixed air volume containing 25 to 50% of the maximal concentration of  $\text{CO}_2$ ;  $\text{VT}_{\text{in}}$ , the inspiratory volume

которые известны как «тихие», «молчащие» легочные зоны и которые первыми вовлекаются в патологический процесс при БА, эмфиземе и ХОБЛ, не могут быть оценены с помощью обычных функциональных тестов, но их состояние можно косвенно определить с помощью объемной капнографии [21]. Нарушение функции дыхания объясняется структурными и воспалительными изменениями дыхательных путей, в первую очередь бронхиол, которые вызывают неравномерное распределение воздуха в легочной ткани. В исследованиях *B. Dutrieue et al.* (2000) [30] и *L. Veronez et al.* (2014) [6] показано, что изменение наклона фазы 3 отражает неравномерность  $V/Q$ , которая возникает из-за патологии мелких бронхов и бронхиол.

При исследовании объемной капнографии в педиатрической практике установлено, что у здоровых детей и молодых людей часто наблюдается почти горизонтальное плато (наклон фазы 3). *R.S. Ream et al.* [31] проанализировано состояние капнографических кривых у здоровых детей в возрасте от 5 мес. до 17 лет и доказана прогрессивная нормализация наклона фазы 3 с процессом взросления [16, 30, 32].

*C.B. Celize et al.* (2011) в исследовании [23] продемонстрирована возможность использования объем-

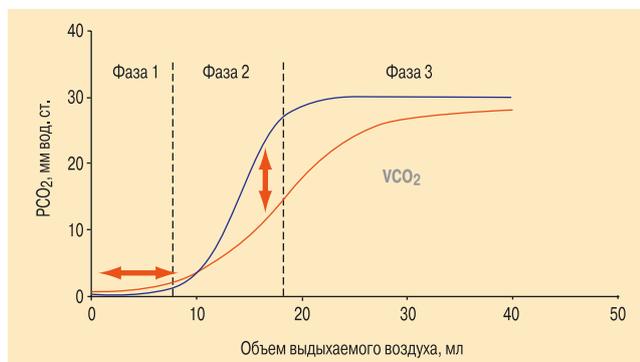


Рис. 5. Объемная капнограмма при обструкции дыхательных путей (синяя линия – в норме, красная линия – при обструкции дыхательных путей).  $\text{PCO}_2$  – парциальное давление углекислого газа ( $\text{CO}_2$ );  $\text{VCO}_2$  – объем  $\text{CO}_2$

Figure 5. Volumetric capnography: normal (in blue) and in the airway obstruction (in red).  $\text{PCO}_2$ , partial tension of  $\text{CO}_2$ ;  $\text{VCO}_2$ , volume of  $\text{CO}_2$

ной капнографии для определения функции дыхания у детей и подростков с персистирующей БА. Сделан вывод о том, что увеличение наклона фазы 3 объемных капнограмм говорит о неоднородности вентиляции у больных БА, следовательно, этот показатель можно использовать для диагностики обструктивных и других вентиляторных нарушений. Кроме того, установлено, что бронходилатация влияет на наклон фазы 2, а наклон фазы 3 не меняется, что объясняется увеличением объема анатомического «мертвого» пространства. В исследовании также проводилась провокационная проба с метахолином, при которой уменьшался объем  $\text{VD}_{\text{aw}}$ , вызывая бронхообструкцию, и, следовательно, увеличивался наклон фазы 2. Помимо этого, при воздействии метахолина увеличивался наклон фазы 3 за счет усугубления неоднородности  $V/Q$ .

Неоднозначные данные, требующие дальнейшего изучения, получены *K. Olsson et al.* [33]. Обнаружено повышение наклона фазы 3 при объемной капнографии после бронхиальной провокации с метахолином у здоровых взрослых ( $n = 19$ ), связанное с бронхоконстрикцией.

Один из важных показателей объемной капнографии – объем «мертвого» пространства ( $\text{VD}$ ). Влияние бронхообструкции при ХОБЛ и БА на величину  $\text{VD}$  показано в исследовании *A.H. Kars et al.* (1995) [24]. Выявлена корреляция данного показателя с тяжестью заболевания. Это происходит потому, что обструктивные заболевания легких различной этиологии протекают с вовлечением периферических дыхательных путей, которые обеспечивают значительную долю углекислого газа «мертвого» пространства.

В работе *P.V. Romero et al.* (2007) [25] показана целесообразность использования объемной капнографии как одного из альтернативных методов исследования функции дыхания для оценки функциональных нарушений у пациентов с ХОБЛ. Установлено, что объемная капнография может быть использована у пациентов, которые надлежащим образом не могут выполнить дыхательный маневр при проведении спирографии. *G.S. Qi et al.* [26] определено, что волюметрические показатели, такие как объем «мертвого» пространства, наклоны фаз 2 и 3, а также их отношение к среднему дыхательному объему, являются ценными при дифференциальной диагностике пациентов с ХОБЛ и здоровых лиц.

## Заключение

Неинвазивный, безопасный и простой в использовании метод объемной капнографии может использоваться для оценки параметров дыхания у пациентов с ХОБЛ, БА и эмфиземой легких, однако требуется дальнейшее изучение его диагностических возможностей с целью последующего внедрения в пульмонологическую практику.

### 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. Gravenstein J.S., Jaffe M.B., Gravenstein N., Paulus D.A., eds. *Capnography*. Cambridge: Cambridge Univ. Press; 2011.
2. Jaffe M.B. *Volumetric Capnography – The Next Advance in CO<sub>2</sub> Monitoring*. Respiroics Inc.; 2012.
3. Бяловский Ю.Ю., Абросимов В.Н. Капнография в общеврачебной практике. Рязань: РязГМУ; 2006.
4. Elam J.O., Brown E.L., Ten Pas R.H. Carbon dioxide homeostasis during anesthesia. *Instrumentation. Anesthesiology*. 1955; 16: 876–885.
5. Fletcher R. The single breath test for carbon dioxide (Thesis). Sweden: Lund; 1980.
6. Veronez L., Pereira M.C., da Silva S.M. et al. Volumetric capnography for the evaluation of chronic airways diseases. *Intern. J. COPD*. 2014; 9: 983–989. DOI: 10.2147/COPD.
7. Kalenda Z. *Mastering Infrared Capnography*. Netherlands: Kerckebosh-Zeist; 1989.
8. Tusman G., Scandurra A., Bohm S.H. et al. Model fitting of volumetric capnograms improves calculations of airway deadspace and slope of phase III. *J. Clin. Monit. Comput.* 2009; 23 (4): 197–206. DOI: 10.1007/s10877-009-9182-z.
9. Kallett R.H., Daniel B.M., Garcia O., Matthay M.A. Accuracy of physiologic deadspace measurements in patients with acute respiratory distress syndrome using volumetric capnography: comparison with the metabolic monitor method. *Respir. Care*. 2005; 50 (4): 462–427.
10. Verschuren F., Liistro G., Coffeng R. et al. Volumetric capnography as a screening test for pulmonary embolism in the emergency department. *Chest*. 2004; 125 (5): 841–850.
11. Verschuren F., Heinonen E., Clause D. et al. Volumetric capnography as a bedside monitoring of thrombolysis in major pulmonary embolism. *Intensive Care Med*. 2004 (11); 30: 2129–2130. DOI: 10.1007/s00134-004-2444-9.
12. Tusman G., Suarez-Sipmann F., Böhm S.H. et al. Monitoring deadspace during recruitment and PEEP titration in an experimental model. *Intens. Care Med*. 2006; 32 (11): 1863–1871. DOI: 10.1007/s00134-006-0371-7.
13. Cheifetz I.M., Myers T.R. Respiratory therapies in the critical setting: should every mechanically ventilated patient be monitored with capnography from intubation to extubation? *Respir. Care*. 2007; 52 (4): 423–438.
14. Tusman G., Bohm, S.H., Suarez Sipmann F., Maisch S. Lung recruitment improves the efficiency of ventilation and gas exchange during one-lung ventilation anesthesia. *Anesth. Analg*. 2004; 98 (6): 1604–1609.
15. Gustafsson P.M., Ljungberg H.K., Kjellman B. Peripheral airway involvement in asthma assessed by single-breath SF<sub>6</sub> and He washout. *Eur. Respir. J*. 2003; 21 (6): 1033–1039.
16. Arnold J.H., Stenz R.I., Grenier B., Thompson J.E. Singlebreath CO<sub>2</sub> analysis as a predictor of lung volume change in a model of acute lung injury. *Crit. Care Med*. 2000; 28 (3): 760–764.
17. Kline J.A., Israel E.G., Michelson E.A. et al. Diagnostic accuracy of a bedside D-dimer assay and alveolar deadspace measurement for rapid exclusion of pulmonary embolism. *JAMA*. 2001; 285 (6): 761–768.
18. Verschuren F., Heinonen E., Clause D. et al. Volumetric capnography as a bedside monitoring of thrombolysis in major pulmonary embolism. *Intensive Care Med*. 2004; 30 (11): 2129–2132. DOI: 10.1007/s00134-004-2444-9.
19. Moreira M.M., Terzi R.G., Carvalho C.H. et al. Alveolar dead space and capnographic variables before and after thrombolysis in patients with acute pulmonary embolism. *Vasc. Health Risk Manag*. 2009; 5 (1): 9–12.
20. Moreira M.M., Terzi R.G., Paschoal I.A. et al. Thrombolysis in massive pulmonary embolism based on the volumetric capnography. *Arq. Bras. Cardiol*. 2010; 95 (4): e97–e99.
21. Romero P.V., Lucangelo U., Lopez Aguilar J. et al. Physiologically based indices of volumetric capnography in patients receiving mechanical ventilation. *Eur. Respir. J*. 1997; 10: 1309–1315.
22. Koulouris N.G., Latsi P., Stavrou E. et al. Unevenness of ventilation assessed by the expired CO<sub>2</sub> gas volume versus V(T) curve in asthmatic patients. *Respir. Physiol. Neurobiol*. 2004; 140 (3): 293–300. DOI: 10.1016/j.resp.2004.01.005.
23. Almeida C.C., Almeida-Júnior A.A., Ribeiro M.Á. et al. Volumetric capnography to detect ventilation inhomogeneity in children and adolescents with controlled persistent asthma. *J. Pediatr. (Rio J)*. 2011; 87 (2): 163–168.
24. Kars A.H., Goorden G., Stijnen T. et al. Does phase II of the expiratory PCO<sub>2</sub> versus volume curve have diagnostic value in emphysema patients? *Eur. Respir. J*. 1995; 8 (1): 86–92.
25. Romero P.V., Rodriguez B., de Oliveira D. et al. Volumetric capnography and chronic obstructive pulmonary disease staging. *Int. J. COPD*. 2007; 2 (3): 381–391.
26. Qi G.S., Gu W.C., Yang W.L. et al. The ability of volumetric capnography to distinguish between chronic obstructive pulmonary disease patients and normal subjects. *Lung*. 2014; 192 (5): 661–668. DOI:10.1007/s00408-014-9615-4.
27. Ribeiro M.Á, Silva M.T., Ribeiro J.D. et al. Volumetric capnography as a tool to detect early peripheral lung obstruction in cystic fibrosis patients. *J. Pediatr. (Rio J)*. 2012; 88 (6): 509–517. DOI:10.2223/JPED.2233.
28. Пономарева И.Б., Субботин С.В. Возможности метода объемной капнографии в изучении легочных функций у больных ХОБЛ. *Наука молодых (Eruditio Juvenium)*. 2016; 1: 67–73.
29. Абросимов В.Н., Пономарева И.Б. Возможности метода объемной капнографии в определении фенотипа ХОБЛ. Одышка и ассоциированные синдромы: межрегиональный сборник научных трудов. Рязань; 2014: 126–130.
30. Dutrieue B., Vanholsbeeck F., Verbank S., Paiva M.A. Human acinar structure for simulation of realistic alveolar plateau slopes. *J. Appl. Physiol*. 2000; 89 (5): 1859–1867.
31. Ream R.S., Screiner M.S., Neff J.D. et al. Volumetric capnography in children. Influence of growth on the alveolar plateau slope. *Anesthesiology*. 1995; 82 (1): 64–73.
32. Stenz R.I., Grenier B.T., Thompson J.E., Arnold J.H. Single breath CO<sub>2</sub> analysis as a predictor of lung volume in a healthy animal model during controlled ventilation. *Crit. Care Med*. 1998; 26 (8): 1409–1413.
33. Olsson K., Greiff L., Karlefors F. et al. Changes in airway dead space in response to methacholine provocation in normal subjects. *Clin. Physiol*. 1999; 19 (5): 426–432.

Поступила 17.06.16

**References**

1. Gravenstein J.S., Jaffe M.B., Gravenstein N., Paulus D.A., eds. *Capnography*. Cambridge: Cambridge Univ. Press; 2011.
2. Jaffe M.B. *Volumetric Capnography – The Next Advance in CO<sub>2</sub> Monitoring*. Respiroics Inc.; 2012.
3. Byalovskiy Yu.Yu., Abrosimov V.N. *Capnography in general medical practice*. Ryazan': RyazGMU; 2006 (in Russian).
4. Elam J.O., Brown E.L., Ten Pas R.H. Carbon dioxide homeostasis during anesthesia. *Instrumentation. Anesthesiology*. 1955; 16: 876–885.

5. Fletcher R. The single breath test for carbon dioxide (Thesis). Sweden: Lund; 1980.
6. Veronez L., Pereira M.C., da Silva S.M. et al. Volumetric capnography for the evaluation of chronic airways diseases. *Intern. J. COPD*. 2014; 9: 983–989. DOI: 10.2147/COPD.
7. Kalenda Z. Mastering Ifrared Capnography. Netherlands: Kerckebosh-Zeist; 1989.
8. Tusman G., Scandurra A., Bohm S.H. et al. Model fitting of volumetric capnograms improves calculations of airway deadspace and slope of phase III. *J. Clin. Monit. Comput.* 2009; 23 (4): 197–206. DOI: 10.1007/s10877-009-9182-z.
9. Kallett R.H., Daniel B.M., Garcia O., Matthay M.A. Accuracy of physiologic deadspace measurements in patients with acute respiratory distress syndrome using volumetric capnography: comparison with the metabolic monitor method. *Respir. Care*. 2005; 50 (4): 462–427.
10. Verschuren F., Liistro G., Coffeng R. et al. Volumetric capnography as a screening test for pulmonary embolism in the emergency department. *Chest*. 2004; 125 (5): 841–850.
11. Verschuren F., Heinonen E., Clause D. et al. Volumetric capnography as a bedside monitoring of thrombolysis in major pulmonary embolism. *Intensive Care Med*. 2004 (11); 30: 2129–2130. DOI: 10.1007/s00134-004-2444-9.
12. Tusman G., Suarez-Sipmann F., Böhm S.H. et al. Monitoring deadspace during recruitment and PEEP titration in an experimental model. *Intensive Care Med*. 2006; 32 (11): 1863–1871. DOI: 10.1007/s00134-006-0371-7.
13. Cheifetz I.M., Myers T.R. Respiratory therapies in the critical setting: should every mechanically ventilated patient be monitored with capnography from intubation to extubation? *Respir. Care*. 2007; 52 (4): 423–438.
14. Tusman G., Bohm, S.H., Suarez Sipmann F., Maisch S. Lung recruitment improves the efficiency of ventilation and gas exchange during one-lung ventilation anesthesia. *Anesth. Analg*. 2004; 98 (6): 1604–1609.
15. Gustafsson P.M., Ljungberg H.K., Kjellman B. Peripheral airway involvement in asthma assessed by single-breath SF6 and He washout. *Eur. Respir. J*. 2003; 21 (6): 1033–1039.
16. Arnold J.H., Stenz R.I., Grenier B., Thompson J.E. Singlebreath CO<sub>2</sub> analysis as a predictor of lung volume change in a model of acute lung injury. *Crit. Care Med*. 2000; 28 (3): 760–764.
17. Kline J.A., Israel E.G., Michelson E.A. et al. Diagnostic accuracy of a bedside D-dimer assay and alveolar deadspace measurement for rapid exclusion of pulmonary embolism. *JAMA*. 2001; 285 (6): 761–768.
18. Verschuren F., Heinonen E., Clause D. et al. Volumetric capnography as a bedside monitoring of thrombolysis in major pulmonary embolism. *Intensive Care Med*. 2004; 30 (11): 2129–2132. DOI: 10.1007/s00134-004-2444-9.
19. Moreira M.M., Terzi R.G., Carvalho C.H. et al. Alveolar dead space and capnographic variables before and after thrombolysis in patients with acute pulmonary embolism. *Vasc. Health Risk Manag*. 2009; 5 (1): 9–12.
20. Moreira M.M., Terzi R.G., Paschoal I.A. et al. Thrombolysis in massive pulmonary embolism based on the volumetric capnography. *Arq. Bras. Cardiol*. 2010; 95 (4): e97–e99.
21. Romero P.V., Lucangelo U., Lopez Aguilar J. et al. Physiologically based indices of volumetric capnography in patients receiving mechanical ventilation. *Eur. Respir. J*. 1997; 10: 1309–1315.
22. Koulouris N.G., Latsi P., Stavrou E. et al. Unevenness of ventilation assessed by the expired CO(2) gas volume versus V(T) curve in asthmatic patients. *Respir. Physiol. Neurobiol*. 2004; 140 (3): 293–300. DOI: 10.1016/j.resp.2004.01.005.
23. Almeida C.C., Almeida-Júnior A.A., Ribeiro M.Á. et al. Volumetric capnography to detect ventilation inhomogeneity in children and adolescents with controlled persistent asthma. *J. Pediatr. (Rio J)*. 2011; 87 (2): 163–168.
24. Kars A.H., Goorden G., Stijnen T. et al. Does phase II of the expiratory PCO<sub>2</sub> versus volume curve have diagnostic value in emphysema patients? *Eur. Respir. J*. 1995; 8 (1): 86–92.
25. Romero P.V., Rodriguez B., de Oliveira D. et al. Volumetric capnography and chronic obstructive pulmonary disease staging. *Int. J. COPD*. 2007; 2 (3): 381–391.
26. Qi G.S., Gu W.C., Yang W.L. et al. The ability of volumetric capnography to distinguish between chronic obstructive pulmonary disease patients and normal subjects. *Lung*. 2014; 192 (5): 661–668. DOI:10.1007/s00408-014-9615-4.
27. Ribeiro M.Á., Silva M.T., Ribeiro J.D. et al. Volumetric capnography as a tool to detect early peripheral lung obstruction in cystic fibrosis patients. *J. Pediatr. (Rio J)*. 2012; 88 (6): 509–517. DOI: 10.2223/JPED.2233.
28. Ponomareva I.B., and Subbotin S.V. Abilities of volumetric capnography to measure lung function in patients with COPD. *Nauka molodykh (Eruditio Juvenium)*. 2016; 1: 67–73 (in Russian).
29. Abrosimov V.N., and Ponomareva I.B. Abilities of volumetric capnography to define COPD phenotype. In: *Dyspnea and dyspnea-associated syndromes. Collected scientific papers. Ryazan'*; 2014: 126–130 (in Russian).
30. Dutrieue B., Vanholsbeeck F., Verbank S., Paiva M.A. Human acinar structure for simulation of realistic alveolar plateau slopes. *J. Appl. Physiol*. 2000; 89 (5): 1859–1867.
31. Ream R.S., Screiner M.S., Neff J.D. et al. Volumetric capnography in children. Influence of growth on the alveolar plateau slope. *Anesthesiology*. 1995; 82 (1): 64–73.
32. Stenz R.I., Grenier B.T., Thompson J.E., Arnold J.H. Single breath CO<sub>2</sub> analysis as a predictor of lung volume in a healthy animal model during controlled ventilation. *Crit. Care Med*. 1998; 26 (8): 1409–1413.
33. Olsson K., Greiff L., Karlefors F. et al. Changes in airway dead space in response to methacholine provocation in normal subjects. *Clin. Physiol*. 1999; 19 (5): 426–432.

Received June 17, 2016

# Топографо-анатомические и функциональные изменения органов грудной полости после хирургического лечения заболеваний легких

М.Н.Васюков<sup>1</sup>, И.И.Каган<sup>2</sup>

1 – Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Оренбургский областной онкологический диспансер»: 460021, Оренбург, проспект Гагарина, 11;

2 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 460000, Оренбург, ул. Советская, 6

## Информация об авторах

**Васюков Михаил Николаевич** – к. м. н., врач торакального хирургического отделения Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Оренбургский областной онкологический диспансер»; тел.: (903) 360-02-45; e-mail: miki1789@mail.ru

**Каган Илья Иосифович** – д. м. н., профессор кафедры оперативной хирургии и клинической анатомии им. С.С.Михайлова Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (3532) 23-72-38; e-mail: kaganil@mail.ru

## Резюме

Обзор посвящен топографо-анатомическим изменениям органов грудной клетки после пневмонэктомии и лобэктомии. Представлены основные сведения по изменению анатомии средостения, оперированного и контрлатерального легкого, скелета груди. Хронологически рассмотрены результаты исследований отечественных и зарубежных работ, посвященных исследованию данного вопроса. На основе анализа показано, что наиболее интенсивно исследования стали проводиться с внедрением в практическую медицину компьютерной томографии. Обозначены перспективы данного направления. Отмечено, что работ, в которых наряду с качественными, исследовались бы и количественные характеристики изменений, недостаточно. При использовании современных методов прижизненной визуализации возможно получение подробной картины количественных изменений, которые происходят после такого рода хирургических вмешательств. Возможности 3D-моделирования позволяют более подробно раскрыть механизмы смещения не только сердца, но и бифуркации трахеи, пищевода, крупных сосудов средостения, однако достоверные отличия топографо-анатомических изменений в зависимости от пола и типа телосложения не раскрыты. Таким образом, показана необходимость дальнейшего изучения вопросов топографо-анатомических изменений органов грудной и брюшной полостей после операций на легких.

**Ключевые слова:** пневмонэктомия, лобэктомия, компьютерная томография, топографо-анатомические изменения.

Для цитирования: Васюков М.Н., Каган И.И. Топографо-анатомические и функциональные изменения органов грудной полости после хирургического лечения заболеваний легких. *Пульмонология*. 2017; 27 (1): 71–79. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-1-71-79

# Topographic, anatomical and functional post-surgery chest abnormalities

Mikhail N. Vasyukov<sup>1</sup>, Ilya I. Kagan<sup>2</sup>

1 – Orenburg Regional Clinical Oncological Dispensary: pr. Gagarina 11, Orenburg, 460021, Russia;

2 – Orenburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Sovetskaya 6, Orenburg, 460000, Russia;

## Author information

**Mikhail N. Vasyukov**, Candidate of Medicine, physician at Thoracic Surgery Department, Orenburg Regional Clinical Oncological Dispensary; tel.: (903) 360-02-45; e-mail: miki1789@mail.ru

**Ilya I. Kagan**, Doctor of Medicine, Professor at S.S.Mikhaylov Department of Operative Surgery and Clinical Anatomy, Orenburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (3532)-23-72-38; e-mail: kaganil@mail.ru

## Abstract

Topographic and anatomical thoracic changes after pneumonectomy and lobectomy have been reviewed in this article including anatomic changes of the mediastinum, the diaphragm, the chest skeleton, operated and contralateral lungs. Results of Russian and foreign studies have been analyzed. This problem has been investigated more actively after wide implementation of computer tomography in the clinical practice. Certain trends in topographic and anatomical thoracic changes could be noted after pneumonectomy or lung resection. The most typical changes are the mediastinum displacement, diaphragm elevation and thoracic skeletal changes. A few data were published about quantitative postoperative changes. Current lifetime imaging is able to characterize postoperative changes quantitatively. 3D-modelling can comprehensively describe mechanisms of displacement of the heart, the tracheal bifurcation, the esophagus and large mediastinal vessels. Small number of studies precludes a detailed analysis of gender and constitutional differences and correlational analysis with post-operative ventilation changes. Thus, postoperative topographic and anatomical thoracic and abdominal changes after pulmonary surgery need further investigation.

**Key words:** pneumonectomy, lobectomy, computer tomography, topographic and anatomic changes.

For citation: Vasyukov M.N., Kagan I.I. Topographic, anatomical and functional post-surgery chest abnormalities. *Russian Pulmonology*. 2017; 27 (1): 71–79 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-1-71-79

Вопрос топографо-анатомических и функциональных изменений в организме в торакальной хирургии и пульмонологии после операций на легких остается

актуальным. По данным Всемирной организации здравоохранения и статистики европейских стран, число лиц, которым выполнены оперативные вме-

шательства на органах грудной полости, с каждым годом увеличивается [1]. Любая из этих операций приводит к возникновению ряда морфологических и функциональных изменений как в легких, так и в окружающих органах, часто развиваются стойкие нарушения функций, обусловленные внешними и внутренними анатомическими изменениями легких [2]. Топографо-анатомические изменения затрагивают не только оперированное легкое, но и плевральную полость, скелет груди, органы средостения, брюшной полости. По результатам работы [3] показано, что изучение топографо-анатомических изменений грудной клетки, функционального состояния органов дыхания и кровообращения – приоритетные вопросы в изучении результатов хирургического лечения заболеваний легких.

Послеоперационные анатомо-функциональные изменения, связанные с операциями на легких, стали интересовать исследователей с тех пор, как появились первые сообщения о такого рода вмешательствах.

Результатом наиболее фундаментального научного исследования начала XX в., касающейся этой темы, явилась монография *Ф.Р.Киевского* «К учению о резекциях легких» (1905) [4]. Экспериментальная часть работы состояла из приблизительно 200 операций по удалению легкого или его части на животных (собаках, кроликах, морских свинках и голубях). Автор писал: «Можно удалять животным целое легкое на одной стороне, т. е. уменьшить дыхательную поверхность и малый круг кровообращения наполовину и даже более, так как правое легкое несколько больше левого. После такого удаления легкого животные живут довольно долгое время, в течение которого растут, развиваются и размножаются. Образовавшееся после одностороннего удаления легкого в грудной клетке свободное пространство уничтожается спадением грудной клетки, а также перемещением долей другого, неоперированного легкого и сердца. Резекция легкого вызывает изменения в дыхании, кровообращении и теплоте». Эти выводы проверены временем, они остаются верными и в наше время.

Наиболее бурно грудная хирургия стала развиваться в середине XX в. Это связано с достижениями в области анестезиологии, реанимации, а также техническим прогрессом, который позволил широко внедрить в практику рентгенологические методы исследования: рентгенографию, рентгеноскопию, томографию, бронхографию. Именно на основе указанных методов визуализации продолжает изучаться проблема оперированного легкого, а также состояние гемиторакса после пневмонэктомии (ПЭ) и резекции легкого. После операций на легких почти всегда встречаются рентгенологические изменения. Некоторые из них отражают обычное послеоперационное течение и не имеют клинического значения,

в то время как другие могут предвещать развитие серьезных осложнений. В отдаленные сроки некоторые изменения сохраняются, а некоторые следует расценивать как хирургическое осложнение. Поэтому знакомство с этими изменениями имеет большое значение [5].

Характер научных работ [6] в основном является описательным, в них чаще отражаются рентгенологические проявления послеоперационных осложнений, таких как бронхоплевральная фистула, эмпиема, формирование остаточных полостей оперированного гемиторакса [7]. В работе *К.Н.Christiansen et al.* [8] при изучении историй болезни пациентов ( $n = 163$ ), перенесших ПЭ, указано на основные изменения, которые происходят в грудной клетке после удаления легкого и особенности послеоперационных осложнений.

В монографии *В.И.Стручкова и соавт.* (1969) [3] изложены результаты обследования больных ( $n = 126$ ), перенесших операции на легких в сроки от 5 мес. до 11 лет. В исследовании использовались методы рентгеноскопии, рентгенографии, томографии, бронхографии. Проведен детальный анализ топографо-анатомических изменений органов грудной клетки после различных видов резекции легких. В монографии *А.С.Бартусевичене* обобщены и проанализированы топографо-анатомические изменения органов грудной полости и нарушения функции внешнего дыхания после ПЭ, резекций легкого, повторных операций на оперированном и контрлатеральном легком [9].

Неоценимый вклад в изучение оперированного гемиторакса после ПЭ и резекции легкого, бесспорно, внесли методы традиционной рентгенологии, однако сроки получения информации ими ограничены временем присутствия в остаточной плевральной полости воздуха, а выраженное уплотнение плевры, вплоть до массивной ее кальцинации, значительно затрудняет изучение содержимого полости и состояние культи бронха<sup>1</sup>.

С развитием оптики и электроники во второй половине XX в. сделан большой шаг в клинической рентгенологии, а при исследовании органов грудной полости стал широко использоваться такой лучевой метод, как компьютерная томография (КТ)<sup>2</sup>. Метод позволяет получить тонкий поперечный срез, сохранив структуру и топографию внутренних органов. Преимущества КТ по сравнению с другими методами заключается в высокой денситометрической чувствительности и более точной пространственной ориентации. При этом получается изображение органов в поперечной проекции, лишенной суперпозиции тканей [9]. Именно после внедрения в практику КТ появились работы, в которых на основе этого метода изучались вопросы топографо-анатомических изменений органов грудной полости после операций на легких [10–13]. Учитывая, что

<sup>1</sup> Прилуцкая М.А. Компьютерно-томографическая оценка оперированного гемиторакса после пневмонэктомии: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М.; 1997.

<sup>2</sup> Балицкая Н.В. Лучевая диагностика изменений органов грудной полости после различных видов оперативных вмешательств на легких: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М.; 2006.

при КТ грудной клетки хорошо визуализируются органы средостения, бронхи, кости скелета, появились работы, в которых отражены послеоперационные изменения не только средостения в целом или постпневмонэктомического пространства (ППЭП), но и сердца, деформаций бронхов и даже переднего медиастинального жира [14–19].

В последние годы в практику стал внедряться современный метод визуализации – магнитно-резонансная томография (МРТ) – диагностический метод получения изображения на основе эффекта ядерно-магнитного резонанса. Основными преимуществами метода в сравнении с традиционным рентгенологическим исследованием и КТ являются большая контрастная разрешающая способность, возможность получения изображения в любой произвольно выбранной плоскости и отсутствие ионизирующего излучения [20]. Метод также стал применяться в изучении топографо-анатомических изменений органов грудной полости после операций на легких [21–23].

### Анатомические изменения в грудной клетке после пневмонэктомии

Несмотря на успехи легочной хирургии, ПЭ остается одной из распространенных, сложных и травматичных операций и часто является единственно возможной в лечении местнораспространенных форм рака легкого. Удаление легкого влечет за собой значительные анатомические изменения в грудной полости [24]. В работах [25–28] описаны топографо-анатомические изменения органов грудной клетки после ПЭ. В ближайшем послеоперационном периоде ППЭП содержит воздух и жидкость. После ПЭ воздух в плевральной полости постепенно поглощается и заменяется экссудатом со скоростью приблизительно 2 межреберья в день. В результате происходит ипсилатеральное смещение средостения, подъем купола диафрагмы и перерастяжение оставшегося легкого [29]. В ближайшие 2 нед. заполняется 90 % ППЭП [30]. Продолжающееся смещение органов средостения в оперированную сторону свидетельствует о резорбции жидкости, которая может поглощаться полностью, организовываться или сохраняться в течение 1 года после операции [31]. *W.Adams et al.* указано на разную скорость заполнения плевральной полости, хотя никаких конкретных цифр не сообщается [32]. *K.Christiansen et al.* [8] изучены рентгенограммы пациентов ( $n = 60$ ), перенесших ПЭ. В исследовании изучена динамика объема жидкости в оперированном гемитораке. Средняя продолжительность до полного рассасывания жидкости составила 3,9 мес. (от 3 нед. до 7 мес.). Отмечено также, что у больных, оперированных по поводу рака, полная резорбция жидкости по неясным причинам происходит на 1 мес. дольше. Изменения, происходящие в грудной клетке после ПЭ, ведут к уменьшению пустой плевральной полости: кроме сдвига средостения и изменения высоты диафрагмы возникает уменьшение размера межреберных про-

межутков и развитие различной степени сколиоза шейного и грудного отделов позвоночника.

В работе *R.Wechler et. al.* [31] изучены вариации в положении средостения и уровня жидкости после ПЭ относительно дыхательного цикла. Показано, что уровень жидкости на рентгенограмме грудной клетки меняется в среднем на 5 мм между вдохом и выдохом, а смещение средостения – от 20 до 35 мм. Изменения указанных значений может быть признаком развития эмпиемы при бронхоплевральном свище.

При изучении результатов 37 вскрытий *J.Suarez et. al.* [33] (1969) сообщается об анатомическом исследовании изменений, которые происходят в плевральной полости после ПЭ. Только в 27 % случаев ППЭП было полностью облитерировано, т. е. мест, которые содержали бы жидкость или воздух, не идентифицировано, в остальных 73 % случаев полость была частично заполнена воздухом или жидкостью, содержащихся в простом или разделенном спайками пространстве. По мнению автора, продолжительность периода после ПЭ не коррелирует ни с полной облитерацией пространства, ни с количеством и характером жидкости. Жидкость определялась в количестве от 50 до 1 200 мл, а цвет жидкости изменялся от коричневого до янтарного.

Подробные сведения об анатомо-функциональных изменениях грудной клетки, легкого, органов средостения после ПЭ описаны в монографии *А.С.Бартусевичене* «Оперированное легкое» [9]. В работе использованы рентгеноскопические, рентгенографические методы исследования.

Диафрагма после удаления легкого сразу же поднимается на 1–1,5 межреберья, слева выше, чем справа. В процессе облитерации полости диафрагма перемещается еще на 1–1,5 межреберья выше. При подъеме купол ее становится более выпуклым и сужается, что в свою очередь вызывает уменьшение объема плевральной полости, смещение сердца и органов брюшной полости. По результатам работы утверждается, что растяжение здорового легкого вторично, оно определяется степенью смещения органов средостения. Легкое расширяется в поперечнике, переднезаднем и вертикальном направлениях. Увеличение объема оставшегося легкого обычно сильнее выражено после левосторонней ПЭ. У значительного числа больных оставшееся легкое проникает чаще всего через верхнепередний и гораздо реже – через нижнезадний отделы средостения в оперированную часть грудной полости, образуя т. н. медиастинальную грыжу, которая встречается у 67,3 % больных. У большинства оперированных отмечается значительное сужение межреберных промежутков между задними и передними отрезками ребер. У некоторых больных при сужении задних отрезков межреберных промежутков сужаются передние, иногда наблюдается обратная картина. На противоположной стороне выявляется расширение межреберных промежутков [9]. У большинства больных фиксируется незначительно выраженный верхнегрудной сколиоз. Изменения позвоночного столба

особенно выражены у больных, оперированных в период роста [34].

Первичное наблюдение больных после операций на легких состоит в основном из рутинных рентгенологических исследований, вместе с тем КТ позволяет выполнить подробный анализ анатомических изменений [35]. В середине XX в. опубликованы результаты исследований по топографо-анатомическим изменениям органов грудной клетки после ПЭ с использованием КТ. Наибольшее число таких публикаций приходится на 1990-е гг. и 1-е десятилетие XXI в.

*R. Biondetti et al.* [36] с помощью КТ впервые изучено ППЭП у пациентов ( $n = 22$ ) в сроки от 8 до 99 мес. после ПЭ. Отмечено, что наличие и количество жидкости в плевральной полости индивидуально. Описаны наблюдения, когда через 8 мес. полость была облитерирована, и наоборот, наличие жидкости в оперированном гемитораксе спустя 8 лет. Отмечено, что жидкость не организуется, а только резорбируется. Из 3 механизмов редукции оперированного гемиторакса наиболее важен механизм смещения средостения в сторону операции, что определяется способностью оставшегося легкого к растяжению и формированию передней и задней легочных грыж. По мнению *R. Biondetti et al.*, отсутствие задней легочной грыжи после правосторонней ПЭ связано с позицией аорты. Механизм смещения средостения также различен. Справа налево средостение смещается в основном за счет вращения, в то время как слева направо дистопия происходит за счет обычного смещения.

*H. Kobayashi et al.* [37] изучены данные КТ больных раком легких ( $n = 28$ : у 13 – справа, у 15 – слева), которым была выполнена ПЭ. Изучались размеры грудной клетки оперированной стороны (TS) и противоположной (CTS) на 3 уровнях: брахиоцефальных сосудов, бифуркации трахеи и нижних легочных вен. Значительной разницы в соотношении TS / CTS между правосторонней и левосторонней ПЭ не выявлено.

При изучении КТ ( $n = 22$ ) *J. Laissy et al.* [38] в 9 наблюдениях установлено отсутствие ППЭП. Облитерация ППЭП – это ситуация, которая в значительной степени определяется степенью растяжения оставшегося легкого и не зависит от сроков давности операции, дооперационной функции внешнего дыхания, высоты подъема диафрагмы, степени деформации оперированного гемиторакса. Жидкость, содержащаяся в ППЭП, не организуется, она сохраняется или поглощается. Медиастинальный сдвиг зависит от расширения единственного легкого. Анализ состояния ППЭП проводился с помощью МРТ; при этом получены аналогичные сведения. При изучении результатов МРТ ( $n = 32$ ) полное исчезновение жидкости отмечалось в 5 случаях, в 4 наблюдениях в ППЭП находился газ (видимо, имел место бронхиальный свищ), у остальных 23 больных сохранялась жидкость в различном объеме. Во всех случаях отмечено наличие фиброзной капсулы, окружающей жидкость. Средостение смещалось в сторону операции в основном передней частью. Заднее сре-

достение (аорта и непарная вена) оставалось в нормальном положении. Указывается, что в принципе при МРТ отображается информация, эквивалентная КТ, но с помощью МРТ хорошо визуализируются ППЭП, бронхи и культя сосудов, средостение, при этом введении контрастного вещества не требуется [22].

Смещение средостения после ПЭ многовекторно. Сердце смещается не только в сторону операции, но и кзади, как бы вращаясь вокруг легочных вен [7, 8]. После ПЭ справа смещение средостения происходит в основном путем перевода сердца в декстропозицию, дуга аорты смещается во фронтальной плоскости [15]. Напротив, после ПЭ слева сдвиг средостения происходит в основном за счет вращения, а дуга аорты смещается в сагиттальной плоскости [36]. В литературе встречаются сообщения о крайних формах анатомических изменений, которые происходят после ПЭ. *E. Abbas et al.* сообщает о смещении сердца после правосторонней ПЭ [26]. На МРТ диагностировано вращение сердца вдоль его оси на  $180^\circ$  с передним расположением левых камер сердца и направлением верхушки вправо. Отмечено, что смещение сердца вправо (*dextracardia*) может быть 2 видов: простое (*dextraposition*) и смещение с вращением (*dextraversion*). В тяжелых случаях после ПЭ может произойти поворот сердца на  $60-90^\circ$  против часовой стрелки [39]. Однако в большинстве случаев ориентация камер сердца остается неизменной.

Знание анатомических изменений, которые могут произойти после ПЭ, имеет первостепенное значение при лечении таких пациентов, особенно когда это лечение включает выполнение инвазивных диагностических процедур на стороне операции. Описано наблюдение, когда неосведомленность врача об анатомии ППЭП стала причиной фатального осложнения – перфорации правого желудочка при выполнении торакоцентеза [40]. В случае «слепого» выполнения пункции изменения в анатомии могут привести к повреждениям печени, селезенки или сердца. В таких ситуациях необходим визуальный УЗИ- или КТ-контроль [41].

### Анатомические изменения грудной клетки после лобэктомии

Судьба оперированного легкого зависит от многих факторов: вида патологического процесса, его распространенности и давности, объема и травматичности операции, особенностей послеоперационного периода. Представляет интерес вопрос о функциональном состоянии оперированного легкого. Ранее в некоторых исследованиях считалось, что оставшаяся часть легкого функционально неполноценна [42], однако с накоплением опыта и материала стало понятно, что функции оперированного легкого могут восстанавливаться.

Подробный анализ компенсаторно-восстановительных изменений в оставшемся легком проведен *Л.К. Романовой и соавт.* [43]. Экспериментальным путем исследовалась проблема допустимых пределов

резекции легких, вопросы взаимосвязи и различия между компенсаторными изменениями в легких и эмфиземой. Указано на определенный предел морфологической и функциональной компенсации органа. Так, при удалении до 50 % массы легких у взрослых экспериментальных животных и человека при отсутствии неблагоприятных факторов декомпенсация не развивается длительное время. При резекции 60–63 % массы легких преобладают процессы, характерные для истинной гипертрофии. При более обширных резекциях (70–85 %) развиваются склеротические изменения и признаки декомпенсации проявляются очень быстро.

При резекции легкого возникает несоответствие между объемом грудной полости и оставшихся отделов легкого. В заполнении свободного пространства принимают участие органы средостения, диафрагма, грудная стенка и само легкое.

Резекции долей всегда вызывают смещение средостения в сторону операции, причем степень смещения различна. Верхние лобэктомии сопровождаются обычно дугообразным изгибом трахеи, а нижние приводят к смещению сердца. Смещение сердца больше выражено после удаления нижней доли левого легкого, иногда оно сопровождается поворотом сердца вокруг вертикальной оси против часовой стрелки слева направо: это подтверждается появлением на левом контуре сердечной тени конуса легочной артерии в более значительной степени, чем в норме. После удаления нижней доли правого легкого смещению и повороту сердца препятствует приподнимающаяся с диафрагмой печень. В большинстве наблюдений следствием лобэктомии является смещение диафрагмы вверх. Билобэктомии вызывают те же изменения, но выраженные в большей степени. Имеются различия и в смещении диафрагмы: более высокое ее положение отмечается после верхних билобэктомий; верхние лобэктомии, наоборот, вызывают меньшее смещение диафрагмы, чем нижние. Это различие объясняется большим объемом резекции. По этой же причине и в связи со значительной распространенностью спаек верхние билобэктомии приводят к преимущественному смещению передневнутренних отделов диафрагмы, нижние – задненаружных. После лобэктомий такие различия не видны. В связи с перемещениями средостения и диафрагмы, западением грудной стенки и развитием спаек формируется новый по величине гемиторакс, форму которого и приобретает оставшаяся часть оперированного легкого. По величине и положению «рентгенологического» корня легкого возможно определение объема резекции: так, после верхних лобэктомий корень смещается вверх и вперед, после нижних – книзу и назад. С помощью бронхографии получено полное объемное представление о состоянии бронхов. По результатам анализа показано, что поворот или перемещение оставшихся долей и сегментов при расправлении оперированного легкого отображается изменением топографии соответствующих долевым и сегментарным бронхов, а увеличение объема или изменение формы – раз-

движением или перегибами субсегментарных бронхиальных ветвей, что приводит к возникновению новой архитектоники бронхиального дерева [3].

Расправление оперированного легкого приводит к типичному, предсказуемому для каждого вида объема и локализации резекции расположению сохраненных долей и сегментов [5]. В зависимости от скорости расправления легкого, наличия или отсутствия осложнений могут возникать варианты новой сегментарной структуры, способствующие максимальному сохранению анатомической и функциональной полноценности оперированного легкого. Вследствие неполного и неравномерного расправления могут возникнуть варианты, при которых возможны перегибы и деформации долевым и сегментарным бронхов – в этих случаях функциональные возможности оперированного легкого снижаются. Величина, форма, расположение долей при различных объемах и видах резекции неодинаковы [3].

*Choo-Won Kim et al.* [44] показано, что наиболее характерным изменением после лобэктомий является смещение средостения как основного компенсаторного механизма. Другими изменениями названы ипсилатеральное повышение диафрагмы и уменьшение объема грудной полости. Исследование акцентировано на изучении постлобэктомических изменений и их сравнении с изменениями у пациентов, которым ранее выполнялась операция на открытом сердце из стернотомического доступа. Ширина оперированного гемиторакса уменьшалась на 2 %, а уменьшение краниокаудального размера (косвенное отображение подъема диафрагмы) – на 7 %. Удаление доли вызывало значительное смещение средостения: верхнего – на 30 %, нижнего – на 21 %. Наименьшая степень смещения средостения отмечена после нижней лобэктомии слева. При этом виде операции основным компенсаторным механизмом был подъем диафрагмы. После верхней лобэктомии слева – наоборот, смещение средостения более выражено, подъем диафрагмы минимален, если он вообще был. Лобэктомии справа ведут к более выраженному смещению средостения и уменьшению краниокаудального размера гемиторакса. При нижней лобэктомии справа наиболее сильно смещалось нижнее средостение, при верхней лобэктомии – верхнее. Установлено также, что в течение 12 мес. происходит некоторое усиление смещения средостения и подъема диафрагмы. При анализе постлобэктомических изменений никакой разницы в изменениях с точки зрения снижения ипсилатерального объема половин грудной клетки и краниокаудальных размеров между пациентами с предварительной стернотомией и без таковой не показано; таким образом, рубцовая ткань вокруг сердца и за грудиной существенно не препятствуют смещению средостения.

*J. Michael Holbert et al.* [45] изучены КТ и рентгенограммы пациентов ( $n = 56$ ) после лобэктомий, выполненных в сроки от 2 нед. до 5 лет. Отмечено, что кроме изменения анатомии оставшихся долей, легочных сосудов, бронхов и междолевых щелей, существуют анатомические изменения средостения.

Рентгенологическая анатомия средостения после лобэктомий изучалась *Y. Kurihara et al.* [11]. Средостение всегда смещается в сторону операции (в среднем на 2,7 см) с вращением (в среднем 10°). Граница средостения на снимках в прямой проекции стиралась на стороне операции. Анатомические изменения средостения после лобэктомий, по мнению *Y. Kurihara et al.*, состоят из 3 факторов: вращения и смещения, перераспределения жировой ткани средостения и вторичных изменений, связанных с первыми 2 факторами. Эти факторы оказывают влияние на изменение границ средостения. Отмечается больший сдвиг средостения на уровне дуги аорты после верхней лобэктомии слева, чем после нижней. Лобэктомии справа ведут к большему смещению верхнего средостения.

Органы средостения окружены жировой тканью, достаточно мобильной и пластичной. Форма средостения легко адаптируется к изменениям в грудной клетке и при легочной патологии [46]. Изменения средостения зарегистрированы при различных патологических состояниях: новообразованиях средостения и легких, туберкулезе и эмпиеме, хронических фиброзных заболеваний легких и плевры, пневмонии, после операций на легких и облучения средостения [16, 47, 48]. Наиболее вариабельны размеры и форма т. н. переднего медиастинального жира (*the anterior mediastinal fat* – AMF). Выделяются вогнутая, плоская и выпуклая формы, различные переднезадние и поперечные размеры AMF [14, 16]. *H. Toei et al.* изучены КТ-сканы состояния AMF после лобэктомий. Показано, что форма и размеры переднего средостенного жира действительно изменяются после лобэктомий, причем после верхней лобэктомии слева эти изменения выражены наиболее отчетливо [48, 49].

*M. Nonaka et al.* [23] при использовании МРТ проведен анализ анатомических изменений в грудной клетке после резекции легкого ( $n = 39$ ). Оценивались угол левого желудочка, угол восходящей аорты, смещение средостения, продольная длина грудной клетки, высота диафрагмы. Установлено, что после правой нижней лобэктомии средостение смещается в сторону операции в большей степени, чем после правосторонней верхней лобэктомии. Подъем диафрагмы более выражен после верхней лобэктомии справа, чем после нижней лобэктомии. После левой верхней лобэктомии степень медиастинального сдвига больше, чем после нижней лобэктомии. Отмечено также, что смещение средостения и сердца сопровождается изменением электрической оси сердца. Несмотря на простоту метода, изменение электрической оси сердца не позволяет оценить характер смещения сердца. В этом плане метод МРТ наиболее информативен, чем КТ, в связи с тем, что он позволяет выполнить синхронизацию с работой сердца. Показано, что после верхней лобэктомии справа верхнее средостение смещается вправо и краниально, а левый желудочек – вниз, придавая сердцу краниокаудальную ориентацию. Нижняя лобэктомия справа приводит к горизонтальному смещению верхнего и нижнего средостения. Левосторонняя

верхняя лобэктомия слева приводит к смещению верхнего средостения, верхушка сердца смещается вниз и вправо, придавая сердцу более вертикальное положение.

Интересными с точки зрения постлобэктомических анатомических изменений представляются исследования деформации бронхов. Это особенно актуально после верхних лобэктомий. У большинства таких пациентов имеется восходящее перемещение нижней доли, что ведет к деформации промежуточного или нижнедолевого бронхов. Степень деформации бронхов зависит от разделения легочной связки и смещения средостения [50, 51] и может достигать U-образной формы, что приводит к нарушению функции легкого вплоть до развития пневмоний и ателектазов [17–19, 52]. Для количественной оценки степени бронхиальной деформации использовался метод Мацуока [53]. Под бронхиальным углом подразумевается угол, который образуется между осями главного и промежуточного справа или нижнедолевого слева бронхами. Преимущество этого метода в том, что он предлагает простой и быстрый метод измерения, используя рентгенограммы или КТ грудной клетки. *Y. Seoka et al.* [19] изучена деформация бронхов у больных ( $n = 99$ ), перенесших верхние лобэктомии. У 32 (64 %) пациентов, перенесших верхнюю лобэктомию слева, отмечено увеличение бронхиального угла, у 13 (26 %) – его уменьшение; у 5 (10 %) пациентов изменения угла не отмечено. У 27 (55 %) пациентов, перенесших верхнюю лобэктомию справа, установлено увеличение бронхиального угла, у 20 (41 %) угол уменьшался; у 2 (4 %) пациентов изменения угла не отмечено. У пациентов, перенесших операции слева и справа, среднее увеличение угла составило 9,9 и 9,7° соответственно [54]. В этом исследовании также отмечена статистически достоверная положительная зависимость между степенью увеличения угла у больных с пониженной легочной функцией и степенью снижения функции легких.

*K. Ueda et al.* [55] обследованы пациенты ( $n = 50$ ), перенесшие верхнюю лобэктомию. На основе данных КТ и 3D-бронхографии изучена частота послеоперационных бронхиальных перегибов и его влияние на функции легких. В 41 % случаев наблюдались бронхиальные перегибы, снижались функциональные объемы легких. Указано также, что бронхиальные перегибы могут быть связаны с наличием у больных упорного кашля и одышки. Тем не менее степень изменения бронхиального угла и изменение функции легких коррелировали не у всех пациентов. Это может быть связано с тем, что увеличение угла – не единственная причина послеоперационной легочной дисфункции.

## Заключение

Таким образом, полученные из литературы данные позволяют утверждать, что после удаления всего легкого или его части существуют определенные закономерности топографо-анатомических изменений

органов грудной полости. Самые характерные из них – смещение средостения, элевация диафрагмы и изменения скелета груди. Однако в литературе в основном указывается на качественные изменения. Работы, в которых наряду с качественными, исследуются и количественные характеристики изменений, единичны. При использовании современных методов прижизненной визуализации возможно получение подробной картины количественных изменений, которые происходят после такого рода хирургических вмешательств, а возможности 3D-моделирования могут более подробно раскрыть механизмы смещения не только сердца, но и бифуркации трахеи, пищевода, крупных сосудов средостения. В небольшом числе наблюдений достоверные отличия топографо-анатомических изменений в зависимости от пола, типа телосложения не раскрыты. После операций на легких в организме также происходят функциональные изменения дыхательной и сердечно-сосудистой систем. Безусловно, они более выражены после ПЭ. Отмечено отсутствие работ, где бы проводился корреляционный анализ топографо-анатомических и функциональных изменений после операций на легких. Поэтому вопросы топографо-анатомических изменений органов грудной и брюшной полостей после операций на легких требуют дальнейшего изучения.

#### 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

- Трахтенберг А.Х., Чиссов В.И. Клиническая онкопульмонология. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2000.
- Пилипчук Н.С. Медицинская реабилитация после операций на легких. Киев: «Здоров'я»; 1978.
- Стручков В.И., Григорян А.В., Воль-Эпштейн Г.Л., Альшулер Ю.В. Легкое после частичных резекций. М.: Медицина; 1969.
- Киевский Ф.Р. К учению о резекции легкого. Варшава; 1905.
- Goodman L. Postoperative chest radiograph. *Am. J. Roentgenol.* 1980; 134 (4): 803–813.
- Rienhoff W.F. Intrathoracic anatomical readjustments following complete ablation of one lung. *J. Thorac. Surg.* 1937; 6: 254–277.
- Barker W., Langston H., Neffah E. Post-resectional thoracic spaces. *Ann. Thorac. Surg.* 1966; 2: 299–310.
- Christiansen K., Morgan S., Karich A. et al. The pleural space following pneumonectomy. *Ann. Thorac. Surg.* 1965; 1: 298–304.
- Бартусевичене А.С. Оперированное легкое. М.: Медицина; 1989.
- Hanna W., Paul N., Darling G. et al. Minimal-dose computed tomography is superior to chest x-ray for the follow-up and treatment of patients with resected lung cancer. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2014; 147 (1): 30–33. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2013.08.060.
- Kurihara Y. Radiological and anatomical analysis of the mediastinum after lobectomy. *Nihon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi.* 1990; 50 (11): 1387–1395.
- Barlonesi P., Cilotti A., Bimbi M. et al. Computerized tomography in post-operative recurrence of bronchial of bronchial carcinoma. *Radiol. Med.* 1990; 80 (6): 853–858.
- Chae E., Seo J., Kin S. et al. Radiographic and CT findings of thorac complications after pneumonectomy. *Radio Graphics.* 2006; 26 (5): 1449–1468. DOI: 10.1148/rg.2650.55156.
- Lee C., Lee H., Son K. et al. CT Analysis of the anterior mediastinum in idiopathic pulmonary fibrosis and nonspecific interstitial pneumonia. *Korean J. Radiol.* 2006; 7 (3): 173–179.
- Ghotkar S., Aerra V., Mediratta N. Cardiac surgery in patients with previous pneumonectomy. *J. Cardiothorac. Surg.* 2008; 3: 11. DOI: 10.1186/1749-8090-3-11.
- Hassan W., Elhamd E. Anterior mediastinal fat changes in idiopathic pulmonary fibrosis: A preliminary study. *J. Respir. Dis.* 2014; 4 (1): 18–21. DOI: 10.4236/ojrd.2014.41003.
- Van Leuven M., Clayman J., Snow N. Bronchial obstruction after upper lobectomy: kinked bronchus relieved by stenting. *Ann. Thorac. Surg.* 1999; 68 (1): 235–237.
- Mueller D., Foiles S. Right Mainstem bronchial kink after right upper lobectomy. *Ann. Thorac. Surg.* 2007; 84 (4): 1401. DOI: 10.1016/j.athoracsurg.2006.11.074.
- Seok Y., Cho S., Lee J.Y. et al. The effect of postoperative change in bronchial angle on postoperative pulmonary function after upper lobectomy in lung cancer patients. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2014; 18 (2): 183–188. DOI: 10.1093/icvts/ivt463.
- Ищенко Б.И., Бисенков Л.Н., Тюрин И.Е. Лучевая диагностика для торакальных хирургов. СПб: ДЕАН; 2001.
- Heelan R.T., Panicek D.M., Burt M.E. et al. Magnetic Resonance Imaging of the postpneumonectomy chest: Normal and abnormal findings. *J. Thoracic. Imaging.* 1997; 12 (3): 200–208.
- Laissy J.P., Rebibo G., Iba-Zizen M.T. et al. MR appearance of the normal chest after pneumonectomy. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 1989; 13 (2): 248–252.
- Nonaka M., Kadokura M., Yamamoto S. et al. Analysis of the anatomic changes in the thoracic cage after a lung resection using magnetic resonance imaging. *Surg. Today.* 2000; 30: 879–885. DOI: 10.1007/s005950070038.
- Ghotkar S.V., Aerra V., Mediratta N. Cardiac surgery in patients with previous pneumonectomy. *J. Cardiothorac. Surg.* 2008; 3: 11. DOI: 10.1186/1749-8090-3-11.
- Shepard J.A., Grillo H.C., McLound T.C. et al. Right-pneumonectomy syndrome: radiologic findings and CT correlation. *Radiology.* 1986; 161 (3): 661–664. DOI: 10.1148/radiology.161.3.3786715.
- Abbas A.E., Liu P., Lee R.W. Acquired post-pneumonectomy dextrocardia. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2004; 3 (1): 25–27. DOI: 10.1016/S1569-9293(03)00146-4.
- Fraser R.B., Pare J.P., Pare P.D. Diseases of the thorax caused by external physical agent. In: Fraser R.B., Pare J.P., Pare P.D. et al., eds. *Diagnosis of Diseases of the Chest* (vol. 4). Philadelphia: WB Sanders; 1991: 2523–2527.
- Spirm P.W., Gross G.W., Wechsler R.J., Steiner R.M. Radiology of the chest after thoracic surgery. *Semin. Roentgenol.* 1988; 23 (1): 9–11.
- Chandrasekhara S., Bhalla A., Sharma R. et al. Imaging in postpneumonectomy complications: A pictorial review. *J. Cancer Res. Ther.* 2011; 7 (1): 3–10. DOI: 10.4103/0973-1482.80426.
- Kopec S.E., Irwin R.S., Umali-Torres C.B. et al. The post-pneumonectomy state. *Chest.* 1998; 114 (4): 1158–1184.
- Wechsler R.J., Goodman L.R. Mediastinal position after pneumonectomy. *Am. J. Roentgenol.* 1985; 145 (6): 1173–1176. DOI: 10.2214/ajr.145.6.1173.

32. Adams W., Thornton T., Carlton L. The use of blood plasma for filling the pleural space following total pneumonectomy. *Ann. Surg.* 1945; 122: 905.
33. Suarez J., Clagett O., Brown A. The postpneumonectomy space: factors influencing its obliteration. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1969; 57: 539–542.
34. Абарбанель Е.Э. Рентгенологические наблюдения после радикальных операций на легких. М.: Медгиз; 1962.
35. Boyer B., Le Vot J., Solacroup J.C. et al. Radiologic aspects of pneumonectomies. *Ann. Radiol (Paris)*. 1989; 32 (3): 201–207.
36. Biondetti P.R., Fiore D., Sartori F. et al. Evaluation of post-pneumonectomy space by computed tomography. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 1982; 6 (2): 238–242.
37. Kobayashi H., Matsuoka R., Mieno T. et al. CT findings of post-pneumonectomy patients. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi*. 1989; 27 (9): 1046–1052.
38. Laissy J., Rebibo G., Trotot P. et al. Post-pneumonectomy evaluation of the chest: a prospective comparative study of MRI with CT. *Magn. Reson Imaging*. 1989; 7 (1): 55–60.
39. Patel D., Shrivastav R., Sabety A. Cardiac torsion following intrapericardial pneumonectomy. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1973; 65: 626–628.
40. Копец С.Е., Conlan A.A., Irwin R.S. Perforation of the right ventricle a complication of blind placement of a chest tube into the postpneumonectomy space. *Chest*. 1998; 114 (4): 1213–1215.
41. Smulders S.A., van den Bosch H.C., Post J.C. et al. Where is the heart after left-sided pneumonectomy? *J. Thorac. Oncol.* 2006; 1 (1): 69–70.
42. Садофьев А.И. Рентгенологические показатели для оценки трудоспособности после резекций легкого. М.: Медицина; 1964.
43. Романова Л.К. Регенерация легких в эксперименте и клинике. М.: Медицина; 1971.
44. Kim C., Godelman A., Vineet R. et al. Postlobectomy chest radiographic changes: a quantitative analysis. *Can. Ass. Radiol. J.* 2011; 62 (4): 280–287. DOI: 10.1016/j.carj.2010.12.005.
45. Holbert J.M., Chasen M.H., Libshitz H.I., Mountain C.F. The postlobectomy chest: anatomic considerations. *Radiographics*. 1987; 7 (5): 889–911. DOI: 10.1148/radiographics.7.5.3454033.
46. Fisher E.R., Godwin J.D. Extrapleural fat collections: pseudotumors and other confusing manifestation. *Am. J. Roentgenol.* 1993; 161 (1): 47–52. DOI: 10.2214/ajr.161.1.8517319.
47. Im J.G., Webb W.R., Han M.C., Park J.H. Apical opacity associated with pulmonary tuberculosis: high-resolution CT findings. *Radiology*. 1991; 178 (3): 727–731. DOI: 10.1148/radiology.178.3.1994409.
48. Toei H., Furuse M., Shinozaki T., Sohara Y. CT analysis of the anterior mediastinal fat: before and after lobectomy. *Nihon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi*. 1997; 57 (8): 493–498.
49. Toei H., Furuse M., Shinozaki T., Sohara Y. Computed tomography analysis of the anterior mediastinal fat after upper lobectomy. *Invest. Radiol.* 1997; 32 (3): 174–179.
50. Usuda K., Sagawa M., Aikawa H. et al. Do Japanese thoracic surgeons think that dissection of the pulmonary ligament is necessary after an upper lobectomy? *Surg. Today*. 2010; 40 (11): 1097–1099. DOI: 10.1007/s00595-009-4173-8.
51. Regnard J., Perrotin C., Giovanetti R. et al. Resection for tumors with carinal involvement: technical aspects, results, and prognostic factors. *Ann. Thorac. Surg.* 2005; 80 (5): 1841–1846. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2005.04.032.
52. Sundaramorthi T., Hashin S., Dilon P. et al. An unusual cause of breathlessness after lobectomy for lung cancer. *Ann. Thorac. Surg.* 2004; 78 (1): e13–14. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2003.10.097.
53. Matsuoka H., Nakamura H., Nishio W. et al. Division of the pulmonary ligament after upper lobectomy is less effective for the obliteration of dead space than leaving it intact. *Surg. Today*. 2004; 34 (6): 498–500. DOI: 10.1007/s00595-004-2752-2.
54. Sone S., Nakayama T., Honda T. et al. Long-term follow-up study of a population-based 1996–1998 mass screening programme for lung cancer using mobile low-dose spiral computed tomography. *Lung Cancer*. 2007; 58 (3): 329–341. DOI: 10.1016/j.lungcan.2007.06.022.
55. Ueda K., Tanaka T., Hayashi M. et al. Clinical ramifications of bronchial kink after upper lobectomy. *Ann. Thorac. Surg.* 2012; 93 (1): 259–265. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2011.08.065.

Поступила 11.03.16

## References

1. Trakhtenberg A.Kh., Chissov V.I. Clinical Oncological Pulmonology. Moscow: GEOTAR-Media; 2000 (in Russian).
2. Pilipchuk N.S. Medical Rehabilitation After Lung Surgery. Kiev: Zdorov'ja; 1978 (in Russian).
3. Struchkov V.I., Grigoryan A.V., Vol'-Epshteyn G.L., and Al'tshuler Yu.V. The Lungs after Surgical Resections. Moscow: Meditsina; 1969 (in Russian).
4. Kievskiy F.R. About Pulmonary Resection. Varshava; 1905 (in Russian).
5. Goodman L. Postoperative chest radiograph. *Am. J. Roentgenol.* 1980; 134 (4): 803–813.
6. Rienhoff W.F. Intrathoracic anatomical readjustments following complete ablation of one lung. *J. Thorac. Surg.* 1937; 6: 254–277.
7. Barker W., Langston H., Neffah E. Post-resectional thoracic spaces. *Ann. Thorac. Surg.* 1966; 2: 299–310.
8. Christiansen K., Morgan S., Karich A. et al. The pleural space following pneumonectomy. *Ann. Thorac. Surg.* 1965; 1: 298–304.
9. Bartusevichene A.S. Postoperative lung. Moscow: Meditsina; 1989 (in Russian).
10. Hanna W., Paul N., Darling G. et al. Minimal-dose computed tomography is superior to chest x-ray for the follow-up and treatment of patients with resected lung cancer. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2014; 147 (1): 30–33. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2013.08.060.
11. Kurihara Y. Radiological and anatomical analysis of the mediastinum after lobectomy. *Nihon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi*. 1990; 50 (11): 1387–1395.
12. Barlonesi P., Cilotti A., Bimbi M. et al. Computerized tomography in post-operative recurrence of bronchial of bronchial carcinoma. *Radiol. Med.* 1990; 80 (6): 853–858.
13. Chae E., Seo J., Kin S. et al. Radiographic and CT findings of thorac complications after pneumonectomy. *Radio Graphics*. 2006; 26 (5): 1449–1468. DOI: 10.1148/rg.2650.55156.
14. Lee C., Lee H., Son K. et al. CT Analysis of the anterior mediastinum in idiopathic pulmonary fibrosis and nonspecific interstitial pneumonia. *Korean J. Radiol.* 2006; 7 (3): 173–179.
15. Ghotkar S., Aerra V., Mediratta N. Cardiac surgery in patients with previous pneumonectomy. *J. Cardiothorac. Surg.* 2008; 3: 11. DOI: 10.1186/1749-8090-3-11.
16. Hassan W., Elhamed E. Anterior mediastinal fat changes in idiopathic pulmonary fibrosis: A preliminary study. *J. Respir. Dis.* 2014; 4 (1): 18–21. DOI: 10.4236/ojrd.2014.41003.
17. Van Leuven M., Clayman J., Snow N. Bronchial obstruction after upper lobectomy: kinked bronchus relieved by stenting. *Ann. Thorac. Surg.* 1999; 68 (1): 235–237.
18. Mueller D., Foiles S. Right Mainstem bronchial kink after right upper lobectomy. *Ann. Thorac. Surg.* 2007; 84 (4): 1401. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2006.11.074.

19. Seok Y., Cho S., Lee J.Y. et al. The effect of postoperative change in bronchial angle on postoperative pulmonary function after upper lobectomy in lung cancer patients. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2014; 18 (2): 183–188. DOI: 10.1093/icvts/ivt463.
20. Ishchenko B.I., Bisenkov L.N., Tyurin I.E. Image diagnostics for thoracic surgeons. Saint Petersburg: DEAN; 2001 (in Russian).
21. Heelan R.T., Panicek D.M., Burt M.E. et al. Magnetic Resonance Imaging of the postpneumonectomy chest: Normal and abnormal findings. *J. Thoracic. Imaging.* 1997; 12 (3): 200–208.
22. Laissy J.P., Rebibo G., Iba-Zizen M.T. et al. MR appearance of the normal chest after pneumonectomy. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 1989; 13 (2): 248–252.
23. Nonaka M., Kadokura M., Yamamoto S. et al. Analysis of the anatomic changes in the thoracic cage after a lung resection using magnetic resonance imaging. *Surg. Today.* 2000; 30: 879–885. DOI: 10.1007/s005950070038.
24. Ghotkar S.V., Aerra V., Mediratta N. Cardiac surgery in patients with previous pneumonectomy. *J. Cardiothorac. Surg.* 2008; 3: 11. DOI: 10.1186/1749-8090-3-11.
25. Shepard J.A., Grillo H.C., McLound T.C. et al. Right-pneumonectomy syndrome: radiologic findings and CT correlation. *Radiology.* 1986; 161 (3): 661–664. DOI: 10.1148/radiology.161.3.3786715.
26. Abbas A.E., Liu P., Lee R.W. Acquired post-pneumonectomy dextrocardia. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2004; 3 (1): 25–27. DOI: 10.1016/S1569-9293(03)00146-4.
27. Fraser R.B., Pare J.P., Pare P.D. Diseases of the thorax caused by external physical agent. In: Fraser R.B., Pare J.P., Pare P.D. et al., eds. *Diagnosis of Diseases of the Chest* (vol. 4). Philadelphia: WB Sanders; 1991: 2523–2527.
28. Spirn P.W., Gross G.W., Wechsler R.J., Steiner R.M. Radiology of the chest after thoracic surgery. *Semin. Roentgenol.* 1988; 23 (1): 9–11.
29. Chandrashekhara S., Bhalla A., Sharma R. et al. Imaging in postpneumonectomy complications: A pictorial review. *J. Cancer Res. Ther.* 2011; 7 (1): 3–10. DOI: 10.4103/0973-1482.80426.
30. Kopec S.E., Irwin R.S., Umali-Torres C.B. et al. The postpneumonectomy state. *Chest.* 1998; 114 (4): 1158–1184.
31. Wechsler R.J., Goodman L.R. Mediastinal position after pneumonectomy. *Am. J. Roentgenol.* 1985; 145 (6): 1173–1176. DOI: 10.2214/ajr.145.6.1173.
32. Adams W., Thornton T., Carlton L. The use of blood plasma for filling the pleural space following total pneumonectomy. *Ann. Surg.* 1945; 122: 905.
33. Suarez J., Clagett O., Brown A. The postpneumonectomy space: factors influencing its obliteration. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1969; 57: 539–542.
34. Abarbanel' E.E. Radiological follow-up after radical lung surgery. Moscow: Medgiz; 1962 (in Russian).
35. Boyer B., Le Vot J., Solacroup J.C. et al. Radiologic aspects of pneumonectomies. *Ann. Radiol. (Paris).* 1989; 32 (3): 201–207.
36. Biondetti P.R., Fiore D., Sartori F. et al. Evaluation of post-pneumonectomy space by computed tomography. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 1982; 6 (2): 238–242.
37. Kobayashi H., Matsuoka R., Mieno T. et al. CT findings of post-pneumonectomy patients. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi.* 1989; 27 (9): 1046–1052.
38. Laissy J., Rebibo G., Trotot P. et al. Post-pneumonectomy evaluation of the chest: a prospective comparative study of MRI with CT. *Magn. Reson. Imaging.* 1989; 7 (1): 55–60.
39. Patel D., Shrivastav R., Sabety A. Cardiac torsion following intrapericardial pneumonectomy. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1973; 65: 626–628.
40. Kopec S.E., Conlan A.A., Irwin R.S. Perforation of the right ventricle a complication of blind placement of a chest tube into the postpneumonectomy space. *Chest.* 1998; 114 (4): 1213–1215.
41. Smulders S.A., van den Bosch H.C., Post J.C. et al. Where is the heart after left-sided pneumonectomy? *J. Thorac. Oncol.* 2006; 1 (1): 69–70.
42. Sadof'ev A.I. Radiological Parameters Used for Disability Assessment after Lung Resections. Moscow: Meditsina; 1964 (in Russian).
43. Romanova L.K. Experimental and Clinical Investigation of the Lung Regeneration. Moscow: Meditsina; 1971 (in Russian).
44. Kim C., Godelman A., Vineet R. et al. Postlobectomy chest radiographic changes: a quantitative analysis. *Can. Ass. Radiol. J.* 2011; 62 (4): 280–287. DOI: 10.1016/j.carj.2010.12.005.
45. Holbert J.M., Chasen M.H., Libshitz H.I., Mountain C.F. The postlobectomy chest: anatomic considerations. *Radiographics.* 1987; 7 (5): 889–911. DOI: 10.1148/radiographics.7.5.3454033.
46. Fisher E.R., Godwin J.D. Extrapleural fat collections: pseudotumors and other confusing manifestation. *Am. J. Roentgenol.* 1993; 161 (1): 47–52. DOI: 10.2214/ajr.161.1.8517319.
47. Im J.G., Webb W.R., Han M.C., Park J.H. Apical opacity associated with pulmonary tuberculosis: high-resolution CT findings. *Radiology.* 1991; 178 (3): 727–731. DOI: 10.1148/radiology.178.3.1994409.
48. Toei H., Furuse M., Shinozaki T., Sohara Y. CT analysis of the anterior mediastinal fat: before and after lobectomy. *Nihon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi.* 1997; 57 (8): 493–498.
49. Toei H., Furuse M., Shinozaki T., Sohara Y. Computed tomography analysis of the anterior mediastinal fat after upper lobectomy. *Invest. Radiol.* 1997; 32 (3): 174–179.
50. Usuda K., Sagawa M., Aikawa H. et al. Do Japanese thoracic surgeons think that dissection of the pulmonary ligament is necessary after an upper lobectomy? *Surg. Today.* 2010; 40 (11): 1097–1099. DOI: 10.1007/s00595-009-4173-8.
51. Regnard J., Perrotin C., Giovanetti R. et al. Resection for tumors with carinal involvement: technical aspects, results, and prognostic factors. *Ann. Thorac. Surg.* 2005; 80 (5): 1841–1846. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2005.04.032.
52. Sundaramorthi T., Hashin S., Dilon P. et al. An unusual cause of breathlessness after lobectomy for lung cancer. *Ann. Thorac. Surg.* 2004; 78 (1): e13–14. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2003.10.097.
53. Matsuoka H., Nakamura H., Nishio W. et al. Division of the pulmonary ligament after upper lobectomy is less effective for the obliteration of dead space than leaving it intact. *Surg. Today.* 2004; 34 (6): 498–500. DOI: 10.1007/s00595-004-2752-2.
54. Sone S., Nakayama T., Honda T. et al. Long-term follow-up study of a population-based 1996–1998 mass screening programme for lung cancer using mobile low-dose spiral computed tomography. *Lung Cancer.* 2007; 58 (3): 329–341. DOI: 10.1016/j.lungcan.2007.06.022.
55. Ueda K., Tanaka T., Hayashi M. et al. Clinical ramifications of bronchial kink after upper lobectomy. *Ann. Thorac. Surg.* 2012; 93 (1): 259–265. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2011.08.065.

Received March 11, 2016

# ДВОЙНОЙ УДАР ПО БОЛЕЗНИ



**БРАМИТОБ**  
тобрамицин

- Стойкий эффект в лечении хронической инфекции, вызванной *P. aeruginosa*<sup>3</sup>
- Самый высокий уровень доказательств в международных и национальных рекомендациях по лечению муковисцидоза<sup>1,2,3,4</sup>
- Значимое улучшение качества жизни пациентов<sup>5</sup>

Брамитоб – раствор для ингаляций. 1 мл препарата содержит: активное вещество Тобрамицин 75 мг. Показания: для лечения инфекций дыхательных путей, вызванных *Pseudomonas aeruginosa* у больных с муковисцидозом. Противопоказания: повышенная чувствительность к препарату, детский возраст до 6 лет.

1. Flume PA et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: chronic medications for maintenance of lung health. Am J Respir Crit Care Med 2007;176:957-969. 2. Mogayzel PJ et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines. Chronic medications for maintenance of lung health. Am J Respir Crit Care Med. 2013 Apr 1;187(7):680-9. 3. Smyth AR et al. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practices guidelines. J Cyst Fibros. 2014 May;13 Suppl 1:S23-42. 4. Проект национального консенсуса «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия». Раздел «Антимикробная терапия». Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского». 2014; 93 (4):107-123. 5. Chuchalin A et al. A formulation of aerosolized tobramycin (Bramitob) in the treatment of patients with cystic fibrosis and *Pseudomonas aeruginosa* infection: a double-blind, placebo-controlled, multicenter study. Paediatr Drugs. 2007;9 Suppl 1:21-31.

**Chiesi**  
Люди, идеи, инновации

ООО «Къези Фармасьютикалс»: 127015, Москва, ул. Вятская, д. 27, стр. 13  
БЦ «Фактория» Тел.: +7 495 967-12-12, факс: +7 495 967-12-11  
info.ru@chiesi.com, www.chiesi.ru

**ГИАНЕБ**<sup>®</sup>

- Эффективное муколитическое действие<sup>1</sup>
- Лучшая переносимость по сравнению с гипертоническим раствором хлорида натрия<sup>2,3</sup>
- Стерильность и полная готовность к использованию<sup>4</sup>
- Применяется у пациентов с наиболее тяжелыми заболеваниями органов дыхания: муковисцидозом и бронхоэктазами<sup>4</sup>

Гианеб – гипертонический стерильный раствор для ингаляции. В растворе для ингаляций Гианеб для распыления содержится 70 мг/мл натрия хлорида, 1 мг/мл гиалуроната натрия и дистиллированная вода. Противопоказания: Гианеб противопоказан пациентам, у которых есть повышенная чувствительность к компонентам препарата.

1. Wark P, McDonald VM. Nebulised hypertonic saline for cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev. 2009 Apr 15;(2):CD001506. 2. Buonpensiero P et al. Hyaluronic acid improves «pleasantness» and tolerability of nebulized hypertonic saline in a cohort of patients with cystic fibrosis. 3. Ros M et al. Hyaluronic acid improves the tolerability of hypertonic saline in the chronic treatment of cystic fibrosis patients: a multicenter, randomized, controlled clinical trial. J Aerosol Med Pulm Drug Deliv. 2014 Apr;27(2):133-7. 4. Инструкция по применению изделия медицинского назначения.

# Ранняя эрадикация синегнойной инфекции при муковисцидозе

Н.Ю. Каширская<sup>1</sup>, Е.Л.Амелина<sup>2</sup>, С.А.Красовский<sup>2,3</sup>

- 1 – Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр»: 115478, Москва, ул. Москворечье, 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

## Информация об авторах

**Каширская Наталия Юрьевна** – д. м. н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории генетической эпидемиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр»; тел.: (499) 320-60-90; e-mail: kashirskayanj@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  
**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

## Резюме

Известно, что тяжелое течение бронхолегочного процесса у больных муковисцидозом (МВ) определяется инфицированием дыхательных путей *Pseudomonas aeruginosa*, который в настоящее время остается ведущим патогеном, определяющим прогрессирующее поражение бронхолегочной системы и прогноз заболевания в целом. Показано, что адекватное и своевременное лечение первичного высева *P. aeruginosa* может препятствовать переходу инфекции в хроническую форму. Целью данной обзорной статьи явилась демонстрация современных схем антибактериальной терапии для ранней эрадикации первичного и повторного высева *P. aeruginosa*, а также факторов, влияющих на их эффективность. Показано, что при МВ ранняя эрадикация синегнойной инфекции при ее первичном высеве является необходимым и чрезвычайно важным мероприятием. Кроме организационной составляющей, которая должна включать раннее выявление и последующий микробиологический контроль *P. aeruginosa*, ведущая роль принадлежит медикаментозной агрессивной терапии. Установлено, что для эрадикации первичного высева *P. aeruginosa* препаратом первой линии является ингаляционный тобрамицин.  
**Ключевые слова:** *Pseudomonas aeruginosa*, синегнойная палочка, первичный высеv, эрадикация, тобрамицин.

Для цитирования: Каширская Н.Ю., Амелина Е.Л., Красовский С.А. Ранняя эрадикация синегнойной инфекции при муковисцидозе. *Пульмонология*. 2017; 27 (1): 81–86. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-1-81-86

# Early eradication of *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis

Nataliya Yu. Kashirskaya<sup>1</sup>, Elena L. Amelina<sup>2</sup>, Stanislav A. Krasovskiy<sup>2,3</sup>

- 1 – Federal Medical Genetic Academic Center, Russian Academy of Science: ul. Moskvorech'e 1, Moscow, 1115478, 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, Moscow, 105077, Russia

## Author information

**Nataliya Yu. Kashirskaya**, Doctor of Medicine, Professor, Principal Researcher at Laboratory of Genetic Epidemiology, Federal Medical and Genetic Academic Center, Russian Academy of Medical Science; tel.: (499) 320-60-90; e-mail: kashirskayanj@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  
**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 2<sup>nd</sup> Pulmonology Department, D.D.Pletnev City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department; tel.: (495) 965-23-24; e-mail: sa\_krasovsky@mail.ru

## Abstract

Severe pulmonary disease in patients with cystic fibrosis (CF) is defined by the airway *Pseudomonas aeruginosa* infection. *P. aeruginosa* has still being the leading pathogen which causes progressive respiratory disease and poor prognosis in CF. Adequate and timely treatment of the initial *Pseudomonas* acquisition could prevent transformation to the chronic infection. This review was aimed at describing the current antibacterial regimens for early eradication in cases of the initial and recurrent *P. aeruginosa* acquisition and at discussing factors affecting the treatment efficacy. The early eradication of *P. aeruginosa* is necessary and extremely important in CF patients. The aggressive pharmacological therapy together with early detection and subsequent microbiological control plays the leading role for the early eradication. The first-line therapy after the initial pathogen acquisition is inhaled tobramycin.

**Key words:** *Pseudomonas aeruginosa*, initial *Pseudomonas* acquisition, eradication, tobramycin.

For citation: Kashirskaya N.Yu., Amelina E.L., Krasovskiy S.A. Early eradication of *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis. *Russian Pulmonology*. 2017; 27 (1): 81–86 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-1-81-86

Муковисцидоз (МВ), или кистозный фиброз (англ. — *cystic fibrosis*), — наиболее часто встречающееся наследственное аутосомно-рецессивное заболевание, при котором без адекватного лечения резко сокращаются продолжительность и качество жизни пациентов. Заболевание является полиорганным, однако степень инвалидизации и смертность 90 % больных определяются именно тяжестью поражения бронхолегочной системы. Известно, что больные МВ в подавляющем большинстве случаев являются носителями таких микроорганизмов, как *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, мукоидных и немуконидных форм *Pseudomonas aeruginosa* и *Burkholderia cepacia* complex [1, 2]. В настоящее время ведущим патогеном, определяющим прогрессирующее поражение бронхолегочной системы и прогноз заболевания в целом, остается *P. aeruginosa*.

Целью данного обзора является демонстрация необходимости ранней эрадикации синегнойной инфекции в лечении МВ. Представлены также современные схемы эрадикационной терапии и факторы, влияющие на их эффективность.

Клиническое преимущество ранней эрадикации *P. aeruginosa* и эффективность программы по пред-

отвращению хронизации данной инфекции убедительно доказаны в работах [3, 4]. По опыту нескольких европейских центров, где уже в 1990-х гг. проводилась агрессивная терапия первых высевов *P. aeruginosa*, показана возможность достоверной отсрочки развития хронической инфекции [5–7]. Оставленный без лечения первый высев *P. aeruginosa* переходит в хроническую легочную инфекцию, затем следуют снижение функциональных показателей легких, нутритивная недостаточность, учащение обострений бронхолегочного процесса и повышение смертности [4, 8].

Оптимальные сроки начала антибактериальной терапии пока не определены клиническими исследованиями. В целом эрадикационную терапию *P. aeruginosa* рекомендуется начинать, не дожидаясь клинических симптомов, не позднее 4 нед. после получения положительных результатов культурального посева [4].

Следует отметить, что, несмотря на несомненные свидетельства эффективности эрадикационной терапии против *P. aeruginosa*, достоверного преимущества ни одного из режимов не показано [9]. Выявлена микробиологическая эффективность нескольких протоколов [10–15], в основном представлявших со-

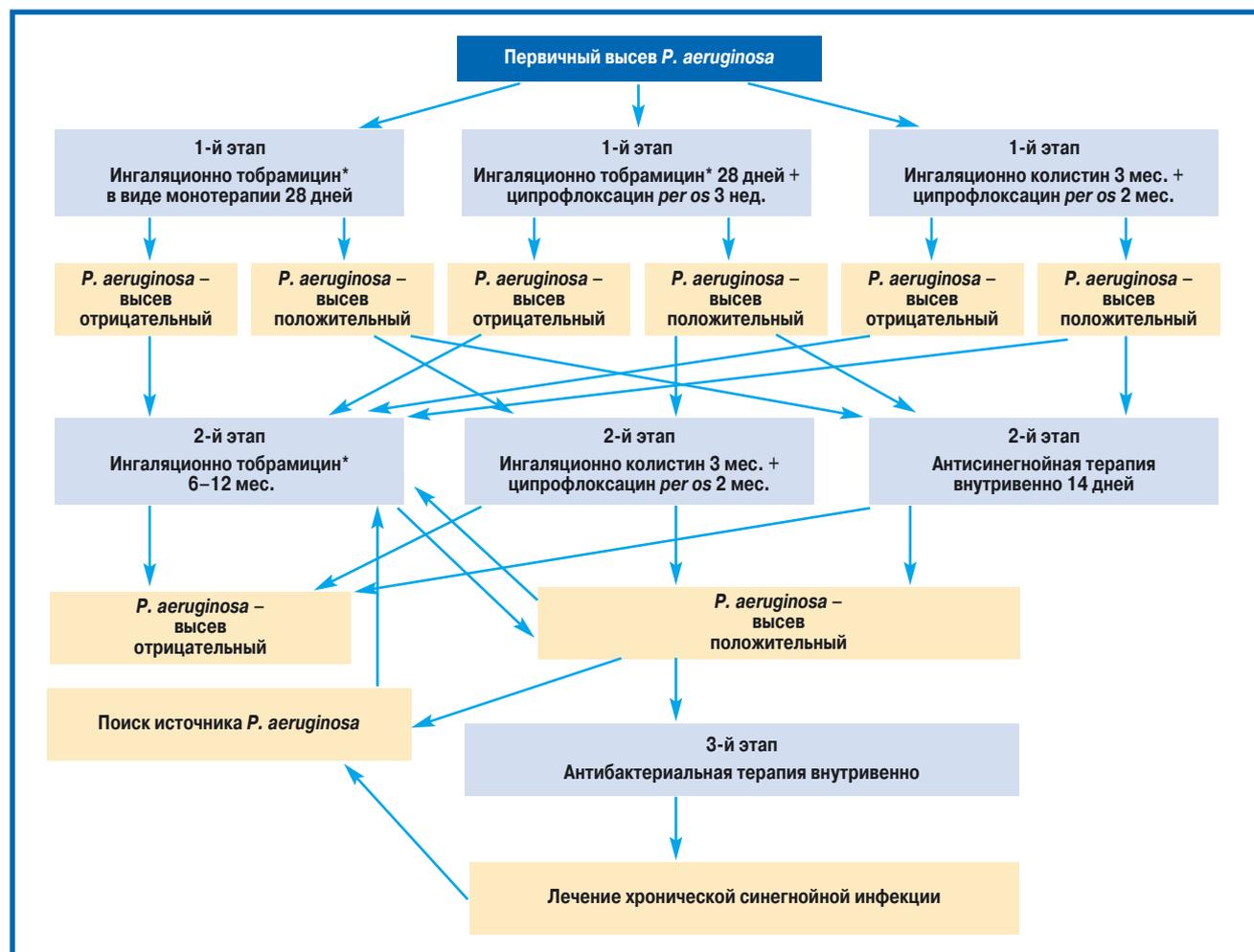


Рис. 1. Проект Национального консенсуса «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия» (2014)

Примечание: \* — в исключительных случаях возможна замена на гентамицин.

Figure 1. A project of the National Consensus on Cystic Fibrosis: Definition, Diagnostic Criteria and Therapy, 2014

бой 28-дневные курсы ингаляционного тобрамицина и 3-месячные курсы ингаляций колистиметата в сочетании с пероральным приемом цiproфлоксацина [3, 16]. Ранее предложенные 3-недельные курсы колистиметата в сочетании с цiproфлоксацином оказались менее эффективными, чем 3-месячные [17]. При сравнительном анализе 3-месячных курсов колистиметата в сочетании с цiproфлоксацином показана сопоставимая эффективность 28-дневных курсов ингаляционного тобрамицина [3]. Подходы к терапии одинаковы у детей и взрослых [18].

В Российском национальном консенсусе изложены практически все схемы возможной терапии первичного высева *P. aeruginosa*, что дает врачу право собственного выбора той или иной схемы [19] (рис. 1).

Следует отметить, что наиболее изученными являются режимы с применением ингаляционного тобрамицина, а не колистиметата.

В 2 крупных международных контролируемых исследованиях ELITE и EPIC, в которых изучалась похожая тактика эрадикации первого высева *P. aeruginosa* (применение ингаляционного тобрамицина 2 раза в день в течение 28 дней в сочетании с таблетированным цiproфлоксацином или без такового), показана сопоставимая возможность успешной эрадикации первого высева у 90 % пациентов с сохранением эффекта у 60 % больных через 6 мес. после окончания терапии [13, 14, 20–22]. В среднем повторный высев *P. aeruginosa* появлялся в мокроте через 2 года [13]. При продолжении курса ингаляционного тобрамицина до 56 дней [13] или при добавлении цiproфлоксацина в таблетированной форме улучшения результатов не последовало [14], т. е. можно считать, что для эффективной эрадикации первого высева *P. aeruginosa* достаточно 28-дневного курса ингаляций тобрамицина [3].

Один из вариантов терапии первого высева *P. aeruginosa* у больных МВ представлен на рис. 2.

На основании анализа имеющихся литературных источников о возможных эффективных режимах терапии первого высева *P. aeruginosa*, включая Российский консенсус по антибактериальной терапии при МВ, 28-дневный курс ингаляционного тобрамицина представляется наиболее простым (1 препарат, 4 нед. терапии) и экономически выгодным (см. рис. 2).

Следует добавить, что режимы терапии (пути введения антимикробных средств, сами препараты и их дозы) всегда определяются лечащим врачом, при этом должны учитываться возраст пациента, тяжесть течения заболевания конкретного больного, наличие или отсутствие обострения хронического бронхолегочного процесса в момент первого высева *P. aeruginosa* и возможность адекватно следовать рекомендациям врача.

### Первичный высев

**1. Ингаляционный тобрамицин 300 мг 2 раза в течение 28 дней.** Посев мокроты должен быть проведен через 7 дней после окончания терапии, в противном случае можно получить ложноотрицательный результат

культурального анализа. Через 1 нед. по результату микробиологического анализа мокроты врач принимает решение о дальнейшем лечении.

В случае отрицательного результата посева мокроты пациент возвращается к базисной терапии, но анализ мокроты следует сдавать чаще (в течение 6 мес. должно быть не менее 4 анализов мокроты), частота амбулаторных визитов – каждые 3 мес.

### Повторный высев после 1-го курса ингаляционной терапии тобрамицином

**2. Вновь назначается ингаляционный тобрамицин 300 мг 2 раза в течение 28 дней. Через 7 дней после окончания терапии следует провести контроль мокроты.** В случае отрицательного результата посева мокроты пациент возвращается к базисной терапии, но анализ мокроты следует сдавать чаще (в течение 6 мес. должно быть не менее 4 анализов мокроты), частота амбулаторных визитов – каждые 3 мес.

### Повторный высев после 2-го курса ингаляционной терапии тобрамицином

**3. Внутривенно тобрамицин плюс цефтазидим, курс 14 дней. После внутривенного курса – тобрамицин 300 мг 2 раза в течение 28 дней.** В случае отрицательного результата посева мокроты пациент возвращается к базисной терапии, но анализ мокроты следует сдавать чаще (в течение 6 мес. должно быть не менее 4 анализов мокроты), частота амбулаторных визитов – каждые 3 мес.

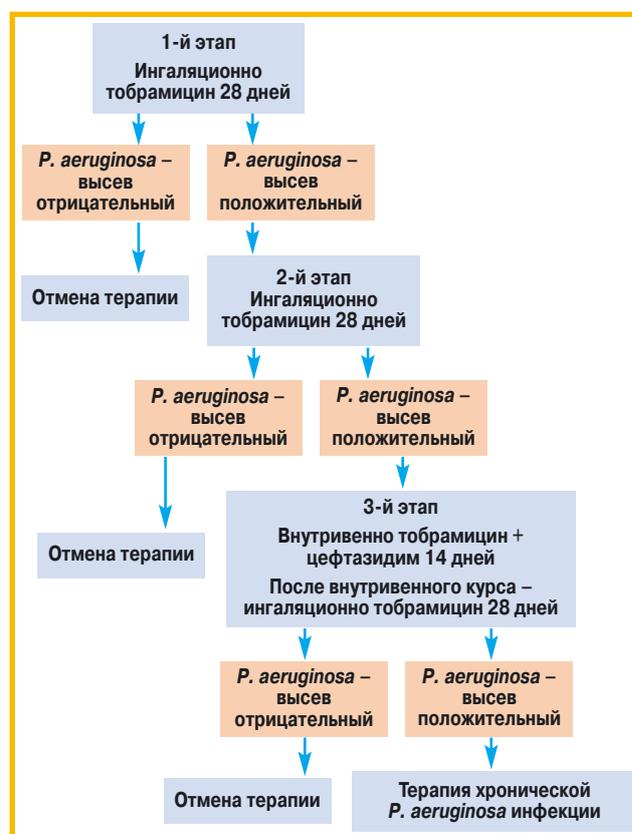


Рис. 2. Этапы одного из возможных вариантов терапии первого высева *P. aeruginosa* у больных муковисцидозом  
Figure 2. A probable therapeutic regimen for the initial *Pseudomonas* acquisition in patients with cystic fibrosis

В случае повторного положительного высева, наиболее вероятно, следует думать о наступлении хронической фазы синегнойной инфекции.

**Повторный высев *P. aeruginosa* после  $\geq 1$  года или отсутствия ее в мокроте после проведенной терапии следует рассматривать как новое первичное инфицирование.** По результатам исследований во многих случаях отмечен другой генотип *P. aeruginosa* [10]. При повторных высевах тактика ведения аналогична указанной при первичном высеве (повторить схемы 1–3).

В случае нового высева, наиболее вероятно, следует думать о наступлении хронической фазы синегнойной инфекции.

### Другие схемы

Вместо внутривенного курса 3-м этапом следует использовать другой ингаляционный антибактериальный препарат — азтреонам (ALPINE study — Azli).

В России часто используется схема с ингаляционным колистином и таблетированным цiproфлоксацином. В ближайшем будущем для первичной эрадикации возможно будет использовать ингаляционный левофлоксацин [23].

### Факторы риска неудачи при эрадикации или повторного реинфицирования

В работе *S.Stanojevic* определены следующие основные факторы риска по отсутствию эрадикации или повторному реинфицированию: женский пол, сниженные показатели легочной функции, низкий нутритивный статус, старший возраст, наличие панкреатической недостаточности [24]. По данным *M.Cohen-Cymbarknoh et al.* поздняя диагностика МВ также является фактором риска неудачи при эрадикации *P. aeruginosa* и составляет 1,3 % для каждого отсроченного года при диагностике МВ, тогда как при каждом дополнительном анализе мокроты в течение 1 года вероятность успеха эрадикационной терапии увеличивается на 17 % [25].

Женский пол и низкий нутритивный статус — известные факторы риска худшего прогноза при МВ. Однако неизвестно, объясняется ли эта особенность сниженной способностью к эрадикации *P. aeruginosa*. Наличие панкреатической недостаточности, являющейся также фактором риска снижения эффекта терапии, обусловлено носительством более тяжелых мутаций (I–III классы), а большая склонность к развитию хронической синегнойной инфекции может определяться тяжелым генотипом. Наконец, эффективность ингаляционных препаратов может быть снижена при низких показателях функции легких — в этом случае нарушается их равномерное и достаточное распределение в дыхательных путях.

Будет ли системная антибактериальная терапия при первом высеве *P. aeruginosa* предпочтительнее для таких больных, пока не доказано. Очевидная клиническая значимость хронической синегнойной инфекции при МВ и не всегда успешная эрадикация первичного высева определяют поиск новых меди-

каментозных подходов в решении этих проблем. Так, в США в настоящее время проводится многоцентровое плацебо-контролируемое исследование III фазы OPTIMIZE, основная задача которого состоит в том, чтобы найти ответ на вопрос, приводит ли к лучшему результату усиление азитромицином ингаляционного тобрамицина при первичном высеве *P. aeruginosa*.

В Великобритании началось исследование TORPEDO, целью которого является использование внутривенного курса как 1-го этапа по сравнению с ингаляционным колистином и таблетированным цiproфлоксацином. Результаты этих исследований ожидаются в ближайшее время.

### Заключение

Ранняя эрадикация первично высеянной синегнойной инфекции при МВ является необходимым и чрезвычайно важным мероприятием. Кроме организационной составляющей, которая должна включать раннее выявление и последующий микробиологический контроль *P. aeruginosa*, ведущая роль принадлежит агрессивной медикаментозной терапии. Ингаляционный тобрамицин — препарат первой линии для эрадикации первичного высева *P. aeruginosa*.

### Благодарности

Публикация осуществлена при поддержке компании «Къези Фармасьютикалс». Мнение автора может не совпадать с позицией компании. Компания «Къези Фармасьютикалс» не несет ответственности за возможные нарушения авторских прав и иных прав третьих лиц в результате публикации и распространения данной информации.

### Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

### Acknowledgements

This publication is supported by Chiesi Pharmaceuticals. The author's opinion could differ from the official position of the company. Chiesi Pharmaceuticals is not responsible for any possible piracy and other violations of stakeholders' rights and right of other third parties resulted from this publication and the information spread.

### Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

### Литература

- Шагинян И.А., Капранов Н.И., Чернуха М.Ю. и др. Микробный пейзаж нижних дыхательных путей у различных возрастных групп детей, больных муковисцидозом. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2009; 1: 15–20.
- Красовский С.А., Амелина Е.Л., Кондратьева Е.И. и др. Респираторная инфекция нижних дыхательных путей у больных муковисцидозом в Российской Федерации по данным Национального регистра (2014). *Пульмонология*. 2016; 28 (4): 421–435. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-4-421-435.
- Flume P.A., VanDevanter D.R. Clinical applications of pulmonary delivery of antibiotics. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2015; 85: 1–6. DOI: 10.1016/j.addr.2014.10.009.
- Smyth A.R., Bell S.C., Wojcin S. et al. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines. *J. Cyst. Fibros.* 2014; 13 (Suppl. 1): S23–S42. DOI: 10.1016/j.jcf.2014.03.010.

5. Høiby N., Frederiksen B., Pressler T. Eradication of early *Pseudomonas aeruginosa* infection. *J. Cyst. Fibros.* 2005; 4 (Suppl. 2): 49–54. DOI: 10.1016/j.jcf.2005.05.018.
6. Taccetti G., Bianchini E., Cariani L. et al. Early antibiotic treatment for *Pseudomonas aeruginosa* eradication in patients with cystic fibrosis: a randomized multicentre study comparing two different protocols. *Thorax.* 2012; 67 (10): 853–859. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2011-200832.
7. Lee T.W. Eradication of early *Pseudomonas* infection in cystic fibrosis. *Chron. Respir. Dis.* 2009; 6 (2): 99–107. DOI: 10.1177/1479972309104661.
8. Emerson J., Rosenfeld M., McNamara S. et al. *Pseudomonas aeruginosa* and other predictors of mortality and morbidity in young children with cystic fibrosis. *Pediatr. Pulmonol.* 2002; 34 (2): 91–100. DOI: 10.1002/ppul.10127.
9. Langton-Hewer S.C., Smyth A.R. Antibiotic strategies for eradicating *Pseudomonas aeruginosa* in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014; (11): CD004197. DOI: 10.1002/14651858.CD004197.pub4.
10. Munck A., Bonacorsi S., Mariani-Kurkdjian P. et al. Genotypic characterization of *Pseudomonas aeruginosa* strains recovered from patients with cystic fibrosis after initial and subsequent colonization. *Pediatr. Pulmonol.* 2001; 32 (4): 288–292. DOI: 10.1002/ppul.1121.
11. Frederiksen B., Koch C., Høiby N. Antibiotic treatment of initial colonization with *Pseudomonas aeruginosa* postpones chronic infection and prevents deterioration of pulmonary function in cystic fibrosis. *Pediatr. Pulmonol.* 1997; 23 (5): 330–335.
12. Ratjen F., Comes G., Paul K. et al. Effect of continuous antistaphylococcal therapy on the rate of *P. aeruginosa* acquisition in patients with cystic fibrosis. *Pediatr. Pulmonol.* 2001; 31 (1): 13–16.
13. Ratjen F., Munck A., Kho P., Angyalosi G. Treatment of early *Pseudomonas aeruginosa* infection in patients with cystic fibrosis: the ELITE trial. *Thorax.* 2010; 65 (4): 286–291. DOI: 10.1136/thx.2009.121657.
14. Treggiari M.M., Retsch-Bogart G., Mayer-Hamblett N. Comparative efficacy and safety of 4 randomized regimens to treat early *Pseudomonas aeruginosa* infection in children with cystic fibrosis. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 2011; 165 (9): 847–856.
15. Valerius N.H., Koch C., Høiby N. Prevention of chronic *Pseudomonas aeruginosa* colonisation in cystic fibrosis by early treatment. *Lancet.* 1991; 338 (8769): 725–726.
16. Antibiotic Treatment for Cystic Fibrosis. Report of the UK Cystic Fibrosis Trust Antibiotic Working Group. London: UK Cystic Fibrosis Trust; 2009.
17. Smith A.L., Fiel S.B., Mayer-Hamblett N. et al. Susceptibility testing of *Pseudomonas aeruginosa* isolates and clinical response to parenteral antibiotic administration: lack of association in cystic fibrosis. *Chest.* 2003; 123 (5): 1495–1502.
18. Kenny S.L., Shaw T.D., Downey D.G. et al. Eradication of *Pseudomonas aeruginosa* in adults with cystic fibrosis. *BMJ Open Respir. Res.* 2014; 1: e000021. DOI: 10.1136/bmjresp-2014-000021.
19. Амелина Е.Л., Ашерова И.К., Волков И.К. и др. Проект Национального консенсуса Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия. Раздел Антимикробная терапия. *Педиатрия.* 2014; 93 (4): 107–124.
20. Brodt A.M., Stovold E., Zhang L. Inhaled antibiotics for stable non-cystic fibrosis bronchiectasis: a systematic review. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (2): 382–393. DOI: 10.1183/09031936.00018414.
21. Rosenfeld M., Emerson J., McNamara S. et al. Risk factors for age at initial *Pseudomonas* acquisition in the cystic fibrosis epic observational cohort. *J. Cyst. Fibros.* 2012; 11 (5): 446–453. DOI: 10.1016/j.jcf.2012.04.003.
22. Proesmans M., Vermeulen F., Boulanger L. et al. Comparison of two treatment regimens for eradication of *Pseudomonas aeruginosa* infection in children with cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* 2013; 12 (1): 29–34. DOI: 10.1016/j.jcf.2012.06.001.
23. Geller D.E., Flume P.A., Staab D. et al. Levofloxacin inhalation solution (MP-376) in patients with cystic fibrosis with *Pseudomonas aeruginosa*. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 183 (11): 1510–1516. DOI: 10.1164/rccm.201008-1293OC.
24. Stanojevic S., Waters V., Mathew J.L. et al. Effectiveness of inhaled tobramycin in eradicating *Pseudomonas aeruginosa* in children with cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* 2014; 13 (2): 172–178. DOI: 10.1016/j.jcf.2013.09.002.
25. Cohen-Cymbberknoh M., Gilead N., Gartner S. et al. Eradication failure of newly acquired *Pseudomonas aeruginosa* isolates in cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* 2016; 15 (6): 776–782. DOI: 10.1016/j.jcf.2016.04.006.

Поступила 16.02.17

## References

1. Shaginyan I.A., Kapranov N.I., Chernukha M.Yu. et al. Microbial landscape of the lower airways in cystic fibrosis children of different age. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii.* 2009; 1: 15–20 (in Russian).
2. Krasovskiy S.A., Amelina E.L., Kondrat'eva E.I. et al. Lower respiratory tract infection in patients with cystic fibrosis in Russian Federation according to the National Register, 2014. *Pul'monologiya.* 2016; 28 (4): 421–435 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-4-421-435.
3. Flume P.A., VanDevanter D.R. Clinical applications of pulmonary delivery of antibiotics. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2015; 85: 1–6. DOI: 10.1016/j.addr.2014.10.009.
4. Smyth A.R., Bell S.C., Bojcin S. et al. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines. *J. Cyst. Fibros.* 2014; 13 (Suppl. 1): S23–S42. DOI: 10.1016/j.jcf.2014.03.010.
5. Høiby N., Frederiksen B., Pressler T. Eradication of early *Pseudomonas aeruginosa* infection. *J. Cyst. Fibros.* 2005; 4 (Suppl. 2): 49–54. DOI: 10.1016/j.jcf.2005.05.018.
6. Taccetti G., Bianchini E., Cariani L. et al. Early antibiotic treatment for *Pseudomonas aeruginosa* eradication in patients with cystic fibrosis: a randomized multicentre study comparing two different protocols. *Thorax.* 2012; 67 (10): 853–859. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2011-200832.
7. Lee T.W. Eradication of early *Pseudomonas* infection in cystic fibrosis. *Chron. Respir. Dis.* 2009; 6 (2): 99–107. DOI: 10.1177/1479972309104661.
8. Emerson J., Rosenfeld M., McNamara S. et al. *Pseudomonas aeruginosa* and other predictors of mortality and morbidity in young children with cystic fibrosis. *Pediatr. Pulmonol.* 2002; 34 (2): 91–100. DOI: 10.1002/ppul.10127.
9. Langton-Hewer S.C., Smyth A.R. Antibiotic strategies for eradicating *Pseudomonas aeruginosa* in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014; (11): CD004197. DOI: 10.1002/14651858.CD004197.pub4.
10. Munck A., Bonacorsi S., Mariani-Kurkdjian P. et al. Genotypic characterization of *Pseudomonas aeruginosa* strains recovered from patients with cystic fibrosis after initial and subsequent colonization. *Pediatr. Pulmonol.* 2001; 32 (4): 288–292. DOI: 10.1002/ppul.1121.

11. Frederiksen B., Koch C., Høiby N. Antibiotic treatment of initial colonization with *Pseudomonas aeruginosa* postpones chronic infection and prevents deterioration of pulmonary function in cystic fibrosis. *Pediatr. Pulmonol.* 1997; 23 (5): 330–335.
12. Ratjen F., Comes G., Paul K. et al. Effect of continuous antistaphylococcal therapy on the rate of *P. aeruginosa* acquisition in patients with cystic fibrosis. *Pediatr. Pulmonol.* 2001; 31 (1): 13–16.
13. Ratjen F., Munck A., Kho P., Angyalosi G. Treatment of early *Pseudomonas aeruginosa* infection in patients with cystic fibrosis: the ELITE trial. *Thorax.* 2010; 65 (4): 286–291. DOI: 10.1136/thx.2009.121657.
14. Treggiari M.M., Retsch-Bogart G., Mayer-Hamblett N. Comparative efficacy and safety of 4 randomized regimens to treat early *Pseudomonas aeruginosa* infection in children with cystic fibrosis. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 2011; 165 (9): 847–856.
15. Valerius N.H., Koch C., Høiby N. Prevention of chronic *Pseudomonas aeruginosa* colonisation in cystic fibrosis by early treatment. *Lancet.* 1991; 338 (8769): 725–726.
16. Antibiotic Treatment for Cystic Fibrosis. Report of the UK Cystic Fibrosis Trust Antibiotic Working Group. London: UK Cystic Fibrosis Trust; 2009.
17. Smith A.L., Fiel S.B., Mayer-Hamblett N. et al. Susceptibility testing of *Pseudomonas aeruginosa* isolates and clinical response to parenteral antibiotic administration: lack of association in cystic fibrosis. *Chest.* 2003; 123 (5): 1495–1502.
18. Kenny S.L., Shaw T.D., Downey D.G. et al. Eradication of *Pseudomonas aeruginosa* in adults with cystic fibrosis. *BMJ Open Respir. Res.* 2014; 1: e000021. DOI: 10.1136/bmjresp-2014-000021.
19. Amelina E.L., Asherova I.K., Volkov I.K. et al. A project of the National Consensus on Cystic Fibrosis: Definition, Diagnostic Criteria and Therapy. *Therapy. Antimicrobial Therapy. Pediatriya.* 2014; 93 (4): 107–124 (in Russian).
20. Brodt A.M., Stovold E., Zhang L. Inhaled antibiotics for stable non-cystic fibrosis bronchiectasis: a systematic review. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (2): 382–393. DOI: 10.1183/09031936.00018414.
21. Rosenfeld M., Emerson J., McNamara S. et al. Risk factors for age at initial *Pseudomonas* acquisition in the cystic fibrosis epic observational cohort. *J. Cyst. Fibros.* 2012; 11 (5): 446–453. DOI: 10.1016/j.jcf.2012.04.003.
22. Proesmans M., Vermeulen F., Boulanger L. et al. Comparison of two treatment regimens for eradication of *Pseudomonas aeruginosa* infection in children with cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* 2013; 12 (1): 29–34. DOI: 10.1016/j.jcf.2012.06.001.
23. Geller D.E., Flume P.A., Staab D. et al. Levofloxacin inhalation solution (MP-376) in patients with cystic fibrosis with *Pseudomonas aeruginosa*. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 183 (11): 1510–1516. DOI: 10.1164/rccm.201008-1293OC.
24. Stanojevic S., Waters V., Mathew J.L. et al. Effectiveness of inhaled tobramycin in eradicating *Pseudomonas aeruginosa* in children with cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* 2014; 13 (2): 172–178. DOI: 10.1016/j.jcf.2013.09.002.
25. Cohen-Cymerknoh M., Gilead N., Gartner S. et al. Eradication failure of newly acquired *Pseudomonas aeruginosa* isolates in cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* 2016; 15 (6): 776–782. DOI: 10.1016/j.jcf.2016.04.006.

Received February 16, 2017

# Респираторные последствия бронхолегочной дисплазии у детей, подростков и взрослых

Е.В.Бойцова<sup>1</sup>, О.Н.Титова<sup>1</sup>, Д.Ю.Овсянников<sup>2</sup>, А.В.Богданова<sup>1</sup>

1 – Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197022, Санкт-Петербург, ул. Рентгена, 12;

2 – Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов»: 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

## Информация об авторах

**Бойцова Евгения Викторовна** – д. м. н., профессор, ведущий научный сотрудник отдела терапевтической пульмонологии научно-исследовательского клинического центра Научно-исследовательского института пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (911) 739-00-22; e-mail: evboitsova@mail.ru

**Титова Ольга Николаевна** – д. м. н., директор Научно-исследовательского института пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 499-68-40; факс: (812) 234-90-46; e-mail: titiva-on@mail.ru

**Овсянников Дмитрий Юрьевич** – д. м. н., заведующий кафедрой педиатрии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов»; тел.: (499) 236-11-52; e-mail: mdovsyannikov@yahoo.com

**Богданова Алевтина Викторовна** – д. м. н., профессор, старший научный сотрудник отдела терапевтической пульмонологии научно-исследовательского клинического центра Научно-исследовательского института пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 338-68-40; e-mail: alevbogdanova@yandex.ru

## Резюме

Недоношенность, а также осложнение респираторного дистресс-синдрома новорожденных и респираторной терапии в неонатальном периоде – бронхолегочная дисплазия (БЛД) – в настоящее время рассматриваются как высоковероятные факторы риска развития хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) у взрослых. Персистирующие уменьшение размеров легких у недоношенных и патоморфологические изменения, свойственные БЛД, обуславливают нарушения вентилиационной способности легких и клинические симптомы хронической дыхательной недостаточности и / или бронхиальной обструкции как в детском возрасте, так и нередко – у подростков и взрослых. В обзоре на основании собственных и литературных данных приведены сведения о клинических, функциональных и структурных последствиях недоношенности и БЛД у детей дошкольного и школьного возраста, подростков и взрослых. Представленные клинические данные являются результатами исследования функции внешнего дыхания методами спирометрии, спирометрии, эргоспирометрии, плетизмографии, вымывания азота, тестов с физической нагрузкой и метахолином, исследования диффузионной способности легких и свидетельствуют о длительном сохранении нарушений функции дыхания в виде эмфиземы, фиброза, утолщения стенок бронхов в старшем возрасте, а также структурных изменениях легочной ткани при проведении компьютерной томографии. Приводится обоснование отнесения пациентов с БЛД в анамнезе к группе риска раннего развития ХОБЛ.

**Ключевые слова:** бронхолегочная дисплазия, последствия, функция внешнего дыхания, рентгенография, взрослые.

Для цитирования: Бойцова Е.В., Титова О.Н., Овсянников Д.Ю., Богданова А.В. Респираторные последствия бронхолегочной дисплазии у детей, подростков и взрослых. *Пульмонология*. 2017; 27 (1): 87–96. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-1-87-96

# Respiratory outcomes of bronchopulmonary dysplasia in children, adolescents and adults

Evgeniya V. Boytsova<sup>1</sup>, Olga N. Titova<sup>1</sup>, Dmitriy Yu. Ovsyannikov<sup>2</sup>, Alevtina V. Bogdanova<sup>1</sup>

1 – Research Pulmonology Institute, Academician I.P.Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; ul. Rentgena 12, Saint-Petersburg, 197022, Russia;

2 – The Peoples' Friendship University of Russia; ul. Miklukho-Maklaya 6, Moscow, 117198, Russia

## Author information

**Evgeniya V. Boytsova**, Doctor of Medicine, Professor, Leading Researcher, Division of Therapeutic Pulmonology, Research Clinical Center, Research Pulmonology Institute, Academician I.P.Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (911) 739-00-22; e-mail: evboitsova@mail.ru

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

**Dmitriy Yu. Ovsyannikov**, Doctor of Medicine, Head of Department of Pediatrics, The Peoples' Friendship University of Russia; tel.: (499) 236-11-52; e-mail: mdovsyannikov@yahoo.com

**Alevtina V. Bogdanova**, Doctor of Medicine, Professor, Leading Researcher, Division of Therapeutic Pulmonology, Research Clinical Center, Research Pulmonology Institute, Academician I.P.Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (812) 338-68-40; e-mail: alevbogdanova@yandex.ru

## Abstract

Prematurity and bronchopulmonary dysplasia (BPD), which is a complication of the neonatal respiratory distress-syndrome and respiratory therapy in neonates, are currently considered as possible risk factors of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in adults. Persisting reduction in the lung size in prematurely born children and pathological lesion typical for BPD can lead to ventilation disorders and clinical signs of chronic

respiratory failure and / or bronchial obstruction in the children, adolescents and adults. Clinical, functional and morphological consequences of prematurity and BPD in preschool and school-aged children, adolescents and adults are discussed in this review considering the authors' experience and the published data. The lung function abnormalities persist for lifetime. The lung tissue structural lesions, such as emphysema, fibrosis, the bronchial wall thickening, could be found on computed tomography. Therefore, patients with the history of BPD should be treated as risk group for early development of COPD.

**Key words:** bronchopulmonary dysplasia, consequences, spirometry, X-ray, adults.

For citation: Boytsova E.V., Titova O.N., Ovsyannikov D.Yu., Bogdanova A.V. Respiratory outcomes of bronchopulmonary dysplasia in children, adolescents and adults. *Russian Pulmonology*. 2017; 27 (1): 87–96 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-1-87-96

Респираторные проблемы детей, родившихся недоношенными, определяются анатомической незрелостью легких, недоразвитием грудной клетки, воспалительными и фиброзными изменениями в бронхах и интерстициальной ткани, связанными с реанимацией в неонатальном периоде. Большой интерес для педиатрической и терапевтической пульмонологии представляет изучение влияния этих процессов на дальнейшее развитие легких и значения респираторных заболеваний периода новорожденности при выявлении патологии в детском и взрослом возрасте с учетом компенсаторных возможностей детского организма.

Впервые бронхолегочная дисплазия (БЛД) как тяжелое обструктивное заболевание легких, сопровождавшееся высокой летальностью, описана в 1967 г. у недоношенных детей с достаточно высокими гестационным возрастом и массой тела при рождении. Совершенствование методов выхаживания преждевременно родившихся младенцев привело к снижению тяжести заболевания, но в связи с увеличением числа глубоко недоношенных детей частота болезни не уменьшилась [1, 2].

При классической БЛД, широко распространенной в 1960–80-е годы, интенсивное воспаление и деструкция сравнительно зрелых легочных структур приводили к повреждению дыхательных путей, особенно дистальных, а также легочной паренхимы с развитием перибронхиолярного и интерстициального фиброза. Главная особенность новой БЛД — диффузное уменьшение альвеолярного развития и клинически значимая потеря поверхности газообмена. При этом повреждение дыхательных путей, выраженность воспаления и фиброза обычно слабее, чем при классической форме [3]. Хотя в последние годы в результате изменения условий выхаживания и появления возможности оказания эффективной медицинской помощи в более раннем гестационном возрасте патофизиологические основы болезни изменились, новорожденные с БЛД продолжают представлять собой серьезную мультидисциплинарную проблему для здравоохранения, в т. ч. вследствие имеющихся нарушений легочной вентиляции и газообмена.

В раннем периоде БЛД характеризуется значительными нарушениями вентиляционной способности легких и яркими клиническими симптомами. Согласно существующему представлению, по мере развития ребенка происходит «перерастание болезни», уменьшение выраженности клинических прояв-

лений заболевания или даже нормализация функции внешнего дыхания (ФВД). Попытки научно оценить последствия БЛД у подростков и взрослых предпринимались в отдельных исследованиях, однако до настоящего времени исходы заболевания, его значение для респираторной патологии детей и взрослых точно не определены. Сложность долгосрочного прогноза у пациентов с БЛД определяется тем, что больные, у которых данная патология выделена в самостоятельную нозологическую форму, к настоящему времени достигли 2–4-го десятилетия жизни.

В России первые публикации, посвященные этой проблеме, появились в 1990-е годы. Широкое использование сурфактанта для профилактики респираторного дистресс-синдрома (РДС) новорожденных и шадающих режимов респираторной поддержки относится к началу 2000-х гг., с чем связано отсутствие отечественных работ, посвященных последствиям БЛД у детей старшего возраста и взрослых [4, 5].

### Клинические симптомы

Известно, что дети с классической БЛД имеют повторные эпизоды свистящего дыхания в первые 2 года жизни, а после 2-летнего возраста каждый 5-й ребенок страдает от рецидивирующих эпизодов бронхиальной обструкции [2, 6, 7]. По данным российских исследований, симптомы рецидивирующей бронхиальной обструкции при интеркуррентных заболеваниях выявляются у 80–88 % детей с БЛД в возрасте 2–10 лет\* [4]. В ряде исследований подтверждено увеличение частоты хронического кашля и свистящего дыхания у детей дошкольного и школьного возраста, рожденных недоношенными, у которых в периоде новорожденности проводилась пролонгированная искусственная вентиляция легких (ИВЛ) и развилась БЛД [1, 8, 9]. В отдельных работах отмечалось, что как у подростков, так и у взрослых с БЛД в анамнезе хронические респираторные симптомы могут сохраняться после периода новорожденности. Так, в исследовании *P.M.Wong et al.* (2008) приведено наблюдение группы взрослых с БЛД в анамнезе. У 10 % обследованных отмечены респираторные проблемы и назначено лечение ингаляционными глюкокортикостероидами (ГКС) [10]. *S.J.Howling et al.* (2000) отмечены респираторные симптомы у 3 из 5 взрослых с диагностированной в период новорожденности БЛД [11].

У недоношенных детей наблюдается более высокая частота эпизодов бронхиальной обструкции в ран-

\* Давыдова И.В. Формирование, течение и исходы бронхолегочной дисплазии у детей: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. М.; 2010.

нем возрасте по сравнению с доношенными [8, 12–15]. БЛД впервые описан *W.H.Northway*; в его исследовании сравнивались 3 группы подростков и молодых взрослых с БЛД в анамнезе, а также без БЛД, но родившихся с низким гестационным возрастом, и здоровых субъектов. Из пациентов с БЛД ( $n = 26$ ) в анамнезе у 6 (23 %) отмечены хронические респираторные симптомы. В данной группе чаще, чем в других наблюдались свистящее дыхание и повторные инфекции нижних дыхательных путей [16].

Большинство исследователей подчеркивают отчетливую тенденцию к клиническому улучшению и постепенному снижению частоты или полному исчезновению обструктивных эпизодов, даже в случае, когда при исследовании вентиляционной функции легких имеются стойкие необратимые изменения [1, 16, 17].

Синдром рецидивирующей бронхиальной обструкции нередко приводит к ошибочной диагностике бронхиальной астмы (БА) у детей с БЛД. По результатам метаанализа (2013) (30 исследований; 6 стран; 1,5 млн пациентов в возрасте от 1 года до 14 лет) установлена высокая частота эпизодов свистящего дыхания и БА у недоношенных детей с БЛД и без таковой. В обсуждении результатов исследования указано на трудность проведения дифференциальной диагностики между этими двумя заболеваниями, особенно у детей раннего возраста; подчеркивается, что вклад атопии в рецидивирующие обструктивные эпизоды у детей с БЛД неизвестен и требует уточнения [17]. В более ранних исследованиях не обнаружено повышения частоты наследственной отягощенности по аллергическим заболеваниям у детей с БЛД [8, 18, 19]. По данным собственного лонгитудинального наблюдения детей ( $n = 920$ ) с БЛД в Москве, частота БА составила 4,1 %, не отличаясь от популяционной частоты БА у детей.

Маркером эозинофильного воспаления, характерного для БА, считается повышение уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе. В результате исследований по определению этого показателя у детей после БЛД подтвержден его низкий уровень, несмотря на имеющиеся повторные обструктивные эпизоды [20–22]. Отсутствие полной обратимости симптома свистящего дыхания и сохранение нарушений бронхиальной проходимости при лечении бронходилататорами и ингаляционными ГКС, стойкие фиброзные изменения, часто выявляемые при рентгенологическом исследовании у этих пациентов, по мнению большинства авторов, также свидетельствуют о противояллергической природе имеющихся респираторных симптомов [4, 11, 23, 24].

### Показатели функции внешнего дыхания

Основными синдромами нарушения вентиляционной способности легких у детей с БЛД в раннем периоде болезни являются нарушение бронхиальной проходимости, гиперреактивность дыхательных путей, изменение легочных объемов, нарушение эластических свойств и диффузионной способности

легких (ДСЛ). Подобные, но менее выраженные нарушения описаны у родившихся недоношенными детьми без серьезных неонатальных респираторных проблем [1, 5, 6]. Изменения этих показателей в детском, подростковом возрасте и у взрослых изучались в ряде исследований (табл. 1).

По результатам метаанализа 18 исследований ФВД у детей и подростков 6–19 лет, родившихся недоношенными и страдавших классической формой БЛД в 1990-е годы, установлено, что в 16 исследованиях показатель объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ( $ОФВ_1$ ) был значительно ниже у детей с БЛД по сравнению со здоровыми сверстниками. У подавляющего числа обследованных с БЛД в анамнезе показатель  $ОФВ_1 < 80$  %. В 4 из 18 представленных исследований представлены данные о детях с новой БЛД, значения  $ОФВ_1$  у этих пациентов не отличались от такового у детей с классической формой болезни [1]. Подобные результаты получены в более поздних исследованиях легочной функции у детей с новой БЛД [25–27].

В одном из первых исследований, посвященных долговременным последствиям БЛД, *W.H.Northway et al.* (1990) у 67 % взрослых с БЛД в периоде новорожденности обнаружены обструктивные изменения показателей ФВД, у 24 % регистрировалась необратимая обструкция бронхов. В этой группе отмечались статистически достоверное снижение показателей  $ОФВ_1$ , форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), мгновенной объемной скорости выдоха на уровне 25–75 % жизненной емкости легких (ЖЕЛ) ( $МОС_{25-75}$ ), повышение бронхиального сопротивления и частоты выявления бронхиальной гиперреактивности по сравнению с контрольными группами [16].

*T.Halvorsen et al.* (2004) обследованы пациенты ( $n = 46$ ; средний возраст – 17,7 года), родившиеся с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ), у 12 из которых отмечена среднетяжелая или тяжелая БЛД. У обследованных подтверждены сохраняющиеся нарушения бронхиальной проходимости и бронхиальная гиперреактивность, отмечена тенденция к увеличению обструктивных изменений при более тяжелой болезни в периоде новорожденности [28].

*L.W.Doyle et al.* (2001, 2006) наблюдались изменения показателей, характеризующих проходимость дыхательных путей у пациентов в возрасте 8, 11 и старше 18 лет, родившихся недоношенными (масса тела при рождении  $< 1500$  г) с БЛД и без БЛД в периоде новорожденности. При отсутствии БЛД скоростные показатели к 18 годам находились в пределах нормы, хотя имелась тенденция к несколько более низким значениям по сравнению с нормой. У пациентов с БЛД в анамнезе отмечались достоверно более низкие показатели  $ОФВ_1$ ,  $МОС_{25-75}$ ,  $ОФВ_1 / ФЖЕЛ$  по сравнению с группой без БЛД в любом возрасте, расцениваемые как признаки хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Не отмечено зависимости исследуемых показателей от гестационного возраста, массы тела и роста при рождении. При сравнении данных в возрасте 8 и 18 лет

Таблица 1

Результаты исследования функции внешнего дыхания у детей, родившихся недоношенными, и детей с бронхолегочной дисплазией в школьном, подростковом возрасте и у молодых взрослых с бронхолегочной дисплазией в анамнезе

Table 1

Lung function in prematurely born children and children with bronchopulmonary dysplasia in school age, adolescence and early adulthood

Автор, год публикации, источник	Характеристика пациентов	n	Возраст, годы	Метод	Результаты
W.H.Nortway et al., 1990 [16]	БЛД	26	18,0 ± 2,7	Плетизмография, спирография, метод вымывания азота, тест с метахолином	↓ ОФВ <sub>1</sub> ↓ МОС <sub>25-75</sub> ↑ Raw БГ
A.McLeod et al., 1996 [15]	Недоношенность	296	8–9	Спирометрия, тест с физической нагрузкой	↓ ОФВ <sub>1</sub> ↓ ФЖЕЛ ↓ ОФВ <sub>1</sub> / ФЖЕЛ БГ
S.J.Howling et al., 2000 [11]	БЛД	5	20–26	Спирометрия, плетизмография,	↓ ОФВ <sub>1</sub> ↓ МОС <sub>50</sub> ↑ ООЛ / ОЕЛ БГ
T.Halvorsen et al., 2004 [28]	БЛД	36	18,3	Спирометрия, плетизмография	Тенденция ↑ ООЛ и ↑ ОЕЛ
E.J.Vrijlandt et al., 2006 [32]	Недоношенность	20 (у 8 – БЛД)	19	Спирометрия, плетизмография, эргоспирометрия, ДСЛ	↓ ОФВ <sub>1</sub> / ФЖЕЛ при БЛД ↓ Диффузии
L.W.Doyle 2006 [30]	Недоношенность	129 (у 33 – БЛД)	8–9	Спирография, плетизмография	↓ МОС <sub>25-75</sub> при БЛД
L.W.Doyle et al., 2006 [31]	Недоношенность	147 (у 33 – БЛД)	19,4	Спирография, плетизмография	↓ МОС <sub>25-75</sub> ↑ ООЛ
P.M.Wong et al., 2008 [10]	БЛД	21	17–33	Спирометрия, плетизмография, ДСЛ	↓ МОС <sub>25-75</sub> ↓ Диффузии
P.A.Nixon et al., 2007 [25]	Недоношенность	63 (у 37 – новая БЛД)	8–10	Спирометрия	↓ ОФВ <sub>1</sub> ↓ ЖЕЛ ↓ ОФВ <sub>1</sub> / ФЖЕЛ ↓ МОС <sub>25-75</sub>
J.Fawkel et al., 2010 [23]	ЭНМТ	182 (у 129 – БЛД)	10–12	Спирометрия	↓ ОФВ <sub>1</sub> ↓ ЖЕЛ ↓ ОФВ <sub>1</sub> / ФЖЕЛ ↓ МОС <sub>25-75</sub> БГ
J.S.Landry et al., 2011 [26]	Новая БЛД средней и тяжелой степени	19	13–15	Спирометрия, плетизмография, ДСЛ	↓ ОФВ <sub>1</sub> ↓ ЖЕЛ ↓ ОФВ <sub>1</sub> / ФЖЕЛ ↓ МОС <sub>25-75</sub> ↓ Диффузии ↑ ООЛ ↑ Raw
H.Konefal et al., 2013 [27]	Недоношенность, ЭНМТ	58 (у 20 – новая БЛД)	7–18	Спирометрия	↓ ОФВ <sub>1</sub> , ↓ ЖЕЛ ↓ ОФВ <sub>1</sub> / ФЖЕЛ ↓ МОС <sub>25-75</sub>
P.Kwinta, 2013 [8]	Недоношенность, ЭНМТ	22	6–7	Спирометрия	↓ ОФВ <sub>1</sub> ↓ ЖЕЛ ↓ ОФВ <sub>1</sub> / ФЖЕЛ ↓ МОС <sub>25-75</sub>
М.А.Карнаушкина и соавт., 2017 [38]	Недоношенность	10	21,6 ± 2,3	Спирометрия, 6-минутный шаговый тест, плетизмография, ДСЛ	↓ ОФВ <sub>1</sub> ↓ МОС <sub>75</sub> ↑ ООЛ ↑ ОЕЛ

Примечание: БГ – бронхиальная гиперреактивность; ДСЛ – диффузионная способность легких; ЖЕЛ – жизненная емкость легких; МОС<sub>25, 50, 75</sub> – мгновенная объемная скорость выдоха на уровне 25, 50, 75 % жизненной емкости легких; ОЕЛ – остаточный объем легких, ООЛ – остаточный объем легких, ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду, ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ЭНМТ – экстремально низкая (500–999 г) масса тела при рождении, Raw – резистентность дыхательных путей.

у пациентов с БЛД отмечено существенное снижение скоростных показателей ФВД, статистически отличных от таковых у лиц без БЛД. Также отмечено достоверное снижение значения ОФВ<sub>1</sub> / ФЖЕЛ у пациентов с БЛД к 19 годам жизни по сравнению с показателями в 8-летнем возрасте. Высказано предположение о более быстром снижении у этих больных

функциональных возможностей легких с возрастом, что приведет к клинически значимым респираторным проблемам в зрелом возрасте [29–31].

В работе P.M.Wong et al. (2008) только у 3 (14 %) взрослых пациентов в возрасте от 17 до 33 лет с БЛД в анамнезе не обнаружено нарушений при спирографии, остаточный объем легких (ООЛ) был повы-

шен у 28 % обследованных [10]. Подобные результаты получены и в исследованиях, опубликованных в последние годы [26, 28, 30]. У большинства детей и подростков, перенесших БЛД, при оценке ФВД в динамике обнаружены признаки обструкции дистальных дыхательных путей без тенденции к нормализации их с возрастом [15, 27, 30]. Результаты исследования ФВД в школьном возрасте у преждевременно родившихся детей с БЛД в анамнезе были значительно хуже у перенесших в младенчестве инфекцию, вызванную респираторно-синцитиальным вирусом [33].

Данные, полученные при изучении влияния состояния недоношенности на изменения показателей ФВД у пациентов разного возраста, противоречивы. В исследовании, выполненном в конце 1990-х годов *A. McLeod et al.*, сравнивались клинические симптомы и результаты спирографии у большой группы детей в возрасте 8–9 лет, родившихся недоношенными, и их доношенных сверстников (300 и 590 детей соответственно). Установлено, что недоношенность связана с более высокой частотой респираторной патологии и более низкими значениями ФЖЕЛ, в то же время скоростные показатели ФВД не различались в группах, хотя низкие значения показателя  $ОФВ_1 / ФЖЕЛ$ , характеризующие нарушения бронхиальной проходимости, в 2 раза чаще встречались у недоношенных детей, по сравнению с контрольной группой. Выявлена зависимость полученных данных от массы тела при рождении, перенесенного РДС новорожденных и длительности ИВЛ [15].

*I. Narang et al.* (2008) при сравнении результатов спирометрии у родившихся недоношенными и не получавшими сурфактант пациентов ( $n = 60$ ) в школьном и молодом возрасте обнаружена нормализация показателей к 21-му году жизни [34].

По данным большинства исследований, значение  $ОФВ_1$  находится на нижней границе нормы у детей старшего возраста, подростков и молодых взрослых, родившихся недоношенными с дыхательными нарушениями или без серьезных респираторных проблем в перинатальном периоде; лишь у небольшой части из них наблюдается умеренная или тяжелая степень снижения  $ОФВ_1$  [12, 15, 16, 24–26]. При плевтизмографии у старших детей и подростков после БЛД обычно обнаруживается нормальная общая емкость легких (ОЕЛ) с некоторой степенью гиперинфляции, что проявляется в увеличении ООЛ и отношения  $ООЛ / ОЕЛ$  [26, 28, 30]. Показатель ЖЕЛ определялся на нижней границе нормы, функциональная остаточная емкость и объем внутригрудного газа были в норме или слегка увеличены [10, 31, 32, 35]. Нормализацию значений ОЕЛ при повышенных значениях ООЛ,  $ООЛ / ОЕЛ$  и объема внутригрудного газа можно объяснить потерей эластических свойств легочной ткани и ранними признаками эмфизематозной перестройки у данных больных [36].

Частота гиперреактивности дыхательных путей как чрезмерной реакции на бронходилатирующие факторы описана в широких пределах – 23–72 % – у перенесших БЛД подростков и взрослых [15, 23, 28, 35]. Природа этого симптома у детей с данной

патологией остается неизвестной, предполагается влияние генетических факторов, последствий ремоделирования дыхательных путей в результате повреждения в неонатальном периоде и нарушения развития легких [24, 31, 35]. Учитывая недостаточный эффект бронходилататоров и ГКС при данном заболевании, воспалительная природа этого феномена кажется сомнительной [23, 37].

По результатам первого отечественного исследования влияния недоношенности на формирование бронхолегочной патологии у молодых взрослых показано, что экс-недоношенные отличались от здоровых добровольцев количеством перенесенных за последний год бронхитов ( $1,6 \pm 1,17$  и  $0,22 \pm 0,44$  соответственно), снижением показателя  $ОФВ_1$  до проведения пробы с бронхолитическим препаратом,  $МОС_{75}$ , средней объемной скоростью воздушного потока в интервале между 25 и 75 % ФЖЕЛ и повышенным показателем ООЛ, что может свидетельствовать о наличии обструкции преимущественно дистальных отделов бронхов [38].

Новая и классическая формы БЛД связаны с нарушениями процессов альвеоляризации и васкуляризации легкого, что может влиять на легочный газообмен в дальнейшей жизни. Определение ДСЛ позволяет оценить легочный газообмен и состояние альвеолярно-капиллярной мембраны. Данный показатель у молодых взрослых с БЛД в анамнезе изучался в ограниченном числе исследований. В исследованиях *S.J. Howling et al.* (2000) и *E.J. Vrijlant et al.* (2006) не обнаружено снижения ДСЛ у обследованных как при наличии БЛД в анамнезе, так и при ее отсутствии [11, 32]. Противоположные результаты получены *P.M. Wong et al.* (2008) – у 84 % молодых взрослых с БЛД в периоде новорожденности выявлены сниженные значения ДСЛ. Выдвинуто предположение, что такое различие в результатах связано с более тяжелой степенью болезни в периоде новорожденности в этой группе по сравнению с другими исследованиями. При снижении ДСЛ корреляции с тяжестью обструктивных нарушений и эмфизематозных изменений не выявлено и, согласно комментариям, вероятно, выявлена группа пациентов со стойкими нарушениями альвеолярно-капиллярной мембраны вследствие нарушения развития легкого и / или фиброзных изменений [10]. Отмечается связь изменений ДСЛ с недоношенностью независимо от наличия или отсутствия БЛД [31].

*E.J. Vrijlandt et al.* (2006) при сравнении показателей спирометрии, плевтизмографии и эргоспирометрии у родившихся недоношенными 19-летних пациентов с их здоровыми сверстниками сделан вывод о том, что пролонгированный эффект недоношенности на респираторную функцию характеризуется более низкими значениями  $ОФВ_1$  и ДСЛ, хотя средние значения этих показателей находятся в нормальных пределах. Тенденция к снижению ДСЛ может отражать уменьшение поверхности газообмена за счет снижения альвеоляризации, фиброзных изменений альвеолярно-капиллярной мембраны, перфузионно-вентиляционных несоответствий [32].

Снижение толерантности к физической нагрузке у пациентов с БЛД в анамнезе отмечено в ряде исследований и характеризуется нарушением вентиляционной адаптации, снижением диффузии при физической активности [32, 36]. В исследовании *S.H.Mitchell et al.* (1998) сообщается о снижении толерантности к физической нагрузке и нарушенной диффузии газов при нагрузке и отдыхе у детей в школьном возрасте с БЛД в анамнезе по сравнению как со здоровыми доношенными, так и недоношенными, перенесшими РДС сверстниками [36].

### Рентгенологическая картина

Характерные рентгенологические признаки описаны у детей при обострении БЛД. Большой интерес представляют динамика этих изменений с возрастом, диагностика остаточных структурных легочных изменений с помощью рентгенологических методов исследования. Рентгенография грудной клетки признана недостаточно чувствительным методом для выявления патологических признаков в легких после БЛД [39, 40]. Методом, позволяющим выявить структурные изменения в легких, считается компьютерная томография (КТ) легких (табл. 2).

Ограниченное число исследований выполнено у детей и взрослых с БЛД в анамнезе. *И.В.Давыдовой* (2010) при изучении исходов БЛД у большинства детей в возрасте 2–7 лет обнаружены стойкие изменения при проведении КТ, свидетельствующие о фиброзе и повышении воздушности легочной ткани\*.

По данным *S.J.Hawling et al.* (2000) при проведении КТ у взрослых ( $n = 5$ ; средний возраст – 20–26 лет) с БЛД в анамнезе изменения характеризовались мозаичностью легочного рисунка, наличием «воздушных ловушек», буллами, утолщением стенок бронхов, уменьшением отношения диаметров бронхов и сосудов, линейными затенениями и в редких случаях – бронхоэктазами [11].

При проведении экспираторной КТ у пациентов после БЛД ( $n = 26$ ; возраст – 10–17 лет) *S.L.Aquino et al.* (1999) в 70 % случаев обнаружено повышение прозрачности легких с вовлечением от 5 до 70 % легочной ткани, симптом «воздушной ловушки» – в 92 % и только в 1 случае подтверждена эмфизе-

ма [41]. Похожие результаты получены и в других работах, посвященных исходам БЛД у молодых взрослых, в то же время отмечаются значительное колебание в частоте выявления определенных структурных изменений. Так, в отдельных работах наиболее часто встречающимися признаками у старших пациентов после БЛД являлись линейные и треугольные субплевральные затенения, в других – неомогенность вентиляции и «воздушная ловушка» [41, 42].

Противоположные данные представлены в исследовании *P.M.Wong et al.* (2008). Структурные нарушения в легких обнаружены у всех обследованных, у 84 % из них диагностирована эмфизематозная перестройка легочной ткани с преобладанием центрилобулярной эмфиземы, у единичных пациентов в дополнение к центрилобулярной обнаруживалась панацинарная, буллезная и парасептальная эмфизема. Выявлены также утолщения стенок бронхов, «воздушная ловушка», у 1 больного обнаружены бронхоэктазы. Корреляционной связи между степенью тяжести эмфиземы, снижением значения ОФВ<sub>1</sub> и ДСЛ и повышением ООЛ не выявлено. Степень выраженности эмфиземы также не была связана с гестационным возрастом, в то же время увеличение массы тела при рождении сопровождалось более распространенными эмфизематозными изменениями. Отсутствие определенной связи между гестационным возрастом, массой тела при рождении и степенью нарушения функциональных показателей и эмфиземой, отмеченной и в других исследованиях, трудно объяснить. Возможно, это связано с небольшой выборкой обследованных. Необходимы исследования по идентификации модифицирующих перинатальных факторов, предопределяющих исход БЛД [10].

*E.Glowacka* и *G.Lis* (2008) при обследовании пациентов с БЛД в анамнезе в возрасте 10 и 18 лет отмечено увеличение частоты выявления структурных КТ-изменений с возрастом. Преобладающими симптомами были эмфизематозная перестройка легочной ткани, одиночные или множественные буллы обнаружены у 86 % обследованных [7]. Высокая частота выявления эмфиземы в ряде исследований, вероятно, связана с использованием более современных методик КТ, и, возможно, более тяжелым изначальным поражением легких у обследованных.

**Таблица 2**  
**Результаты компьютерной томографии легких у детей старшего возраста, подростков и молодых взрослых с бронхолегочной дисплазией в анамнезе**

**Table 2**  
**Computed tomography of the lungs in late childhood patients, adolescents and young adults with the history of bronchopulmonary dysplasia**

Автор, год публикации, источник	Возраст пациентов, годы	Частота выявленных изменений, %	Характер изменений
<i>S.L.Aquino et al.</i> (1999) [41]	10–18	92	«Воздушная ловушка», повышение воздушности, эмфизема
<i>S.J.Hawling et al.</i> (2000) [42]	25	100	Повышение воздушности, утолщение стенок и сужение просвета бронхов
<i>S.M.Aukland et al.</i> (2006) [43]	5–18	87	Неомогенность вентиляции, «воздушная ловушка», локальный фиброз
<i>P.M.Wong et al.</i> (2008) [10]	17–33	87	Неомогенность вентиляции, «воздушная ловушка», локальный фиброз
<i>E.Glowacka, G.Lis</i> (2008) [7]	10	81,3	Эмфизема, множественные или одиночные буллы
	18	92,5	
<i>Е.В.Бойцова и соавт.</i> (2012) [44]	5–9	95	Неомогенность вентиляции, буллы, локальный фиброз

## Бронхолегочная дисплазия и хроническая обструктивная болезнь легких у взрослых

Представление о том, что низкая масса тела при рождении и респираторные проблемы в ранний период жизни связаны с формированием и тяжелым течением ХОБЛ в зрелом возрасте, сформулировано в конце прошлого века; за этот период накоплено достаточно фактов, подтверждающих данную гипотезу [45–49].

Известно, что одна из причин формирования БЛД — это повреждение легких свободными радикалами в результате гипероксии, причем недоношенных новорожденных гипероксия возникает уже при дыхании комнатным воздухом [50]. Маркеры, свидетельствующие о перексидации, обнаружены в бронхиальном содержимом у недоношенных, которые особенно подвержены действию оксидантов в связи с незрелостью антиоксидантной защиты [49, 51]. На экспериментальных животных моделях установлено, что гипероксия, кроме повреждающего воздействия на легочную ткань, может нарушать процессы альвеолизации, характерные для БЛД, за счет уменьшения уровня экспрессии различных медиаторов, играющих критическую роль в этом процессе [50]. Показано также, что нарушение альвеоляризации в пренатальном периоде способствует формированию эмфиземы у взрослых животных, что позволяет предположить существование предрасположенности к ХОБЛ с младенческого возраста [50, 52]. Повреждение легких свободными радикалами, присутствующими в сигаретном дыме, играет ведущую роль в патогенезе ХОБЛ [51, 52].

При определении этиологии и БЛД, и ХОБЛ важно наличие воспаления. При БЛД воспаление является следствием ИВЛ, токсического действия кислорода, инфекции и сопровождается увеличением содержания нейтрофилов и макрофагов в легких [50, 53]. Нейтрофильная и макрофагальная инфильтрация бронхов и легочной ткани характерна для ХОБЛ, сформировавшейся у курильщиков. Инфильтрация воспалительными клетками приводит к увеличению концентрации провоспалительных цитокинов, повышение их уровня доказано как при БЛД, так и при ХОБЛ [51, 52]. Большое значение в формировании ХОБЛ и эмфиземы придается дисбалансу матриксных протеаз и их тканевых ингибиторов. Подобный дисбаланс установлен также при БЛД [54, 55].

У младенцев с БЛД и в экспериментальных моделях обнаружено увеличение экскреции продуктов деградации эластина и десмозина, что свидетельствует о нарушении процесса эластогенеза с формированием дефектного легочного каркаса. Формирование эмфиземы при ХОБЛ также связано с деградацией эластина и коллагена и повреждение структуры эластических волокон важно при патогенезе ХОБЛ [51, 52]. Дефицит эластогенеза при БЛД может быть фактором, увеличивающим чувствительность к сигаретному дыму и другим патологическим стимулам в дальнейшем [56].

Во многих исследованиях подчеркивается возможность более тяжелых и быстрых возрастных изменений ФВД у взрослых, особенно курящих, с БЛД в анамнезе [1, 10, 48]. *L.W.Doyle et al.* (2003) опубликованы результаты сравнительного исследования ФВД у взрослых ( $n = 44$ : 14 — курящих, 30 — некурящих; средний возраст — 20,2 года) с ЭНМТ при рождении. Показатели ОФВ<sub>1</sub> / ФЖЕЛ, МОС<sub>25–75</sub> у курящих были значительно снижены. Клинически значимое снижение ОФВ<sub>1</sub> / ФЖЕЛ (< 75 %) гораздо чаще отмечалось у курящих (64 %) по сравнению с некурящими (20 %) ( $p < 0,01$ ). Темп снижения ФВД к 20 годам жизни был выше у курильщиков при сравнении с исследованием, выполненном у данных пациентов в 8-летнем возрасте [57].

## Заключение

Таким образом, в большинстве исследований, проведенных для определения исхода БЛД у детей, подростков и взрослых, установлено длительное сохранение нарушений функции дыхания и структурных изменений легочной ткани. Стойкие изменения в виде неомогенной вентиляции, повышенной воздушности и эмфиземы в сочетании с локальными фиброзными изменениями обнаружены также при КТ. Клиническое значение выявленных изменений может состоять в том, что пациенты с БЛД в анамнезе относятся к группе риска раннего формирования ХОБЛ. Необходимы дальнейшие пролонгированные исследования, а также выявление и изучение различных перинатальных и наследственных факторов, предопределяющих исход БЛД. При сборе анамнеза у молодых взрослых пациентов с ХОБЛ необходимо обращать внимание на факт недоношенности и респираторные проблемы в период новорожденности. Курящие взрослые с БЛД в анамнезе или недоношенные должны подвергаться повторным функциональным исследованиям для установления у них более быстрого и в более раннем возрасте развития ХОБЛ.

### Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует. Публикация подготовлена без участия спонсоров.

### Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest. This publication was not sponsored.

## Литература

1. Baraldi E., Filippone M. Chronic lung disease after premature birth. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357: 1946–1955. DOI: 10.1056/NEJMra067279.
2. Greenough A., Kotecha S. Bronchopulmonary dysplasia: current models and concepts. *Eur. Respir. Mon.* 2006; 37: 217–233.
3. Coalson J.J. Pathology of bronchopulmonary dysplasia. *Semin. Perinatol.* 2006; 30 (4): 179–184. DOI: 10.1053/j.semperi.2006.05.004.
4. Овсянников Д.Ю. Бронхолегочная дисплазия: естественное развитие, исходы и контроль. *Педиатрия.* 2011; 90 (1): 141–150.
5. Богданова А.В., Бойцова Е.В., Старевская С.В. и др. Клинические особенности и течение бронхолегочной дисплазии. *Пульмонология.* 2002; 1: 28–32.

6. May C., Kennedy C., Milner A.D. et al. Lung function abnormalities infants developing bronchopulmonary dysplasia. *Arch. Dis. Child.* 2011; 96: 1014–1019. DOI: 10.1136/adc.2011.212332.
7. Glowacka E., Lis G. Bronchopulmonary dysplasia – early and long-term pulmonary sequelae. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2008; 76 (6): 437–445.
8. Kwinta P., Lis G., Klimek M. et al. The prevalence and risk factors of allergic and respiratory symptoms in a regional cohort of extremely low birth weight children (<1000 g). *Italian J. Pediatr.* 2013; 39 (4): 1–11. DOI: 10.1186/1824-7288-39-4.
9. Broughton S., Thomas M.R., Marston L. et al. Very prematurely born infants wheezing at follow-up: lung function and risk factors. *Arch. Dis. Child.* 2007; 92 (9): 776–780. DOI: 10.1136/adc.2006.112623.
10. Wong P.M., Lees A.N., French N. et al. Emphysema in young adult survivors of moderate-to-severe bronchopulmonary dysplasia. *Eur. Respir. J.* 2008; 32: 321–328. DOI: 10.1183/09031936.00127107.
11. Howling S.J., Northway W.H. Jr, Hansell D.M. et al. Pulmonary sequelae of bronchopulmonary dysplasia survivors: high-resolution CT findings. *Am. J. Roentgenol.* 2000; 174 (5): 1323–1326. DOI: 10.2214/ajr.174.5.1741323.
12. Guimaraes H., Rocha G., Pissarra S. et al. Respiratory outcomes and atopy in school-age children who were preterm at birth, with and without bronchopulmonary dysplasia. *Clinics.* 2011; 66 (3): 425–430. DOI: 10.1590/s1807-59322011000300011.
13. Lamarche-Vadel A., Blondel B., Truffer P. et al. Re-hospitalization in infants younger than 29 weeks gestation in the EPIPAGE cohort. *Acta. Paediatr.* 2004; 93 (10): 1340–1345.
14. Perrez G., Navarro Merino M. Bronchopulmonary dysplasia and prematurity. Short- and long-term respiratory changes. *Ann. Pediatr.* 2010; 72 (79): 1–16. DOI: 10.1016/j.anpedi.2009.09.010.
15. McLeod A., Ross P., Mitchell S. et al. Respiratory health in a total very low birthweight cohort and their classroom controls. *Arch. Dis. Child.* 1996; 74 (3): 188–194. DOI: 10.1136/adc.74.3.188.
16. Northway W.H. Jr, Moss R.B., Carlisle K.B. et al. Late pulmonary sequelae of bronchopulmonary dysplasia. *N. Engl. J. Med.* 1990; 323: 1793–1799. DOI: 10.1056/NEJM199012273232603.
17. Been J.V., Lugtenberg M.J., Smets E. et al. Preterm birth and childhood wheezing disorders: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med.* 2014; 11 (1): 1–17. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001596.
18. Mai X.M., Gaddlin P.O., Nilsson L. et al. Asthma, lung function and allergy in 12-year-old children with very low birth weight: a prospective study. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2003; 14 (3): 184–192.
19. Siltanen M., Wehkalampi K., Hovi P. et al. Preterm birth reduces the incidence of atopy in adulthood. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011; 127: 935–942. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.12.1107.
20. Mieskonen S.T., Malmberg L.P., Kari M.A. et al. Exhaled nitric oxide at school age in prematurely born infants with neonatal chronic lung disease. *Pediatr. Pulmonol.* 2002; 33 (5): 347–355.
21. Roiha H.L., Kuehni C.E., Zanolari M. et al. Alterations of exhaled nitric oxide in pre-term infants with chronic lung disease. *Eur. Respir. J.* 2007; 29: 251–258. DOI: 10.1183/09031936.00016106.
22. Baraldi E., Bonetto G., Zacchello F. et al. Low exhaled nitric oxide in school-age children with bronchopulmonary dysplasia and airflow limitation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 171 (1): 68–72. DOI: 10.1164/rccm.200403-298OC.
23. Fawke J., Sooky L., Kirkby J. et al. Lung function and respiratory symptoms at 11 years in children born extremely preterm. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 182 (2): 237–245. DOI: 10.1164/rccm.200912-1806OC.
24. Sue T.L., Stock Korhonen J.P., Laitinen J. et al. Respiratory outcome in school-aged, very-low-birth-weight children in the surfactant era. *Acta. Paediatr.* 2004; 93: 316–321.
25. Nixon P.A., Washburn L.K., Schechter M.S., O’Shea T.M. Follow-up study of a randomized controlled trial of postnatal dexamethasone therapy in very low birth weight infants: effects on pulmonary outcomes at 8–11 years of age. *J. Pediatr.* 2007; 150 (4): 345–350.
26. Landry J.S., Chan T., Lands L., Menzies D. Long-term impact of bronchopulmonary dysplasia on pulmonary function. *Can. Respir. J.* 2011; 18 (5): 265–270.
27. Konefał H., Czeszyńska M.B., Merritt T.A. School-age spirometry in survivors of chronic lung disease of prematurity in the surfactant era. *Ginekol. Pol.* 2013; 84 (4): 286–292.
28. Halvorsen T., Skadberg B.T., Eide G.E. et al. Pulmonary outcome in adolescents of extreme preterm birth: a regional cohort study. *Acta. Paediatr.* 2004; 93 (10): 1294–1300.
29. Doyle L.W., Cheung M.M., Ford G.W. et al. Birth weight <1501 g and respiratory health at age 14. *Arch. Dis. Child.* 2001; 84 (1): 40–44.
30. Doyle L.W. Respiratory function at age 8–9 years in extremely low birthweight/very preterm children in Victoria in 1991–1992. *Pediatr. Pulmonol.* 2006; 41 (6): 570–576. DOI: 10.1002/ppul.20412.
31. Doyle L.W., Faber B., Callanan C. et al. Broncho-pulmonary dysplasia in very low birth weight subjects and lung function in late adolescence. *Pediatrics.* 2006; 118 (1): 108–113. DOI: 10.1542/peds.2005-2522.
32. Vrijlandt E.J., Gerritsen J., Boezen H.M. et al. Lung function and exercise capacity in young adults born prematurely. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 173 (8): 890–896. DOI: 10.1164/rccm.200507-1140OC.
33. de Kleine M.J., Roos C.M., Voorn W.J. et al. Lung function 8–18 years after intermittent positive pressure ventilation for hyaline membrane disease. *Thorax.* 1990; 45 (12): 941–946.
34. Narang I., Rosenthal M., Cremonesini D. et al. Longitudinal evaluation of airway function 21 years after preterm birth. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 178 (1): 74–80. DOI: 10.1164/rccm.200705-701OC.
35. Mieskonen S., Eronen M., Malmberg L.P. et al. Controlled trial of dexamethasone in neonatal chronic lung disease: an 8-year follow-up of cardiopulmonary function and growth. *Acta Paediatr.* 2003; 92 (8): 896–904.
36. Mitchel S.H., Teague W.G. Reduced gas transfer and during and exercise in school-age survivors of bronchopulmonary dysplasia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 157 (5, Pt 1): 1406–1412. DOI: 10.1164/ajrccm.157.5.9605025.
37. Parat S., Moriette G., Delaperche M.-F. et al. Long-term pulmonary functional outcome of bronchopulmonary dysplasia and birth. *Pediatr. Pulmonol.* 1995; 20 (5): 289–296.
38. Карнаушкина М.А., Струтынская А.Д., Овсянников Д.Ю. Недоношенность и перенесенная в раннем детстве инфекция нижних дыхательных путей как факторы риска развития хронической обструктивной бронхолегочной патологии у взрослых. *Современные технологии в медицине.* 2017; 9 (1): 129–134.
39. Овсянников Д.Ю., Кустова О.В., Зайцева Н.О. и др. Имидж-диагностика бронхолегочной дисплазии. *Вопросы диагностики в педиатрии.* 2011; 3 (4): 36–45.
40. Giacoia G.P., Venkataraman P.S., West-Wilson K.I., Faulkner M.J. Follow-up of school-age children with bronchopulmonary dysplasia. *J. Pediatr.* 1997; 130 (3): 400–408.
41. Aquino S.L., Schechter M.S., Chiles C. et al. High – resolution inspiratory and expiratory CT in older children and adult

- with bronchopulmonary dysplasia. *AJR Am. J. Roentgenol.* 1999; 173: 963–967. DOI: 10.2214/ajr.173.4.10511158.
42. Howling S.J., Northway W.H. Jr, Hansell D.M. et al. Pulmonary sequelae of bronchopulmonary dysplasia survivors: high-resolution CT findings. *AJR Am. J. Roentgenol.* 2000; 174 (5): 1323–1326. DOI: 10.2214/ajr.174.5.1741323.
  43. Aukland S.M., Halvorsen T., Fosse K.R. et al. High-resolution CT of the chest in children and young adults who were born prematurely: findings in a population-based study. *AJR Am. J. Roentgenol.* 2006; 187 (4): 1012–1018. DOI: 10.2214/AJR.05.0383.
  44. Бойцова Е.В., Запелова Е.Ю., Кирбятёва М.А. и др. Облитерирующий бронхолит как исход БЛД. В кн.: Пуринь В.И. (ред.). Областная детская больница: Клинико-диагностические и организационные проблемы. СПб; 2012: 123–129.
  45. Карнаушкина М.А., Овсянников Д.Ю., Бойцова Е.В., Малявин А.Г. Хроническая обструктивная болезнь легких: возможный исход бронхолегочной дисплазии. *Доктор.Ру.* 2014; 2 (90): 10–16.
  46. Bader D., Ramos A.D., Lew C.D. et al. Childhood sequelae of infant lung disease: exercise and pulmonary function abnormalities after bronchopulmonary dysplasia. *J. Pediatr.* 1987; 110 (5): 693–699.
  47. Samet J.M., Tager I.B., Speizer F.E. The relation between respiratory illness and chronic air-flow obstruction in adulthood. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1983; 127 (4): 508–523. DOI: 10.1164/arrd.1983.127.4.508.
  48. The Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, 2012. <http://www.goldcopd.org/>
  49. Stocks J., Samatha S. Early life influences on the development of chronic obstructive pulmonary disease. *Ther. Adv. Respir. Dis.* 2013; 7 (3): 161–173. DOI: 10.1177/1753465813479428.
  50. Hilgendorff A., O'Reilly M.A. Bronchopulmonary dysplasia early changes leading to long-term consequences. *Front Med.* 2015; 12 (2): 2–10. DOI: 10.3389/fmed.2015.00002.
  51. Reyburn B., Martin R.J., Prakash Y.S., MacFarlane P.M. Mechanisms of injury to the preterm lung and airway: implications for long-term pulmonary outcome. *Neonatology.* 2012; 101 (4): 345–352. DOI: 10.1159/000337355.
  52. Bourbon J.R., Boucherat O., Boczkowski J. et al. Bronchopulmonary dysplasia and emphysema: in search of common therapeutic targets. *Trends Mol. Med.* 2009; 15 (4): 169–179. DOI: 10.1016/j.molmed.2009.02.003.
  53. Чучалин А.Г. (ред.). Хроническая обструктивная болезнь легких. Практическое руководство. М.; 2004.
  54. Speer C.P. Inflammation and bronchopulmonary dysplasia: A continuing story. *Semin. Fetal. Neonatal.* 2006; 11 (5): 354–362. DOI: 10.1016/j.siny.2006.03.004.
  55. Cederqvist K., Sorsa T., Tervahartiala T., Maisi P. et al. Matrix metalloproteinases-2, -8, and -9 and TIMP-2 in tracheal aspirates from preterm infants with respiratory distress. *Pediatrics.* 2001; 108 (3): 686–692.
  56. Давыдова И.В., Яцык Т.В., Бершова М.А., Басаргина М.А. Матриксные металлопротеиназы как маркеры формирования бронхолегочной дисплазии. *Пульмонология.* 2009; (4): 80–84.
  57. Doyle L.W., Olinsky A., Faber B., Callanan C. Adverse effects of smoking on respiratory function in young adults born weighing less than 1000 grams. *Pediatrics.* 2003; 112 (3, Pt 1): 565–569.
  2. Greenough A, Kotecha S. Bronchopulmonary dysplasia: current models and concepts. *Eur. Respir. Mon.* 2006; 37: 217–233.
  3. Coalson J.J. Pathology of bronchopulmonary dysplasia. *Semin. Perinatol.* 2006; 30 (4): 179–184. DOI: 10.1053/j.semperi.2006.05.004.
  4. Ovsyannikov D.Yu. Bronchopulmonary dysplasia: natural course, outcomes and a control. *Pediatriya.* 2011; 90 (1): 141–150 (in Russian).
  5. Bogdanova A.V., Boytsova E.V., Starevskaya S.V. et al. Clinical signs and course of bronchopulmonary dysplasia. *Pul'monologiya.* 2002; (1): 28–32 (in Russian).
  6. May C., Kennedy C., Milner A.D. et al. Lung function abnormalities infants developing bronchopulmonary dysplasia. *Arch. Dis. Child.* 2011; 96: 1014–1019. DOI: 10.1136/adc.2011.212332.
  7. Glowacka E., Lis G. Bronchopulmonary dysplasia – early and long-term pulmonary sequelae. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2008; 76 (6): 437–445.
  8. Kwinta P., Lis G., Klimek M. et al. The prevalence and risk factors of allergic and respiratory symptoms in a regional cohort of extremely low birth weight children (<1000 g). *Italian J. Pediatr.* 2013; 39 (4): 1–11. DOI: 10.1186/1824-7288-39-4.
  9. Broughton S., Thomas M.R., Marston L. et al. Very prematurely born infants wheezing at follow-up: lung function and risk factors. *Arch. Dis. Child.* 2007; 92 (9): 776–780. DOI: 10.1136/adc.2006.112623.
  10. Wong P.M., Lees A.N., French N. et al. Emphysema in young adult survivors of moderate-to-severe bronchopulmonary dysplasia. *Eur. Respir. J.* 2008; 32: 321–328. DOI: 10.1183/09031936.00127107.
  11. Howling S.J., Northway W.H. Jr, Hansell D.M. et al. Pulmonary sequelae of bronchopulmonary dysplasia survivors: high-resolution CT findings. *Am. J. Roentgenol.* 2000; 174 (5): 1323–1326. DOI: 10.2214/ajr.174.5.1741323.
  12. Guimaraes H., Rocha G., Pissarra S. et al. Respiratory outcomes and atopy in school-age children who were preterm at birth, with and without bronchopulmonary dysplasia. *Clinics.* 2011; 66 (3): 425–430. DOI: 10.1590/s1807-59322011000300011.
  13. Lamarche-Vadel A., Blondel B., Truffer P. et al. Re-hospitalization in infants younger than 29 weeks gestation in the EPIPAGE cohort. *Acta. Pediatr.* 2004; 93 (10): 1340–1345.
  14. Perrez G., Navarro Merino M. Bronchopulmonary dysplasia and prematurity. Short- and long-term respiratory changes. *Ann. Pediatr.* 2010; 72 (79): 1–16. DOI: 10.1016/j.anpedi.2009.09.010.
  15. McLeod A., Ross P., Mitchell S. et al. Respiratory health in a total very low birthweight cohort and their classroom controls. *Arch. Dis. Child.* 1996; 74 (3): 188–194. DOI: 10.1136/adc.74.3.188.
  16. Northway W.H. Jr, Moss R.B., Carlisle K.B. et al. Late pulmonary sequelae of bronchopulmonary dysplasia. *N. Engl. J. Med.* 1990; 323: 1793–1799. DOI: 10.1056/NEJM199012273232603.
  17. Been J.V., Lugtenberg M.J., Smets E. et al. Preterm birth and childhood wheezing disorders: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med.* 2014; 11 (1): 1–17. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001596.
  18. Mai X.M., Gaddlin P.O., Nilsson L. et al. Asthma, lung function and allergy in 12-year-old children with very low birth weight: a prospective study. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2003; 1495(3): 184–192.
  19. Siltanen M., Wehkalampi K., Hovi P. et al. Preterm birth reduces the incidence of atopy in adulthood. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011; 127: 935–942. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.12.1107.
  20. Mieskonen S.T., Malmberg L.P., Kari M.A. et al. Exhaled nitric oxide at school age in prematurely born infants with neonatal chronic lung disease. *Pediatr. Pulmonol.* 2002; 33 (5): 347–355.

Поступила 15.03.16

## References

1. Baraldi E., Filippone M. Chronic lung disease after premature birth. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357: 1946–1955. DOI: 10.1056/NEJMra067279.

21. Roiha H.L., Kuehni C.E., Zanolari M. et al. Alterations of exhaled nitric oxide in pre-term infants with chronic lung disease. *Eur. Respir. J.* 2007; 29: 251–258. DOI: 10.1183/09031936.00016106.
22. Baraldi E., Bonetto G., Zacchello F. et al. Low exhaled nitric oxide in school-age children with bronchopulmonary dysplasia and airflow limitation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 171 (1): 68–72. DOI: 10.1164/rccm.200403-298OC.
23. Fawke J., Sooky L., Kirkby J. et al. Lung function and respiratory symptoms at 11 years in children born extremely preterm. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 182 (2): 237–245. DOI: 10.1164/rccm.200912-1806OC.
24. Sue T.L., Stock Korhonen J.P., Laitinen J. et al. Respiratory outcome in school-aged, very-low-birth-weight children in the surfactant era. *Acta. Paediatr.* 2004; 93: 316–321.
25. Nixon P.A., Washburn L.K., Schechter M.S., O'Shea T.M. Follow-up study of a randomized controlled trial of postnatal dexamethasone therapy in very low birth weight infants: effects on pulmonary outcomes at 8–11 years of age. *J. Pediatr.* 2007; 150 (4): 345–350.
26. Landry J.S., Chan T., Lands L., Menzies D. Long-term impact of bronchopulmonary dysplasia on pulmonary function. *Can. Respir. J.* 2011; 18 (5): 265–270.
27. Konefał H., Czeszyńska M.B., Merritt T.A. School-age spirometry in survivors of chronic lung disease of prematurity in the surfactant era. *Ginek. Pol.* 2013; 84 (4): 286–292.
28. Halvorsen T., Skadberg B.T., Eide G.E. et al. Pulmonary outcome in adolescents of extreme preterm birth: a regional cohort study. *Acta. Paediatr.* 2004; 93 (10): 1294–1300.
29. Doyle L.W., Cheung M.M., Ford G.W. et al. Birth weight <1501 g and respiratory health at age 14. *Arch. Dis. Child.* 2001; 84 (1): 40–44.
30. Doyle L.W. Respiratory function at age 8–9 years in extremely low birthweight/very preterm children in Victoria in 1991–1992. *Pediatr. Pulmonol.* 2006; 41 (6): 570–576. DOI: 10.1002/ppul.20412.
31. Doyle L.W., Faber B., Callanan C. et al. Broncho-pulmonary dysplasia in very low birth weight subjects and lung function in late adolescence. *Pediatrics.* 2006; 118 (1): 108–113. DOI: 10.1542/peds.2005-2522.
32. Vrijlandt E.J., Gerritsen J., Boezen H.M. et al. Lung function and exercise capacity in young adults born prematurely. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 173 (8): 890–896. DOI: 10.1164/rccm.200507-1140OC.
33. de Kleine M.J., Roos C.M., Voorn W.J. et al. Lung function 8–18 years after intermittent positive pressure ventilation for hyaline membrane disease. *Thorax.* 1990; 45 (12): 941–946.
34. Narang I., Rosenthal M., Cremonesini D. et al. Longitudinal evaluation of airway function 21 years after preterm birth. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 178 (1): 74–80. DOI: 10.1164/rccm.200705-701OC.
35. Mieskonen S., Eronen M., Malmberg L.P. et al. Controlled trial of dexamethasone in neonatal chronic lung disease: an 8-year follow-up of cardiopulmonary function and growth. *Acta Paediatr.* 2003; 92 (8): 896–904.
36. Mitchel S.H., Teague W.G. Reduced gas transfer and during and exercise in school-age survivors of bronchopulmonary dysplasia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 157 (5, Pt 1): 1406–1412. DOI: 10.1164/ajrccm.157.5.9605025.
37. Parat S., Moriette G., Delaperche M.-F. et al. Long-term pulmonary functional outcome of bronchopulmonary dysplasia and birth. *Pediatr. Pulmonol.* 1995; 20 (5): 289–296.
38. Karnauzhkina M.A., Strutyanskaya A.D., Ovsyannikov D.Yu. Prematurity and the early childhood lower respiratory infection as risk factors of adulthood chronic obstructive lung disease. *Sovremennye tekhnologii v meditsine.* 2017; 9 (1): 129–134 (in Russian).
39. Ovsyannikov D.Yu., Kustova O.V., Zaytseva N.O., et al. Imaging of bronchopulmonary dysplasia. *Voprosy diagnostiki v pediatrii.* 2011; 3 (4): 36–45 (in Russian).
40. Giacoia G.P., Venkataraman P.S., West-Wilson K.I., Faulkner M.J. Follow-up of school-age children with bronchopulmonary dysplasia. *J. Pediatr.* 1997; 130 (3): 400–408.
41. Aquino S.L., Schechter M.S., Chiles C. et al. High – resolution inspiratory and expiratory CT in older children and adult with bronchopulmonary dysplasia. *AJR Am. J. Roentgenol.* 1999; 173: 963–967. DOI: 10.2214/ajr.173.4.10511158.
42. Howling S.J., Northway W.H. Jr, Hansell D.M. et al. Pulmonary sequelae of bronchopulmonary dysplasia survivors: high-resolution CT findings. *AJR Am. J. Roentgenol.* 2000; 174 (5): 1323–1326. DOI: 10.2214/ajr.174.5.1741323.
43. Aukland S.M., Halvorsen T., Fosse K.R. et al. High-resolution CT of the chest in children and young adults who were born prematurely: findings in a population-based study. *AJR Am. J. Roentgenol.* 2006; 187 (4): 1012–1018. DOI: 10.2214/AJR.05.0383.
44. Boytsova E.V., Zapevalova E.Yu., Kirbyat'eva M.A. et al. Bronchiolitis obliterans as an outcome of bronchopulmonary dysplasia. In: Purin V.I., ed. A Regional Pediatric Hospital: Clinical and Management Problems. Saint-Petersburg; 2012: 123–129 (in Russian).
45. Karnauzhkina M.A., Ovsyannikov D.Yu., Boytsova E.V., Malyavin A.G. Chronic obstructive pulmonary disease: a probable outcome of bronchopulmonary dysplasia. *Doktor.Ru.* 2014; 2 (90): 10–16 (in Russian).
46. Bader D., Ramos A.D., Lew C.D. et al. Childhood sequelae of infant lung disease: exercise and pulmonary function abnormalities after bronchopulmonary dysplasia. *J. Pediatr.* 1987; 110 (5): 693–699.
47. Samet J.M., Tager I.B., Speizer F.E. The relation between respiratory illness and chronic air-flow obstruction in adulthood. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1983; 127 (4): 508–523. DOI: 10.1164/arrd.1983.127.4.508.
48. The Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, 2012. <http://www.goldcopd.org/>
49. Stocks J., Samatha S. Early life influences on the development of chronic obstructive pulmonary disease. *Ther. Adv. Respir. Dis.* 2013; 7 (3): 161–173. DOI: 10.1177/1753465813479428.
50. Hilgendorff A., O'Reilly M.A. Bronchopulmonary dysplasia early changes leading to long-term consequences. *Front Med.* 2015; 12 (2): 2–10. DOI: 10.3389/fmed.2015.00002.
51. Reyburn B., Martin R.J., Prakash Y.S., MacFarlane P.M. Mechanisms of injury to the preterm lung and airway: implications for long-term pulmonary outcome. *Neonatology.* 2012; 101 (4): 345–352. DOI: 10.1159/000337355.
52. Bourbon J.R., Boucherat O., Boczkowski J. et al. Bronchopulmonary dysplasia and emphysema: in search of common therapeutic targets. *Trends Mol. Med.* 2009; 15 (4): 169–179. DOI: 10.1016/j.molmed.2009.02.003.
53. Chuchalin A.G., ed. Chronic Obstructive Pulmonary Disease. A Practical Handbook. Moscow; 2004 (in Russian).
54. Speer C.P. Inflammation and bronchopulmonary dysplasia: A continuing story. *Semin. Fetal. Neonatal.* 2006; 11 (5): 354–362. DOI: 10.1016/j.siny.2006.03.004.
55. Cederqvist K., Sorsa T., Tervahartiala T., Maisi P. et al. Matrix metalloproteinases-2, -8, and -9 and TIMP-2 in tracheal aspirates from preterm infants with respiratory distress. *Pediatrics.* 2001; 108 (3): 686–692 (in Russian).
56. Davydova I.V., Yatsyk T.V., Bershova M.A., Basargina M.A. Matrix metalloproteinases as markers of bronchopulmonary dysplasia. *Pul'monologiya.* 2009; (4): 80–84 (in Russian)
57. Doyle L.W., Olinsky A., Faber B., Callanan C. Adverse effects of smoking on respiratory function in young adults born weighing less than 1000 grams. *Pediatrics.* 2003; 112 (3, Pt 1): 565–569.

Received March 15, 2016

# Поражение легких при анкилозирующем спондилите

И.Н.Трофименко<sup>1</sup>, М.С.Нашатырева<sup>2</sup>, Б.А.Черняк<sup>1</sup>

1 – Государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 664079, Иркутск, мкр Юбилейный, 100;

2 – Областное государственное автономное учреждение здравоохранения «Иркутская городская клиническая больница № 1»: 664046, Иркутск, Байкальская, 118

## Информация об авторах

**Трофименко Ирина Николаевна** – д. м. н., доцент кафедры клинической аллергологии и пульмонологии Государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (9148) 77-80-96; e-mail: tin11@mail.ru

**Нашатырева Мария Сергеевна** – врач-терапевт терапевтического отделения Областного государственного автономного учреждения здравоохранения «Иркутская городская клиническая больница № 1»; тел.: (3952) 22-85-77; e-mail: volga-89@list.ru

**Черняк Борис Анатольевич** – д. м. н., профессор, заведующий кафедрой клинической аллергологии и пульмонологии Государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (9025) 68-78-70; e-mail: ba.chernyak@gmail.com

## Резюме

Поражение дыхательной системы является одним из самых частых внесуставных проявлений анкилозирующего спондилита (АС). Вовлечение респираторной системы при этом заболевании может сопровождаться поражением трахеобронхиального дерева, легочной паренхимы, плевры, а также вентиляционными расстройствами, обусловленными сращением реберно-позвоночных суставов и анкилозом грудного отдела позвоночника. Частота поражения легких при АС значительно возросла с внедрением в практику компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР). Приводятся анализ данных литературных источников по проблеме поражения легких при АС и клиническое наблюдение пациента 49 лет, страдающего АС с легочными проявлениями заболевания. При проведении КТВР органов грудной клетки у пациента выявлены фиброзно-буллезные изменения, преимущественно верхних отделов. Апикальные фиброзно-буллезные изменения нередко становятся мишенью аспергиллезной инфекции. После исключения туберкулеза легких пациенту установлен диагноз двусторонней верхнедолевой деструктивной пневмонии, по поводу чего он неоднократно госпитализировался в терапевтическое отделение и получал антибактериальную терапию с нарастающей отрицательной динамикой и последующим развитием двустороннего хронического полостного аспергиллеза легких. В представленном клиническом случае продемонстрировано, что следствием недостаточной информированности врачей не только о возможных легочных проявлениях при системных заболеваниях соединительной ткани, в частности АС, но и об их потенциальных осложнениях, являются неправильная интерпретация проявлений основного заболевания, ошибочная терапия и поздняя диагностика типичного для АС легочного поражения.

**Ключевые слова:** анкилозирующий спондилит, апикальный фиброз легких, аспергиллема легких.

Для цитирования: Трофименко И.Н., Нашатырева М.С., Черняк Б.А. Поражение легких при анкилозирующем спондилите. *Пульмонология*. 2017; 27 (1): 97–102. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-1-97-102

# Pulmonary involvement in ankylosing spondylitis

Irina N. Trofimenko<sup>1</sup>, Mariya S. Nashatyreva<sup>2</sup>, Boris A. Chernyak<sup>1</sup>

1 – Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Training, Healthcare Ministry of Russia: mkr Yubileyny 100, Irkutsk, 664079, Russia;

2 – Irkutsk City Clinical Hospital No.1: ul. Baykal'skaya 118, Irkutsk, 664046, Russia

## Author information

**Irina N. Trofimenko**, Doctor of Medicine, Associate Professor, Department of Clinical Allergology and Pulmonology, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Training; Healthcare Ministry of Russia; tel.: (9148) 77-80-96; e-mail: tin11@mail.ru

**Mariya S. Nashatyreva**, a therapist, Therapeutic Department, Irkutsk City Clinical Hospital No. 1; tel.: (3952) 22-85-77; e-mail: volga-89@list.ru

**Boris A. Chernyak**, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Clinical Allergology and Pulmonology, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Training; Healthcare Ministry of Russia; tel.: (9025) 68-78-70; e-mail: ba.chernyak@gmail.com

## Abstract

This is a review of published data on pulmonary manifestations of ankylosing spondylitis (AS) and a case report of 49-year old male suffering from AS with pulmonary involvement. Lung lesions are frequent extra-articular manifestations of AS. There are a variety of pulmonary manifestations in AS, including lesions of the lung parenchyma, the pleura, the airways and ventilation disorders due to sclerosis of the costovertebral joints and ankylosis of the thoracic spine. An incidence of the lung injury in AS patients has increased significantly after implementation of high-resolution computed tomography (CT). Pulmonary apical fibro-bullous changes were found in CT scans. These lesions are common targets for Aspergillus infection. In the present case, bilateral upper lobe cavitating pneumonia was diagnosed in the patient after exclusion of pulmonary tuberculosis. The patient repeatedly received prolonged antibiotic therapy. His condition deteriorated with development of chronic bilateral pulmonary cavity aspergilloma. This clinical case demonstrates insufficient knowledge of physicians and radiologists on pulmonary involvement in AS. This leads to therapeutic mistakes and the late diagnosis of pulmonary disease.

**Key words:** ankylosing spondylitis, apical pulmonary fibrosis, pulmonary aspergilloma.

For citation: Trofimenko I.N., Nashatyreva M.S., Chernyak B.A. Pulmonary involvement in ankylosing spondylitis. *Russian Pulmonology*. 2017; 27 (1): 97–102 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-1-97-102

Анкилозирующий спондилит (АС) – хроническое, постепенно прогрессирующее воспалительное заболевание позвоночника, которое может протекать одновременно с поражением периферических суставов, энтезопатий, а также других (помимо опорно-двигательного аппарата) органов и систем. АС является наиболее частым и одним из самых тяжелых вариантов спондилоартропатий. Распространенность заболевания составляет 0,2–1,2 %, мужчины страдают в 2,5 раза чаще женщин [1]. Дебют заболевания в большинстве случаев приходится на 3-ю декаду жизни. В первую очередь поражаются осевые суставы, характерным признаком на ранних стадиях заболевания является поражение сакроилеального сочленения, которое длительное время протекает в безболезненной форме. Специфических тестов для лабораторной диагностики АС не существует, что является одним из факторов поздней диагностики заболевания. В настоящее время диагноз АС в среднем устанавливается на 8-м году заболевания [2].

Системные проявления при этом заболевании по частоте и степени тяжести поражений различны и нередко являются ведущими факторами, определяющими качество жизни и прогноз. Среди наиболее часто встречающихся внесуставных поражений при АС описаны увеиты, заболевания кишечника, легких, сердца, кожи и почек [3].

Поражение дыхательной системы является одним из самых частых внесуставных проявлений АС [4, 5]. Впервые описание легочной патологии при АС представлено в литературе в 1941 г. [6]. Однако до настоящего времени единый взгляд на полиморбидные звенья патогенеза АС отсутствует, а механизмы поражения легких при этом заболевании остаются малоизученными. Вместе с тем в некоторых наблюдениях обнаружена взаимосвязь между частотой внесуставных поражений и неконтролируемой выраженностью системного воспаления [1, 7]. Вовлечение дыхательной системы при АС может проявляться поражением трахеобронхиального дерева, легочной паренхимы, плевры, а также вентиляционными расстройствами, обусловленными сращением реберно-позвоночных суставов и анкилоза грудного отдела позвоночника [4, 8]. Следует отметить, что длительное время эти поражения остаются бессимптомными.

Частота поражения легких при АС значительно возросла с внедрением в практику компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР). По результатам одного из ранних первых крупных исследований (1977) с участием пациентов ( $n = 2\ 080$ ) с установленным диагнозом АС поражения дыхательной системы при помощи рентгенографии органов грудной клетки выявлены только 1,3 % [9]. По данным исследований последнего десятилетия, поражения легких при КТВР выявляются у 40–95 % больных АС [4, 10–12]. При этом у пациентов с неизменной рентгенограммой легких и без респираторных симптомов КТВР-изменения обнаруживаются на ранних стадиях болезни. Наиболее частыми находками при КТВР являются апикальный фиброз,

эмфизема легких, интерстициальные поражения с различными КТВР-паттернами, лимфаденопатия, утолщение стенок бронхов и бронхоэктазы, а также поражение плевры [5, 8]. Установлено, что изменения в паренхиме легких не всегда коррелируют с продолжительностью заболевания, респираторными симптомами и показателями функции внешнего дыхания [8], за исключением одной из типичных форм легочного поражения при АС – апикального фиброза. Показано, что апикальный фиброз обнаруживается не ранее чем через 5–10 лет от появления суставных симптомов [1, 13] и встречается у 1,3–30,0 % больных АС [6, 14]. В большинстве случаев апикальный фиброз имеет двусторонний характер с формированием фиброзно-буллезных изменений, которые по мере прогрессирования заболевания приводят к образованию кист, полостей, бронхоэктазов и выраженного фиброза [14]. Существуют 2 основные теории, в которых рассматриваются механизмы развития фиброза легких при АС; одна из них – механическая, в ее основе лежит ригидность грудной клетки на фоне АС, сопровождающаяся гипервентиляцией базальных отделов легких и гиповентиляцией верхних долей. Такое изменение механики дыхания может способствовать ухудшению мукоцилиарного клиренса верхних отделов легких и приводить в конечном счете к развитию хронического воспаления. Вторая является непосредственно болезнь-специфической воспалительной теорией. С этой точки зрения объясняется формирование апикального фиброза общими для АС патогенетическими механизмами [13].

Следует отметить, что поражение паренхимы легких при АС носит прогрессирующий характер, а эффективное лечение в настоящее время отсутствует. Назначение биологической терапии, в частности анти-TNF- $\alpha$  (фактор некроза опухоли- $\alpha$ ) препаратов оправданно для лечения пациентов с АС [2], однако их влияние на эволюцию поражения легких при этом заболевании на сегодняшний день изучено недостаточно [14]. Вместе с тем накапливается все больше данных, свидетельствующих о положительном терапевтическом влиянии некоторых анти-TNF- $\alpha$  препаратов (инфликсимаб, адалимумаб) на внесуставные / системные проявления АС [7].

Апикальные фиброзно-буллезные изменения зачастую становятся мишенью аспергиллезной инфекции. Так, результаты ряда наблюдений свидетельствуют о хронической аспергиллезной колонизации у 50–65 % больных АС [13]. Течение аспергиллемы нередко осложняется кровохарканьем. Терапевтическая тактика ограничена не всегда эффективным назначением противогрибковых препаратов и рассмотрением вопроса хирургического лечения, которое часто невозможно ввиду распространенности легочного патологического процесса и общего статуса пациента.

Примером является клиническое наблюдение, иллюстрирующее поражение легких у больного АС с последующим формированием двусторонних аспергиллем.

Больной К. 49 лет госпитализирован в пульмонологическое отделение в феврале 2016 г. с диагнозом двусторонняя деструктивная пневмония. Жалобы на кашель с гнойной мокротой в умеренном количестве, эпизоды кровохарканья, повышение температуры тела до 39,0 °С, одышка через 100 м при ходьбе в медленном темпе, слабость, потливость.

Из анамнеза выяснено, что одышка беспокоит в течение 2–3 лет. Последние 5–6 мес. отмечает кашель с продукцией гнойной мокроты, слабость, потливость, повышение температуры тела от 37,5 до 39,0 °С, усиливающуюся одышку. По поводу хронической бронхолегочной патологии ранее не наблюдался.

Артралгии, возникающие эпизодически, у больного отмечаются с 18 лет, диагноз АС установлен 16 лет назад в возрасте 33 лет. Лечение проводилось нестероидными противовоспалительными препаратами, преимущественно диклофенаком.

По профессии регулировщик радиоэлектронной аппаратуры. Табакокурение в течение 25 лет, 15 сигарет в день, индекс табакокурения – 19 пачко-лет, не курит в течение последнего года. Употребление наркотических веществ отрицает. В 1985 г. установлен гепатит В, в настоящее время без ферментативной активности; вируса иммунодефицита не обнаружен. В 2007–2008 гг. лечился у окулиста по поводу рецидивирующего увеита правого глаза. Снижение массы тела в течение последних 8 лет составило 25 кг.

Впервые изменения на рентгенограмме грудной клетки обнаружены в 2010 г. при проведении планового обследования и описаны как посттуберкулезные изменения. До этого времени диагноз туберкулеза не устанавливался. По результатам мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) грудной клетки, выполненной в сентябре 2014 г., описаны фиброзно-эмфизематозные изменения, наиболее выраженные в верхних долях легких. При МСКТ, проведенной через 6 мес. (март 2015 г.), показана отрицательная динамика в виде уменьшения объема верхних долей, появления новых булл в верхушке левого легкого и нарастания фиброзных изменений. Кроме того, в VIII сегменте правого легкого появился очаг пониженной воздушности размерами 14 × 10 мм с нечеткими тяжистыми контурами, который по мнению рентгенолога мог быть проявлением воспалительного инфильтрата, локального фиброза или объемным образованием. После консультации пациента онкологом и фтизиатром туберкулез легких и онкопатология были исключены и с диагнозом «внебольничная двусторонняя верхнедолевая деструктивная пневмония» больной направлен в терапевтическое отделение.

В течение последующего года до настоящей госпитализации больной дважды находился на лечении в терапевтическом отделении по поводу двусторонней деструктивной верхнедолевой пневмонии, в связи с которой проводилась антибактериальная терапия цефотаксимом, левофлоксацином, амоксициклом, метронидазолом. Состояние больного оставалось без положительной динамики: сохранялись кашель с гнойной мокротой, периодически – лихорадка и одышка при незначительном физическом напряжении. В анализах крови – анемия (гемоглобин – 83–90 г / л),

лейкоцитоз (14,2–16,0 × 10<sup>9</sup>), ускоренная скорость оседания эритроцитов (СОЭ) (67–71 мм / ч). Пациент консультирован ревматологом: движения в позвоночнике резко ограничены, симптомы Отта – 0 см, Шобера – 0 см, Форестье – 12 см, активности спондилита не выявлено, рекомендовано продолжить лечение и обследование в терапевтическом отделении.

В связи с очередным ухудшением состояния 29.02.16 пациент с указанными жалобами и данными анамнеза госпитализирован в пульмонологическое отделение.

**Объективно:** общее состояние тяжелое; сознание ясное; кожные покровы бледные. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Питательный статус снижен до кахексии (рост – 168 см, масса тела – 47 кг, ИМТ – 16,7 кг / м<sup>2</sup>). Периферических отеков нет. Физиологические изгибы позвоночника сглажены, резкая гипотрофия мышц спины. Грудная клетка деформирована, выраженный кифоз. Дыхательная экскурсия грудной клетки не определяется. Дыхание везикулярное, амфорическое, справа в верхних отделах и слева в нижних – крепитация, частота дыхательных движений – 22 в минуту; уровень насыщения артериальной крови кислородом (SpO<sub>2</sub>) – 94 %. Границы сердца в пределах нормы. Тоны сердца ритмичные, приглушены, частота сердечных сокращений (ЧСС) – 115 в минуту, пульс – 115 в минуту, артериальное давление – 90 / 60 мм рт. ст. Дефицита пульса нет. Язык чистый, влажный. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень по краю реберной дуги; селезенка, почки не пальпируются.

**Результаты обследования при госпитализации:** общий анализ крови: эритроциты – 3,39 × 10<sup>12</sup>; гемоглобин – 86 г / л; лейкоциты 13,0 × 10<sup>9</sup> (эозинофилы – 3 %; палочкоядерные – 3 %; сегментоядерные – 81 %; лимфоциты – 10 %; моноциты – 3 %); тромбоциты – 659 × 10<sup>9</sup>; СОЭ – 62 мм / ч. Общий анализ мочи: удельный вес – 1018; белок – 0,065 г / л; эпителий – 6–8; лейкоциты – 8–10 в поле зрения (п. з.); единичные эритроциты.

**Биохимический анализ крови:** глюкоза – 4,06 ммоль / л; креатинин – 38,8 мкмоль / л; аспартатаминотрансфераза – 13,5 Ед / л; аланинаминотрансфераза – 8,9 Ед / л; калий – 4,8 ммоль / л; натрий – 141 ммоль / л; мочевая кислота – 176 мкмоль / л; С-реактивный белок – 120 мг / л; билирубин общий – 6,1 мкмоль / л; амилаза – 48,4 Ед / л; холестерин – 2,21 ммоль / л; общий белок – 85,3 г / л.

Прокальцитонинный тест – 0,09 нг / мл.

**Общий анализ мокроты:** лейкоциты – сплошь, эпителий плоский – незначительное количество, эозинофилы – 1–2 в п. з., кислотоустойчивые бактерии не обнаружены. Посев мокроты: *Streptococcus oralis* – 10<sup>4</sup>, грибы рода *Candida albicans* – 10<sup>4</sup>.

**Электрокардиография:** ЧСС – 109 в минуту, синусовый ритм; электрическая ось сердца отклонена вправо. Преобладают потенциалы правого желудочка.

**Эхокардиография (заключение):** преобладают правые отделы, легочная гипертензия I–II степени.

**Спирометрия:** объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФV<sub>1</sub>) – 40 %; форсированная жизненная емкость легких

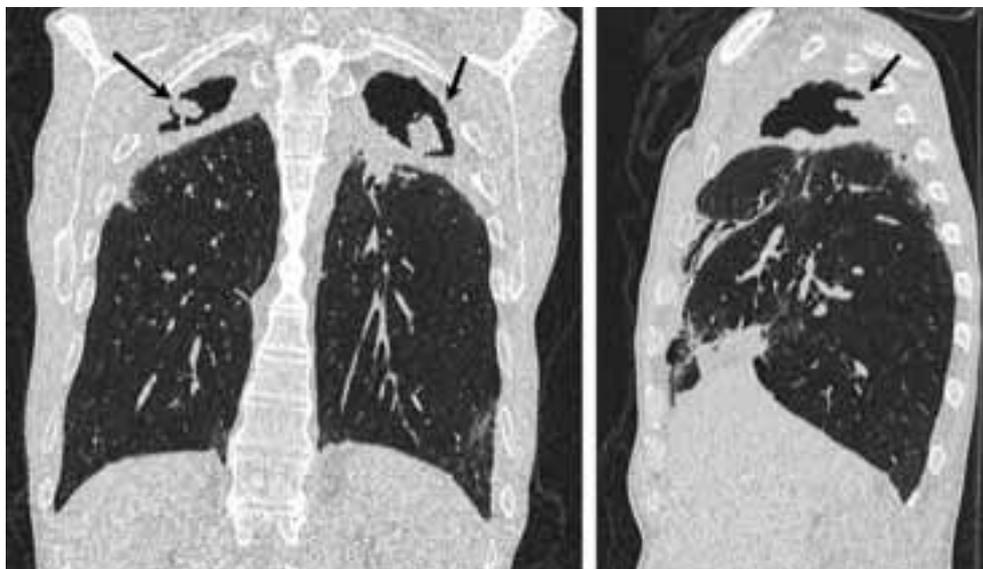


Рис. 1. Корональный и левый сагиттальный компьютерно-томографические сканы высокого разрешения пациента К.: аспергиллемы верхних долей обоих легких (стрелки)  
Figure 1. Coronal and the left sagittal high-resolution computer tomography scans of the patient K., which show aspergillomas in the upper lobes of both the lungs (arrows)

(ФЖЕЛ) – 33 %; ОФВ<sub>1</sub> / ФЖЕЛ – 99 %; SpO<sub>2</sub> – 93 %. Постбронхоскопические показатели – без динамики.

**Ультразвуковое исследование органов брюшной полости (заключение):** диффузные изменения в печени, поджелудочной железе.

**Фибробронхоскопия (заключение):** двусторонний диффузный бронхит.

При МСКТ органов грудной клетки от 04.03.16 (рис. 1) выявлены грубые фиброзно-кавернозные, пневмоплеврофиброзные, эмфизематозные изменения обоих легких, на фоне которых визуализируются двусторонние аспергиллемы.

Проведено определение иммуноглобулина G к *Aspergillus fumigatus*: > 200 мг / л (референсные значения < 50 мг / л).

На основании проведенного обследования пациенту выставлен следующий диагноз: вторичный легочный фиброз с эмфиземой, преимущественно верхних отделов. Аспергиллемы верхних долей обоих легких. Тяжелые вентиляционные нарушения по рестриктивному типу. Дыхательная недостаточность I степени. Легочная гипертензия I степени. Анкилозирующий спондилит, 2-сторонний сакроилеит IV стадии, спондилит шейного, грудного, поясничного отделов позвоночника, в анамнезе – артриты коленных и голеностопных суставов, увеит правого глаза, вероятно, активный. Функциональная недостаточность III степени. Кахексия. Железодефицитная анемия средней степени тяжести.

Пациент консультирован торакальным хирургом для решения вопроса о возможности хирургического лечения двусторонних аспергиллем. С учетом клинико-функционального статуса пациента и высокого риска осложнений в хирургическом лечении отказано.

Пациент направлен на ревматологический консилиум для рассмотрения вопроса о дальнейшей тактике терапии основного заболевания.

С учетом данных литературы представленный клинический случай можно охарактеризовать как типичное легочное поражение при АС, в т. ч. как последовавшее осложнение в виде аспергиллем. Следует отметить, что от момента появления суставного синдрома до впервые обнаруженных изменений на рентгенограмме легких прошло 28 лет, что подтверждает взаимосвязь длительности АС и легочных проявлений заболевания в виде фиброзно-буллезных изменений [6, 14]. Нередко при обнаружении подобных изменений в легких ошибочно выставляется диагноз туберкулеза легких и назначаются противотуберкулезные препараты без бактериологического подтверждения специфического процесса, на фоне терапии которыми продолжают нарастать фиброзно-буллезные изменения паренхимы [13]. Пациент осмотрен врачами разных специальностей (терапевтом, пульмонологом, фтизиатром, онкологом, рев-

матологом) и длительное время наблюдался с диагнозом двусторонняя деструктивная пневмония, получал продолжительные курсы агрессивной и необоснованной антибактериальной терапии – без положительной динамики, с ухудшением клинико-рентгенологического статуса. Кроме того, назначение повторных и длительных курсов антибактериальных препаратов можно рассматривать как дополнительный фактор риска развития и прогрессирования грибкового поражения, в частности двусторонних аспергиллем легких, осложнившихся кровохарканьем.

## Заключение

Исходя из современных представлений об аспергиллезной инфекции (рис. 2), представленный случай следует трактовать как хронический полостной легочный аспергиллез [15], подразумевающий наличие у пациента нескольких аспергиллем с множеством полостей в сочетании с легочными симптомами, системными проявлениями заболевания и повышением уровня маркеров воспаления по меньшей мере в течение 3 мес. наблюдения. Без лечения такая форма аспергиллеза прогрессирует и приводит к хроническому фиброзирующему легочному аспергиллезу, который характеризуется выраженным фиброзно-деструктивным процессом по крайней мере 2 долей легкого. Простая аспергиллема представляет собой единичную полость в легком, содержащую «грибной шар», без клинико-рентгенологического прогрессирования [15].

Возвращаясь к вопросу терапии аспергиллемы, в частности назначения противогрибковых препаратов, следует отметить, что в литературе имеются указания на некоторый положительный эффект триазолов (итраконазол, вориконазол) *per os* для лечения хронического легочного аспергиллеза при прогрессирующих и / или симптоматических формах заболевания [15]. Однако по мнению большинства исследователей, такое лечение чаще неэффективно ввиду плохого проникновения препарата в полость аспергиллемы [16, 17]. У ряда пациентов неэффективная системная противогрибковая терапия и / или развитие нежелательных явлений, а также невозможность хирургического лечения является поводом для рассмотрения попытки внутриполостных инстилляций противогрибковых препаратов через эндобронхиальный или чрескожный трансторакальный катетер. Препаратом выбора в этих ситуациях является амфотерецин В. В случае развития легочного кровотечения при отсутствии возможности хирургического лечения аспергиллемы жизненно важным вмешательством является эмболизация ветвей бронхиальной артерии [15].

Таким образом, АС является потенциально опасным инвалидизирующим заболеванием с разнообразными клиническими проявлениями; при этом часто требуется междисциплинарный терапевтический подход, который должен координироваться, в первую очередь, врачом-ревматологом. Вместе



Рис. 2. Варианты течения хронического легочного аспергиллеза [15]  
Figure 2. Clinical course of chronic pulmonary aspergillosis [15]

с тем в Федеральных клинических рекомендациях по диагностике и лечению анкилозирующего спондилита (2013) [2] не представлены легочные проявления заболевания, которые, по данным зарубежной литературы, не только относятся к часто встречающимся, но и значительно ухудшают состояние пациента, его качество жизни, а в некоторых случаях могут сопровождаться жизнеугрожающими осложнениями. В представленном клиническом случае продемонстрировано, что следствием недостаточной информированности врачей не только о возможных легочных проявлениях при системных заболеваниях соединительной ткани, в частности АС, но и об их потенциальных осложнениях являются неправильная интерпретация проявлений основного заболевания, ошибочная терапия и поздняя диагностика типичного для АС легочного поражения.

#### Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

#### Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

### Литература

1. El Maghraoui A. Extra-articular manifestations of ankylosing spondylitis: Prevalence, characteristics and therapeutic implications. *Eur. J. Intern. Med.* 2011; 22 (6): 554–560. DOI: 10.1016/j.ejim.2011.06.006.
2. Общероссийская общественная организация «Ассоциация ревматологов России». Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению анкилозирующего спондилита (Болезнь Бехтерева). М.; 2013. Доступно на: <http://rheumatolog.ru/experts/klinicheskirekomendacii>
3. Pereira I.A., Neves F.S., Castro G.R.W. Extra-Articular Manifestations in spondyloarthritis are common and should be screened. *Rheumatol. Curr. Res.* 2012; 2: 111. DOI: 10.4172/2161-1149.1000111. Available at: <http://www.omicsonline.org/extra-articular-manifestations-in-spondyloarthritis-are-common-and-should-be-screened-2161-1149.1000111.pdf>
4. Quismorio F.P. Jr. Pulmonary involvement in ankylosing spondylitis. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2006; 12 (5): 342–345. DOI: 10.1097/01.mcp.0000239551.47702.f4.
5. Hasiloglu Z.I., Havan N., Rezvani A. et al. Lung parenchymal changes in patients with ankylosing spondylitis. *World J. Radiol.* 2012; 4 (5): 215–219. DOI: 10.4329/wjr.v4.i5.215.
6. Momeni M., Taylor N., Tehrani M. Cardiopulmonary manifestations of ankylosing spondylitis. *Int. J. Rheumatol.* 2011; 2011: 728471. DOI: 10.1155/2011/728471.
7. Elewaut D., Matucci-Cerinic M. Treatment of ankylosing spondylitis and extra-articular manifestations in everyday rheumatology practice. *Rheumatology* (Oxford). 2009; 48 (9): 1029–1035. DOI: 10.1093/rheumatology/kep146.
8. Yuksekkaya R., Almus F., Celikyay F. et al. Pulmonary involvement in ankylosing spondylitis assessed by multidetector computed tomography. *Pol. J. Radiol.* 2014; 79: 156–163. DOI: 10.12659/PJR.889850.
9. Rosenow E.C., Strimlan C.V., Muhm J.R. et al. Pleuropulmonary manifestations of ankylosing spondylitis. *Mayo Clin. Proc.* 1977; 52 (10): 641–649.
10. Sampaio-Barros P.D., Cerqueira E.M., Rezende S.M. et al. Pulmonary involvement in ankylosing spondylitis. *Clin. Rheumatol.* 2007; 26 (2): 225–230. DOI: 10.1007/s10067-006-0286-2.

11. Ozdemir O., Akpınar M.G., Inanici F. et al. Pulmonary abnormalities on high-resolution computed tomography in ankylosing spondylitis: relationship to disease duration and pulmonary function testing. *Rheumatol. Int.* 2012; 32 (7): 2031–2036.
12. Senocak O., Manisali M., Ozaksoy D. et al. Lung parenchyma changes in ankylosing spondylitis: demonstration with high resolution CT and correlation with disease duration. *Eur. J. Radiol.* 2003; 45 (2): 117–122.
13. Kim D.Y., Lee S.J., Ryu Y.J. et al. Progressive Pulmonary Fibrocytic Changes of Both Upper Lungs in a Patient with Ankylosing Spondylitis. *Tuberc. Respir. Dis.* (Seoul). 2015; 78 (4): 459–462. DOI: 10.4046/trd.2015.78.4.459.
14. Kanathur N., Lee-Chiong T. Pulmonary manifestations of ankylosing spondylitis. *Clin. Chest Med.* 2010; 31 (3): 547–554. DOI: 10.1016/j.ccm.2010.05.002.
15. Denning D.W., Cadranel J., Beigelman-Aubry C. et al. Chronic pulmonary aspergillosis: rationale and clinical guidelines for diagnosis and management. *Eur. Respir. J.* 2016; 47 (1): 45–68. DOI: 10.1183/13993003.00583-2015.
16. Lachanas E., Tomos P., Fotinou M. et al. An unusual pulmonary cavitating lesion. *Respiration.* 2005; 72 (6): 657–659.
17. Benhamed L., Woelffle D. Adjuvant antifungal therapy after pulmonary surgery for aspergilloma: is it useful? *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2014; 18 (6): 835–837. DOI: 10.1093/icvts/ivu069.

Поступила 01.11.16

### References

1. El Maghraoui A. Extra-articular manifestations of ankylosing spondylitis: Prevalence, characteristics and therapeutic implications. *Eur. J. Intern. Med.* 2011; 22 (6): 554–560. DOI: 10.1016/j.ejim.2011.06.006.
2. The Pan-Russian Public Association of Russian Rheumatologists. Federal Clinical Guidelines on Diagnosis and Treatment of ankylosing spondylitis. Moscow, 2013. Available at: <http://rheumatolog.ru/experts/klinicheskirekomendacii> (in Russian).
3. Pereira I.A., Neves F.S., Castro G.R.W. Extra-Articular Manifestations in spondyloarthritis are common and should be screened. *Rheumatol. Curr. Res.* 2012; 2: 111. DOI: 10.4172/2161-1149.1000111. Available at: <http://www.omicsonline.org/extra-articular-manifestations-in-spondyloarthritis-are-common-and-should-be-screened-2161-1149.1000111.pdf>
4. Quismorio F.P. Jr. Pulmonary involvement in ankylosing spondylitis. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2006; 12 (5): 342–345. DOI: 10.1097/01.mcp.0000239551.47702.f4.
5. Hasiloglu Z.I., Havan N., Rezvani A. et al. Lung parenchymal changes in patients with ankylosing spondylitis. *World J. Radiol.* 2012; 4 (5): 215–219. DOI: 10.4329/wjr.v4.i5.215.
6. Momeni M., Taylor N., Tehrani M. Cardiopulmonary manifestations of ankylosing spondylitis. *Int. J. Rheumatol.* 2011; 2011: 728471. DOI: 10.1155/2011/728471.
7. Elewaut D., Matucci-Cerinic M. Treatment of ankylosing spondylitis and extra-articular manifestations in everyday rheumatology practice. *Rheumatology* (Oxford). 2009; 48 (9): 1029–1035. DOI: 10.1093/rheumatology/kep146.
8. Yuksekkaya R., Almus F., Celikyay F. et al. Pulmonary involvement in ankylosing spondylitis assessed by multidetector computed tomography. *Pol. J. Radiol.* 2014; 79: 156–163. DOI: 10.12659/PJR.889850.
9. Rosenow E.C., Strimlan C.V., Muhm J.R. et al. Pleuropulmonary manifestations of ankylosing spondylitis. *Mayo Clin. Proc.* 1977; 52 (10): 641–649.

10. Sampaio-Barros P.D., Cerqueira E.M., Rezende S.M. et al. Pulmonary involvement in ankylosing spondylitis. *Clin. Rheumatol.* 2007; 26 (2): 225–230. DOI: 10.1007/s10067-006-0286-2.
11. Ozdemir O., Akpınar M.G., Inanici F. et al. Pulmonary abnormalities on high-resolution computed tomography in ankylosing spondylitis: relationship to disease duration and pulmonary function testing. *Rheumatol. Int.* 2012; 32 (7): 2031–2036.
12. Senocak O., Manisali M., Ozaksoy D. et al. Lung parenchyma changes in ankylosing spondylitis: demonstration with high resolution CT and correlation with disease duration. *Eur. J. Radiol.* 2003; 45 (2): 117–122.
13. Kim D.Y., Lee S.J., Ryu Y.J. et al. Progressive Pulmonary Fibrocystic Changes of Both Upper Lungs in a Patient with Ankylosing Spondylitis. *Tuberc. Respir. Dis.* (Seoul). 2015; 78 (4): 459–462. DOI: 10.4046/trd.2015.78.4.459.
14. Kanathur N., Lee-Chiong T. Pulmonary manifestations of ankylosing spondylitis. *Clin. Chest Med.* 2010; 31 (3): 547–554. DOI: 10.1016/j.ccm.2010.05.002.
15. Denning D.W., Cadranel J., Beigelman-Aubry C. et al. Chronic pulmonary aspergillosis: rationale and clinical guidelines for diagnosis and management. *Eur. Respir. J.* 2016; 47 (1): 45–68. DOI: 10.1183/13993003.00583-2015.
16. Lachanas E., Tomos P., Fotinou M. et al. An unusual pulmonary cavitating lesion. *Respiration.* 2005; 72 (6): 657–659.
17. Benhamed L., Woelffle D. Adjuvant antifungal therapy after pulmonary surgery for aspergilloma: is it useful? *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2014; 18 (6): 835–837. DOI: 10.1093/icvts/ivu069.

Received November 01, 2016

# Псевдоопухолевая форма поражения бронха при саркоидозе: редкое наблюдение

Н.В.Черниченко, И.О.Сусарев, Я.Ю.Мурзин, П.М.Котляров, О.П.Близнюков

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр рентгенодиагностики» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Москва, ул. Профсоюзная, 86

## Информация об авторах

**Черниченко Наталия Васильевна** – д. м. н., ведущий научный сотрудник отдела хирургии и хирургических технологий в онкологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научный центр рентгенодиагностики» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 120-60-15; e-mail: avnvma@mail.ru

**Сусарев Илья Олегович** – врач-эндоскопист отделения внутриспросветной эндоскопической диагностики и лечения Федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научный центр рентгенодиагностики» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 120-60-15; e-mail: avnvma@mail.ru

**Мурзин Ярослав Юрьевич** – к. м. н., врач 2-го хирургического отделения Федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научный центр рентгенодиагностики» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 334-81-88; e-mail: murziny@list.ru

**Котляров Петр Михайлович** – д. м. н., профессор, заведующий научно-исследовательским отделом новых технологий и семиотики лучевой диагностики заболеваний органов и систем Федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научный центр рентгенодиагностики» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 334-81-86; e-mail: marnad@list.ru

**Близнюков Олег Петрович** – д. м. н., заведующий патологоанатомическим отделением Федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научный центр рентгенодиагностики» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (903) 221-10-50; e-mail: blisnyukov@mail.ru

## Резюме

Приводится клиническое наблюдение рецидива саркоидоза внутригрудных лимфатических узлов и легких с образованием саркоидной гранулемы, имитирующей опухоль, с признаками нарушения проходимости среднедолевого и промежуточного бронхов правого легкого. Проведено эндоскопическое лазерное удаление саркоидной гранулемы бронха с использованием гольмиевого лазера УЛХК-01 (HoYAG). При сочетании эндоскопической лазерной деструкции и системной гормонотерапии в короткие сроки проведено успешное лечение, результатом которого явилось полное восстановление проходимости бронхов.

**Ключевые слова:** опухоли бронхов, эндоскопическая лазерная деструкция.

Для цитирования: Черниченко Н.В., Сусарев И.О., Мурзин Я.Ю., Котляров П.М., Близнюков О.П. Псевдоопухолевая форма поражения бронха при саркоидозе: редкое наблюдение. *Пульмонология*. 2017; 27 (1): 103–107. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-1-103-107

# Pseudotumor bronchial lesion in sarcoidosis: a rare case

Nataliya V. Chernichenko, Ilya O. Susarev, Yaroslav Yu. Murzin, Petr M. Kotlyarov, Oleg P. Bliznyukov

Federal Russian Academic Radiology Center, Healthcare Ministry of Russia; ul. Profsoyuznaya 86, Moscow, 117997, Russia

## Author information

**Nataliya V. Chernichenko**, Doctor of Medicine, Leading Researcher, Division of Surgery and Surgical Technologies in Oncology, Federal Russian Academic Radiology Center, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (499) 120-6015; e-mail: avnvma@mail.ru

**Ilya O. Susarev**, an endoscopist, Department of Intraluminal Endoscopic Diagnosis and Treatment, Federal Russian Academic Radiology Center, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (499) 120-60-15; e-mail: avnvma@mail.ru

**Yaroslav Yu. Murzin**, Candidate of Medicine, a surgeon, Surgical Department No.2, Federal Russian Academic Radiology Center, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 334-71-88; e-mail: murziny@list.ru

**Petr M. Kotlyarov**, Doctor of Medicine, Professor, Head of Research Department of Novel Technologies and Radiological Diagnosis of Diseases, Federal Russian Academic Radiology Center, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 334-81-86; e-mail: marnad@list.ru

**Oleg P. Bliznyukov**, Doctor of Medicine, Head of Department of Pathology, Federal Russian Academic Radiology Center, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (903) 221-10-50; e-mail: blisnyukov@mail.ru

## Abstract

A case of recurrent sarcoidosis of intrathoracic lymph nodes and the lungs with development of tumor-like sarcoid granuloma narrowing the middle lobe bronchus and the right intermediate bronchus is reported in the article. The tumor-like sarcoid endobronchial mass was destructed using endoscopic Holmium YAG laser. Combined treatment with endoscopic laser ablation and systemic steroids resulted in successful reopening the bronchi.

**Key words:** bronchogenic carcinoma, endoscopic laser ablation.

For citation: Chernichenko N.V., Susarev I.O., Murzin Ya.Yu., Kotlyarov P.M., Bliznyukov O.P. Pseudotumor bronchial lesion in sarcoidosis: a rare case. *Russian Pulmonology*. 2017; 27 (1): 103–107 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-1-103-107

Саркоидоз является системным гранулематозным заболеванием неизвестной этиологии. Распространенность саркоидоза в различных странах составляет от 5,8 до 47 на 100 тыс. населения\*. Считается, что данные о распространенности саркоидоза заниже-

ны, т. к. заболевание имеет доброкачественный характер, не представляет опасности для окружающих и у ряда больных характеризуется спонтанным обратным развитием [1, 2]. Сложность диагностики заключается в многообразии специфических при-

\* Чучалин А.Г., ред. Саркоидоз: учебно-методическое пособие для слушателей послевузовского и дополнительного профессионального образования. Казань; 2010.

знаков, варибельности и полиорганности поражения [3, 4]. Типичными рентгенологическими признаками в диагностике саркоидоза являются симметричная двухсторонняя лимфаденопатия с вовлечением паренхимы легкого или без такового. Тем не менее в 25–30 % случаев могут выявляться нехарактерные рентгенологические признаки, что приводит к трудностям в постановке правильного диагноза. К нетипичным формам саркоидоза органов дыхания относятся односторонняя или асимметричная лимфаденопатия, некроз или образование полостей, изменение проходимости бронхов, вовлечение плевры [5].

В настоящее время существует единый подход к диагностике саркоидоза — гистологическое подтверждение наличия специфического гранулематоз-

ного воспаления и выявление саркоидных гранулем в биопсийном материале [6, 7]. Для получения материала используется бронхоскопия с различными вариантами бронхобиопсий (трансбронхиальная щипцовая биопсия легкого, трансбронхиальная игольная биопсия, трансбронхиальная биопсия с ультразвукографическим контролем) [8]. При сочетании трансбронхиальной биопсии с одномоментной пункцией увеличенных лимфатических узлов средостения повышается чувствительность метода до 91 % [9].

При саркоидозе отмечается ряд характерных эндоскопических признаков — эктазия сосудов слизистой оболочки бронхов в виде расширенных, утолщенных, извитых сплетений, наличие бугорковых высыпаний различного диаметра на слизистой бронхов (т. н. саркоидные бляшки), ишемические пят-

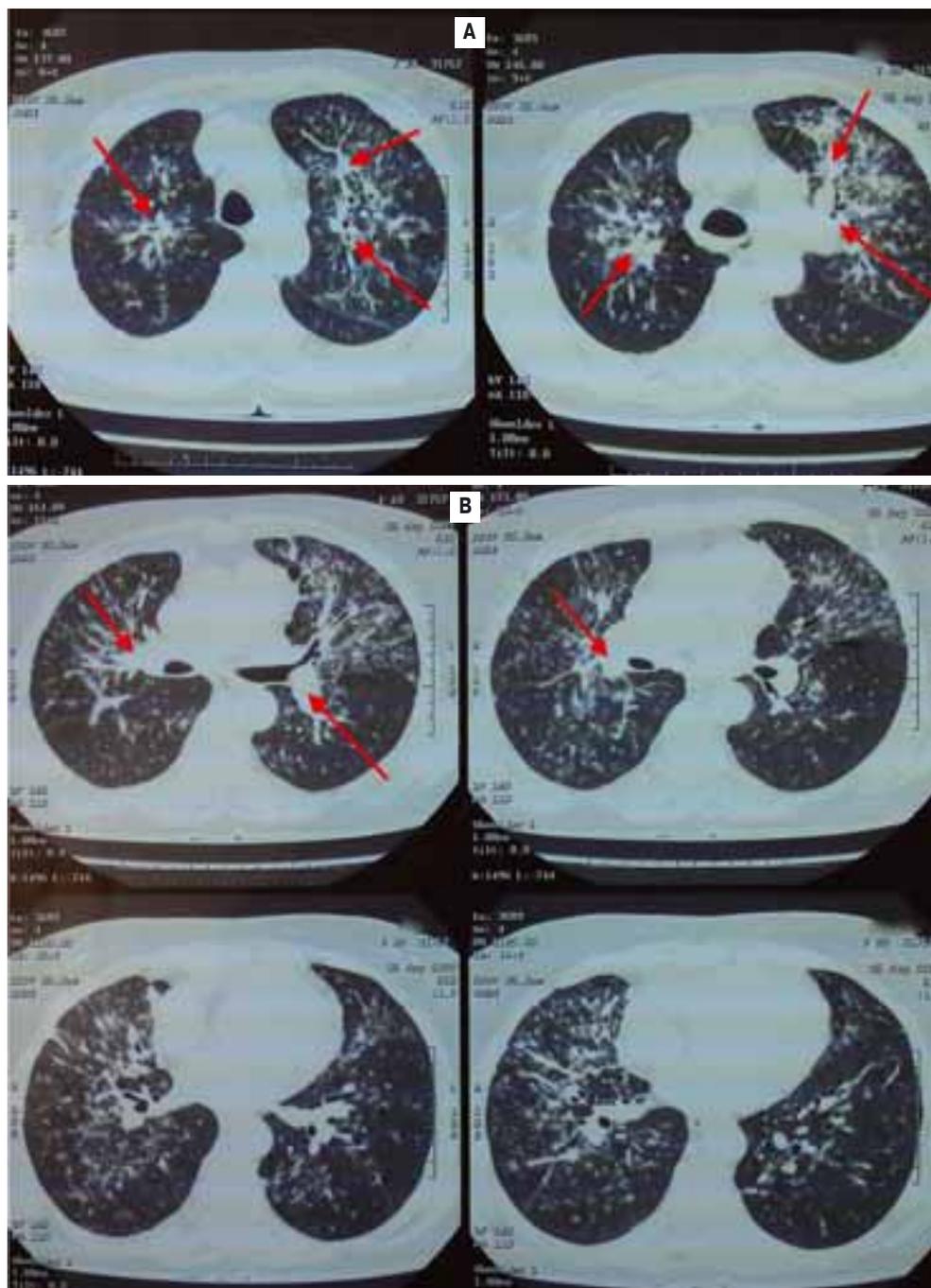


Рис. 1. Компьютерная томограмма пациентки К., 76 лет: А — множественные разнокалиберные очаговые тени в верхней доле левого легкого (в проекции С-3) размерами 25 × 15 мм, в средней доле правого легкого (в проекции С-5) — 9 × 12 мм, дополнительное образование 9 × 17 мм (в проекции С-5), в нижней доле правого легкого (в проекции С-7) — 14 × 26 мм; В — в обоих легких — конгломераты увеличенных лимфатических узлов 15 × 17 × 24 мм. В средостении — увеличенные лимфатические узлы до 15 мм

Figure 1. CT scans of the female patient K., 76 years old: A, multiple foci in S3 of the left upper lobe with the size of 25 mm × 15 mm, in S5 of the right middle lobe with the size of 9 mm × 12 mm, in S7 of the right lower lobe with the size of 14 mm × 26 mm and a neoplasm in S5 with the size of 9 mm × 17mm. B, conglomerates of lymph nodes with the size of 15 mm × 17 mm × 24 mm in both the lungs; enlarged mediastinal lymph nodes with the size up to 15 mm

на – мелкие фиброзные уплотнения на слизистой в виде бледных пятен неправильной формы, без сосудистого рисунка по поверхности, свидетельствующие о фиброзировании сформировавшихся гранулем. В ряде случаев саркоидные гранулемы могут быть изолированными, имеют экзофитный характер роста и могут имитировать истинные «опухоли бронха», что может привести к частичной или полной обтурации просвета бронха [10, 11]. Возникает клинико-рентгенологическая картина гиповентиляции либо ателектаза части легкого. В этом случае можно говорить о псевдоопухолевой форме саркоидоза [12].

Приводится клиническое наблюдение.

Пациентка К. 76 лет в 2009 г. в рамках ежегодного обследования обратилась в Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф.Владимирского», где при контрольной рентгенографии органов грудной клетки заподозрен саркоидоз органов дыхания с поражением внутригрудных лимфатических узлов и легочной ткани. На момент осмотра пульмонологом предъявляла жалобы на сухой кашель. По данным клинического и лабораторного обследований – без существенных отклонений от нормы. Для морфологического подтверждения диагноза выполнена бронхоскопия с трансbronхиальной биопсией легочной ткани. В материале бронхио-биопсии – элементы саркоидной гранулемы. Проведено лечение системными глюкокортикостероидами в течение 6 мес. По данным контрольного компьютерно-томографического (КТ) исследования органов грудной клетки после завершения курса лечения в феврале 2010 г. в обоих легких визуализированы множественные разнокалиберные очаговые тени (рис. 1 А). В обоих корнях определялись конгломераты увеличенных лимфатических узлов (15 × 17 × 24 мм), вызывающих неравномерное сужение просветов бронхов. В средостении – увеличенные лимфатические узлы размерами до 15 мм (см. рис. 1 В).

При выполнении в 2011 и 2012 гг. контрольной мультиспиральной КТ (МСКТ) органов грудной клетки выявлена некоторая положительная динамика в виде регресса очагово-инфильтративных изменений в верхней доле правого легкого.

В июне 2014 г. состояние пациентки ухудшилось, отмечено появление осиплости голоса, першение в горле, потливость, пе-



Рис. 2. Фронтальная реконструкция нативных данных (толщина среза – 19 мм): выше устья среднедолевого бронха в просвете промежуточного бронха определяется образование  
Figure 2. A frontal reconstruction of the native scans (the slice thickness is 19 mm): there is a neoplasm in the lumen of the intermediate bronchus above the middle lobe bronchus orifice



Рис. 3. Данные мультиспиральной компьютерной томографии. При виртуальной бронхоскопии по переднелатеральной стенке промежуточного бронха правого легкого определяется образование, суживающее его просвет  
Figure 3. Multi spiral computed tomography. Virtual bronchoscopy: neoplasm of the anterior lateral wall of the right intermediate bronchus with narrowing the bronchial lumen

риодически приступообразный кашель. Поступила в Федеральное государственное бюджетное научное учреждение (ФГБНУ) «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» для обследования и лечения. При поступлении по данным КТ органов грудной клетки отмечалась диффузная деформация легочного рисунка за счет фиброзной трансформации паренхиматозно-интерстициальных структур с наличием рассеянных разнокалиберных полиморфных теней гранулем и распространенных цилиндрических варикозных и кистозных бронхоэктазов. В просвете среднедолевого бронха визуализировалась дополнительная тень овальной формы, однородной структуры, с четкими контурами, тесно прилегающая к стенкам бронха (рис. 2).

На МСКТ виртуальной фибробронхоскопии по переднелатеральной стенке промежуточного бронха правого легкого определяется образование, суживающее его просвет (рис. 3).

В условиях стационара ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» выполнена бронхофиброскопия, при которой выявлено экзофитное образование в просвете промежуточного бронха с обтурацией просвета III степени и признаками вовлечения слизистой шпоры верхнедолевого бронха в процесс в виде ее расширения и пролиферативных изменений. Выполнена щипцовая биопсия, получен материал для цитологического и гистологического исследований. По данным цитологического исследования, на фоне гиперплазии клеток цилиндрического эпителия с наличием лимфоидной инфильтрации обнаружены скопления эпителиоидных клеток, местами формирующие эпителиоидно-клеточные гранулемы без некроза, а также единичные гранулемы в стадии фиброирования, клетки Пирогова–Лангханса и инородных тел.

По данным гистологического исследования выявлены фиброзный полип, покрытый респираторным эпителием, полиповидные кусочки рыхлой отечной фиброзной ткани с выраженной лимфоцитарной инфильтрацией стромы.

С подозрением на опухоль среднедолевого бронха на фоне саркоидоза внутригрудных лимфатических узлов и легких пациентка направлена в Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр рентгенодиагностики» Министерства здравоохранения Российской Федерации для определения лечебной тактики. При бронхоскопии, выполненной в указанном учреждении, в просвете промежуточного бронха по медиальной стенке выявлено экзофитное образование с гладкой блестящей поверхностью, исходящее из среднедолевого бронха. Выполнена биопсия. Экзофит подвижен, поверхность легко кровоточит при инструментальной пальпации (рис. 4). На медиальной стенке верхнедолевого и среднедолевого бронхов отмечено наличие втянутых пигментированных рубцов.

При контрольной МСКТ органов грудной клетки по сравнению с КТ-данными от апреля 2014 г. свежие очаговых и инфильтративных изменений не выявлено. В промежуточном бронхе – внутриспросветное образование размером 11 мм, без границы,



Рис. 4. Экзофитное образование в просвете промежуточного бронха  
Figure 4. Exophytic neoplasm in the intermediate bronchus

с утолщенной латеральной стенкой промежуточного бронха. Просвет остальных крупных бронхов не изменен.

По данным цитологического и гистологического исследований в материале бронхобиопсии наблюдается картина хронического гранулематозного воспаления бронхов. Признаков опухолевого процесса не выявлено. Установлен диагноз – саркоидная гранулема среднедолевого бронха. В связи с угрозой развития ателектаза для восстановления проходимости бронхов проведена эндоскопическая лазерная деструкция саркоидной гранулемы среднедолевого бронха правого легкого.

На протяжении многих лет лазерная деструкция успешно применяется в лечении новообразований дыхательных путей [13, 14]. В то же время публикации по использованию лазера при саркоидозе органов дыхания отсутствуют. Использован алюмоиттриевый лазер, легированный гольмием (Ho-YAG), или гольмиевый лазер. Длина волны 2,09 мкм.

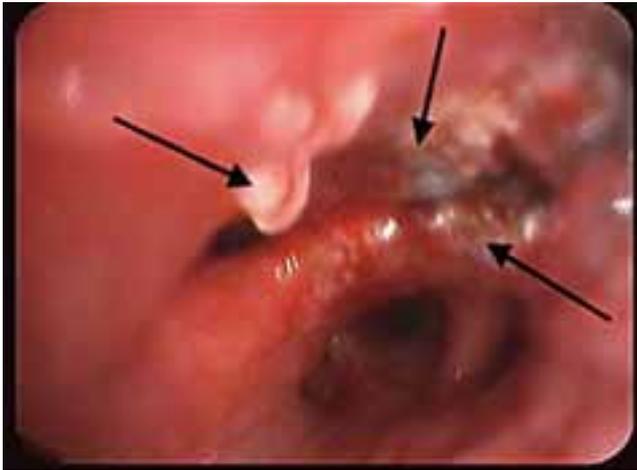


Рис. 5. Частичная реканализация просвета среднедолевого бронха с формированием коагуляционного некроза на слизистой шпоры  
Figure 5. Partial recanalization of the middle lobe bronchus and coagulation necrosis of the spur mucosa



Рис. 6. Устье среднедолевого бронха деформировано, щелевидно сужено за счет рубцовых изменений и наличия втянутого пигментированного рубца по медиальной стенке  
Figure 6. The middle lobe bronchial orifice is deformed and is slit-like due to fibrotic lesion and an invaginated pigmented scar on the medial wall

Эффект коагуляции возникает при воздействии на поверхность ткани с энергией 3–7 Дж / см<sup>2</sup> [15].

На 1-м этапе произведена лазерная абляция 2/3 объема с частичной реканализацией просвета среднедолевого бронха, формированием коагуляционного некроза на слизистой шпоры и по всей окружности устья среднедолевого бронха (рис. 5). Признаков кровотечения не выявлено. Параметры использования лазера: энергия импульса – 0,8 Дж, частота повторений импульсов – 14 Гц. Без осложнений.

На 2-м этапе (через 3 суток) произведено эндоскопическое удаление оставшейся ткани гранулемы в просвете среднедолевого бронха правого легкого.

При контрольной бронхоскопии (через 14 дней) после вмешательства установлено следующее: устье среднедолевого бронха деформировано, щелевидно сужено за счет рубцовых изменений и наличия втянутого пигментированного рубца по медиальной стенке, сегментарные бронхи Б-4 и Б-5 просматриваются, последние не изменены. Слизистая промежуточного, среднедолевого бронхов – с наличием единичных мелкобугристых высыпаний по типу гранул (рис. 6).

В связи с активностью гранулематозного процесса рекомендовано продолжить терапию системными глюкокортикостероидами (метипред 16 мг в течение 3 мес.).

## Заключение

Таким образом, экзофитное образование в бронхе, имитирующее опухоль – крайне редкое наблюдение при саркоидозе органов дыхания. На начальном этапе обследования у больной с саркоидозом легких безусловно логичным предположением явилась опухоль бронха. Однако при повторной биопсии опухолевый характер заболевания исключен. Использование гольмиевого лазера для реканализации бронхов позволило предотвратить развитие осложнений, связанных с нарушением вентиляции легких. В сочетании с гормонотерапией в короткие сроки удалось добиться регрессии заболевания.

## Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

## Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

## Литература

- Baughman R.P., Field S., Costabel U. et al. Sarcoidosis in America. Analysis Based on Health Care Use. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2016; 13 (8): 1244–1252. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201511-760OC.
- Baughman R.P., Culver D.A., Judson M.A. A concise review of pulmonary sarcoidosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 183 (5): 573–581. DOI: 10.1164/rccm.201006-0865CI.
- Чучалин А.Г., ред. Пульмонология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009.
- Чучалин А.Г., ред. Пульмонология: клинические рекомендации. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009.
- Li Z., Li X., Song Z. et al. Sarcoidosis misdiagnosed as malignant tumors: a case report. *World J. Surg. Oncol.* 2015; 13: 333. DOI: 10.1186/s12957-015-0748-6.
- Mukhopadhyay S., Gal A.A. Granulomatous lung disease: an approach to the differential diagnosis. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2010; 134: 667–690. DOI: 10.1043/1543-2165-134.5.667.
- Iannuzzi M.C., Rybicki B.A., Teirstein A.S. Sarcoidosis. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357 (21): 2153–2165. DOI: 10.1056/NEJMra071714.

8. Филиппов В.П., Черниченко Н.В. Бронхоскопия при заболеваниях легких. М.: Бином; 2014.
9. Gupta D., Dhadwal D.S., Agarwal R. et al. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration vs conventional transbronchial needle aspiration in the diagnosis of sarcoidosis. *Chest*. 2014; 146 (3): 547–556. DOI: 10.1378/chest.13-2339.
10. von Bartheld M.B., Dekkers O.M., Szlubowski A. et al. Endosonography vs conventional bronchoscopy for the diagnosis of sarcoidosis: the GRANULOMA randomized clinical trial. *JAMA*. 2013; 309 (23): 2457–2464. DOI: 10.1001/jama.2013.5823.
11. Sonntag P.D., Hinshaw J.L., Lubner M.G. et al. Thermal ablation of lung tumors. *Surg. Oncol. Clin. N. Am.* 2011; 20 (2): 369–387. DOI: 10.1016/j.soc.2010.11.008.
12. Msaad S., Ketata W., Abid N. et al. Pseudotumor phenotype of sarcoidosis: about two cases. *Rev. Mal. Respir.* 2013; 30 (9): 794–800. DOI: 10.1016/j.rmr.2013.04.017.
13. Schneider T., Heussel C.P., Herth F.J.F., Dienemann H. Thermal ablation of malignant lung tumors. *Dtsch. Arztebl. Int.* 2013; 110 (22): 394–400. DOI: 10.3238/arztebl.2013.0394.
14. Khemasuwan D., Mehta A.C., Wang K.P. Past, present, and future of endobronchial laser photoresection. *J. Thorac. Dis.* 2015; 7 (Suppl. 4): S380–S388. DOI: 10.3978/j.issn.2072-1439.2015.12.55.
15. Грачев С.В., Джибладзе Т.А., Загородний Н.В. Гольмиевый лазер в медицине. М.: Триада-Х; 2003.
4. Chuchalin A.G., ed. Pulmonology: Clinical Guidelines. Moscow: GEOTAR-Media; 2009 (in Russian).
5. Li Z., Li X., Song Z. et al. Sarcoidosis misdiagnosed as malignant tumors: a case report. *World J. Surg. Oncol.* 2015; 13: 333. DOI: 10.1186/s12957-015-0748-6.
6. Mukhopadhyay S., Gal A.A. Granulomatous lung disease: an approach to the differential diagnosis. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2010; 134: 667–690. DOI: 10.1043/1543-2165-134.5.667.
7. Iannuzzi M.C., Rybicki B.A., Teirstein A.S. Sarcoidosis. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357 (21): 2153–2165. DOI: 10.1056/NEJMra071714.
8. Филиппов В.П. and Черниченко Н.В. Bronchoscopy in Lung Diseases. Moscow: Binom; 2014 (in Russian).
9. Gupta D., Dhadwal D.S., Agarwal R. et al. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration vs conventional transbronchial needle aspiration in the diagnosis of sarcoidosis. *Chest*. 2014; 146 (3): 547–556. DOI: 10.1378/chest.13-2339.
10. von Bartheld M.B., Dekkers O.M., Szlubowski A. et al. Endosonography vs conventional bronchoscopy for the diagnosis of sarcoidosis: the GRANULOMA randomized clinical trial. *JAMA*. 2013; 309 (23): 2457–2464. DOI: 10.1001/jama.2013.5823.
11. Sonntag P.D., Hinshaw J.L., Lubner M.G. et al. Thermal ablation of lung tumors. *Surg. Oncol. Clin. N. Am.* 2011; 20 (2): 369–387. DOI: 10.1016/j.soc.2010.11.008.
12. Msaad S., Ketata W., Abid N. et al. Pseudotumor phenotype of sarcoidosis: about two cases. *Rev. Mal. Respir.* 2013; 30 (9): 794–800. DOI: 10.1016/j.rmr.2013.04.017.
13. Schneider T., Heussel C.P., Herth F.J.F., Dienemann H. Thermal ablation of malignant lung tumors. *Dtsch. Arztebl. Int.* 2013; 110 (22): 394–400. DOI: 10.3238/arztebl.2013.0394.
14. Khemasuwan D., Mehta A.C., Wang K.P. Past, present, and future of endobronchial laser photoresection. *J. Thorac. Dis.* 2015; 7 (Suppl. 4): S380–S388. DOI: 10.3978/j.issn.2072-1439.2015.12.55.
15. Grachev S.V., Dzhibladze T.A., and Zagorodniy N.V. Holmium Laser in Medicine. Moscow: Triada-X; 2003 (in Russian).

Поступила 07.11.16

## References

1. Baughman R.P., Field S., Costabel U. et al. Sarcoidosis in America. Analysis Based on Health Care Use. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2016; 13 (8): 1244–1252. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201511-760OC.
2. Baughman R.P., Culver D.A., Judson M.A. A concise review of pulmonary sarcoidosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 183 (5): 573–581. DOI: 10.1164/rccm.201006-0865CI.
3. Chuchalin A.G., ed. Pulmonology: National Handbook. Moscow: GEOTAR-Media; 2009 (in Russian).

Received November 07, 2016

# Новые возможности в профилактике обострений хронической обструктивной болезни легких. Заключение группы специалистов Российского респираторного общества

*С.Н.Авдеев<sup>1</sup>, З.Р.Айсанов<sup>1</sup>, А.С.Белевский<sup>2</sup>, А.А.Визель<sup>3</sup>, С.К.Зырянов<sup>2,4</sup>, Г.Л.Игнатова<sup>5</sup>, Н.П.Княжеская<sup>2</sup>, И.В.Лещенко<sup>6</sup>, С.И.Овчаренко<sup>7</sup>, А.И.Синопальников<sup>8</sup>, И.Э.Степанян<sup>9</sup>, В.И.Трофимов<sup>10</sup>*

- 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 «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1;
- 3 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 420012, Казань, ул. Бултерова, 49;
- 4 – Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница № 24 Департамента здравоохранения города Москвы»: 127015, Москва, Писцовая, 10;
- 5 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 454092, Челябинск, ул. Воровского, 64;
- 6 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 620028, Екатеринбург, ул. Репина, 3;
- 7 – 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;
- 8 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 123995, Москва, ул. Баррикадная, 2 / 1;
- 9 – Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»: 107564, Москва, Яузская аллея, 2;
- 10 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8

## Информация об авторах

**Авдеев Сергей Николаевич** – д. м. н., профессор, член-корр. Российской академии наук, профессор, руководитель клинического отдела Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства России»; тел.: (495) 465-52-64; e-mail: serg\_avdееv@list.ru

**Айсанов Заурбек Рамазанович** – д. м. н., профессор, заведующий отделом клинической физиологии и клинических исследований Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства России»; тел.: (495) 965-34-66; e-mail: aisanov@mail.ru

**Белевский Андрей Станиславович** – д. м. н., профессор, заведующий кафедрой пульмонологии факультета усовершенствования врачей Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 963-24-67; e-mail: pulmobas@yandex.ru

**Визель Александр Андреевич** – д. м. н., профессор, заведующий кафедрой фтизиопульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (9872) 96-25-99; e-mail: lordara@inbox.ru

**Зырянов Сергей Кенсаринвич** – д. м. н., профессор, заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заместитель главного врача по терапии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница № 24 Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (926) 228-51-82; e-mail: sergey.k.zyryanov@gmail.com

**Игнатова Галина Львовна** – д. м. н., профессор, заведующая кафедрой терапии факультета дополнительного образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (351) 742-66-40; e-mail: iglign@mail.ru

**Княжеская Надежда Павловна** – к. м. н., доцент кафедры пульмонологии факультета усовершенствования врачей Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 963-24-67; e-mail: kniajeskaia@mail.ru

**Лещенко Игорь Викторович** – д. м. н., профессор кафедры фтизиопульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; главный пульмонолог Министерства здравоохранения Свердловской области и Управления здравоохранения Екатеринбурга, президент Российского респираторного общества; тел.: (343) 246-44-75; e-mail: leshchenko@mail.ur.ru

**Овчаренко Светлана Ивановна** – д. м. н., профессор кафедры факультетской терапии № 1 лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 248-56-67; e-mail: svetftk@mail.ru

**Синопальников Александр Игоревич** – д. м. н., профессор, заведующий кафедрой пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, вице-президент МАКМАХ; тел.: (916) 634-65-52; e-mail: aisyn@list.ru

**Степанян Игорь Эмильевич** – д. м. н., профессор, ведущий научный сотрудник отдела дифференциальной диагностики туберкулеза легких и экстракорпоральных методов лечения Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»; тел.: (499) 785-90-31; e-mail: drstepanyan@mail.ru

**Трофимов Василий Иванович** – д. м. н., профессор, заведующий кафедрой терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии им. акад. М.В.Черноруцкого с клиникой Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, главный внештатный пульмонолог Северо-Западного региона; тел.: (812) 234-54-51; e-mail: trofvi@mail.ru

## Резюме

Основные задачи терапии хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) – контроль над симптомами и уменьшение риска обострений – решаются при использовании комбинации длительно действующих  $\beta_2$ -агонистов (ДДБА) и длительно действующих антихолинэргических препаратов (ДДАХП). По результатам клинических исследований достоверное уменьшение одышки и снижение частоты среднетяжелых и тяжелых обострений у больных ХОБЛ показано только при использовании фиксированной комбинации индакатерол / гликопирроний по сравнению с комбинацией салметерол / флутиказон. Добавление к терапии бронхолитическими препаратами длительного действия ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС) может быть показано только в случаях, когда на фоне проводимой терапии с использованием комбинации бронходилататоров длительного действия у больных ХОБЛ возникают повторные обострения, особенно при наличии бронхиальной астмы в анамнезе или эозинофилии крови или мокроты. При повторных обострениях на фоне применения ДДАХП / ДДБА или тройной комбинации (ДДАХП / ДДБА / иГКС) необходимо уточнить фенотип ХОБЛ и включить фенотип-специфическую терапию (рофлумиласт, N-ацетилцистеин, макролиды и т. п.). Уменьшение объема терапии, в частности отмена иГКС, возможны в случаях, когда препараты либо применялись не по показаниям, либо вызвали нежелательные эффекты. Пациентам с нетяжелой обструкцией бронхов (объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>)  $\geq$  50 %<sub>долж.</sub>) без повторных обострений ХОБЛ иГКС могут быть отменены одновременно, при обязательном продолжении терапии бронхолитическими препаратами длительного действия. У пациентов с тяжелыми нарушениями бронхиальной проходимости (ОФВ<sub>1</sub> < 50 %<sub>долж.</sub>) без повторных обострений иГКС могут быть отменены постепенно, при ступенчатом уменьшении дозы в течение 3 мес. на фоне обязательного продолжения терапии фиксированной комбинацией ДДАХП / ДДБА.

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, обострения, профилактика, индакатерол / гликопирроний, длительно действующие бронходилататоры, комбинированная терапия.

Для цитирования: Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С., Визель А.А., Зырянов С.К., Игнатова Г.Л., Княжеская Н.П., Лещенко И.В., Овчаренко С.И., Синопальников А.И., Степанян И.Э., Трофимов В.И. Новые возможности в профилактике обострений хронической обструктивной болезни легких. Заключение группы специалистов Российского респираторного общества. *Пульмонология*. 2017; 27 (1): 108–113. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-1-108-113

## New opportunities for prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Russian Respiratory Society Expert Opinion

*S.N.Avdееv<sup>1</sup>, Z.R.Aisanov<sup>1</sup>, A.S.Belevskiy<sup>2</sup>, A.A.Vizel<sup>1,2</sup>, S.K.Zyryanov<sup>2,4</sup>, G.L.Ignatova<sup>5</sup>, N.P.Knyazhetskaya<sup>2</sup>, I.V.Leshchenko<sup>6</sup>, S.I.Ovcharenko<sup>7</sup>, A.I.Sinopal'nikov<sup>8</sup>, I.E.Stepanyan<sup>9</sup>, V.I.Trofimov<sup>10</sup>*

- 1 – Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia: Odinnadtsataya Parkovaya ul. 32, build. 4, Moscow, 105077, Russia;
- 2 – N.I.Pirogov Russian State National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Ostrovityanova 1, Moscow, 117997, Russia;
- 3 – Kazan State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Butlerova 49, Kazan', 420012, Tatarstan Republic, Russia;
- 4 – City Clinical Hospital No.24, Moscow Healthcare Department: ul. Pistovaya 10, Moscow, 127015, Russia;
- 5 – South Ural State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Vorovskogo 64, Chelyabinsk, 454092, Russia;
- 6 – Ural State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Repina 3, Ekaterinburg, 620028, Russia
- 7 – I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: Trubetskaya ul. 8, build. 2, Moscow, 119991, Russia;
- 8 – Russian State Academy of Continued Medical Education, Healthcare Ministry of Russia: ul. Barrikadnaya str. 2/1, Moscow, 123995, Russia;
- 9 – Federal Central Research Institute of Tuberculosis, Russian Medical Science Academy: Yauzskaya alleya 2, Moscow, 107564, Russia;
- 10 – Academician I.P.Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. L'va Tolstogo 6–8, Saint-Petersburg, 197089, Russia

### 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

**Zaurbek R. Aisanov**, Doctor of Medicine, Professor, Head of Division of Clinical Physiology and Clinical Trials, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 965-34-66; e-mail: aisanov@mail.ru

**Andrey S. Belevskiy**, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Pulmonology, Faculty of Postgraduate Physician Training, N.I.Pirogov Russian National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 963-24-67; e-mail: pulmobas@yandex.ru

**Aleksandr A. Vizel'**, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Phthysiology and Pulmonology, Kazan State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (9872) 96-25-99; e-mail: lordara@inbox.ru

**Sergey K. Zyryanov**, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of General and Clinical Pharmacology, N.I.Pirogov Russian National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia; Deputy Director for Therapy, City Clinical Hospital 24, Moscow Healthcare Department; tel.: (926) 228-51-82; e-mail: sergey.k.zyryanov@gmail.com

**Galina L. Ignatova**, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Therapy, Faculty of Postgraduate Physician Training, South Ural State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (351) 742-66-40; e-mail: iglign@mail.ru

**Nadezhda P. Knyazhetskaya**, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Pulmonology, Faculty of Postgraduate Physician Training, N.I.Pirogov Russian National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 963-24-67; e-mail: kniajeskaia@mail.ru

**Igor' V. Leshchenko**, Doctor of Medicine, Professor, Department of Phthysiology, Ural State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; Chief Pulmonologist of Sverdlovsk region and Ekaterinburg; tel.: (343) 246-44-75; e-mail: leshchenko@mail.ru

**Svetlana I. Ovcharenko**, Doctor of Medicine, Professor, Department of General Internal Medicine No.1, Medical Faculty, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (499) 248-56-67; e-mail: svetfki@mail.ru

**Aleksandr I. Sinopal'nikov**, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Pulmonology, Russian State Academy of Continued Medical Education, Healthcare Ministry of Russia; Vice-President of Interregional Association on Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy; tel.: (916) 634-65-52; e-mail: aisyn@list.ru

**Igor' E. Stepanyan**, Doctor of Medicine, Professor, Leading Researcher, Division of Differential Diagnosis of Pulmonary Tuberculosis and Extracorporeal Therapeutic Methods, Federal Central Research Institute of Tuberculosis, Russian Medical Science Academy; tel.: (499) 785-90-31; e-mail: drstepanyan@mail.ru

**Vasily I. Trofimov**, Doctor of Medicine, Professor, Head of M.V.Chernorutskiy Department of Hospital Internal Medicine with Course in Allergology and Immunology, Academician I.P.Pavlov Federal First Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; Chief Pulmonologist of the North-West Region of Russia; tel.: (812) 234-54-51; e-mail: trofvi@mail.ru

## Abstract

Combination therapy with long-acting  $\beta_2$ -agonists (LABA) and long-acting muscarinic antagonists (LAMA) can reduce symptoms of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and the risk of future exacerbations. To date, the only fixed combination of long-acting bronchodilators, indacaterol/glycopyrronium, has demonstrated a significant reduction in dyspnea and in the risk of moderate and severe exacerbations of COPD in clinical trials when compared with the combination of salmeterol/fluticasone. Addition of inhaled steroids (ICS) to long-acting bronchodilators is recommended for patients with recurrent COPD exacerbations, especially in those with asthma-COPD overlap syndrome or history of elevated blood or sputum eosinophil levels. It is recommended to consider phenotype-specific therapy including roflumilast, N-acetylcysteine, and macrolides, in patients who continue to exacerbate despite being treated with LABA/LAMA or LABA/LAMA/ICS combinations. Withdrawal of inhaled corticosteroids is possible in patients with the low risk of exacerbation and in those with severe adverse events during ICS treatment. ICS should be withdrawn in a single step in patients with no repeated exacerbations during 12 months and with moderate bronchial obstruction ( $FEV_1 \geq 50\%$  predicted). Stepwise withdrawal of ICS during 3 month with continuous dual bronchodilator therapy is recommended in COPD patients with severe bronchial obstruction ( $FEV_1 < 50\%$  predicted) without frequent exacerbations in the previous year.

**Key words:** chronic obstructive pulmonary disease, exacerbation, prevention, indacaterol/glycopyrronium bromide, long-acting bronchodilators, combination therapy.

For citation: Avdeev S.N., Aisanov Z.R., Belevskiy A.S., Vize' A.A., Zyryanov S.K., Ignatova G.L., Knyazheskaya N.P., Leshchenko I.V., Ovcharenko S.I., Sinopal'nikov A.I., Stepanyan I.E., Trofimov V.I. New opportunities for prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Russian Respiratory Society Expert Opinion. *Russian Pulmonology*. 2017; 27 (1): 108–113 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-1-108-113

Задачами современной базисной терапии хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) является контроль над симптомами заболевания и снижение риска обострений, что значительно улучшает прогноз [1]. Бронходилататоры короткого и длительного действия – ингаляционные  $\beta_2$ -агонисты и М-холинолитики (антихолинергические препараты), а также теofilлин обеспечивают краткосрочное или продолжительное уменьшение симптомов ХОБЛ. Вместе с тем ни короткодействующие ингаляционные бронхолитические препараты, ни теofilлин, не способны снижать будущие риски обострений. Из средств бронхолитической терапии решать обе основные задачи терапии ХОБЛ – контроль над симптомами и уменьшение риска обострений – способны только длительно действующие  $\beta_2$ -агонисты (ДДБА) и длительно действующие антихолинергические препараты (ДДАХП), а также их комбинации (ДДАХП / ДДБА).

В настоящее время в Российской Федерации зарегистрированы 4 фиксированных комбинации ДДАХП / ДДБА: гликопирроний / индакатерол (Ультибро® Бризхалер®), аклидиний / формотерол (Дуаклир® Джентуэйр®), тиотропий / олодатерол (Спиолто® Респимат®), умеклидиний / вилантерол (Аноро® Эллипта®). В клинических исследованиях [2–5] продемонстрирована не только значительная эффективность в отношении выраженности одышки, показателей объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ( $ОФВ_1$ ) и качества жизни по сравнению с плацебо и их компонентами, но и безопасность данных комбинаций.

Показаны также значимые преимущества сочетания гликопиррония / индакатерола, тиотропия / олодатерола и умеклидиния / вилантерола по влиянию на прирост  $ОФВ_1$  при сравнении с тиотропием [2, 4, 5] и комбинацией ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС) и ДДБА (флутиказона пропионат / салметерол) [6–8]. Аклидиний / формотерол в рандомизированных клинических исследованиях с тиотропием не сравнивался, но по сравнению с комбинацией флутиказона пропионат / салметерол результаты влияния на  $ОФВ_1$  были сопоставимы [9].

Одышка – наиболее значимый симптом ХОБЛ; все современные бронхолитические препараты длительного действия направлены на уменьшение ее выраженности. Показано значимое снижение одышки при использовании комбинации тиотропий / олодатерол по сравнению с тиотропием [4], но данные сравнения с иГКС / ДДБА отсутствуют. Сопоставимые результаты по влиянию на одышку по сравнению как с тиотропием [5], так и с комбинацией флутиказона пропионат / салметерол на сегодняшний день продемонстрированы при использовании сочетания умеклидиний / вилантерол [8]. Пока не показано преимуществ влияния на одышку у больных ХОБЛ по сравнению с иГКС / ДДБА (флутиказона пропионат / салметерол) комбинации аклидиний / формотерол [9]. По результатам клинических исследований достоверное уменьшение одышки по сравнению как с тиотропием [2, 10], так и с фиксированной комбинацией иГКС / ДДБА (флутиказона пропионат / салметерол) в настоящее время продемонстрировано только при использовании фиксированной комбинации индакатерол / гликопирроний [6].

У пациентов с выраженными симптомами (показатели модифицированной шкалы одышки – *Modified Medical Research Council* (mMRC)  $\geq 2$  или теста по оценке влияния ХОБЛ на состояние здоровья – *COPD Assessment Test* (CAT)  $\geq 10$ ) лечение ХОБЛ можно начинать с двойной бронходилатации, т. к. максимальная бронходилатация позволяет значительно облегчить одышку, увеличить переносимость физических нагрузок и улучшить качество жизни. Показано также, что у лиц с тяжелыми бронхообструктивными нарушениями ( $ОФВ_1 < 50\%$  долж.) двойная бронходилатация оказывала более выраженное действие, чем монотерапия бронхолитическим препаратом длительного действия. Так, по данным субанализа исследования SHINE продемонстрировано, что комбинированная терапия ДДАХП / ДДБА оказывала более значимое воздействие на функцию легких, чем монотерапия индакатеролом, тиотропием или гликопирронием: прирост  $ОФВ_1$  в конце периода дозирования при лечении фиксированной

комбинацией индакатерол / гликопирроний составил по сравнению с плацебо 120 мл, тогда как при лечении индакатеролом, тиотропиумом или гликопирронием по сравнению с плацебо таковой составил лишь 40 мл [11].

Уменьшение частоты обострений – одна из важнейших задач базисной терапии, т. к. снижение риска обострений способствует замедлению прогрессирования заболевания и улучшению прогноза у больных ХОБЛ. Статистически достоверная разница (–14 %;  $p = 0,0017$ ) при снижении риска всех обострений (легких, среднетяжелых и тяжелых) в сравнении с тиотропиумом продемонстрирована в случае терапии комбинацией ДДАХП / ДДБА гликопирроний / индакатерол [12], вместе с тем преимуществ ни одной комбинации ДДАХП / ДДБА перед монотерапией тиотропиумом по влиянию на риск тяжелых обострений ХОБЛ не выявлено [4, 5, 9, 12].

В настоящее время представлены данные о влиянии на частоту обострений в сравнении с иГКС / ДДБА только 1 фиксированной комбинации 2 бронхолитических препаратов – индакатерола / гликопиррония. Основной целью 52-недельного рандомизированного двойного слепого исследования FLAME являлось доказательство по крайней мере меньшей эффективности индакатерола / гликопиррония по сравнению с салметеролом / флутиказоном. Продемонстрировано, что результаты терапии индакатеролом / гликопирронием не только не уступали, но и значимо превосходили таковые при использовании комбинации салметерол / флутиказон по всем исследуемым показателям (оценивались обострения, функция легких и качество жизни пациентов). Крайне важно, что в случае применения индакатерола / гликопиррония по сравнению с комбинацией салметерол / флутиказон снижалась частота как общего числа обострений (на 11 %;  $p < 0,001$ ), так и среднетяжелых и тяжелых обострений (на 17 %;  $p < 0,001$ ) у пациентов с  $\geq 1$  обострением ХОБЛ в предшествующий год и значением ОФВ<sub>1</sub> 25–60 %<sub>долж.</sub> [13]. Из всех имеющихся на сегодняшний день фиксированных комбинаций ДДАХП / ДДБА такие результаты показаны только для индакатерола / гликопиррония. Доказательства того, что при применении других комбинированных препаратов

будет получен аналогичный результат, пока отсутствуют. Проявят ли подобные эффекты в отношении снижения числа обострений другие фиксированные комбинации ДДБА и ДДАХП, вероятно, продемонстрируют данные будущих исследований.

В таблице представлены косвенные сравнения ключевых конечных точек между комбинациями ДДБА / ДДАХП и ДДБА / иГКС.

В случае сохранения на фоне двойной бронходилатации частых обострений решение вопроса о дополнительной терапии (иГКС, муколитические препараты, ингибиторы фосфодиэстеразы-4, макролиды) необходимо принимать с учетом фенотипа ХОБЛ (преимущественно эмфизематозный или бронхитический, а также фенотипы сочетаний бронхиальной астмы (БА) и ХОБЛ, ХОБЛ и бронхоэктазов и т. п.).

Тройная терапия (ДДБА / ДДАХП / иГКС) может быть назначена в случаях, когда повторные обострения сохраняются при терапии двумя бронходилататорами длительного действия (ДДБА / ДДАХП) или комбинацией иГКС / ДДБА. Терапию иГКС в комбинации с длительно действующими бронходилататорами следует рассматривать прежде всего у больных с сочетанием БА и ХОБЛ, а также с повышенными уровнями эозинофилов мокроты или периферической крови.

По результатам исследований [14–16], в которых изучалась тройная терапия, показано, что при добавлении к лечению тиотропиумом комбинации иГКС / ДДБА не только улучшались легочная функция и качество жизни, но и дополнительно снижалась частота обострений, особенно тяжелых. В недавних исследованиях [17, 18] продемонстрировано, что при добавлении гликопиррония к комбинации иГКС / ДДБА (беклометазона дипропионат / формотерол) у больных ХОБЛ также значительно улучшается ОФВ<sub>1</sub> и снижается частота обострений. Тем не менее требуется дальнейшее изучение тройной терапии.

К нежелательным эффектам иГКС относятся кандидоз полости рта и осиплость голоса. Кроме того, при применении иГКС у пациентов с ХОБЛ увеличивается риск развития пневмонии, катаракты, остеопороза и переломов [19–23]. Риск пневмонии у больных ХОБЛ повышается при применении

Таблица

*Косвенное сравнение ключевых конечных точек между комбинациями длительно действующих  $\beta_2$ -агонистов / длительно действующих антихолинергических препаратов и длительно действующих  $\beta_2$ -агонистов / ингаляционных глюкокортикостероидов (по данным прямых сравнительных исследований)*

Table

*Indirect comparison of primary end-points for long-acting  $\beta_2$ -agonists/long-acting muscarinic antagonists and long-acting  $\beta_2$ -agonists/inhaled corticosteroids (according to direct comparisons)*

Наименование лекарственного препарата	ОФВ <sub>1</sub>	TDI	Частота обострений
	по сравнению с комбинацией салметерол / флутиказона пропионат		
Индакатерол / гликопирроний	Значимое улучшение [6]	Значимое улучшение [6]	Значимое снижение [12]
Умеклидиний / вилантерол	Значимое улучшение [8]	Разницы нет [8]	Не исследовалось
Тиотропиий / олодатерол	Значимое улучшение [7]	Не исследовалось	Не исследовалось
Акклидиний / формотерол	Разницы нет [9]	Разницы нет [9]	Разницы нет [9]

Примечание: TDI (*Transitional Dyspnoea Index*) – динамический индекс одышки.

не только флутиказона пропионата, но и других иГКС [24]. Установлено [25], что при назначении пациентам с респираторной патологией иГКС повышался риск развития сахарного диабета.

В случае неэффективности и / или назначения не по показаниям иГКС необходимо отменить. Существуют варианты единовременной и постепенной отмены иГКС. Единовременная отмена иГКС возможна в случае умеренных нарушений бронхиальной проходимости ( $ОФВ_1 \geq 50\%_{\text{долж.}}$ ), при отсутствии показаний к иГКС и их применении в низких или средних дозах [26]. Если пациент, особенно с тяжелыми обструктивными нарушениями ( $ОФВ_1 < 50\%_{\text{долж.}}$ ), получает комбинированную терапию, в состав которой входят высокие дозы иГКС, то их отмену следует проводить постепенно (каждые 6–12 нед.), переходя с высоких доз на средние, а затем — со средних на низкие дозы с последующей отменой препарата [27]. Отмену иГКС необходимо проводить на фоне применения комбинации длительно действующих бронхолитических препаратов, контроль над состоянием пациента следует осуществлять каждые 3–6 мес. [28].

### Заключение Совета экспертов

Таким образом, Советом экспертов представлены следующие выводы:

- при двойной бронходилатации фиксированной комбинацией индакатерол / гликопирроний продемонстрировано улучшение функции легких, уменьшение одышки и снижение частоты обострений ХОБЛ по сравнению как с тиотропием, так и с комбинацией иГКС / ДДБА. Это свидетельствует о доказанной эффективности индакатерола / гликопиррония и его преимуществах перед стандартной терапией в достижении краткосрочных и долгосрочных целей терапии ХОБЛ;
- у больных с  $\geq 1$  обострением в течение 1 года и значениями  $ОФВ_1$  25–60  $\%_{\text{долж.}}$  в исследовании FLAME при применении комбинации индакатерол / гликопирроний более эффективно уменьшался риск среднетяжелых и тяжелых обострений ХОБЛ по сравнению с комбинацией иГКС / ДДБА (флутиказона пропионат / салметерол), поэтому терапия с использованием комбинации индакатерол / гликопирроний предпочтительна у больных ХОБЛ с повторными обострениями при отсутствии в анамнезе БА или выраженной эозинофилии мокроты или периферической крови. Результаты исследования FLAME являются специфичными для фиксированной комбинации индакатерола / гликопиррония и не могут быть в полной мере экстраполированы на другие фиксированные комбинации ДДАХП / ДДБА;
- старт регулярной терапии двойной комбинацией бронходилататоров длительного действия показан больным ХОБЛ с выраженными симптомами — одышкой и снижением толерантности к физической нагрузке. При максимальной бронходилатации уменьшается одышка, повышаются переносимость физических нагрузок и качество жизни пациентов.

симось физических нагрузок и качество жизни пациентов. При анализе данных клинических исследований показано преимущество двойной бронходилатации перед монотерапией бронхолитическими препаратами длительного действия — у больных со значительными нарушениями бронхиальной проходимости ( $ОФВ_1 < 50\%_{\text{долж.}}$ ) в большей степени улучшается показатель  $ОФВ_1$ ;

- добавление иГКС к терапии бронхолитическими препаратами длительного действия у больных ХОБЛ может осуществляться только в случаях, когда на фоне терапии с использованием двойной комбинации бронходилататоров длительного действия возникают повторные обострения ХОБЛ, особенно при наличии у больного БА в анамнезе или эозинофилии крови или мокроты;
- при повторных обострениях на фоне двойной бронходилатации ДДАХП / ДДБА или тройной терапии (ДДАХП / ДДБА / иГКС) необходимо уточнить фенотип ХОБЛ и включить фенотип-специфическую терапию (рофлумиласт, N-ацетилцистеин, макролиды и т. д.);
- уменьшение объема терапии, в частности отмена иГКС, возможна в случаях, когда они применялись не по показаниям, либо вызвали нежелательные эффекты. Пациентам с нетяжелой обструкцией бронхов ( $ОФВ_1 \geq 50\%_{\text{долж.}}$ ) без повторных обострений ХОБЛ иГКС могут быть отменены одномоментно при обязательном продолжении терапии бронхолитическими препаратами длительного действия. У пациентов с тяжелыми нарушениями бронхиальной проходимости ( $ОФВ_1 < 50\%_{\text{долж.}}$ ) без повторных обострений иГКС могут быть отменены постепенно, при ступенчатом уменьшении дозы в течение 3 мес. на фоне обязательного продолжения терапии фиксированными комбинациями ДДАХП / ДДБА;
- планируется проведение дальнейших исследований по применению комбинации 2 бронхолитических препаратов при ХОБЛ, включающих иные комбинации, состоящие из других бронхолитических средств. Доказательная база на сегодняшний день полностью отражена в представленной статье.

#### Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

#### Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

### Литература / References

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Revised 2017. [www.goldcopd.org](http://www.goldcopd.org). Accessed February 26, 2017.
2. Bateman E.D., Ferguson G.T., Barnes N. et al. Dual bronchodilation with QVA149 versus single bronchodilator therapy: the SHINE study. *Eur. Respir. J.* 2013; 42 (6): 1484–1494. DOI: 10.1183/09031936.00200212.
3. Singh D., Jones P.W., Bateman E.D. et al. Efficacy and safety of aclidinium bromide/formoterol fumarate fixed-dose combinations compared with individual components and placebo in patients with COPD (ACLIFORM-COPD):

- a multicentre, randomised study. *BMC Pulm. Med.* 2014; 14: 178. DOI: 10.1186/1471-2466-14-178.
4. Buhl R., Maltais F., Abrahams R. et al. Tiotropium and olodaterol fixed-dose combination versus mono-components in COPD (GOLD 2–4). *Eur. Respir. J.* 2015; 45 (4): 969–979. DOI: 10.1183/09031936.00136014.
  5. Decramer M., Anzueto A., Kerwin E. et al. Efficacy and safety of umeclidinium plus vilanterol versus tiotropium, vilanterol, or umeclidinium monotherapies over 24 weeks in patients with chronic obstructive pulmonary disease: results from two multicentre, blinded, randomised controlled trials. *Lancet Respir. Med.* 2014; 2 (6): 472–486. DOI: 10.1016/S2213-2600(14)70065-7.
  6. Vogelmeier C.F., Bateman E.D., Pallante J. et al. Efficacy and safety of once-daily QVA149 compared with twice-daily salmeterol-fluticasone in patients with chronic obstructive pulmonary disease (ILLUMINATE): a randomised, double-blind, parallel group study. *Lancet Respir. Med.* 2013; 1 (1): 51–60. DOI: 10.1016/S2213-2600(12)70052-8.
  7. Beeh K.M., Derom E., Echave-Sustaeta J. et al. The lung function profile of once-daily tiotropium and olodaterol via Respimat® is superior to that of twice-daily salmeterol and fluticasone propionate via Accuhaler® (ENERGITO® study). *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2016; 11: 193–205. DOI: 10.2147/COPD.S95055.
  8. Singh D., Worsley S., Zhu C.Q. et al. Umeclidinium/vilanterol versus fluticasone propionate/salmeterol in COPD: a randomised trial. *BMC Pulm. Med.* 2015; 15: 91. DOI: 10.1186/s12890-015-0092-1.
  9. Vogelmeier C.F., Paggiaro P.L., Dorca J. et al. Efficacy and safety of aclidinium/formoterol versus salmeterol/fluticasone: a phase 3 COPD study. *Eur. Respir. J.* 2016; 48 (4): 1030–1039. DOI: 10.1183/13993003.00216-2016.
  10. Mahler D.A., Decramer M., D'Urzo A. et al. Dual bronchodilation with QVA149 reduces patient-reported dyspnoea in COPD: BLAZE study. *Eur. Respir. J.* 2014; 43 (6): 1599–1609. DOI: 10.1183/09031936.00124013.
  11. Chapman K.R., Bateman E.D., Chen H. et al. QVA149 improves lung function, dyspnea, and health status independent of previously prescribed medications and COPD severity: A subgroup analysis from the SHINE and ILLUMINATE studies. *J. COPD F.* 2015; 2 (1): 48–60. DOI: 10.15326.
  12. Wedzicha J.A., Decramer M., Ficker J.H. et al. Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): a randomised, double-blind, parallel-group study. *Lancet Respir. Med.* 2013; 1 (3): 199–209.
  13. Wedzicha J.A. et al. Indacaterol–Glycopyrronium versus Salmeterol–Fluticasone for COPD. *N. Eng. J. Med.* 2016; 374 (23): 2222–2234. DOI: 10.1016/S2213-2600(13)70052-3.
  14. Aaron S.D., Vandemheen K.L., Fergusson D. et al. Tiotropium in combination with placebo, salmeterol, or fluticasone-salmeterol for treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised trial. *Ann. Intern. Med.* 2007; 146 (8): 545–555. DOI: 10.7326/0003-4819-146-8-200704170-00152.
  15. Welte T., Miravittles M., Hernandez P. et al. Efficacy and tolerability of budesonide/formoterol added to tiotropium in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 180 (8): 741–750. DOI: 10.1164/rccm.200904-0492OC.
  16. Karner C., Cates C.J. Combination inhaled steroid and long-acting beta2-agonist in addition to tiotropium versus tiotropium or combination alone for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2011; (3): CD008532. DOI: 10.1002/14651858.CD008532.pub2.
  17. Singh D., Papi A., Corradi M. et al. Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting  $\beta_2$ -agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRILOGY): a double-blind, parallel group, randomized controlled trial. *Lancet.* 2016; 388: 963–973. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31354-X.
  18. Singh D., Schröder-Babo W., Cohuet G. et al. The bronchodilator effects of extrafine glycopyrronium added to combination treatment with beclometasone dipropionate plus formoterol in COPD: A randomised crossover study (the TRIDENT study). *Respir. Med.* 2016; 114: 84–90. DOI: 10.1016/j.rmed.2016.03.018.
  19. Loke Y.K., Cavallazzi R., Singh S. Risk of fractures with inhaled corticosteroids in COPD: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *Thorax.* 2011; 66 (8): 699–708. DOI: 10.1136/thx.2011.160028.
  20. Nannini L.J., Cates C.J., Lasserson T.J., Poole P. Combined corticosteroid and long-acting beta-agonist in one inhaler versus placebo for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2007; (4): CD003794. DOI: 10.1002/14651858.CD003794.pub3.
  21. Suissa S., Patenaude V., Lapi F., Ernst P. Inhaled corticosteroids in COPD and the risk of serious pneumonia. *Thorax.* 2013; 68 (11): 1029–1036. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2012-202872.
  22. Janson C., Larsson K., Lisspers K.H. et al. Pneumonia and pneumonia related mortality in patients with COPD treated with fixed combinations of inhaled corticosteroids and long acting  $\beta_2$ -agonist: observational matched cohort study (PATHOS). *Br. Med. J.* 2013; 346: f3306. DOI: 10.1136/bmj.f3306.
  23. Kew K.M., Seniukovich A. Inhaled steroids and risk of pneumonia for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014; (3): CD010115. DOI: 10.1002/14651858.CD010115.pub2.
  24. Yang I.A., Clarke M.S., Sim E.H.A., Fong K.M. Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012; (7): CD002991. DOI: 10.1002/14651858.CD002991.pub3.
  25. Suissa S., Kezouh A., Ernst P. Inhaled corticosteroids and the risks of diabetes onset and progression. *Am. J. Med.* 2010; 123 (11): 1001–1006. DOI: 10.1016/j.amjmed.2010.06.019.
  26. Ferreira A.J. et al. COPD: A stepwise or a hit hard approach? *Rev. Port. Pneumol.* 2016; 22 (4): 214–221. DOI: 10.1016/j.rppnen.2015.12.012.
  27. Magnussen H., Watz H., Kirsten A. et al. Stepwise withdrawal of inhaled corticosteroids in COPD patients receiving dual bronchodilation: WISDOM study design and rationale. *Respir. Med.* 2014; 108 (4): 593–599. DOI: http://10.1016/j.rmed.2014.01.002.
  28. Kaplan A.G. Applying the wisdom of stepping down inhaled corticosteroids in patients with COPD: a proposed algorithm for clinical practice. *Int. J. COPD.* 2015; 10 (1): 2535–2548. DOI: 10.2147/COPD.S93321.

Поступила 28.02.17  
Received February 28, 2017

# Место фиксированной комбинации будесонид / формотерол в лечении хронической обструктивной болезни легких стабильного течения. Заключение Совета экспертов Приволжского федерального округа Российской Федерации

*С.И.Овчаренко*<sup>1</sup>, *А.А.Визель*<sup>2</sup>, *И.В.Гамова*<sup>3</sup>, *И.С.Добротина*<sup>4</sup>, *Ш.З.Загидуллин*<sup>5</sup>, *В.И.Купаев*<sup>6</sup>,  
*Н.Г.Недашковская*<sup>7</sup>, *Л.Б.Постникова*<sup>8</sup>, *О.П.Уханова*<sup>9</sup>, *Р.С.Фассахов*<sup>10</sup>, *Р.Ф.Хамитов*<sup>2</sup>

- 1 – 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;
- 2 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49;
- 3 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И.Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 410012, Саратов, ул. Большая Казачья, 112;
- 4 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Нижегородская государственная медицинская академия им. В.Г.Вогралика» Минздрава России: 603005, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10 / 1;
- 5 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 450000, Уфа, ул. Ленина, 3;
- 6 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 443099, Самара, ул. Чапаевская, 89;
- 7 – Государственное бюджетное учреждение Ростовской области «Областная клиническая больница № 2»: 344029, Ростов-на-Дону, ул. 1-й Конной Армии, 33;
- 8 – Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Нижегородской области «Городская клиническая больница № 38 Нижегородского района г. Нижнего Новгорода», 603000, Нижний Новгород, ул. Чернышевского, 22;
- 9 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 355017, Ставрополь, ул. Мира, 310;
- 10 – Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет»: 420008, Казань, ул. Кремлевская, 18

## Информация об авторах

**Овчаренко Светлана Ивановна** – д. м. н., профессор кафедры факультетской терапии № 1 лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заслуженный врач РФ; тел.: (499) 248-45-23; e-mail: svetfkk@mail.ru

**Визель Александр Андреевич** – д. м. н., профессор, заведующий кафедрой фтизиопульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (9872) 96-25-99; e-mail: lordara@inbox.ru

**Гамова Инна Валериевна** – к. м. н., доцент кафедры клинической иммунологии и аллергологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (9033) 28-50-69; e-mail: innapris@yandex.ru

**Добротина Ирина Сергеевна** – к. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Нижегородская государственная медицинская академия имени В.Г.Вогралика» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (8314) 39-09-43; e-mail: dobrotina@mail.ru

**Загидуллин Шамиль Зарифович** – д. м. н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (3472) 72-75-97; e-mail: zshamil@inbox.ru

**Купаев Виталий Иванович** – д. м. н., профессор, заведующий кафедрой семейной медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (9272) 65-09-27; e-mail: vki1964sam@rambler.ru

**Недашковская Наталья Геннадьевна** – заведующая пульмонологическим отделением Государственного бюджетного учреждения Ростовской области «Областная клиническая больница № 2»; тел.: (9188) 97-94-92; e-mail: nenagen@mail.ru

**Постникова Лариса Борисовна** – д. м. н., профессор кафедры внутренних болезней Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Нижегородской области «Городская клиническая больница № 38 Нижегородского района г. Нижнего Новгорода»; тел.: (9103) 90-64-37; e-mail: plbreath@mail.ru

**Уханова Ольга Петровна** – д. м. н., профессор кафедры иммунологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (9288) 18-91-76; e-mail: uhanova\_1976@mail.ru

**Фассахов Рустэм Салахович** – д. м. н., профессор Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет»; тел.: (9872) 96-19-28; e-mail: farrus@mail.ru

**Хамитов Рустэм Фидагиевич** – д. м. н., профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней № 2 Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (9172) 72-96-72; e-mail: rhamitov@mail.ru

## Резюме

Несмотря на появление новых препаратов для лечения пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), в настоящее время нерешенными проблемами в терапии этого заболевания остаются поздняя диагностика и выявление ХОБЛ уже на стадии тяжело протекающего заболевания, высокий риск обострений, низкая комплаентность пациентов, побочное действие лекарственных средств. Персонализированная медицина требует четких показаний, предикторов эффективности и безопасности лечения. Терапия фиксированной комбинацией будесонид / формотерол рекомендована пациентам с сочетанием бронхиальной астмы (БА) и ХОБЛ; высоким уровнем эозинофилов в периферической крови ( $> 300$  клеток в  $1$  мкл крови) при исключении других причин (гельминты, лямблии и т. п.) и с постбронходилатационным объемом форсированного выдоха за  $1$ -ю секунду ( $ОФВ_1$ )  $< 50$  %<sub>доля</sub>; бронхитическим фенотипом,  $\geq 2$  обострениями в предшествующий год или с  $\geq 1$  госпитализацией по поводу обострения в течение года и при наличии постбронхо-

дилатационного ОФВ<sub>1</sub> < 50 %<sub>доля</sub>. Фиксированная комбинация будесонид / формотерол не рекомендуется к регулярному назначению при эмфизематозном фенотипе ХОБЛ у больных с редкими обострениями (< 2 и без госпитализаций за предшествующий год).

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, ингаляционные глюкокортикостероиды, длительно действующие бронходилататоры, комбинированная терапия, обострения, будесонид / формотерол.

Для цитирования: Овчаренко С.И., Визель А.А., Гамова И.В., Добротина И.С., Загидуллин Ш.З., Купаев В.И., Недашковская Н.Г., Постникова Л.Б., Уханова О.П., Фассахов Р.С., Хамитов Р.Ф. Место фиксированной комбинации будесонид / формотерол в лечении хронической обструктивной болезни легких стабильного течения. Заключение Совета экспертов Приволжского федерального округа Российской Федерации. *Пульмонология*. 2017; 27 (1): 114–121. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-1-114-121

## The place of budesonide/formoterol fixed combination in the treatment of stable chronic obstructive pulmonary disease. A conclusion of the Expert Council of the Volga Federal district of Russia

*Svetlana I. Ovcharenko*<sup>1</sup>, *Aleksandr A. Vazel'*<sup>2</sup>, *Inna V. Gamova*<sup>3</sup>, *Irina S. Dobrotina*<sup>4</sup>, *Shamil' Z. Zagidullin*<sup>5</sup>, *Vitaliy I. Kupaev*<sup>6</sup>, *Natal'ya G. Nedashkovskaya*<sup>7</sup>, *Larisa B. Postnikova*<sup>8</sup>, *Olga P. Ukhanova*<sup>9</sup>, *Rustem S. Fassakhov*<sup>10</sup>, *Rustem F. Khamitov*<sup>2</sup>

- 1 – I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Trubetskaya 8, build. 2, Moscow, 119991, Russia;
- 2 – Kazan' State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Butlerova 49, Kazan', 420012, Russia;
- 3 – V.I.Razumovskiy Saratov State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Bolshaya Kazach'ya 112, Saratov, 410012, Russia;
- 4 – V.G.Vogralik Nizhniy Novgorod State Medical Academy, Healthcare Ministry of Russia: pl. Minina i Pozharskogo 10/1, Nizhniy Novgorod, 603005, Russia;
- 5 – Bashkir State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Lenina 3, Ufa, 450000, Russia;
- 6 – Samara State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Chapaevskay 89, Samara, 443099, Russia;
- 7 – Rostov Regional Clinical Hospital No.2: ul. Pervoy Konnoy Armii 33, Rostov-na-Donu, 344029, Russia;
- 8 – Nizhniy Novgorod City Clinical Hospital No.38: ul. Chernyshevskogo 22, Nizhniy Novgorod, 603000, Russia;
- 9 – Stavropol' State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Mira 310, Stavropol'; 355017, Russia;
- 10 – Kazan' (Privolzhskiy) Federal University: ul. Kremlevskaya 18, Kazan', 420008, Russia

### Author information

**Svetlana I. Ovcharenko**, Doctor of Medicine, Professor at Department of General Internal Medicine No.1, Medical Faculty, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; Honorary Physician of Russian Federation; tel.: (499) 248-45-23; e-mail: svettk@mail.ru

**Aleksandr A. Vazel'**, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Phthysiology and Pulmonology, Kazan' State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (9872) 96-25-99; e-mail: lordara@inbox.ru

**Inna V. Gamova**, Candidate of Medicine, Associate Professor at Department of Allergology and Immunology, V.I.Razumovskiy Saratov State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (9033) 28-50-69; e-mail: innapris@yandex.ru

**Irina S. Dobrotina**, Candidate of Medicine, Associate Professor at Department of Hospital Internal Medicine, V.G.Vogralik Nizhniy Novgorod State Medical Academy, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (8314) 39-09-43; e-mail: dobrotina@mail.ru

**Shamil' Z. Zagidullin**, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Bashkir State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; Chief Pneumologist of Healthcare Ministry of Bashkortostan Republic; tel.: (3472) 72-75-97; e-mail: zshamil@inbox.ru

**Vitaliy I. Kupaev**, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Family Medicine, Samara State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (9272) 65-09-27; e-mail: vk1964sam@rambler.ru

**Natal'ya G. Nedashkovskaya**, Head of Department of Pulmonology, Rostov Regional Clinical Hospital No.2; tel.: (9188) 97-94-92; e-mail: nenagen@mail.ru

**Larisa B. Postnikova**, Doctor of Medicine, Professor at Department of Internal Medicine, Nizhniy Novgorod City Clinical Hospital No.38; tel.: (9103) 90-64-37; e-mail: plbreath@mail.ru

**Olga P. Ukhanova**, Doctor of Medicine, Professor at Department of Immunology, Stavropol' State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (9288) 18-91-76; e-mail: uhanova\_1976@mail.ru

**Rustem S. Fassakhov**, Doctor of Medicine, Professor at Kazan' (Privolzhskiy) Federal University; tel.: (9872) 96-19-28; e-mail: farrus@mail.ru

**Rustem F. Khamitov**, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Internal Medicine No.2, Kazan' State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (9172) 72-96-72; e-mail: rhamitov@mail.ru

### Abstract

Late diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) at advanced stage, high risk of exacerbations, low compliance of patients, and adverse effects of treatment have been still unresolved problems in the treatment of COPD despite the development of new drugs. The personalized medicine needs distinct indications and predictors of efficacy and safety of treatment. Budesonide/formoterol fixed combination is recommended for patients with asthma – COPD overlap syndrome and bronchitis phenotype; blood eosinophilia > 300 cells/mm<sup>3</sup>, if other causes were excluded, post-bronchodilator forced expiratory volume in 1 second (FEV<sub>1</sub>) < 50% pred.; the chronic bronchitis phenotype, ≥ 2 exacerbations or ≥ 1 hospitalization related to exacerbation during the previous year and post-bronchodilator FEV<sub>1</sub> < 50% pred. Budesonide/formoterol fixed combination is not recommended for regular use in patients with emphysema phenotype of COPD and rare exacerbations (< 2 exacerbations and without hospitalizations in the previous year).

**Key words:** chronic obstructive pulmonary disease, inhaled corticosteroids, long-acting bronchodilators, combined therapy, exacerbation, budesonide/formoterol.

For citation: Ovcharenko S.I., Vazel' A.A., Gamova I.V., Dobrotina I.S., Zagidullin Sh.Z., Kupaev V.I., Nedashkovskaya N.G., Postnikova L.B., Ukhanova O.P., Fassakhov R.S., Khamitov R.F. The place of budesonide/formoterol fixed combination in the treatment of stable chronic obstructive pulmonary disease. A conclusion of the Expert Council of the Volga Federal district of Russia. *Russian Pulmonology*. 2017; 27 (1): 114–121 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-1-114-121

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) — социально значимое заболевание, которым страдают как минимум 210 млн человек в мире. ХОБЛ является причиной смерти 3 млн человек ежегодно, что составляет 5 % всех случаев смерти [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения, с 2010 г. ХОБЛ стала 4-й лидирующей причиной смерти в мире, к 2030 г. она выйдет на 3-е место [2], при этом 50 % пациентов умирают в среднем через 3,6 года после 1-го тяжелого обострения [3]. С учетом непокрытых затрат больные ХОБЛ обходятся здравоохранению Российской Федерации (РФ) в 24,1 млрд руб., наибольший экономический ущерб связан с терапией обострений заболевания [4].

Несмотря на появление новых препаратов для лечения пациентов с ХОБЛ, в настоящее время нерешенными проблемами в терапии этого заболевания остаются поздняя диагностика и выявление ХОБЛ на стадии уже тяжело протекающего заболевания, высокий риск обострений, низкая комплаентность пациентов, побочное действие лекарственных средств. Персонализированная медицина требует четких указаний предикторов эффективности и безопасности лечения. Спирометрический показатель объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>) не может быть единственным критерием подбора медикаментозной терапии. В настоящее время определяющим критерием выбора фармакологической терапии ХОБЛ стабильного течения является оценка симптомов и риска обострений [5].

По данным российского неинтервенционного многоцентрового исследования SUPPORT по использованию спирометрии для постановки диагноза и выбору терапии у пациентов с ХОБЛ в учреждениях амбулаторно-поликлинического звена здравоохранения РФ подтверждены поздняя диагностика ХОБЛ и наличие проблемы с качеством и интерпретацией спирографических тестов. Современное понимание ХОБЛ все больше учитывает симптомы и риски обострений. Так, в исследовании SUPPORT у 97 % пациентов, обратившихся в поликлинику, зарегистрированы выраженные симптомы, а частые обострения отмечены у 57,3 % больных ХОБЛ. Подавляющему большинству этих пациентов (уровень D по классификации *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)*) должны быть рекомендованы длительно действующие антихолинэргические препараты (ДДАХП), фиксированная комбинация ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС) и  $\beta_2$ -агонистов длительного действия (ДДБА) — фиксированные комбинации иГКС / ДДБА; иГКС / ДДБА + ДДАХП. Вместе с тем оказалось, что 26 % больных ХОБЛ с частыми обострениями не получали базисную терапию, ограничиваясь приемом только короткодействующих бронходилататоров. Отсюда следует, что врачу первичного звена необходимы четкие указания о порядке действий при выборе терапии, принимая во внимание,

что на практике врач, как правило, встречается только с группой часто обостряющейся ХОБЛ с выраженной симптоматикой<sup>1</sup>.

### Место фиксированной комбинации ингаляционных глюкокортикостероидов и $\beta_2$ -агонистов длительного действия в терапии пациентов с ХОБЛ

Воспалительный ответ, развивающийся при ХОБЛ, вызывает дисбаланс механизмов защиты и разрушение легочной ткани, сопровождается прогрессирующим обструктивных нарушений. Нарастание в период обострения уровня таких биологических маркеров, как С-реактивный протеин, фибриноген, фактор некроза опухоли- $\alpha$ , интерлейкин-8, подтверждает центральную роль воспаления в патогенезе ХОБЛ [6]. Хроническое воспаление при ХОБЛ реализуется через симптомы и обострения, отягощающие течение заболевания, и приводит в конечном итоге к летальному исходу [7].

Все обострения с клинической точки зрения следует рассматривать как фактор прогрессирования ХОБЛ. Медиана времени от 1-го тяжелого обострения ХОБЛ до последующего составляет 5,4 года [8]. В дальнейшем с увеличением количества обострений временной интервал между ними стремительно уменьшается и контролировать воспаление становится гораздо сложнее. К 9–10-му году пациент практически не выходит из состояния непрерывающегося обострения. С регистрацией обострений возникают сложности у подавляющего числа больных. Обострения при любой степени тяжести ХОБЛ не регистрируются как минимум в половине случаев [9, 10], часть их могут проходить под маской острого респираторного заболевания или как ухудшение симптоматики в связи с отказом по разным причинам от проводимой терапии с обострением коморбидной патологии нескольких видов. При этом 59,2 % пациентов с ХОБЛ не понимают значение термина «обострение» [11]. В качестве индикаторов высокого риска последующего обострения рассматривается ряд факторов: наличие  $\geq 2$  обострений в течение предшествующего года или 1 обострение с госпитализацией, показатель ОФВ<sub>1</sub> < 50 %<sub>долж.</sub>, снижение ОФВ<sub>1</sub> на  $\geq 100$  мл, наличие в анамнезе гастроэзофагеального рефлюкса и увеличение числа лейкоцитов на  $1,0 \times 10^9 / л$  в 1-й год наблюдения и т. д. [12].

При оценке обострений можно выделить несколько их видов: обострения, при которых на первый план выступают симптомы бронхита, при этом важно обращать внимание на гнойность мокроты, обострения у пациентов с эмфизематозным фенотипом и обострения у больных ХОБЛ в сочетании с БА. Наряду с этим всегда необходимо разбираться с причиной обострений. Так, в случаях негнойной мокроты триггером может быть гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь либо хронический риносинусит. В таком случае необходимо активно проводить тера-

<sup>1</sup> Stukalina E., Arkhipov V., Miravittles M. et al. The Distribution of COPD Categories in General Practice According to GOLD 2011 Classification in Russian Federation. Poster presented at American Thoracic Society Congress, 13–18 May 2016, San-Francisco, USA. P5330.

пию сопутствующих заболеваний, послуживших причиной обострения ХОБЛ. Присутствие гнойной мокроты зачастую связано с наличием бронхоэктазов, а с помощью мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) можно выявить бронхоэктазию у 33,8 % больных ХОБЛ. Однако следует обращать внимание именно на инфицированные бронхоэктазы. Одной из причин их инфицирования может быть прием больших доз иГКС [13].

Если проследить эволюцию взглядов на применение иГКС при терапии больных ХОБЛ в соответствии с позицией, изложенной в GOLD, то в 2010 г. иГКС в составе комбинации с ДДБА рекомендованы пациентам с ХОБЛ тяжелого течения и частыми обострениями. В дальнейшем (2011–2015) длительное лечение иГКС / ДДБА рекомендовано пациентам с ХОБЛ уже тяжелого и крайне тяжелого течения и частыми обострениями, которые не контролировались длительно действующими бронхолитическими препаратами. При наличии симптомов БА у больных ХОБЛ (т. н. синдром перекреста – *Asthma – COPD Overlap Syndrome* (ACOS)) лечение должно включать иГКС / ДДБА в низкой или средней дозе в зависимости от тяжести симптомов [14]. В последних рекомендациях GOLD (2017) подтверждается положение о том, что совокупное воздействие фиксированной комбинации иГКС / ДДБА превосходит монотерапию отдельными ее компонентами по влиянию на функцию легких, симптомы, улучшение качества жизни, при этом снижается частота обострений у пациентов с ХОБЛ со среднетяжелыми и крайне тяжелыми обструктивными нарушениями [15].

Медикаментозная терапия ХОБЛ проводится после предварительной ревизии симптомов и оценки риска будущих обострений с долгосрочной целью влияния ее на снижение риска обострений и смертности. Среди наиболее желаемых ожиданий от терапии 50 % пациентов указывают на быстрое облегчение симптомов [16]. В многоцентровом перекрестном исследовании SPEED показано положительное влияние на симптомы и функцию легких у пациентов с тяжело протекающей ХОБЛ двух фиксированных комбинаций иГКС / ДДБА – будесонид / формотерол и флутиказона пропионат / салметерол. Однако более быстрое начало эффекта, увеличение ОФВ<sub>1</sub>, пиковой скорости выдоха через 5 и 15 мин после приема препарата, более выраженное улучшение ряда элементов повседневной утренней активности (умывание, вытирание, одевание, завтрак, прогулка) свойственно фиксированной комбинации будесонида / формотерола по сравнению с флутиказона пропионатом / салметеролом [17].

Одно из серьезных нежелательных явлений применения иГКС, являющееся класс-эффектом иГКС – это пневмония [15]. Рассматривая причины развития пневмонии у пациентов с ХОБЛ при лечении иГКС, следует учитывать, что разные молекулы иГКС проявляют различную иммуносупрессивную активность, например, иммуносупрессивная активность флутиказона пропионата в 10 раз выше, чем будесонида. В наблюдательном когортном исследо-

вании случай-контроль риск развития пневмонии у пациентов с ХОБЛ не зависел от увеличения дозы будесонида, однако на фоне длительного использования высоких доз флутиказона пропионата риск развития нетяжелой пневмонии достоверно повышался [18]. Значимое повышение частоты всех случаев пневмоний на фоне применения флутиказона пропионата по сравнению с будесонидом продемонстрировано по результатам систематического анализа *K.M.Kew et al.* [19]. Высокий риск пневмонии установлен в исследованиях по изучению эффективности и безопасности нового иГКС флутиказона фууроата, применяемого даже в низких дозах [15]. Несмотря на увеличение риска развития пневмонии показано, что выживаемость пациентов, получавших иГКС, была выше по сравнению с больными, при терапии которых иГКС не использовались [20].

Положительное влияние фиксированной комбинации иГКС / ДДБА наиболее убедительно в отношении уменьшения риска обострений. Так, следуя алгоритму выбора терапии, опубликованному *A.Agusti* и *L.Fabbri* [21], с повышением риска обострений в первую очередь необходимо решать вопрос о назначении иГКС. В целом включение иГКС в терапию ХОБЛ позволяет снизить число обострений на 21–62 % [22–25].

Предполагается, что при тяжелом течении заболевания рекомендуется использовать тройную терапию, при этом в случае присоединения ДДАХП к иГКС / ДДБА должны дополнительно улучшиться легочная функция и снизиться риск обострений ХОБЛ [15]. В исследовании CLIMB фиксированная комбинация будесонид / формотерол в составе тройной терапии с тиотропием продемонстрировано снижение частоты тяжелых обострений на 62 % и значительное улучшение функции легких, состояния здоровья, показателей утренней активности и уменьшение выраженности симптоматики [24]. В то же время при использовании фиксированной комбинации флутиказона пропионата / салметерола в тройной терапии с тем же ДДАХП значимого снижения обострений не показано, хотя отмечалось улучшение функции легких и качества жизни [26].

В связи с тем, что фиксированная комбинация ДДБА / ДДАХП рекомендована пациентам с тяжелым течением ХОБЛ, возник вопрос о роли бронхолитической терапии в качестве альтернативы «золотому стандарту» фиксированной комбинации иГКС / ДДБА в снижении риска обострений. В исследовании FLAME показана возможность снижения риска обострения ХОБЛ на комбинированной бронхолитической терапии, но только в тех случаях, где риск предшествующих обострений был низким. Пациенты, включенные в исследование FLAME, характеризовались историей редких обострений ХОБЛ. Так, 80 % участников исследования имели не более 1 обострения в течение предыдущего года наблюдения. Только у 19,3 % пациентов в анамнезе отмечены  $\geq 2$  умеренных или тяжелых обострений на протяжении последних 12 мес. Таким образом, выборка исследования в целом не соответствовала популяции

больных, которым показано назначение иГКС. Достигнутый результат по снижению числа обострений в группе ДДАХП / ДДБА на 11 % не попадает в рамки минимальных клинически значимых отличий, соответствующих значению 22 %. Обращает на себя внимание тот факт, что при проведении исследования FLAME были исходно исключены пациенты с клинически значимыми сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). В реальной клинической практике у пациентов с ХОБЛ тяжелого течения преимущественно присутствуют ССЗ [27].

Существует мнение, что чем выше уровень эозинофилов в крови у пациента с ХОБЛ, тем выше вероятность наличия БА, т. е. фенотипа с перекрестным синдромом (АСОС). В этой ситуации применение иГКС / ДДБА является обязательным. АСОС характеризуется более быстрым снижением легочной функции, низким качеством жизни и частыми обострениями по сравнению с изолированно протекающей ХОБЛ. При АСОС в сравнении с изолированной ХОБЛ отмечается более выраженное утолщение бронхиальной стенки (как отражение процесса ремоделирования бронхов), более высокий уровень легочной перибронхиальной сосудистой перфузии и микроваскуляризации легких по данным МСКТ. АСОС характеризуется фенотипом с преобладанием изменений в воздухоносных путях, доминирующим над повреждением легочной ткани, в отличие от ХОБЛ. Применение комбинации иГКС / ДДБА при наличии АСОС позволяет уменьшить ремоделирование бронхов и приводит к редукции сосудистой перибронхиальной перфузии [28].

Проблема отмены иГКС обсуждалась в исследовании WISDOM, где у пациентов с тяжелой и крайне тяжелой ХОБЛ постепенная отмена иГКС в течение 3 мес. не была связана с повышением риска обострений, но приводила к снижению функции легких (ОФV<sub>1</sub>). Остается без ответа вопрос – что будет с этими пациентами через 2 года, каков их дальнейший прогноз, возрастет ли частота обострений в последующие годы? [29]. Отмена иГКС может быть безопасной у пациентов с ХОБЛ с низким риском обострений [30], однако эти пациенты должны продолжать применять комбинированную терапию длительно действующим бронходилататором. При отмене иГКС у этих пациентов необходимо исключить сочетание ХОБЛ с БА, а также оценить уровень эозинофилов в мокроте и / или крови и других маркеров для оценки присутствующего эозинофильного воспаления у больных ХОБЛ без БА [29].

Так, несмотря на преимущественно нейтрофильную природу воспаления при ХОБЛ, у части пациентов отмечается повышенный уровень эозинофилов, что связано с воздействием цитокинов Th2-лимфоцитов и врожденных лимфоидных клеток 2-го типа [31]. Эозинофильное воспаление дыхательных путей, обнаруживаемое при стабильном течении ХОБЛ, вероятно, играет роль в быстром прогрессировании болезни у пациентов, в легочном лаваже

которых отмечался более высокий уровень эотаксина-1, хемокина, стимулирующего активацию и миграцию эозинофилов в дыхательные пути, по сравнению с пациентами со стабильным течением ХОБЛ и нейтрофильным характером воспаления [32]. На потенциальную связь между повышением содержания эозинофилов в крови и тяжестью ХОБЛ указывают результаты исследования, выполненные *N. Trung et al.*, где доля пациентов с содержанием эозинофилов в крови  $\geq 400$  клеток в 1 мкл увеличивалась среди тяжелых пациентов с ХОБЛ в категории GOLD III и IV<sup>2</sup>. В целом эозинофильный тип воспаления дыхательных путей у пациентов с тяжелой ХОБЛ встречается приблизительно в 1/3 случаев [33]. Наиболее примечателен факт ассоциации между уровнем эозинофилов и частотой обострений ХОБЛ. В когортном исследовании, проведенном в Великобритании ( $n = 2\ 699$ ), выявлена связь между более высоким уровнем эозинофилов крови и увеличением частоты обострений ХОБЛ [34]. Также продемонстрировано, что увеличение количества эозинофилов в крови ассоциировалось с увеличением смертности при более частых обострениях у больных ХОБЛ [35]. С другой стороны, уменьшение уровня эозинофилов в мокроте у пациентов с ХОБЛ приводит к снижению числа тяжелых обострений и обострений, требующих госпитализации [36].

К настоящему времени накоплено достаточно сведений для рекомендации включения иГКС / ДДБА в схему терапии ХОБЛ с учетом уровня эозинофилов в бронхиальном содержимом и периферической крови. Наиболее часто в качестве пороговых значений для эозинофилов мокроты или периферической крови как индикаторов возможного положительного ответа на терапию иГКС рассматриваются  $\geq 3\ %$  – в мокроте и  $\geq 300$  клеток в 1 мкл – в крови [37]. Вместе с тем до сих пор не предложен пороговый уровень эозинофилов в крови и мокроте для применения в реальной клинической практике [15].

Впервые возможное положительное влияние терапии иГКС на функцию легких у пациентов с ХОБЛ и наличием эозинофилии отмечено в ретроспективном анализе исследования ISOLDE, где обнаружено, что их число может указывать на пациентов, у которых скорость падения ОФV<sub>1</sub> при применении иГКС меньше [38]. По результатам *post-hoc*-анализа других исследований с участием пациентов с анамнезом обострений ХОБЛ показано, что более высокий уровень эозинофилов в крови может указывать на частоту обострений у пациентов, принимавших ДДБА без иГКС. Так, по данным анализа *S. Pascoe et al.* (2015) более выраженное снижение частоты умеренных и тяжелых обострений при применении фиксированной комбинации флутиказона фураат / вилантерол в сравнении с монотерапией вилантеролом происходило при уровне эозинофилов крови  $\geq 2\ %$ , который в исследовании встречался у 66 % пациентов [39]. По результатам анализа

<sup>2</sup> Tran T.N., Schatz M., Li Q. et al. Международная конференция ERS 6–10 сентября 2014. Мюнхен, Германия. P4206.

исследования FORWARD также обозначены различия в эффектах терапии у пациентов с количеством эозинофилов в крови  $\geq 279$  клеток в 1 мкл и пациентов с меньшим уровнем эозинофилов. В когорте с высоким содержанием эозинофилов обострения чаще фиксировались при назначении монотерапии формотеролом, тогда как присоединение иГКС у этих пациентов оказывало заметный положительный эффект в отношении снижения риска обострений [40]. По результатам *post-hoc*-анализа исследований длительностью  $\geq 1$  года (TRISTAN, INSPIRE, SCO-30002) также показана взаимосвязь между уровнем эозинофилов периферической крови и эффективностью терапии иГКС в отношении обострений ХОБЛ. При исходном уровне эозинофилов крови  $\geq 2\%$  сокращение числа умеренных и тяжелых обострений отмечалось в большей степени у пациентов, принимавших иГКС / ДДБА в сравнении с теми, кто не принимал иГКС [41].

Отмена иГКС значительно увеличивает частоту обострений ХОБЛ у пациентов с исходно высоким уровнем эозинофилов в крови. По результатам *post-hoc*-анализа 12-месячного исследования WISDOM продемонстрировано увеличение риска умеренных и тяжелых обострений у пациентов, прекративших принимать иГКС в сравнении с теми, кто продолжил прием иГКС при исходном числе эозинофилов крови  $\geq 2\%$  или  $\geq 300$  клеток в 1 мкл [42]. Отмена иГКС у пациентов с уровнем эозинофилов в мокроте  $> 3\%$  может сопровождаться не только увеличением частоты случаев обострений, но и сокращением времени до 1-го обострения [43]. Уровень эозинофилов может быть предиктором эффективности терапии иГКС у пациентов с ХОБЛ с обострениями в анамнезе в отношении снижения частоты умеренных и тяжелых обострений.

Продолжает обсуждаться роль системного воспаления у пациентов с ХОБЛ и коморбидностью [15]. По результатам исследования EUROSCOP [44] показано влияние будесонида на снижение риска прогрессирования ишемической болезни сердца и других кардиоваскулярных событий, что свидетельствует о возможной роли иГКС в уменьшении активности системного воспаления при ХОБЛ, и, таким образом, ограничении отрицательного влияния сопутствующих заболеваний на прогноз и течение ХОБЛ.

Учитывая сказанное, указывается на необходимость применения фиксированных комбинаций будесонид / формотерол и будесонид / формотерол + ДДАХП у определенной категории пациентов с ХОБЛ, представленной в заключении Совета экспертов «Место фиксированной комбинации будесонид / формотерол в лечении ХОБЛ стабильного течения» (Казань, 10.06.16):

1. Терапия фиксированной комбинацией будесонид / формотерол рекомендована пациентам с:
  - сочетанием БА и ХОБЛ;
  - высоким уровнем эозинофилов в периферической крови ( $> 300$  клеток в 1 мкл крови) при исключении других причин (гельминты,

лямблии и т. п.) и постбронходилатационным ОФВ<sub>1</sub>  $< 50\%$  долж.;

- бронхитическим фенотипом,  $\geq 2$  обострениями в предшествующий год или с  $\geq 1$  госпитализацией по поводу обострения в течение 1 года при наличии постбронходилатационного ОФВ<sub>1</sub>  $< 50\%$  долж.
2. Преимущества фиксированной комбинации будесонид / формотерол в сравнении с фиксированной комбинацией флутиказона пропионат / салметерол установлены в отношении:
    - скорости наступления эффекта терапии;
    - влияния на частоту обострений;
    - эффективности в составе тройной комбинации иГКС / ДДБА + ДДАХП;
    - низкого риска развития пневмонии.
  3. Фиксированная комбинация будесонид / формотерол имеет преимущество в сравнении с монотерапией бронходилататорами длительного действия, оказывая позитивное влияние на:
    - эозинофильное воспаление, проявляющееся повышенным содержанием эозинофилов в крови или мокроте, а также увеличением частоты обострений;
    - системное воспаление, особенно у больных с коморбидной патологией;
    - частоту обострений, требующих применения системных ГКС.
  4. Условия отмены или коррекции применения иГКС / ДДБА при стабильно протекающей ХОБЛ:
    - в случае развития непереносимости компонентов комбинации (будесонида или формотерола) терапию фиксированной комбинацией будесонид / формотерол следует отменить;
    - при отсутствии эффекта в течение 6 мес. применения иГКС / ДДБА возможен переход на фиксированную комбинацию ДДАХП / ДДБА.
  5. Фиксированная комбинация будесонид / формотерол не рекомендуется к регулярному назначению при эмфизематозном фенотипе ХОБЛ у больных с редкими обострениями ( $< 2$  обострений без госпитализаций за предшествующий год).

## Заключение

Таким образом, фиксированная комбинация будесонид / формотерол обладает рядом преимуществ при использовании у пациентов с тяжело и крайне тяжело протекающей ХОБЛ при наличии частых обострений, повышенном уровне эозинофилов крови, синдроме перекреста БА и ХОБЛ. Данная комбинация может быть включена в терапию таких больных.

### Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

### Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

## Литература / References

1. WHO. COPD Fact Sheet No315. 2009. Available at: [www.who.int/mediacentre/factsheets/fs315/en/index.html](http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs315/en/index.html)

2. WHO. Chronic respiratory diseases. 2010. Available at: <http://www.who.int/respiratory/copd/burden/en/index.html>.
3. Groenewegen K.H., Schols A.M., Wouters E.F. Mortality and mortality-related factors after hospitalization for acute exacerbation of COPD. *Chest*. 2003; 124: 459–467.
4. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*. 2014; 3: 15–36. / Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aysanov Z.R. et al. Federal Clinical Guidelines on Diagnosis and Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Pul'monologiya*. 2014; 3: 15–36 (in Russian).
5. From the Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). 2017. Available at: <http://www.goldcopd.org>
6. Ozol D., Aysan T., Solak Z.A. et al. The effect of inhaled corticosteroids on bronchoalveolar lavage cells and IL-8 levels in stable COPD patients. *Respir. Med.* 2005; 99: 1494–1500.
7. Barnes P.J. In: Stockley R.A., Rennard S.I., Rabe K. et al. Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Oxford: Blackwell Publishing; 2007.
8. Suissa S., Dell'Aniello S., Ernst P. Long-term natural history of chronic obstructive pulmonary disease: severe exacerbations and mortality. *Thorax*. 2012; 67: 957–963.
9. Seemungal T.A., Donaldson G.C., Paul E.A. et al. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 157: 1418–1422.
10. Wilkinson T.M., Donaldson G.C., Hurst J.R. et al. Early therapy improves outcomes of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 169: 1298–1303.
11. Kessler R., Stahl E., Vogelmeier C. et al. Patient understanding, detection, and experience of COPD exacerbations: an observational, interview-based study. *Chest*. 2006; 130: 133–142.
12. Hurst J.R., Vestbo J., Anzueto A. et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363: 1128–1138.
13. Da Silva S., Paschoal I.A., De Capitani E.M. et al. COPD phenotypes on computed tomography and its correlation with selected lung function variables in severe patients. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulm. Dis.* 2016; 11: 503–513.
14. From the Diagnosis of Diseases of Chronic Airflow Limitation: Asthma COPD and Asthma – COPD Overlap Syndrome (ACOS). 2014. Available at: <http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/AsthmaCOPDOverlap.pdf>
15. From the Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). 2017. Available at: <http://www.goldcopd.org>
16. Miravittles M., Anzueto A., Legnani D. et al. Patient's perception of exacerbations of COPD – the PERCEIVE study. *Respir. Med.* 2007; 101: 453–460.
17. Partridge M.R., Schuermann W., Beckman O. et al. Effect on lung function and morning activities of budesonide/formoterol versus salmeterol/fluticasone in patients with COPD. *Ther. Adv. Respir. Dis.* 2009; 3: 1–11.
18. Suissa S., Patenaude V., Lapi F. et al. Inhaled corticosteroids in COPD and the risk of serious pneumonia. *Thorax*. 2013; 68: 1029–1036.
19. Kew K.M., Seniukovich A. Inhaled steroids and risk of pneumonia for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014; 3: CD010115.
20. Malo De Molina R., Mortensen E.M., Restrepo M.I. et al. Inhaled corticosteroid use is associated with lower mortality for subjects with COPD and hospitalised with pneumonia. *Eur. Respir. J.* 2010; 36: 751–757.
21. Agusti A., Fabbri L.M. Inhaled steroids in COPD: when should they be used? *Lancet Respir. Med.* 2014; 2: 869–871.
22. Calverley P.M. Reducing the frequency and severity of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2004; 1: 121–124.
23. Szafranski W., Cukier A., Ramirez A. et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2003; 21: 74–81.
24. Welte T., Miravittles M., Hernandez P. et al. Efficacy and tolerability of budesonide/formoterol added to tiotropium in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 180: 741–750.
25. Tashkin D.P., Rennard S.I., Martin P. et al. Efficacy and safety of budesonide and formoterol in one pressurized metered-dose inhaler in patients with moderate to very severe chronic obstructive pulmonary disease: results of a 6-month randomized clinical trial. *Drugs*. 2008; 68: 1975–2000.
26. Aaron S.D., Vandemheen K.L., Ferguson D. et al. Tiotropium in combination with placebo, salmeterol, or fluticasone-salmeterol for treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Ann. Intern. Med.* 2007; 146: 545–555.
27. Wedzicha J.A., Banerji D., Chapman K.R. et al. Indacaterol-glycopyrronium versus salmeterol-fluticasone for COPD. *N. Engl. J. Med.* 2016; 374: 2222–2234.
28. Suzuki T., Tada Y., Kawata N. et al. Clinical, physiological, and radiological features of asthma–chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulm. Dis.* 2015; 10: 947–954.
29. Magnussen H., Disse B., Rodriguez-Roisin R. et al. Withdrawal of inhaled glucocorticoids and exacerbations of COPD. *N. Engl. J. Med.* 2014; 371: 1285–1294.
30. Rossi A., Guerriero M., Corrado A. et al. Withdrawal of inhaled corticosteroids can be safe in COPD patients at low risk of exacerbation: a real-life study on the appropriateness of treatment in moderate COPD patients (OPTIMO). *Respir. Res.* 2014; 15: 77.
31. Barnes P.J. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016; 138: 16–27.
32. D'Armiento J.M., Scharf S.M., Roth M.D. et al. Eosinophil and T cell markers predict functional decline in COPD patients. *Respir. Res.* 2009; 10: 113.
33. Saha S., Brightling C.E. Eosinophilic airway inflammation in COPD. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulm. Dis.* 2006; 1: 39–47.
34. Soriano J.B., Visick G.T., Muellerova H. et al. Patterns of comorbidities in newly diagnosed COPD and asthma in primary care. *Chest*. 2005; 128: 2099–2107.
35. Hoppers J.J., Schouten J.P., Weiss S.T. et al. Asthma attacks with eosinophilia predict mortality from chronic obstructive pulmonary disease in a general population sample. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160: 1869–1874.
36. Siva R., Green R.H., Brightling C.E. et al. Eosinophilic airway inflammation and exacerbations of COPD: a randomised controlled trial. *Eur. Respir. J.* 2007; 29: 906–913.
37. Kaplan A.G. Applying the wisdom of stepping down inhaled corticosteroids in patients with COPD: a proposed algorithm for clinical practice. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulm. Dis.* 2015; 10: 2535–2548.

38. Barnes N.C., Sharma R., Lettis S. et al. Blood eosinophils as a marker of response to inhaled corticosteroids in COPD. *Eur. Respir. J.* 2016; 47: 1374–1382.
39. Pascoe S., Locantore N., Dransfield M.D. et al. Blood eosinophil counts, exacerbations, and response to the addition of inhaled fluticasone furoate to vilanterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a secondary analysis of data from two parallel randomised controlled trials. *Lancet Respir. Med.* 2015; 3: 435–442.
40. Siddiqui S.H., Guasconi A., Vestbo J. et al. Blood eosinophils: A biomarker of response to extrafine beclomethasone/formoterol in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2015; 192: 523–525.
41. Pavord I.D., Lettis S., Locantore N. et al. Blood eosinophils and inhaled corticosteroid/long-acting  $\beta_2$ -agonist efficacy in COPD. *Thorax.* 2016; 71: 118–125.
42. Watz H., Tetzlaff K., Wouters E.F. et al. Blood eosinophil count and exacerbations in severe chronic obstructive pulmonary disease after withdrawal of inhaled corticosteroids: a post-hoc analysis of the WISDOM trial. *Lancet Respir. Med.* 2016; 4: 390–398.
43. Liesker J.J., Bathoorn E., Postma D.S. et al. Sputum inflammation predicts exacerbations after cessation of inhaled corticosteroids in COPD. *Respir. Med.* 2011; 105: 1853–1860.
44. Lofdahl C.G., Postma D.S., Pride N.B. et al. Possible protection by inhaled budesonide against ischaemic cardiac events in mild COPD. *Eur. Respir. J.* 2007; 29: 1115–1119.

Поступила 13.12.16  
Received December 13, 2016

# Небулайзерная терапия в педиатрической практике

А.Б.Малахов, Н.Г.Колосова

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

## Информация об авторах

**Малахов Александр Борисович** — д. м. н., профессор кафедры детских болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (985) 970-73-11; e-mail: alexis4591m@mail.ru

**Колосова Наталья Георгиевна** — к. м. н., доцент кафедры детских болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (916) 657-67-62; e-mail: kolosovan@mail.ru

## Резюме

Предпочтительным методом доставки лекарственных препаратов в настоящее время является ингаляционная терапия, применяемая в большинстве случаев терапии не только острых, но и хронических рецидивирующих заболеваний респираторного тракта у детей и взрослых. За последние несколько лет ингаляционные системы получили значительное развитие. Научные исследования концентрируются на взаимодействии молекулы лекарственного вещества и прибора, генерирующего и доставляющего аэрозоль. Эффективность ингаляционной терапии во многом зависит не только от лекарственного препарата, его действующего вещества, назначенной дозы, но и от параметров ингаляционного устройства. В педиатрии для лечения большинства заболеваний используются ингаляционные устройства, позволяющие качественно продуцировать и распылять лекарственный раствор. Преимущества такой терапии связаны с быстрым началом действия лекарственного вещества, возможностью уменьшения дозы препарата за счет создания высокой концентрации непосредственно в дыхательных путях, снижения риска системных побочных эффектов, отсутствием зависимости от активности печеночного метаболизма. Сегодня в педиатрической практике небулайзерная терапия применяется для лечения большинства респираторных заболеваний, а многообразие лекарственных форм (могут быть использованы все стандартные растворы для ингаляций) и их комбинаций (возможность одновременного применения  $\geq 2$  лекарственных препаратов) повышают эффективность терапии.

**Ключевые слова:** ингаляционная терапия, небулайзер, дети, респираторные заболевания, лечение.

Для цитирования: Малахов А.Б., Колосова Н.Г. Небулайзерная терапия в педиатрической практике. *Пульмонология*. 2017; 27 (1): 122–126. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-1-122-126

# Nebulized therapy in pediatrics

Aleksandr B. Malakhov, Natal'ya G. Kolosova

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

## Author information

**Aleksandr B. Malakhov**, Doctor of Medicine, Professor at Department of Pediatric Diseases, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (985) 970-73-11; e-mail: alexis4591m@mail.ru

**Natal'ya G. Kolosova**, Candidate of Medicine, Associate Professor at Department of Pediatric Diseases, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (916) 657-67-62; e-mail: kolosovan@mail.ru

## Abstract

Inhalation therapy is a modern and preferable method of drug delivery which is currently used for treatment of majority of acute and chronic respiratory diseases of children and adults. Recently, inhalation devices have evolved significantly. Scientific researches are focused on interaction between drug molecules and aerosol-producing device. Effectiveness of inhalation therapy depends generally on the drug, its dose and technical parameters of the device. Inhalation devices that are able to produce drug aerosol effectively have been used for treatment of most pediatric diseases. Advantages of this therapy are quick onset of the action, the possibility to reduce a drug dose due to higher drug concentration in the airways and to decrease the risk of adverse events and independence of the liver metabolism. Nebulized therapy has been currently used for therapy of the majority of pediatric respiratory diseases. Drug formulation diversity and ability to combine  $\geq 2$  drugs could enhance the treatment efficacy.

**Key words:** inhalation therapy, nebulizer, children, respiratory diseases, treatment.

For citation: Malakhov A.B., Kolosova N.G. Nebulized therapy in pediatrics. *Russian Pulmonology*. 2017; 27 (1): 122–126 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-1-122-126

Ингаляционная терапия, являясь предпочтительным средством доставки лекарственных препаратов, в настоящее время используется в педиатрической практике для лечения большинства острых и хронических и рецидивирующих заболеваний респираторного тракта, таких как обструктивный бронхит, бронхиальная астма (БА), рецидивирующий круп, муковисцидоз и т. п. Широкое распространение ингаляционных устройств обусловлено преимуществами, которые связаны с доставкой препарата непосредственно

в орган-мишень — респираторный тракт: это быстрое начало действия лекарственного средства, уменьшение общей дозы препарата при создании высоких концентраций лекарственного вещества в легких, минимизация риска системных побочных эффектов, отсутствие влияния на эффективность лечения возможных возрастных и индивидуальных различий в активности печеночного метаболизма [1].

Аэрозоль — двухфазная система, состоящая из твердых и / или жидких частиц, взвешенных в газе,

которым чаще всего является воздух. Частицы аэрозоля могут существенно различаться по диаметру (от 0,001 до 100 мкм). Размер частиц – важный фактор, определяющий взаимодействие аэрозоля с бронхолегочной системой. Крупные частицы (> 10 мкм) удаляются из воздушного потока за счет столкновения с естественными анатомическими препятствиями в полости носа, носоглотке, полости рта, гортани, а мелкие (от 0,1 до 0,5 мкм) выдыхаются. Оптимальный размер частиц для ингаляционной терапии составляет от 0,5 до 7,5 мкм, при этом размер от 2 до 5 мкм является предпочтительным для оседания в бронхиальном дереве. Также одним из основных параметров эффективности ингаляционного устройства является легочная депозиция – показатель отношения дозы препарата, поступившей в легкие, к номинальной разовой дозе (указанной на ингаляторе). Для доставки препаратов в ингаляциях используются различные устройства (табл. 1). У многих детей и взрослых возникают трудности с выполнением рекомендаций по использованию ингаляторов. Некорректно выполненная ингаляция ведет к неправильному распределению лекарственного вещества в дыхательных путях, необоснованному увеличению объема лечения, росту числа побочных эффектов и общей стоимости терапии [2, 3].

К современным эффективным способам доставки относится **небулайзер** – ингалятор, в котором происходит распыление препарата в форме влажного аэрозоля с размером частиц 2–5 мкм, оптимальных для поступления в дыхательные пути [4]. При-

менение небулайзера рекомендуется у детей, которые из-за одышки не могут совершить адекватный ингаляционный маневр, что, естественно, затрудняет использование ими дозированных аэрозольных ингаляторов, независимо от возраста, однако наиболее эффективно – у детей раннего возраста. Небулайзерная терапия может использоваться как в стационаре, так и в домашних условиях при специальном обучении родителей. Кроме того, преимуществами небулайзерной терапии являются возможность доставки большей дозы препарата и получение эффекта за более короткий промежуток времени, простота техника проведения ингаляций, в т. ч. в домашних условиях. В настоящее время небулайзерная терапия применяется для лечения многих респираторных заболеваний (стенозирующий ларинготрахеит, синдром бронхиальной обструкции, БА и т. п.), в т. ч. верхних дыхательных путей (аллергический ринит, острый риносинусит) [3]. В этих целях можно использовать широкий спектр лекарственных средств (все стандартные растворы для ингаляций) и их комбинаций (возможность одновременного применения  $\geq 2$  лекарственных препаратов) (табл. 2). Небулайзеры – единственное средство доставки лекарственного препарата в альвеолы. При необходимости возможно подключение в контур подачи кислорода / искусственной вентиляции легких [4, 5].

Небулайзер (лат. *nebula* – туман) – устройство для распыления лекарственных препаратов и их доставки в дыхательные пути – состоит из 2 основных частей: компрессорного или ультразвукового прибора,

**Таблица 1**  
**Преимущества и недостатки различных типов аэрозольных устройств**  
**Table 1**  
**Advantages and limitations of different types of aerosol delivery devices**

Устройство	Преимущества	Недостатки
ДАИ	Портативность, доступность, быстрота использования, небольшая продолжительность ингаляции	Сложность координации вдоха-выдоха и нажатия на баллончик
		Высокая скорость движения частиц аэрозоля
		Высокая степень орофарингеального распределения
		Невозможность использования у детей без спейсера
ДАИ / спейсер	Подходит для любого возраста	Электростатические эффекты, характерные для пластиковых спейсеров
		Большие габариты некоторых спейсеров
		Частые ошибки при использовании спейсеров
		Возможность использования при обострении заболевания
		Возможность использования лицевой маски
Порошковый ингалятор	Небольшие габариты	Быстрый инспираторный поток, что затрудняет использование у детей до 7 лет или при обострении заболевания
		Требуется обучение пациента из-за различий в технике устройств
		Не требуется координации вдоха-выдоха и активации устройства
		Возможность использования пациентами всех возрастных групп
Небулайзер	Возможность использования пациентами всех возрастных групп	Большие габариты приборов
		Шум при работе прибора
		Более длительная ингаляция по сравнению с портативными устройствами
		Возможна бактериальная контаминация прибора, необходимость ухода и дезинфекции
		Возможность использования лицевой маски для детей раннего возраста
Небулайзер	Возможно подключение к контуру ИВЛ	Большая вариабельность воспроизводимости дозы и техники ингаляции в зависимости от типа устройства

Примечание: ДАИ – дозированный аэрозольный ингалятор; ИВЛ – искусственная вентиляция легких.

**Таблица 2**  
**Совместимость медикаментов для небулайзерной терапии [3]**  
**Table 2**  
**Drug compatibility for nebulized therapy [3]**

Препарат	Натрия хлорид	Сальбутамол	Фенотерол	Ипратропия бромид	Будесонид	Кромогликат натрия	Тобрамицин	Амброксол	Ацетилцистеин	Флуимуцил-антибиотик
Натрия хлорид	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+
Сальбутамол	+	+	-	+	+	+	-	+	+	+
Фенотерол	+	-	+	+	+	+	-	+	+	+
Ипратропия бромид	+	+	+	+	+	-	-	+	+	+
Будесонид	+	+	+	+	+	-	-	+	-	-
Кромогликат натрия	+	+	+	-	-	+	-	-	-	-
Тобрамицин	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-
Амброксол	-	+	+	+	+	-	-	+	-	-
Ацетилцистеин	+	+	+	+	-	-	-	-	+	-
Флуимуцил-антибиотик	+	+	+	+	-	-	-	-	-	+

подающего распыляющую лечебный раствор струю воздуха или кислорода и распылителя особенной конструкции (именно эта часть небулайзера определяет его основные характеристики), пропускающего преимущественно мелкодисперсные частицы раствора.

Существуют различные типы небулайзеров, которые различаются по способу генерации аэрозоля — струйные (компрессорные), ультразвуковые, вибрационные (меш-типа).

В **струйном** небулайзере для генерации аэрозоля используется электрический компрессор. Поток сжатого воздуха, проходящий через узкое отверстие, создает отрицательное давление (принцип Вентури), что в свою очередь приводит к абсорбированию жидкости через специальные каналы в системе небулайзера. Высокая скорость воздушного потока прерывает поток жидкости и формирует частицы т. н. первично генерированного аэрозоля. В дальнейшем эти частицы сталкиваются с заслонкой (пластинка, отбойник и т. д.), в результате образуется вторичный аэрозоль — ультрамелкие частицы размерами 0,5–10 мкм (около 0,5 % первичного аэрозоля). Вторичный аэрозоль далее ингалируется, а большая доля частиц первичного аэрозоля (99,5 %) осажается на внутренних стенках камеры небулайзера и вновь вовлекается в процесс образования аэрозоля [5]. Компрессорные небулайзеры бывают нескольких типов. Наиболее распространены невентилируемые небулайзеры с непрерывной подачей аэрозоля. Для них характерна потеря лекарственного препарата во время выдоха или при задержке дыхания пациентом. При использовании приборов этого типа время индивидуальной ингаляции увеличивается, а депозиция в дыхательных путях ухудшается. Следовательно, для повышения эффективности лечения требуются мощные компрессоры (> 6 л/мин). Активируемые вдохом небулайзеры продуцируют большее количество аэрозоля во время вдоха, чем во время выдоха. В фазе выдоха не происходит дополнительного увеличения потока воздуха, поэтому

выход аэрозоля сохраняется на определенном постоянном уровне. К недостаткам активируемых вдохом небулайзеров относятся их зависимость от инспираторного потока пациента и медленная скорость продукции аэрозоля при использовании вязких растворов. Синхронизированные с дыханием небулайзеры производят аэрозоль только во время фазы вдоха. Основным достоинством дозиметрического небулайзера является снижение потери препарата во время выдоха. При ингаляции дорогих препаратов дозиметрические небулайзеры имеют неоспоримые преимущества, т. к. в случае их использования потеря лекарства снижается до минимума. Недостатками таких систем являются более длительное время ингаляции и высокая стоимость [2, 4].

**Ультразвуковой небулайзер** генерирует аэрозоль путем вибрации пьезоэлектрического кристалла, в результате ультразвуковые волны продуцируют гетеродисперсный первичный аэрозоль над поверхностью жидкости. После отделения более крупных частиц пациент вдыхает только респираторные частицы через загубник. Дробление аэрозольных частиц происходит путем возрастания частоты вибраций пьезоэлектрического кристалла. К недостаткам ультразвуковых небулайзеров можно отнести возможность изменения свойств или разрушение лекарственного препарата при нагревании ингалируемого раствора в ходе небулизации, а также неэффективность производства аэрозоля из суспензий и вязких растворов и большой остаточный объем лекарства [4, 5].

В инновационных **мембранных небулайзерах** (*mesh-эффект*) скомбинированы преимущества ультразвуковых и струйных небулайзеров. Вибрация электронно-иницируемого пьезокольца передается на тонкую металлическую мембрану и сформированные периодические флюктуации проталкивают ингаляционный раствор через микроотверстия четко определенных размера и формы; как и обычные ультразвуковые небулайзеры, они компактны, бесшумны при работе, но в отличие от последних обладают пониженной частотой ультразвука, что поз-

воляет использовать в меш-небулайзерах даже те препараты, которые противопоказаны к использованию в ультразвуковых. Также меш-небулайзеры характеризуются наименьшим остаточным объемом, следовательно, позволяют наиболее экономно расходовать лекарственные средства [5].

Объем жидкости, рекомендуемый для распыления, в большинстве струйных и ультразвуковых небулайзеров составляет 3–5 мл [3, 6]. В необходимых случаях для его достижения к лекарственному препарату нужно добавить **только физиологический раствор**. Не следует использовать для этих целей воду, т. к. гипотонический раствор может спровоцировать бронхоспазм. Препараты, используемые в терапии бронхолегочных заболеваний, должны быть предназначены для небулайзерной терапии. Следует подчеркнуть, что для ингаляций нельзя использовать непредназначенные для небулайзерной терапии препараты – минеральную воду, все маслосодержащие растворы, суспензии и растворы, содержащие взвешенные частицы, в т. ч. отвары и настои трав, растворы эуфилина, папаверина, платифиллина, димедрола и подобные им средства как не имеющие точек приложения на слизистой оболочке дыхательных путей [3].

Сегодня на рынке медицинской техники представлены различные фирмы-производители небулайзеров. Выбор моделей обширен – небулайзеры, управляемые вдохом, с автономным питанием 12 В (работающие от автомобильного аккумулятора), дозиметрические небулайзеры и т. д.

При выборе небулайзера нужно четко представлять себе цели и задачи его применения в будущем: где будет проходить эксплуатация прибора – в стационаре, в домашних условиях, в поездках. В условиях лечебно-профилактического учреждения требуется применение более мощных небулайзеров, использование прибора диктует необходимость закупки того или иного числа сменных компонентов (чашечек для раствора, мундштуков, масок) и т. д. Необходимо уточнить разрешенную компанией-производителем методику дезинфекции сменных частей. Небулайзер обязательно должен быть протестирован и сертифицирован в соответствии с Европейскими стандартами по небулайзерной терапии prEN13544-1 (использование метода низкочастотного каскадного импактора на современном этапе самого точного метода исследования аэродинамических размеров частиц аэрозоля) [2]. Соответственно необходимо обращать внимание на следующие характеристики:

*Таблица 3  
Препараты, рекомендованные для использования в небулайзерах A&D  
(A&D Company, Limited, Japan \*)  
Table 3  
Drugs advised for nebulization using A&D nebulizers (A&D Company, Limited, Japan)*

Лекарственные препараты для небулайзерной (ингаляционной) терапии (МНН)	Компрессорные (струйные) ингаляторы CN-231 (CN-232, CN-233)	Электронно-сетчатые (мембранные) меш-ингаляторы UN-233	Ультразвуковые ингаляторы UN-231, UN-232
<b>М-холинолитические препараты:</b>			
ипратропия бромид	+	+	+
<b><math>\beta_2</math>-адреномиметики:</b>			
сальбутамол	+	+	+
фенотерол	+	+	+
<b>Комбинированные бронхорасширяющие препараты:</b>			
фенотерол + ипратропия бромид	+	+	+
сальбутамол + ипратропия бромид	+	+	+
<b>Ингаляционные глюкокортикостероиды:</b>			
будесонид	+	+	–
бекламетазон натрия	+	+	–
<b>Стабилизаторы мембран тучных клеток:</b>			
кромоглицевоая кислота	+	+	+
<b>Солевые растворы:</b>			
физиологический раствор (0,9%-ный NaCl)	+	+	+
<b>Муколитические препараты:</b>			
амброксол	+	+	+
ацетилцистеин	+	+	–
дорназа альфа	+	+	–
7 % натрия хлорида + 0,1 % гиалуроната натрия	+	+	–
<b>Антибактериальные препараты:</b>			
тиамфеникола глицинат ацетилцистеинат	+	+	–
колистиметат натрий	+	+	–
тобрамицин	+	+	–
<b>Антиагрегантные средства:</b>			
илопрост	+	+	+

Примечание: \* – Эй энд Ди Компани, Лимитед, Япония; МНН – международное непатентованное наименование.

- размер > 50 % генерируемых частиц аэрозоля должен составлять < 5 мкм (т. н. респираторная фракция);
- остаточный объем лекарственного вещества после ингаляции – ≤ 1 мл;
- время ингаляции – ≤ 15 мин, объем – 5 мл;
- рекомендуемый поток – 6–10 л в минуту;
- давление – 2–7 бар;
- производительность – ≥ 0,2 мл в минуту.

Ингаляторы A&D (A&D Company, Limited, Japan) отвечают современным требованиям, предъявляемым к современным ингаляционным устройствам и представлены разнообразной линейкой небулайзеров – компрессорного, ультразвукового и меш-типов, что позволяет выбрать прибор в соответствии с поставленными задачами ингаляционной терапии. Приборы могут использоваться как индивидуально, так и в условиях поликлиники / стационара и характеризуются простотой управления, ухода и дезинфекции; прибор оснащен защитой от перегрева и неправильного использования, взрослой и детской масками. С помощью данных небулайзеров возможно применение широкого спектра лекарственных препаратов, предназначенных для небулайзерной терапии (см. табл. 2) и их комбинаций (одновременное применение > 2 лекарственных препаратов) (табл. 3), что позволяет проводить ингаляционную терапию большинства заболеваний всех отделов респираторного тракта.

В электронно-сетчатом небулайзере UN-233 используется мэш-технология с инновационным принципом формирования аэрозоля, при котором жидкое лекарственное вещество просеивается через металлическую сетку-мембрану, образуя мелкодисперсный аэрозоль высокого качества. Благодаря низкой частоте вибрации пьезоэлемента не происходит разрушения структуры высокомолекулярных медикаментов (антибактериальных препаратов, некоторых муколитических препаратов, ингаляционных глюкокортикостероидов). Прибор имеет компактные размеры, бесшумен, может работать от батареек, что делает его удобным при использовании в поездках. Эффективность распыления и легочная депозиция выше, чем у большинства компрессорных небулайзеров, несмотря на возможность работы при малом объеме лекарства (от 0,5 мл).

## Заключение

Выбор систем доставки аэрозоля зависит от многих факторов, прежде всего – от индивидуальных особенностей дыхания пациента. Оценка изменений архитектуры дыхательных путей вследствие того или иного заболевания (эмфизема, ателектазы, бронхоэктазы) и способности координации движений помогают правильно выбрать способ доставки лекарственного препарата. Эффективность ингаля-

ции будет определяться выраженностью, быстротой наступления эффекта, минимизацией системных эффектов. Уменьшение потерь лекарства также имеет большое значение. В рекомендациях Международной педиатрической группы по бронхиальной астме и Национальной программе «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика» отмечается необходимость использования небулайзеров у детей первых лет жизни, у детей, которые не могут пользоваться любой другой системой, а также у маленьких детей с обструкцией БА [1].

## Благодарности

Статья опубликована при финансовой поддержке ООО «Эй энд Ди РУС». Работники либо представители компании ООО «Эй энд Ди РУС» не принимали участия в написании настоящей статьи. ООО «Эй энд Ди РУС» не несет ответственности за содержание статьи и за возможные нарушения авторских прав и иных прав третьих лиц в результате публикации и распространения данной информации.

## Конфликт интересов

Конфликт интересов авторами не заявлен.

## Acknowledgements

This publication is supported by ООО A&D RUS. The Company's officials and representatives did not participate in writing this article. ООО A&D RUS is not responsible for any possible piracy and other violations of stakeholders' rights and right of other third parties resulted from this publication and the information spread.

## Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

## Литература

1. Национальная программа. Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика. М.; 2017.
2. Авдеев С.Н. Небулайзерная терапия суспензией Пульмикорта: место в лечении заболеваний дыхательных путей. Методическое пособие для врачей. М.; 2008.
3. Геппе Н.А. Мокина Н.А. Современная ингаляционная терапия. Практическое руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016.
4. Hess D.R., Myers T.R., Rau J.L. A guide to aerosol delivery devices. Irving TX: AARC; 2007.
5. Boe J., Dennis J.H., O'Driscoll B.R. et al. European Respiratory Society Guidelines on the use of Nebulizers. *Eur. Respir. J.* 2001; 18 (1): 228–242.

Поступила 10.02.17

## References

1. Bronchial asthma in children. Therapeutic Strategy and prevention. The National Programme. Moscow; 2017 (in Russian).
2. Avdeev S.N. Nebulized Therapy with Pulmicort suspension: a Role for Treatment of the Airway Diseases. A Methodological Handbook. Moscow; 2008 (in Russian).
3. Geppe N.A. and Mokina N.A. Current Inhalation Therapy. A Practical Handbook. Moscow: GEOTAR-Media; 2016 (in Russian).
4. Hess D.R., Myers T.R., Rau J.L. A guide to aerosol delivery devices. Irving TX: AARC; 2007.
5. Boe J., Dennis J.H., O'Driscoll B.R. et al. European Respiratory Society Guidelines on the use of Nebulizers. *Eur. Respir. J.* 2001; 18 (1): 228–242.

Received February 10, 2017

Author index of articles published in the «Pulmonology» journal in 2016

Передовая статья

- Адян Т.А. см. Красовский С.А.  
 Алимova И.Л. см. Красовский С.А.  
 Амелина Е.Л. см. Красовский С.А.  
 Ашерова И.К. см. Красовский С.А.  
 Байкова Г.В. см. Красовский С.А.  
 Баcиляя А.В. см. Красовский С.А.  
 Батищева Г.А. см. Рачина С.А.  
 Батын С.З. см. Биличенко Т.Н.  
 Белевский А.С. см. Биличенко Т.Н.  
 Биличенко Т.Н., Быстрицкая Е.В., Чучалин А.Г.,  
 Белевский А.С., Батын С.З.  
 Смертность от болезней органов дыхания  
 в 2014–2015 годах и пути ее снижения ..... 4, 389
- Бобылев А.А. см. Рачина С.А.  
 Бойцова Е.В. см. Красовский С.А.  
 Борисов А.В. см. Красовский С.А.  
 Брисин В.Ю. см. Красовский С.А.  
 Быстрицкая Е.В. см. Биличенко Т.Н.  
 Васильева Т.Г. см. Красовский С.А.  
 Водовозова Э.В. см. Красовский С.А.  
 Воронин С.В. см. Красовский С.А.  
 Воронкова А.Ю. см. Красовский С.А.  
 Гаймоленко И.Н. см. Красовский С.А.  
 Гембицкая Т.Е. см. Красовский С.А.  
 Голубцова О.И. см. Красовский С.А.  
 Гордеева Н.В. см. Чубарова С.В.  
 Гордеева С.А. см. Рачина С.А.  
 Горинова Ю.В. см. Красовский С.А.  
 Демко И.В. см. Чубарова С.В.  
 Дехнич Н.Н. см. Рачина С.А.  
 Дубина М.В. см. Миронова Ж.А.  
 Дьяченко Н.А. см. Миронова Ж.А.  
 Дьячкова А.А. см. Красовский С.А.  
 Енина Е.А. см. Красовский С.А.  
 Ерзутова М.В. см. Красовский С.А.  
 Захаренков И.А. см. Рачина С.А.  
 Зинченко Ю.С. см. Красовский С.А.  
 Зоненко О.Г. см. Красовский С.А.  
 Иванова Д.М. см. Красовский С.А.  
 Ильенкова Н.А. см. Красовский С.А.  
 Ищенко О.П. см. Чубарова С.В.  
 Кадырова Д.В. см. Красовский С.А.  
 Каширская Н.Ю. см. Красовский С.А.  
 Козлов Р.С. см. Рачина С.А.
- Кондратьева Е.И. см. Красовский С.А.  
 Котляров П.М.  
 Виртуальная бронхоскопия мультиспиральной  
 компьютерной томографии в диагностике  
 опухолевых поражений трахеи ..... 3, 261
- Крапошина А.Ю. см. Чубарова С.В.  
 Красовский С.А., Каширская Н.Ю., Черняк А.В., Амелина Е.Л.,  
 Петрова Н.В., Поляков А.В., Кондратьева Е.И.,  
 Воронкова А.Ю., Усачева М.В., Адян Т.А., Степанова А.А.,  
 Алимova И.Л., Ашерова И.К., Байкова Г.В., Баcиляя А.В.,  
 Бойцова Е.В., Борисов А.В., Брисин В.Ю., Васильева Е.А.,  
 Васильева Т.Г., Водовозова Э.В., Воронин С.В.,  
 Гаймоленко И.Н., Голубцова О.И., Горинова Ю.В.,  
 Назаренко Л.П., Одинокова О.Н., Гембицкая Т.Е.,  
 Никонова В.С., Дьячкова А.А., Сергиенко Д.Ф.,  
 Енина Е.А., Ерзутова М.В., Зинченко Ю.С.,  
 Зоненко О.Г., Иванова Д.М., Ильенкова Н.А.,  
 Кадырова Д.В.  
 Генетическая характеристика больных  
 муковисцидозом в Российской Федерации  
 по данным Национального регистра (2014) ..... 2, 133
- Кулаков Ю.В. см. Рачина С.А.  
 Лебедева М.С. см. Рачина С.А.  
 Миронова Ж.А., Дьяченко Н.А., Улитина А.С., Трофимов В.И.,  
 Пчелина С.Н., Дубина М.В.  
 Геномные технологии в пульмонологии:  
 роль микроРНК в развитии бронхиальной астмы  
 и хронической обструктивной болезни легких ..... 1, 5
- Назаренко Л.П. см. Красовский С.А.  
 Никонова В.С. см. Красовский С.А.  
 Одинокова О.Н. см. Красовский С.А.  
 Петрова Н.В. см. Красовский С.А.  
 Поляков А.В. см. Красовский С.А.  
 Портнягина У.С. см. Рачина С.А.  
 Пчелина С.Н. см. Миронова Ж.А.  
 Рачина С.А., Дехнич Н.Н., Козлов Р.С., Бобылев А.А.,  
 Батищева Г.А., Гордеева С.А., Кулаков Ю.В.,  
 Лебедева М.С., Портнягина У.С., Захаренков И.А.  
 Оценка тяжести внебольничной пневмонии  
 в реальной клинической практике в много-  
 профильных стационарах Российской  
 Федерации ..... 5, 521
- Салмина А.Б. см. Чубарова С.В.  
 Сергиенко Д.Ф. см. Красовский С.А.  
 Собко Е.А. см. Чубарова С.В.  
 Соловьева И.А. см. Чубарова С.В.  
 Степанова А.А. см. Красовский С.А.  
 Трофимов В.И. см. Миронова Ж.А.  
 Улитина А.С. см. Миронова Ж.А.  
 Усачева М.В. см. Красовский С.А.

**Черняк А.В. см. Красовский С.А.**  
**Чубарова С.В., Собко Е.А., Демко И.В., Ищенко О.П., Кривошанина 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 .....6, 649  
**Чучалин А.Г. см. Биличенко Т.Н.**

**Клинические рекомендации**

**Авдеев С.Н. см. Чучалин А.Г.**  
**Айсанов З.Р. см. Чучалин А.Г.**  
**Белевский А.С. см. Чучалин А.Г.**  
**Демура С.А. см. Чучалин А.Г.**  
 Диагностика и лечение хронического легочного аспергиллеза: клинические рекомендации Европейского респираторного общества и Европейского общества клинической микробиологии и инфекционных заболеваний .....6, 657  
**Илькович М.М. см. Чучалин А.Г.**  
 Интерстициальная пневмония с аутоиммунными проявлениями: совместный консенсус Европейского респираторного и Американского торакального обществ .....5, 529  
**Коган Е.А. см. Чучалин А.Г.**  
 Оценка нутритивного статуса и его коррекция при хронической обструктивной болезни легких .....1, 13  
**Самсонова М.В. см. Чучалин А.Г.**  
**Сперанская А.А. см. Чучалин А.Г.**  
**Тюрин И.Е. см. Чучалин А.Г.**

Хроническая обструктивная болезнь легких: профилактика обострений. Клинические рекомендации Американской коллегии торакальных врачей и Канадского торакального общества (часть 1-я) .....2, 153  
 Хроническая обструктивная болезнь легких: профилактика обострений. Клинические рекомендации Американской коллегии торакальных врачей и Канадского торакального общества (часть 2-я) .....3, 267

**Черняев А.Л. см. Чучалин А.Г.**  
**Черняк А.В. см. Чучалин А.Г.**  
**Черняк Б.А. см. Чучалин А.Г.**  
**Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С., Демура С.А., Илькович М.М., Коган Е.А., Самсонова М.В., Сперанская А.А., Тюрин И.Е., Черняев А.Л., Черняк Б.А., Черняк А.В., Шмелев Е.И.**  
 Диагностика и лечение идиопатического легочного фиброза. Федеральные клинические рекомендации .....4, 399  
**Шмелев Е.И. см. Чучалин А.Г.**

**Оригинальные исследования**

**Авдеев С.Н., Гусева Н.А., Нуралиева Г.С.**  
 Эффективность метода высокочастотных колебаний грудной стенки при обострении хронической обструктивной болезни легких .....4, 466  
**Аверьянов А.Б. см. Черкашина И.И.**  
**Аветисян Л.Р. см. Красовский С.А.**  
**Азнабаева Ю.Г. см. Загидуллин Н.Ш.**  
**Айсанов З.Р. см. Бабарсков Е.В.**  
**Айсанов З.Р. см. Батын С.З.**  
**Алекперов Р.Т. см. Конева О.А.**  
**Амброси О.Е. см. Колобухина Л.В.**  
**Амелина Е.Л. см. Красовский С.А.**  
**Ананьева Л.П. см. Конева О.А.**

**Антонов В.Н. см. Игнатова Г.Л.**  
**Антонов Н.С. см. Мокина Н.А.**  
**Аристова В.А. см. Бурцева Е.И.**  
**Ариэль Б.М. см. Двораковская И.В.**  
**Ариэль Б.М., Двораковская И.В., Зильбер Э.К., Майская М.Ю., Ковальский Г.Б.**  
 О некоторых еще не использованных возможностях дифференциальной диагностики саркоидоза и туберкулеза .....3, 309  
**Арсенева Т.В. см. Колобухина Л.В.**  
**Бабарсков Е.В., Мазурик А.П., Черняк А.В., Айсанов З.Р., Чучалин А.Г.**  
 Новый принцип диагностики нарушений проницаемости альвеолярно-капиллярной мембраны .....3, 340  
**Базарова М.В. см. Колобухина Л.В.**  
**Баздырев Е.Д., Поликутина О.М., Каличенко Н.А., Слепынина Ю.С., Павлова В.Ю., Барбараиш О.Л.**  
 Связь параметров внутрисердечной гемодинамики с функцией респираторной системы у пациентов с ишемической болезнью сердца и коморбидной бронхолегочной патологией .....3, 328  
**Баранова И.А. см. Красовский С.А.**  
**Барбараиш О.Л. см. Баздырев Е.Д.**  
**Батагов С.Я. см. Жила И.Е.**  
**Батын С.З., Черняк А.В., Неклюдова Г.В., Науменко Ж.К., Ермакова Е.А., Штабницкий В.А., Айсанов З.Р., Чучалин А.Г.**  
 Мобильная кардиореспираторная и метаболическая лаборатория: диагностика хронической обструктивной болезни легких, сердечно-сосудистых и метаболических нарушений .....2, 215  
**Бельснер М.С. см. Игнатова Г.Л.**  
**Беляев А.Л. см. Бурцева Е.И.**  
**Биккулова Т.В. см. Гайгольник Т.В.**  
**Биличенко Т.Н. см. Райчева М.В.**  
**Блинова Е.В. см. Игнатова Г.Л.**  
**Богданова Е.О. см. Жила И.Е.**  
**Бойцов П.В. см. Колобухина Л.В.**  
**Болотова Е.В., Дудникова А.В.**  
 Хроническая болезнь почек у больных хронической обструктивной болезнью легких: роль частоты обострений .....5, 578  
**Боровицкий В.С., Овчинникова Е.В., Халявина А.А., Толькин 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 .....6, 715  
**Бородкин А.В. см. Кароли Н.А.**  
**Бочанова Е.Н. см. Гайгольник Т.В.**  
**Будневский А.В., Малыш Е.Ю., Овсянников Е.С., Титова Л.А., Лукашов В.О.**  
 Анализ комплаенса и эффективности профилактики острых респираторных инфекций у больных хронической обструктивной болезнью легких с применением тилорона .....2, 201  
**Бурцева Е.И. см. Колобухина Л.В.**  
**Бурцева Е.И., Федякина И.Т., Кириллова Е.С., Трушакова С.В., Феодоритова Е.Л., Беляев А.Л., Краснослободцев К.Г., Мукашева Е.А., Гирина Е.О., Оскерко Т.А., Аристова В.А., Львов Д.К.**  
 Заболеваемость гриппом в январе-марте 2016 г. в РФ. Эпидемический и пандемический потенциал вируса гриппа А(H1N1)pdm09 .....4, 436  
**Бутюгина И.Н. см. Красовский С.А.**  
**Вартанян Р.В. см. Колобухина Л.В.**

- Васильева Е.А. см. Кондратенко О.В.**  
**Васильева Т.С. см. Минеев В.Н.**  
**Визель А.А. см. Визель И.Ю.**  
**Визель И.Ю., Визель А.А.**  
 Анализ эффективности применения преднизолона у больных саркоидозом органов дыхания: результаты ретроспективного наблюдения .....3, 316
- Воевода М.И. см. Черкашина И.И.**  
**Воронкова А.Ю. см. Красовский С.А.**  
**Гайгольник Т.В., Демко И.В., Бочанова Е.Н., Бикулова Т.В., Крапошина А.Ю., Соловьева И.А., Гордеева Н.В.**  
 Организация обеспечения лекарственными препаратами больных хронической обструктивной болезнью легких в амбулаторных условиях на территории Красноярского края .....2, 208
- Гарина Е.О. см. Бурцева Е.И.**  
**Гассан Д.А. см. Пирогов А.Б.**  
**Герасименко О.Н. см. Шпагина Л.А.**  
**Голубцова О.И. см. Красовский С.А.**  
**Гордеева Н.В. см. Гайгольник Т.В.**  
**Горинова Ю.В. см. Красовский С.А.**  
**Грачева О.Ю. см. Красовский С.А.**  
**Гребнева И.В. см. Игнатова Г.Л.**  
**Гусева Н.А. см. Авдеев С.Н.**  
**Двораковская И.В. см. Ариэль Б.М.**  
**Двораковская И.В., Печенникова В.А., Ариэль Б.М., Платонова И.С., Новицкая Л.Н., Оржешковский О.В., Пичуров А.А., Яблонский П.К.**  
 Легочный эндометриоз как одна из форм эндометриозной болезни .....4, 459
- Десяткин А.В. см. Колобухина Л.В.**  
**Демко И.В. см. Гайгольник Т.В.**  
**Десинова О.В. см. Конева О.А.**  
**Долбин И.В. см. Постникова Л.Б.**  
**Доровской И.А. см. Постникова Л.Б.**  
**Дудина О.В. см. Жила И.Е.**  
**Дудникова А.В. см. Болотова Е.В.**  
**Егорова Е.В. см. Котляров П.М.**  
**Ермакова Е.А. см. Батын С.З.**  
**Железнова Е.А. см. Кондратенко О.В.**  
**Жила О.В. см. Жила И.Е.**  
**Загидуллин Н.Ш., Сафина Ю.Ф., Зулкарнеев Р.Х., Азнабаева Ю.Г., Загидуллин Ш.З.**  
 Влияние индакатерола на состояние сердечно-сосудистой системы у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких .....5, 570
- Загидуллин Ш.З. см. Загидуллин Н.Ш.**  
**Зильбер Э.К. см. Ариэль Б.М.**  
**Зиновьев С.В. см. Пирогов А.Б.**  
**Зоненко О.Г. см. Красовский С.А.**  
**Зулкарнеев Р.Х. см. Загидуллин Н.Ш.**  
**Ибрагимова Д.Ф. см. Красовский С.А.**  
**Игнатова Г.Л., Антонов В.Н., Родионова О.В., Гребнева И.В., Бельснер М.С.**  
 Влияние вакцинопрофилактики на качество жизни и прогностические индексы у больных хронической обструктивной болезнью легких .....4, 473
- Игнатова Г.Л., Блинова Е.В., Бельснер М.С., Гребнева И.В.**  
 Опыт применения селективного ингибитора фосфодиэстеразы-4 рофлумиласта (Даксас) у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и метаболическим синдромом ....3, 323
- Игонина О.П. см. Боровицкий В.С.**  
**Калинина Ю.Э. см. Красовский С.А.**  
**Каличенко Н.А. см. Баздырев Е.Д.**  
**Каменская О.В. см. Логинова И.Ю.**  
**Канукова Н.А. см. Красовский С.А.**  
**Капранов Н.И. см. Красовский С.А.**  
**Кароли Н.А., Бородкин А.В., Ребров А.П.**  
 Хроническая сердечная недостаточность различного генеза у больных хронической обструктивной болезнью легких .....1, 38
- Карчевская Н.А. см. Красовский С.А.**  
**Каширская Н.Ю. см. Красовский С.А.**  
**Кеворкова М.С. см. Красовский С.А.**  
**Келли Е.И. см. Колобухина Л.В.**  
**Кириллова Е.С. см. Бурцева Е.И.**  
**Кириллова Е.С. см. Колобухина Л.В.**  
**Кистенева Л.Б. см. Колобухина Л.В.**  
**Ковалевская М.Н. см. Эргеиш А.Э.**  
**Ковальский Г.Б. см. Ариэль Б.М.**  
**Козырева Л.С. см. Красовский С.А.**  
**Колобухина Л.В., Бурцева Е.И., Кружкова И.С., Меркулова Л.Н., Вартамян Р.В., Кистенева Л.Б., Кириллова Е.С., Трушакова С.В., Росаткевич А.Г., Краснослободцев К.Г., Мукашева Е.А., Бойцов П.В., Келли Е.И., Амброси О.Е., Арсенева Т.В., Базарова М.В., Десяткин А.В., Суточникова О.А.**  
 Грипп-2016: клинико-эпидемиологические особенности и современные возможности эффективной терапии (по данным ГБУЗ города Москвы «Инфекционная клиническая больница № 1 Департамента здравоохранения города Москвы») .....4, 444
- Колосов В.П. см. Пирогов А.Б.**  
**Кондакова Ю.А. см. Красовский С.А.**  
**Кондратенко О.В., Лямин А.В., Васильева Е.А., Железнова Е.А.**  
 Редкие осложнения терапии муковисцидоза: *Clostridium difficile*-ассоциированный колит .....5, 556
- Кондратьева Е.И. см. Красовский С.А.**  
**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 .....6, 708
- Коновалова Л.Е. см. Красовский С.А.**  
**Коповая Н.Ю. см. Савушкина О.И.**  
**Корнеева Т.Ю. см. Красовский С.А.**  
**Костров В.А. см. Постникова Л.Б.**  
**Котляров П.М., Егорова Е.В.**  
 Дифференциальная диагностика паразитарных заболеваний легких по данным лучевых методов исследования .....4, 453
- Котова О.С. см. Шпагина Л.А.**  
**Кочетова Е.В.**  
 Легочная гиперинфляция и риск переломов у больных хронической обструктивной болезнью легких .....3, 336
- Крапошина А.Ю. см. Гайгольник Т.В.**  
**Краснослободцев К.Г. см. Бурцева Е.И.**  
**Краснослободцев К.Г. см. Колобухина Л.В.**  
**Красовский С.А., Амелина Е.Л., Кондратьева Е.И., Воронкова А.Ю., Черняк А.В., Горинова Ю.В., Усачева М.В., Ревель-Муроз Н.П., Романенко Н.И., Рыбалкина М.Г., Сафонова Т.И., Сацук Н.А., Сергиенко Д.Ф., Сероклинов В.Н., Симанова Т.В., Симонова О.И., Скачкова М.А., Смирнова В.В., Смирнова И.И., Стародубцева О.И., Сташкевич Т.В., Степаненко Т.А., Баранова И.А., Томилова А.Ю., Филлимонова Т.А., Филиппова Т.А., Чикунев В.В., Шабалова Л.А.,**

- Голубцова О.И., Шадрина В.В., Зоненко О.Г., Шевлякова А.А., Шерман В.Д., Карчевская Н.А., Науменко Ж.К., Бутюгина И.Н., Грачева О.Ю., Кеворкова М.С., Яковлева В.Б., Каширская Н.Ю. Медикаментозное лечение муковисцидоза в России: анализ данных национального Регистра (2014) .....5, 539
- Красовский С.А., Амелина Е.Л., Кондратьева Е.И., Шагинян И.А., Чернуха М.Ю., Черняк А.В., Каширская Н.Ю., Аветисян Л.Р., Поликарпова С.В., Пивкина Н.В., Воронкова А.Ю., Усачева М.В., Калинина Ю.Э., Канукова Н.А., Козырева Л.С., Кондакова Ю.А., Конавалова Л.Е., Корнеева Т.Ю., Горинова Ю.В., Лаврова А.Е., Леденева Л.Н., Леднева В.С., Лягуша Д.Э., Голубцова О.И., Мерзлова Н.Б., Мухачева В.В., Никонова В.С., Неретина А.Ф., Новикова О.Б., Осипова Е.В., Усачева О.В., Павлов П.И., Пинегина Ю.С., Петрова А.И., Полякова И.В., Ибрагимова Д.Ф., Пономарева Т.А., Протасова Т.А., Пятеркина О.Г., Сергиенко Д.Ф., Капранов Н.И. Респираторная инфекция нижних дыхательных путей у больных муковисцидозом в Российской Федерации по данным национального Регистра (2014) .....4, 421
- Кружкова И.С. см. Колобухина Л.В.
- Курышева М.А. см. Постникова Л.Б.
- Лаврова А.Е. см. Красовский С.А.
- Лалаева Т.М. см. Минеев В.Н.
- Лапин С.В. см. Орлова Г.П.
- Ларионова Е.Е. см. Эргешов А.Э.
- Леденева Л.Н. см. Красовский С.А.
- Леднева В.С. см. Красовский С.А.
- Логонова 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 .....6, 694
- Ломиворотов В.В. см. Логонова И.Ю.
- Лукашов В.О. см. Будневский А.В.
- Львов Д.К. см. Бурцева Е.И.
- Лягуша Д.Э. см. Красовский С.А.
- Лямин А.В. см. Кондратенко О.В.
- Мазурик А.П. см. Бабарсков Е.В.
- Майская М.Ю. см. Ариэль Б.М.
- Максимов В.Н. см. Черкашина И.И.
- Мальш Е.Ю. см. Будневский А.В.
- Мальцева Т.А. см. Пирогов А.Б.
- Манюкова Э.Т. см. Постникова Л.Б.
- Мерзлова Н.Б. см. Красовский С.А.
- Меркулова Л.Н. см. Колобухина Л.В.
- Миндлина А.Я., Полибин Р.В. О необходимости совершенствования тактики иммунопрофилактики коклюша .....5, 560
- Минеев В.Н., Васильева Т.С., Лалаева Т.М. Клубочковая фильтрация при бронхиальной астме: влияние адипокинов .....2, 196
- Мирхайдаров А.М., Фархутдинов У.Р., Фархутдинов Р.Р. Эффективность иммуновенина при комплексной терапии свободнорадикального окисления и иммунного статуса у больных внебольничной пневмонией .....2, 190
- Мокина Н.А., Антонов Н.С., Сахарова Г.М. Современные аспекты оценки статуса респираторного здоровья у курящих молодых людей с применением акустического анализа .....1, 59
- Мукашева Е.А. см. Бурцева Е.И.
- Мукашева Е.А. см. Колобухина Л.В.
- Мухачева В.В. см. Красовский С.А.
- Науменко Ж.К. см. Батын С.З.
- Науменко Ж.К. см. Красовский С.А.
- Неклюдова Г.В. см. Батын С.З.
- Неретина А.Ф. см. Красовский С.А.
- Никонова В.С. см. Красовский С.А.
- Никулина С.Ю. см. Черкашина И.И.
- Новикова Л.Н. см. Двораковская И.В.
- Новикова О.Б. см. Красовский С.А.
- Нуралиева Г.С. см. Авдеев С.Н.
- Овсянников Е.С. см. Будневский А.В.
- Овсянникова О.Б. см. Конева О.А.
- Овчинникова Е.В. см. Боровицкий В.С.
- Оржешковский О.В. см. Двораковская И.В.
- Орлова Г.П., Суркова Е.А., Лапин С.В. Маркеры активности экзогенных интерстициальных заболеваний легких .....2, 180
- Осипова Е.В. см. Красовский С.А.
- Оскерко Т.А. см. Бурцева Е.И.
- Павлов П.И. см. Красовский С.А.
- Павлова В.Ю. см. Баздырев Е.Д.
- Перельман Ю.М. см. Пирогов А.Б.
- Петрова А.И. см. Красовский С.А.
- Печеникова В.А. см. Двораковская И.В.
- Пивкина Н.В. см. Красовский С.А.
- Пинегина Ю.С. см. Красовский С.А.
- 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 клинично-функциональная характеристика тяжелой неконтролируемой астмы у больных с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей .....6, 701
- Пичуров А.А. см. Двораковская И.В.
- Платонова И.С. см. Двораковская И.В.
- Полибин Р.В. см. Миндлина А.Я.
- Поликарпова С.В. см. Красовский С.А.
- Поликутина О.М. см. Баздырев Е.Д.
- Полякова И.В. см. Красовский С.А.
- Пономарева Т.А. см. Красовский С.А.
- Поспелова Т.И. см. Шпагина Л.А.
- Постникова Л.Б., Доровской И.А., Костров В.А., Манюкова Э.Т., Долбин И.В., Курышева М.А. Эпидемиологическая характеристика табакокурения и сравнительная оценка состояния респираторной системы у молодых мужчин .....1, 52
- Постникова Л.В., Сальников А.А. Оценка эффективности вакцинации против пневмококковой инфекции у работников металлургического производства .....4, 481
- Приходько А.Г. см. Пирогов А.Б.
- Протасова Т.А. см. Красовский С.А.
- Пятеркина О.Г. см. Красовский С.А.
- Разводовская А.В. см. Черкашина И.И.
- Райчева М.В., Биличенко Т.Н., Чучалин А.Г. Клинично-эпидемиологические особенности пневмонии у мужчин молодого возраста в организованных коллективах .....1, 29
- Ребров А.П. см. Кароли Н.А.
- Жила И.Е., Богданова Е.О., Жила О.В., Шапорова Н.Л., Дудина О.В., Батагов С.Я. Особенности течения остеопороза у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких .....1, 46
- Ревель-Муроз Н.П. см. Красовский С.А.
- Родионова О.В. см. Игнатова Г.Л.
- Романенко Н.И. см. Красовский С.А.
- Росаткевич А.Г. см. Колобухина Л.В.

- Рыбалкина М.Г. см. Красовский С.А.*  
*Савушкина О.И., Черняк А.В., Коповая Н.Ю.*  
 Роль комплексного исследования функции внешнего дыхания в выявлении вентиляционно-газообменных нарушений у больных после перенесенной внебольничной полисегментарной пневмонии .....2, 186
- Сальников А.А. см. Постникова Л.В.*  
*Сафина Ю.Ф. см. Загидуллин Н.Ш.*  
*Сафонова Т.И. см. Красовский С.А.*  
*Сахарова Г.М. см. Мокина Н.А.*  
*Сацук Н.А. см. Красовский С.А.*  
*Сергиенко Д.Ф. см. Красовский С.А.*  
*Сероклинов В.Н. см. Красовский С.А.*  
*Симанова Т.В. см. Красовский С.А.*  
*Симонова О.И. см. Красовский С.А.*  
*Скачкова М.А. см. Красовский С.А.*  
*Слепнигина Ю.С. см. Баздырев Е.Д.*  
*Смирнов А.В. см. Конева О.А.*  
*Смирнова В.В. см. Красовский С.А.*  
*Смирнова И.И. см. Красовский С.А.*  
*Соловьева И.А. см. Гайгольник Т.В.*  
*Старовойтова М.Н. см. Конева О.А.*  
*Стародубцева О.И. см. Красовский С.А.*  
*Сташкевич Т.В. см. Красовский С.А.*  
*Степаненко Т.А. см. Красовский С.А.*  
*Суркова Е.А. см. Орлова Г.П.*  
*Суточникова О.А. см. Колобухина Л.В.*  
*Титова Л.А. см. Будневский А.В.*  
*Томилова А.Ю. см. Красовский С.А.*  
*Трушакова С.В. см. Бурцева Е.И.*  
*Трушакова С.В. см. Колобухина Л.В.*  
*Тюлькин С.А. см. Боровицкий В.С.*  
*Усачева М.В. см. Красовский С.А.*  
*Усачева О.В. см. Красовский С.А.*  
*Фархутдинов Р.Р. см. Мирхайдаров А.М.*  
*Фархутдинов У.Р. см. Мирхайдаров А.М.*  
*Федорович Г.В.*  
 Модель мукоцилиарной очистки легких .....2, 222
- Федякина И.Т. см. Бурцева Е.И.*  
*Феодоритова Е.Л. см. Бурцева Е.И.*  
*Филимонова Т.А. см. Красовский С.А.*  
*Филиппова Т.А. см. Красовский С.А.*  
*Халявина А.А. см. Боровицкий В.С.*  
*Черкашина И.И., Разводовская А.В., Никулина С.Ю., Шестовицкий В.А., Воевода М.И., Максимов В.Н., Аверьянов А.Б., Чернова А.А.*  
 Полиморфизмы некоторых генов у больных бронхиальной астмой жителей Красноярск .....3, 293
- Чернова А.А. см. Черкашина И.И.*  
*Черноусова Л.Н. см. Эргешов А.Э.*  
*Чернуха М.Ю. см. Красовский С.А.*  
*Черныаский А.М. см. Логинова И.Ю.*  
*Черняк А.В. см. Бабарсков Е.В.*  
*Черняк А.В. см. Батын С.З.*  
*Черняк А.В. см. Красовский С.А.*  
*Черняк А.В. см. Савушкина О.И.*  
*Чикунев В.В. см. Красовский С.А.*  
*Чучалин А.Г. см. Бабарсков Е.В.*  
*Чучалин А.Г. см. Батын С.З.*  
*Чучалин А.Г. см. Райчева М.В.*  
*Шабалова Л.А. см. Красовский С.А.*  
*Шагинян И.А. см. Красовский С.А.*
- Шадрина В.В. см. Красовский С.А.*  
*Шاپорова Н.Л. см. Жила И.Е.*  
*Шевлякова А.А. см. Красовский С.А.*  
*Шерман В.Д. см. Красовский С.А.*  
*Шестовицкий В.А. см. Черкашина И.И.*  
*Шмелев Е.И. см. Эргешов А.Э.*  
*Шпагин И.С. см. Шпагина Л.А.*  
*Шпагина Л.А., Шпагин И.С., Котова О.С., Поспелова Т.И., Герасименко О.Н.*  
 Дифференцированная терапия различных фенотипов хронической обструктивной болезни легких .....6, 681
- Штабницкий В.А. см. Батын С.З.*  
*Эргешов А.Э., Шмелев Е.И., Ковалевская М.Н., Ларионова Е.Е., Черноусова Л.Н.*  
 Нетуберкулезные микобактерии у пациентов с заболеваниями органов дыхания (клинико-лабораторное исследование) .....3, 303
- Яблонский П.К. см. Двораковская И.В.*  
*Яковлева В.Б. см. Красовский С.А.*

### Обзоры

- Авдеев С.Н.*  
 Клинические симптомы и качество жизни пациентов с хронической обструктивной болезнью легких: субъективно оцениваемые показатели или факторы, определяющие прогноз? .....2, 231
- Авдеев С.Н.*  
 Легочная гипертензия при саркоидозе .....6, 725
- Авдеев С.Н.*  
 Профилактика обострений хронической обструктивной болезни легких .....5, 591
- Авдеев С.Н., Айсанов З.Р.*  
 Максимальная бронходилатация со старта терапии хронической обструктивной болезни легких: влияние на течение заболевания .....5, 604
- Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С., Визель А.А., Игнатова Г.Л., Княжеская Н.П., Лещенко И.В., Овчаренко С.И., Трофимов В.И., Шмелев Е.И.*  
 Перспективы фармакотерапии хронической обструктивной болезни легких: возможности комбинированных бронходилататоров и место ингаляционных глюкокортикостероидов. Заключение Совета экспертов .....1, 65
- Айсанов З.Р. см. Авдеев С.Н.*  
*Амарантов Д.Г. см. Косарева П.В.*  
*Амелина Е.Л. см. Горинова Ю.В.*  
*Амелина Е.Л. см. Каширская Н.Ю.*  
*Архипов В.В., Архипова Д.Е., Лазарева Н.Б.*  
 Новые ингаляционные устройства для терапии хронической обструктивной болезни легких .....3, 352
- Архипова Д.Е. см. Архипов В.В.*  
*Астафьев А.В. см. Зиминова В.Н.*  
*Барабанова Е.Н., Колонтарева Ю.М.*  
 Ингаляционные глюкокортикостероиды / длительно действующие  $\beta_2$ -агонисты в лечении хронической обструктивной болезни легких: дискуссия продолжается .....3, 357
- Белевский А.С. см. Авдеев С.Н.*  
*Белевский А.С.*  
 Клинико-экономическая эффективность терапии хронической обструктивной болезни легких .....1, 73
- Борт Д.В. см. Ватутин Н.Т.*  
*Будневский А.В., Цветикова Л.Н., Овсянников Е.С., Гончаренко О.В.*  
 Мелатонин: роль в развитии хронической обструктивной болезни легких .....3, 372

- Васильева Л.В. см. Никитин В.А.**  
**Ватутин Н.Т., Смирнова А.С.**  
 Коморбидность хронической обструктивной болезни легких и сердечно-сосудистой патологии: особенности лечения .....3, 364
- Ватутин Н.Т., Смирнова А.С., Борт Д.В., Тарадин Г.Г.**  
 Патогенетические особенности формирования сердечно-сосудистого континуума при хронической обструктивной болезни легких .....5, 610
- Ватутин Н.Т., Тарадин Г.Г., Гриценко Ю.П.**  
 Поражение легких как осложнение терапии амиодароном .....2, 246
- Визель А.А. см. Авдеев С.Н.**  
**Визель А.А., Визель И.Ю.**  
 ДуоРесп Спиромакс® – новый интуитивный дозирующий порошковый ингалятор будесонида и формотерола .....4, 498
- Визель И.Ю. см. Визель А.А.**  
**Гончаренко О.В. см. Будневский А.В.**  
**Горбачевский С.В. см. Шмальц А.А.**  
**Минеев В.Н., Лалаева Т.М., Лебедева А.А.**  
 Грелиновая сигнализация при бронхиальной астме ...1, 92
- Горина Ю.В., Красовский С.А., Симонова О.И., Амелина Е.Л.**  
 Ингаляционный маннитол – новый муколитический препарат для лечения муковисцидоза .....6, 760
- Гриценко Ю.П. см. Ватутин Н.Т.**  
**Зимина В.Н., Астафьев А.В.**  
 Внебольничные пневмонии у взрослых больных ВИЧ-инфекцией: особенности течения и лечения, профилактика .....4, 488
- Игнатова Г.Л. см. Авдеев С.Н.**  
**Кадушкин А.Г., Таганович А.Д.**  
 Молекулярные механизмы формирования стероидорезистентности у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких .....6, 736
- Капринов Н.И. см. Каширская Н.Ю.**  
**Каспаров Э.В. см. Терещенко С.Ю.**  
**Каширская Н.Ю., Шерман В.Д., Капринов Н.И., Кондратьева Е.И., Красовский С.А., Амелина Е.Л.**  
 Место гипертонического раствора хлорида натрия в терапии муковисцидоза .....5, 584
- Климанов И.А. см. Соодаева С.К.**  
**Княжеская Н.П. см. Авдеев С.Н.**  
**Колонтарева Ю.М. см. Барабанова Е.Н.**  
**Кондратьева Е.И. см. Каширская Н.Ю.**  
**Косарева П.В., Хоринко А.В., Амарантов Д.Г.**  
 Перспективные направления в изучении патогенеза эмпиемы плевры .....3, 345
- Костинов М.П. см. Пахомов Д.В.**  
**Красовский С.А. см. Горина Ю.В.**  
**Красовский С.А. см. Каширская Н.Ю.**  
**Кувшинова Е.В. см. Терещенко С.Ю.**  
**Лазарева Н.Б. см. Архипов В.В.**  
**Лалаева Т.М. см. Минеев В.Н.**  
**Лебедева А.А. см. Минеев В.Н.**  
**Лещенко И.В. см. Авдеев С.Н.**  
**Маркс С.И. см. Никитин В.А.**  
**Никитин В.А., Маркс С.И., Толстых Е.М., Васильева Л.В.**  
 Клинические варианты кашлевого рефлекса и их коррекция .....2, 238
- Никитина Л.Ю. см. Соодаева С.К.**  
**Овсянников Е.С. см. Будневский А.В.**  
**Овчаренко С.И. см. Авдеев С.Н.**
- Пахомов Д.В., Костинов М.П., Хромова Е.А., Семенова С.С.**  
 Вакцинация против вирусного гриппа беременных: неизученные вопросы .....1, 98
- Семенова С.С. см. Пахомов Д.В.**  
**Симонова О.И. см. Горина Ю.В.**  
**Смирнова А.С. см. Ватутин Н.Т.**  
**Смольникова М.В. см. Терещенко С.Ю.**  
**Соодаева С.К., Климанов И.А., Никитина Л.Ю.**  
 Особенности цикла оксида азота при респираторных заболеваниях .....6, 753
- Таганович А.Д. см. Кадушкин А.Г.**  
**Тарадин Г.Г. см. Ватутин Н.Т.**  
**Терещенко С.Ю., Каспаров Э.В., Смольникова М.В., Кувшинова Е.В.**  
 Дефицит маннозосвязывающего лектина при заболеваниях респираторного тракта .....6, 748
- Толстых Е.М. см. Никитин В.А.**  
**Трофимов В.И. см. Авдеев С.Н.**  
**Хоринко А.В. см. Косарева П.В.**  
**Хромова Е.А. см. Пахомов Д.В.**  
**Цветикова Л.Н. см. Будневский А.В.**  
**Чикина С.Ю.**  
 Применение комбинации вилантерол / умеклидиния бромид в качестве базисной терапии у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких .....1, 79
- Шерман В.Д. см. Каширская Н.Ю.**  
**Шмальц А.А., Горбачевский С.В.**  
 Риоцигуат и силденафил в лечении легочной гипертензии: сходства и различия .....1, 85
- Шмелев Е.И. см. Авдеев С.Н.**

#### Хроника. Информация

- Итоги Научно-практической конференции «Грипп и тяжелая пневмония-2016» .....1, 104

#### Заметки из практики

- Ахмедов В.А., Гаус О.В., Петров Д.В.**  
 Редкое клиническое наблюдение аденокарциномы толстой кишки с метастазами в легкие у пациентки средних лет .....1, 113
- 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 .....6, 766
- Болотова Е.В., Шульженко Л.В., Шолин И.Ю., Эзугбая Б.С., Порханов В.А.**  
 Случай ранней реабилитации пациентки с тяжелой формой пандемического гриппа А / H1N1, осложненного пневмонией и острым респираторным дистресс-синдромом .....1, 108
- Гаус О.В. см. Ахмедов В.А.**  
**Гаус О.В. см. Горина Ю.В.**  
**Гордеева Н.В. см. Демко И.В.**  
**Демко И.В., Собко Е.А., Соловьева И.А., Ищенко О.П., Крапошина А.Ю., Гордеева Н.В., Чубарова С.В., Мамаева М.Г.**  
 Особенности антимикробной терапии у больных хронической обструктивной болезнью легких .....5, 618
- Ищенко О.П. см. Демко И.В.**  
**Кочетов А.М. см. Горина Ю.В.**  
**Крапошина А.Ю. см. Демко И.В.**  
**Мамаева М.Г. см. Демко И.В.**  
**Машуров М.В. см. Горина Ю.В.**  
**Моисеенко Ф.П. см. Горина Ю.В.**

**Мырзаахматова А.К.**  
Подбор эффективной терапии при синдроме обструктивного апноэ / гипопноэ сна, ассоциированной с высокогорной легочной гипертонией в условиях высокогорья .....3, 379

**Овсянников Н.В. см. Горинова Ю.В.**  
**Петров Д.В. см. Ахмедов В.А.**  
**Петров Д.В. см. Горинова Ю.В.**  
**Порханов В.А. см. Болотова Е.В.**  
**Собко Е.А. см. Демко И.В.**  
**Соловьева И.А. см. Демко И.В.**  
**Чубарова С.В. см. Демко И.В.**  
**Шолин И.Ю. см. Болотова Е.В.**  
**Шульженко Л.В. см. Болотова Е.В.**  
**Эзугбая Б.С. см. Болотова Е.В.**

#### Новое о лекарственных препаратах

**Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С., Зыков К.А., Лещенко И.В., Овчаренко С.И., Шмелев Е.И., Архипов В.В., Горблянский Ю.Ю., Емельянов А.В., Игнатова Г.Л., Казанцев В.А., Кароли Н.А., Колбасников С.В., Куделя Л.М., Кузубова Н.А., Синопальников А.И., Степанян И.Э., Трофименко И.Н., Фассахов Р.С., Хамитов Р.Ф., Шапорова Н.Л.**  
Место фиксированной комбинации бронходилататоров длительного действия тиотропий / олодатерол в стартовой терапии хронической обструктивной болезни легких. Заключение Совета экспертов Российского респираторного общества .....4, 505

**Айсанов З.Р. см. Авдеев С.Н.**  
**Архипов В.В. см. Авдеев С.Н.**  
**Белевский А.С. см. Авдеев С.Н.**  
**Горблянский Ю.Ю. см. Авдеев С.Н.**  
**Емельянов А.В. см. Авдеев С.Н.**  
**Зыков К.А. см. Авдеев С.Н.**  
**Игнатова Г.Л. см. Авдеев С.Н.**  
**Казанцев В.А. см. Авдеев С.Н.**  
**Кароли Н.А. см. Авдеев С.Н.**  
**Колбасников С.В. см. Авдеев С.Н.**  
**Куделя Л.М. см. Авдеев С.Н.**  
**Кузубова Н.А. см. Авдеев С.Н.**  
**Лещенко И.В. см. Авдеев С.Н.**  
**Овчаренко С.И. см. Авдеев С.Н.**  
**Синопальников А.И. см. Авдеев С.Н.**  
**Степанян И.Э. см. Авдеев С.Н.**  
**Трофименко И.Н. см. Авдеев С.Н.**  
**Фассахов Р.С. см. Авдеев С.Н.**  
**Хамитов Р.Ф. см. Авдеев С.Н.**  
**Шапорова Н.Л. см. Авдеев С.Н.**  
**Шмелев Е.И. см. Авдеев С.Н.**

#### Ретроспектива

**Азнабаева Ю.Г. см. Загидуллин Ш.З.**  
**Боткин Е.С.**  
Больные в больнице .....1, 116  
**Боткин Е.С.**  
Что значит «баловать больных»? .....6, 775

**Власова Н.А. см. Загидуллин Ш.З.**  
**Загидуллин Ш.З. см. Загидуллин Ш.З.**  
**Загидуллин Ш.З., Зулкарнеев Р.Х., Киньябулатов А.У., Загидуллин Ш.З., Власова Н.А., Фархутдинов У.Р., Азнабаева Ю.Г.**  
Опыт лечения пневмонии в медицинских учреждениях Башкортостана в годы Великой Отечественной войны 1941–1945 гг. ....5, 623  
**Зулкарнеев Р.Х. см. Загидуллин Ш.З.**  
**Киньябулатов А.У. см. Загидуллин Ш.З.**  
**Фархутдинов У.Р. см. Загидуллин Ш.З.**

#### Юбилей

**Георгий Викторович Трубников.**  
К 85-летию со дня рождения .....1, 121  
**Леонид Михайлович Печатников.**  
К 60-летию со дня рождения .....2, 257  
**Могели Шалвович Хубутия.**  
К 70-летию со дня рождения .....2, 255  
**Наталья Евгеньевна Чернеховская.**  
К 70-летию со дня рождения .....6, обложка  
**Николай Антонович Дидковский.**  
К 75-летию со дня рождения .....2, 254

#### Конгресс

**Барабанова Е.Н.**  
Персонализированный подход, доказательства, практика (по материалам XXVI Национального конгресса по болезням органов дыхания) .....5, 630

#### 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 .....6, 779

#### Организация здравоохранения

Итоги совещания Профильной комиссии Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности «Терапия» .....5, 635

#### Хроника. Информация

**Илькович М.М.**  
Пульмонология в Ленинграде – Санкт-Петербурге: путь длиной в 50 лет. Актовая речь .....6, 770

#### Дискуссии

**Абросимов В.Н.**  
Бронхиальная астма, свистящие хрипы, флаттер. Возможные взаимоотношения .....6, 719

Авторский указатель статей, опубликованных в журнале «Пульмонология» в 2015 году .....1, 124

# AND

Эй энд Ди, Япония

ОРВИ?

Бронхит?

Астма?



## ИНГАЛЯТОРЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

- Подходит для всех отделов дыхательных путей
- Оптимальная комплектация для всей семьи: маски для взрослых и детей



**Модель CN-231**  
УНИВЕРСАЛЬНЫЙ  
компрессорный ингалятор

- Большая емкость для лекарств - 13 мл
- С функцией защиты от перегрева
- 5 лет гарантии на основной блок



**Модель UN-233**  
КОМПАКТНЫЙ  
ингалятор с меш-технологией

- Легко переносить (работает от батареек)
- Большой угол наклона при распылении
- 2 года гарантии на основной блок



**Модель CN-233**  
ЭКОНОМИЧНЫЙ  
компрессорный ингалятор

- Соответствует стандарту EN 13544-1
- С функцией защиты от перегрева
- 5 лет гарантии на основной блок

Бесплатный телефон горячей линии Эй энд Ди РУС: 8 800 200-03-80 | [www.and-rus.ru](http://www.and-rus.ru)

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ ИЛИ ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ.

РЕКЛАМА

# Сделайте шаг к защите от пневмококковой инфекции



## Превенар 13

Вакцина пневмококковая полисахаридная конъюгированная адсорбированная, тринадцативалентная

Единственная пневмококковая конъюгированная вакцина для детей от 2 месяцев и взрослых всех возрастов

Краткая инструкция по применению лекарственного препарата ПРЕВЕНАР® 13 (вакцина пневмококковая полисахаридная конъюгированная адсорбированная, тринадцативалентная)

#### ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА:

сuspension для внутримышечного введения. Вакцина Превенар® 13 представляет собой капсулярные полисахариды 13 серотипов пневмококка: 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F и 23F; индивидуально конъюгированные с дифтерийным белком CRM<sub>197</sub> и адсорбированные на алюминия фосфате.

#### ОПИСАНИЕ:

Гомогенная суспензия белого цвета.

#### ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ

- профилактика пневмококковых инфекций, включая инвазивные (в том числе менингит, бактериемия, сепсис, тяжелые пневмонии) и неинвазивные (внебольничные пневмонии и средние отиты) формы заболеваний, вызываемых *Streptococcus pneumoniae* серотипов 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F и 23F с 2-х месяцев жизни и далее без ограничения по возрасту; - в рамках национального календаря профилактических прививок; - у лиц групп повышенного риска развития пневмококковой инфекции.

Вакцинация проводится в рамках национального календаря профилактических прививок согласно утвержденным срокам, а также лицам групп риска по развитию пневмококковой инфекции: с иммунодефицитными состояниями, в т.ч. ВИЧ-инфекцией, онкологическими заболеваниями, получающим иммуносупрессивную терапию; с анатомической/функциональной асплегией; с установленным кохлеарным имплантом или планирующиеся на эту операцию; пациентам с подтеканием спинномозговой жидкости; с хроническими заболеваниями легких, сердечно-сосудистой системы, печени, почек и сахарным диабетом; больным бронхиальной астмой; недоношенным детям; лицам, находящимся в организованных коллективах (детские дома, интернаты, армейские коллективы); реконвалесцентам острого среднего отита, менингита, пневмонии; длительно и часто болеющим детям; пациентам, инфицированным микобактерией туберкулеза; всем лицам старше 50 лет; табакокурящим лицам.

#### ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Повышенная чувствительность на предшествующее введение Превенар® 13 или Превенар® (в том числе, анафилактический шок, тяжелые генерализованные аллергические реакции); - повышенная чувствительность к дифтерийному анатоксину и/или вспомогательным веществам; - острые инфекционные или неинфекционные заболевания, обострения хронических заболеваний. Вакцинация проводят после выздоровления или в период ремиссии.

#### СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

##### Способ введения

Вакцину вводят в разовой дозе 0,5 мл внутримышечно. Детям первых лет жизни прививки проводят в верхне-наружную поверхность средней трети бедра, лицам старше 2-х лет – в дельтовидную мышцу плеча.

Перед применением шприц с вакциной Превенар® 13 необходимо хорошо встряхнуть до получения гомогенной суспензии. Не использовать, если при осмотре содержимого шприца выявляются инородные частицы, или содержимое выглядит иначе, чем в разделе «Описание» настоящей инструкции.

##### Не вводить Превенар® 13 внутрисосудисто и внутримышечно в ягодичную область!

Если начата вакцинация Превенар® 13, рекомендуется завершить ее также вакциной Превенар® 13. При вынужденном увеличении интервала между инъекциями любого из приведенных выше курсов вакцинации, введение дополнительных доз Превенар® 13 не требуется.

#### СХЕМА ВАКЦИНАЦИИ:

Возраст начала вакцинации	Схема вакцинации	Интервалы и дозировка
2-6 мес	3+1 или 2+1	Индивидуальная иммунизация: 3 дозы с интервалом не менее 4 нед между введениями. Первую дозу можно вводить с 2-х мес. Ревакцинация однократно в 11-15 мес. Массовая иммунизация детей: 2 дозы с интервалом не менее 8 нед между введениями. Ревакцинация однократно в 11-15 мес.
7-11 мес	2+1	2 дозы с интервалом не менее 4 нед между введениями. Ревакцинация однократно на втором году жизни
12-23 мес	1+1	2 дозы с интервалом не менее 8 нед между введениями
2 года и старше	1	Однократно

#### Дети, ранее вакцинированные Превенар®

Вакцинация против пневмококковой инфекции, начатая 7-валентной вакциной Превенар®, может быть продолжена Превенар® 13 на любом этапе схемы иммунизации.

#### Лица в возрасте 18 лет и старше

Превенар® 13 вводится однократно. Необходимость ревакцинации Превенар® 13 не установлена. Решение об интервале между введениями вакцин Превенар® 13 и ППВ23 следует принимать в соответствии с официальными методическими рекомендациями.

#### Особые группы пациентов

У пациентов после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток рекомендуется серия иммунизации, состоящая из 4 доз препарата Превенар® 13 по 0,5 мл. Первая серия иммунизации состоит из введения трех доз препарата: первая доза вводится с третьего по шестой месяц после трансплантации. Интервал между введениями должен составлять 1 месяц. Ревакцинирующую дозу рекомендуется вводить через 6 месяцев после введения третьей дозы. Недоношенным детям рекомендуется четырехкратная вакцинация. Первая серия иммунизации состоит из 3-х доз. Первую дозу следует вводить в возрасте 2 месяцев независимо от массы тела ребенка, последующие дозы – с интервалом 1 месяц. Введение четвертой (бустерной) дозы рекомендуется в возрасте 12-15 месяцев.

#### Пожилые пациенты

Иммуногенность и безопасность вакцины Превенар® 13 подтверждены для пожилых пациентов.

#### УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И ТРАНСПОРТИРОВАНИЯ

При температуре от 2 до 8° С. Не замораживать. Хранить в недоступном для детей месте. Транспортировать при температуре от 2° С до 25° С. Не замораживать. Допускается транспортирование при температуре выше 2-8° С не более пяти дней.

#### СРОК ГОДНОСТИ

3 года. Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Претензии потребителей направлять по адресу:

- ООО «Пфайзер», 123112 Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С) Телефон: (495) 287-5000, факс: (495) 287-5300
- ООО «НПО Петровакс Фарм», Российская Федерация 142143, Московская область, Подольский район, с. Покров, ул. Сосновая, д. 1. Тел./факс: (495) 926-2107, e-mail: info@retovax.ru
- Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор): 109074, Москва, Славянская пл., д. 4, стр. 1. Тел.: (495) 698-4538; (499) 578-0230

На правах рекламы  
PR-PNA-RUS-0015

ООО «Пфайзер Инновации», Россия, 123112, Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С) Тел.: +7 (495) 287 50 00. Факс: +7 (495) 287 53 00.



# ВРОЖДЕННЫЙ ДЕФИЦИТ АЛЬФА-1 АНТИТРИПСИНА

НЕ РЕДКОЕ, НО РЕДКО  
ДИАГНОСТИРУЕМОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ

5%

ДИАГНОСТИРУЕТСЯ

ОСТАЕТСЯ НЕВЫЯВЛЕННЫМ

95%

**РЕСПИКАМ®** (альфа-1 антитрипсин) –  
препарат для поддержания нормального уровня  
альфа-1 антитрипсина

*Общество с ограниченной ответственностью «Генфа»  
119421, Россия, Москва, Ленинский проспект, дом 99  
Телефон: +7 (495) 662 5065, факс: +7 (495) 662 5061, e-mail: mail@genfamedica.com*