



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 коллеги!

Юбилейный номер журнала «Пульмонология» посвящен знаменательной дате — 25-летию создания Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства России» (ФГБУ «НИИ пульмонологии ФМБА России»). Следует отметить, что материалы данного весьма содержательного номера подготовлены в основном сотрудниками ФГБУ «НИИ пульмонологии ФМБА России».

Так, в передовой статье выдающегося ученого и блестящего организатора науки *Александра Григорьевича Чучалина* «История становления и развития пульмонологии в России» отмечены основные вехи становления ФГБУ «НИИ пульмонологии ФМБА России», масштабные научные прорывы и практические достижения ученых института, обусловленные произошедшими в непростое для страны время событиями, — создание на конференции в Суздале (1989) Всероссийского научного общества пульмонологов (с 2003 г. — Российское респираторное общество); проведение ежегодного Национального конгресса по болезням органов дыхания — главного ежегодного форума пульмонологов России и постсоветского пространства с участием ведущих ученых дальнего зарубежья, представителей Европейского респираторного и Американского торакального обществ; основание в 1990 г. научно-практического журнала «Пульмонология», ставшего ведущим специализированным изданием в России, посвященным проблемам пульмонологии, главным редактором которого все эти годы является *А.Г.Чучалин*.

В оригинальном исследовании *Э.Х.Анаева и др.* «Диагностика заболеваний легких на основе протеомного анализа конденсата выдыхаемого воздуха» приводятся данные исследования различий белкового спектра конденсата выдыхаемого воздуха у здоровых лиц, больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), пневмонией и раком легкого, которые могут быть использованы при дифференциальной диагностике указанных заболеваний. Работа *О.С.Васильевой и др.* «Роль молекулярно-генетических исследований в диагностике и профилактике развития профессиональных заболеваний органов дыхания» посвящена изучению мутаций генов α_1 -ингибитора протеаз, глутатионтрансферазы (антиоксидантная система) и гена ангиотензинпревращающего фермента при бронхиальной астме и ХОБЛ. Продемонстрированы важная роль изученных олигонуклеотидных полиморфизмов в развитии этих заболеваний и необходимость использования и исследования этих полиморфизмов для предикативной и профилактической медицины.

В обзорной статье *С.К.Соодаевой и др.* «Нитрозивный и оксидативный стресс при заболеваниях органов дыхания» излагается современное представление о механизмах развития этих процессов и функционировании систем антиоксидантной защиты, их вовлеченности в широкий круг физиологических и патофизиологических процессов.

Большой интерес вызывает обзор *Н.А.Царевой* «Идиопатическая легочная артериальная гипертензия: современный подход к диагностике и лекарственной терапии», в котором показаны место и роль медикаментозной терапии данного заболевания. Отмечены впечатляющие возможности принципиально новых препаратов, относящихся к антагонистам эндотелиновых рецепторов, ингибиторам фосфодиэстеразы типа 5, аналогам простаглицина, стимуляторам растворимой гуанилатциклазы при терапии этого тяжелого синдрома.

В статье *Е.Н.Барабановой* «GOLD (2017): что и почему изменилось в глобальной стратегии лечения ХОБЛ» описаны изменения в алгоритме выбора фармакотерапии. Отмечено, что в настоящее время большее значение придается не только симптомам ХОБЛ и анамнезу обострений, но и персонализированному подходу к прогнозу и выбору терапии ХОБЛ. Продемонстрирована также значимость правильной техники ингаляции в контроле над симптомами ХОБЛ, добавлены новые данные по использованию комбинированной двойной и тройной терапии.

В юбилейном номере журнала представлен также ряд интересных публикаций, отражающих основные направления научной деятельности ФГБУ «НИИ пульмонологии ФМБА России».

Зам. главного редактора

Н.А.Дидковский



Сошествие Святого Духа.
Середина XV в. Государственная Третьяковская
галерея

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
<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.

Посвящается 25-летию ФГБУ «НИИ пульмонологии ФМБА России»

В порядке исключения объем журнала увеличен до 168 страниц

Содержание

Передовая статья

- Чучалин А.Г.**
История становления и развития пульмонологии в России 143
- Биличенко Т.Н., Чучалин А.Г.**
Научные исследования и труды Федерального государственного бюджетного
учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии
Федерального медико-биологического агентства России» и их роль
в повышении качества пульмонологической помощи населению
Российской Федерации 154

Оригинальные исследования

- Быстрицкая Е.В., Биличенко Т.Н.**
Анализ заболеваемости пневмониями взрослого и детского населения
Российской Федерации за период 2010–2014 гг. 173
- Сахарова Г.М., Антонов Н.С., Салагай О.О., Донитова В.В.**
Глобальное обследование употребления табака среди молодежи
в возрасте 13–15 лет в Российской Федерации: сравнение тенденций
в 2004 и 2015 гг. 179
- Анаев Э.Х., Федорченко К.Ю., Кушаева М.Э., Рябokonь А.М., Кононихин А.С.,
Бармин В.В., Пикин О.В., Попов И.А., Николаев Е.Н., Варфоломеев С.Д.,
Чучалин А.Г.**
Диагностика заболеваний легких на основе протеомного анализа
конденсата выдыхаемого воздуха 187
- Васильева О.С., Кузьмина Л.П., Кравченко Н.Ю.**
Роль молекулярно-генетических исследований в диагностике
и профилактике развития профессиональных заболеваний
органов дыхания 198
- Черняк А.В., Красовский С.А., Науменко Ж.К., Карчевская Н.А., Тарабрин Е.А.,
Неклюдова Г.В., Каллагов Т.Э., Кеворкова М.С., Пащикова Т.Л.,
Головинский С.В., Гусева Н.А., Хубутия М.Ш., Чучалин А.Г.**
Динамика показателей функции внешнего дыхания у больных
муковисцидозом после трансплантации легких 206

Обзоры

- Царева Н.А.**
Идиопатическая легочная артериальная гипертензия: современный
подход к диагностике и лекарственной терапии 216
- Авдеев С.Н.**
Неинвазивная вентиляция легких у пациентов с хронической
обструктивной болезнью легких в стационаре и домашних условиях 232
- Самсонова М.В., Черняев А.Л.**
Гранулематозные заболевания легких 250
- Соодаева С.К., Климанов И.А., Никитина Л.Ю.**
Нитрозивный и оксидативный стресс при заболеваниях органов дыхания ... 262
- Баранова Е.Н.**
GOLD (2017): что и почему изменилось в глобальной стратегии лечения
хронической обструктивной болезни легких 274

Лекции

- Неклюдова Г.В., Науменко Ж.К.**
Диагностические возможности ультразвуковых методов исследования
в пульмонологической практике 283
- Баранова И.А., Кондратьева Е.И., Красовский С.А.**
Остеопороз при муковисцидозе: вопросы терминологии, диагностики
и клинической картины. 291

Заметки из практики

- Амелина Е.Л., Красовский С.А., Усачева М.В., Крылова Н.А.**
Патогенетическое лечение муковисцидоза: первый клинический
случай в России 298

Юбилей

- Александр Андреевич Визель. К 60-летию со дня рождения 302

This issue is devoted to the 25th anniversary of the Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia

The issue size has been increased up to 168 pages on a single occasion

Contents

Editorial

Chuchalin A.G. History of pulmonology in Russia	143
Bilichenko T.N., Chuchalin A.G. Scientific research of the Federal Pulmonology Research Institute and its role for improvement of respiratory care quality in Russia	154

Original studies

Bysritskaya E.V., Bilichenko T.N. An analysis of pneumonia morbidity in adults and children at Russian Federation, 2010 – 2014	173
Sakharova G.M., Antonov N.S., Salagay O.O., Donitova V.V. Global survey on tobacco consumption by young subjects 13 to 15 years of age in Russian Federation (2004 – 2015)	179
Anaev E.Kh., Fedorchenko K.Yu., Kushaeva M.E., Ryabokon' A.M., Kononikhin A.S., Barmin V.V., Pikin O.V., Popov I.A., Nikolaev E.N., Varfolomeev S.D., Chuchalin A.G. Diagnosis of respiratory diseases using the proteomic analysis of exhaled breath condensate	187
Vasil'eva O.S., Kuz'mina L.P., Kravchenko N.Yu. A role of molecular analysis for diagnosis and prevention of occupational lung diseases	198
Chernyak A.V., Krasovskiy S.A., Naumenko Z.K., Karchevskaya N.A., Tarabrin E.A., Neklyudova G.V., Kallagov T.E., Kevorkova M.S., Pashkova T.L., Golovinskiy S.V., Guseva N.A., Khubutiya M.Sh., Chuchalin A.G. Change in lung function of patients with cystic fibrosis underwent lung transplantation	206

Reviews

Tsareva N.A. Idiopathic pulmonary arterial hypertension: current approach to diagnosis and pharmacological treatment	216
Avdeev S.N. Non-invasive ventilation in patients with chronic obstructive pulmonary disease in a hospital and at home	232
Samsonova M.V., Chernyaev A.L. Granulomatous lung diseases	250
Soodaeva S.K., Klimanov I.A., Nikitina L.Yu. Nitrosative and oxidative stresses in respiratory diseases	262
Barabanova E.N. GOLD 2017: what change were made in global strategy of treatment of chronic obstructive pulmonary disease and why?	274

Lectures

Neklyudova G.V., Naumenko Z.K. Ultrasound diagnostic opportunities in pulmonology	283
Baranova I.A., Kondrat'eva E.I., Krasovskiy S.A. Osteoporosis in cystic fibrosis: terminology, diagnosis and clinical signs	291

Practical notes

Amelina E.L., Krasovskiy S.A., Usacheva M.V., Krylova N.A. Pathogenic treatment of cystic fibrosis: the first clinical case in Russia	298
---	-----

Anniversaries

Aleksandr A. Vizel'. To the 60th birthday	302
---	-----



The descent of the Holy Spirit
The mid-15th century. The State Tretyakov Gallery

**Healthcare Ministry
of Russian Federation
Russian Respiratory Society**

**Scientific and practical journal
PUL'MONOLOGIYA**

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 PUL'MONOLOGIYA
was entered a list of Russian reviewed
scientific journals intended to issuing
principal scientific results
of PhD and MD dissertations

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

PUL'MONOLOGIYA journal is included
to the 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. Odinnadsataya 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 Больцмана (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 PUL'MONOLOGIYA 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 Phthisiatricians, World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG), Chief Expert Pulmonologist of Healthcare Ministry of Tatarstan Republic, Honored Physician of Tatarstan Republic (Kazan, Tatarstan Republic, Russia)

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

Igor' S. Gushchin, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Head of 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)

Синоपालников 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)

Сoodaева 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.Черноруцкого 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 Miravittles, Doctor of Medicine, Professor, Department of Pulmonology, Hospital Universitari Vall d'Hebron (Barcelona); ERS Guidelines Director (Barcelona, Catalonia, Spain)

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

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

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

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

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

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

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 Ryazan 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)

История становления и развития пульмонологии в России

А.Г. Чучалин

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

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

В статье рассматривается история зарождения и становления российской пульмонологии как науки. Начало данной дисциплины тесно связано с именем С.П. Боткина, который учил врачей не только распознавать многообразные формы заболеваний респираторного тракта, но и оценивать состояние организма в целом. В дальнейшем неоценимый вклад в становление пульмонологии как отрасли медицины внесли Д.Д. Плетнев, сыгравший важнейшую роль в диагностике сложных и осложненных форм пневмонии; И.В. Давыдовский, полагавший, что в легочной ткани человека могут протекать несколько патологических процессов; Н.С. Молчанов и В.П. Сильвестров, разрабатывавшие такую проблему, как затяжная пневмония, а также многие другие выдающиеся врачи-исследователи, имена которых упомянуты в данном обзоре. Рассматриваются также основные этапы развития российской пульмонологии — создание головного института, взявшего на себя функции объединяющего центра, — Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства России» (ФГБУ «НИИ пульмонологии ФМБА России»), Межрегиональной общественной организации «Российское респираторное общество» и других важнейших инициатив. Приводится анализ научной и практической деятельности ФГБУ «НИИ пульмонологии ФМБА России» за последние 25 лет. Продемонстрированы важнейшие достижения по борьбе с такими тяжелыми и распространенными заболеваниями, как пневмония, бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, муковисцидоз, туберкулез и т. п. Обозначены направления дальнейших исследований, которые позволят высококвалифицированным российским врачам-пульмонологам расширить сферу своей деятельности в соответствии с современными требованиями.

Ключевые слова: история, пульмонология, пневмония, бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, муковисцидоз, туберкулез, вакцинопрофилактика.

Для цитирования: Чучалин А.Г. История становления и развития пульмонологии в России. *Пульмонология*. 2017; 27 (2): 143–153. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-2-7-143-153

History of pulmonology in Russia

Aleksandr G. Chuchalin

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

Author information

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; Chairman of the Executive Board of Russian Respiratory Society; Chief Therapist of Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 465-52-64; e-mail: pulmo_fmiba@mail.ru

Abstract

History of Russian pulmonology is described in the article. The rise of this science in Russia was closely related to Sergey P. Botkin who taught physicians not only to recognize diverse variants of respiratory diseases but also to evaluate the patient's status as a whole. Dmitriy D. Pletnev, who investigated severe and complicated pneumonias; Ippolit V. Davydovskiy, who supposed that several pathological processes could exist in the human's lung contemporarily; Nikolay S. Molchanov and Vladimir P. Sil'vestrov, who investigated slowly-resolved pneumonia, and other investigators contributed significantly to the Russian pulmonology. Establishment of the Federal Pulmonology Research Institute, which became as a cooperating center, and "Russian Respiratory Society" Interregional Public Organization, and other important initiatives were main stages of development of the Russian pulmonology. Scientific and practical activity of the Federal Pulmonology Research Institute during last 25 years has been analyzed in the article. Important achievements in the control of such severe and common diseases, as pneumonia, asthma, chronic obstructive pulmonary disease, cystic fibrosis, tuberculosis, etc., have been discussed in the article. Further investigations that would allow bring the pulmonologist's work in line with the current requirements have been outlined in the article.

Key words: history, pulmonology, pneumonia, asthma, chronic obstructive pulmonary disease, cystic fibrosis, tuberculosis, vaccination.

For citation: Chuchalin A.G. History of pulmonology in Russia. *Russian Pulmonology*. 2017; 27 (2): 143–153 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-2-7-143-153

История российской пульмонологии начинается с клинических лекций С.П. Боткина, которые он читал слушателям Военно-медицинской академии. Разделу крупнозной пневмонии С.П. Боткин посвятил 6 лекций. Эта часть его лекционного курса была

более обширной по сравнению с другими разделами внутренней медицины. При анализе разнообразной клинической картины пневмонии продемонстрирован высокий профессиональный уровень. Так, С.П. Боткиным не только описана аускультация

тивная картина стадийного течения пневмонии, но и проведен дифференциальный диагноз между поражением висцеральной и париетальной плевры; при этом подчеркнуто, что плеврит встречается у > 30 % всех больных пневмонией. Его ученик *Эдуард Изако-сон* исследовал эмфизему легких; в своей диссертационной работе он рассматривал эмфизему как следствие облитерации капилляров малого круга кровообращения (сосудистая теория эмфиземы). *С.П.Боткин*, со своей стороны, продемонстрировал эмфизематозные участки над пневмоническим фокусом пораженных легких.

Бронхиальная астма (БА) — еще одна клиническая проблема, которая стала предметом интересов *С.П.Боткина*. В своих работах он рассматривает роль неврогенных механизмов как в возникновении БА, так и их участие в формировании обострения заболевания.

Работы *С.П.Боткина* стали классическими, не потеряв своей клинической актуальности и по сей день. Необходимо подчеркнуть, что *С.П.Боткин* стремился улучшить качество лечения больных пневмонией. Так, он убедил власти Санкт-Петербурга открыть в городе Александровскую больницу, в которой концентрировались бы больные пневмонией. У нас есть уникальная возможность сравнить результаты лечения современных больных пневмонией с полученными еще в конце XIX в.

С.П.Боткин не только заложил основы клинической пульмонологии в России, учил врачей тонкому мастерству распознавания многообразных форм болезни — пневмонии, плеврита, БА, эмфиземы, но и стремился установить этиологический диагноз при инфекционном воспалительном процессе дыхательных путей (ему принадлежит внедрение окраски бронхиального секрета по Граму), оценивая состояние организма в целом.

Следующим историческим этапом в российской пульмонологии является конец 1930-х гг., когда внимание медиков было приковано к пневмонии. В 1936 г. от вирусно-бактериальной пневмонии умер А.М.Горький. Профессором-консультантом был привлечен *Д.Д.Плетнев*. Он сыграл большую роль в диагностике сложных и осложненных форм пневмонии. Заслуга *Д.Д.Плетнева* как клинициста состояла в том, что он диагностировал все эти легочные процессы писателя при жизни. Впервые в истории медицины *Д.Д.Плетнев* описал легочное сердце (официальное название *cor pulmonale* придет в середине 1960-х гг.) и гипоксическую энцефалопатию, которые протекали на фоне пневмонии и переходящей мерцательной аритмии. В юношеские годы А.М.Горький перенес кавернозную форму туберкулеза, что было подтверждено *И.В.Давыдовским* на аутопсии. Закончив вскрытие, ведущий патологоанатом страны сформировал концепцию хронической неспецифической легочной чахотки, подразумевая, что в одном органе — легочной ткани у человека могут протекать несколько патологических процессов. Так, он описывает несколько каверн в верхних долях правого и левого легкого, бронхоэктазы и, на-

конец, геморрагическую вирусно-бактериальную пневмонию с локализацией в нижней доли левого легкого.

Один из этапов развития отечественной пульмонологии связан с именем *Н.С.Молчанова*. Будучи главным терапевтом Вооруженных сил СССР, он отчетливо понимал актуальность инфекционных заболеваний верхнего и нижнего отделов дыхательных путей. Его научной группой, в состав которой вошел *В.П.Сильвестров*, активно разрабатывалась такая проблема, как затяжная пневмония. Данное направление *Н.С.Молчанов* сформировал уже в период широкого и успешного по тем временам применения антибактериальных препаратов при лечении пневмоний.

Следует подчеркнуть, что в здравоохранении того периода большое внимание уделялось проблеме туберкулеза как социально значимого заболевания. В 1920–30-е годы формируется сеть туберкулезных диспансеров, открываются специализированные санатории как для детей, так и для взрослых, больных туберкулезом. Осуществляются масштабные реабилитационные программы для лиц, инфицированных *Mycobacterium tuberculosis*. Большую роль в организации помощи больным с туберкулезом сыграл *Николай Андреевич Шмелев* — член президиума АМН СССР, который успешно представил программу борьбы с туберкулезом в СССР во Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ).

В середине 1950-х гг. стало очевидным, что наряду с хроническими инфекционными заболеваниями респираторной системы все возрастающую роль стали играть аллергические заболевания с поражением как верхнего, так и нижнего отделов дыхательных путей. Возросла потребность в разработке диагностических алгоритмов при таких заболеваниях, как диссеминированные формы туберкулеза легких и других, нетуберкулезной этиологии, форм патологии органов дыхания. В это время рак легких становится наиболее распространенным в мужской популяции, а в настоящее время — и в женской. Перед практическим здравоохранением, естественно, сформировалась задача повышения качества оказания помощи больным пульмонологического профиля. В различных регионах России стали появляться лечебно-диагностические центры.

Красноярский центр пульмонологии организовал профессор *Е.С.Брусиловский*. В Красноярском крае болезни органов дыхания в структуре общей заболеваемости вышли на одно из первых мест; преобладали острые инфекционные заболевания респираторной системы, БА. *Е.С.Брусиловский* являлся одним из лидеров страны в области клинической аллергологии. Вместе со своим коллегой из Киева профессором *Лернером* они выпустили монографию по эозинофильным васкулитам. Эта работа актуальна и на сегодняшний день.

Большую роль в российской пульмонологии сыграл центр в Свердловске (Екатеринбурге), основателем которого явился *Л.Е.Шелутко*. В этом центре работали врачи разных специальностей — торакаль-

ные хирурги, фтизиатры, рентгенологи, а также специалисты зарождающейся дисциплины — врачи-пульмонологи. Опыт, заложенный Красноярским и Свердловским центрами, лег в основу организации помощи лицам с заболеваниями дыхательной системы нетуберкулезной этиологии и практически стал прообразом создания Института пульмонологии — ныне это Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства России» (ФГБУ «НИИ пульмонологии ФМБА России»).

По инициативе и при участии академика *Ф.Г.Углова* в 1965 г. в Ленинграде (Санкт-Петербург) открыт единственный тогда в стране Всесоюзный научно-исследовательский институт пульмонологии (ВНИИ пульмонологии), где наряду с торакальной гнойной хирургией развивались и чисто терапевтические специальности. Сотрудники ВНИИ пульмонологии внесли огромный вклад в разработку таких проблем, как муковисцидоз (МВ) (*Т.Е.Гембицкая*), интерстициальные заболевания легких (*М.М.Илькович*), БА (*Г.Б.Федосеев*). ВНИИ пульмонологии за короткое время стал лидером в стране по разработке проблем, связанных с легочным здоровьем. Параллельно с развитием ВНИИ пульмонологии появлялись региональные центры, которые оказывали влияние на развитие всей отрасли. В Смоленске создан центр под руководством *А.И.Борохова* — автора замечательной монографии, посвященной анализу врачебных ошибок больных пульмонологического профиля. *А.И.Борохов* большое внимание уделял разработке легочно-сердечных проблем. Под его руководством в центре выполнены первые работы в стране по поражению легких у пациентов с инфарктом миокарда.

На базе кафедры терапии Саратовского медицинского университета профессором *Н.Ардаматским* создан центр пульмонологии. Он же стал организатором учредительной конференции по пульмонологии России. С именем профессора *Н.Ардаматского* связаны также первые официальные контакты с французскими пульмонологами: так, была организована конференция при участии профессора *П.Дюро* (Сорбонна, Париж).

Необходимо отметить роль профессора *В.Я.Гармаша* и его ученика — профессора *В.Н.Абросимова*. В середине 1970-х гг. в Рязани состоялась конференция по редким заболеваниям легких, участникам которой впервые были представлены материалы по гистиоцитозу, МВ, лимфангиолейомиоматозу (ЛЯМ) и другим редким заболеваниям органов дыхания. В 1960–70-е гг. возникали творческие союзы ведущих специалистов и клиник страны. В Москве проводились совместные конференции клиники, возглавляемой *Е.М.Тареевым*, и патофизиологической и аллергологической лаборатории, которой руководил *А.Д.Адо*; позже к ним присоединилась клиника *П.Н.Юренева*. Москва стала центром активного изучения БА, в этом — большая заслуга *И.Г.Даниляк*, ученицы *Б.Б.Когана*. В начале 1980-х гг. совместно

с *Инной Григорьевной Даниляк* автор настоящей статьи возглавил пульмонологическую секцию Московского терапевтического общества. Работа секции пользовалась большой популярностью, ее заседания всегда активно посещали врачи и ведущие ученые страны. Так, на одном из заседаний выступил президент Академии наук СССР *Гурий Иванович Марчук*, его доклад был посвящен математической модели вирусного поражения дыхательных путей.

Особую роль в развитии отечественной пульмонологии сыграл *Б.Е.Вотчал* — блестящий клиницист, основоположник клинической фармакологии, разработчик отечественного пневмотографа.

Не менее успешно работали наши коллеги в Ленинграде. *П.К.Булатов* стал инициатором всесоюзных конференций, посвященных БА. Эти конференции проходили в острой оживленной дискуссии и стали хорошей школой для плеяды профессоров современного поколения. Широко обсуждались классификации БА, авторами которых явились *П.К.Булатов*, *Е.М.Тареев*, *А.Д.Адо*, *П.Н.Юренин*. В последние годы *Г.Б.Федосеев* предложил свою оригинальную классификацию, в которой значительное место уделяется генетическим предрасполагающим факторам в развитии БА. Следует подчеркнуть, что период 1970–90-х гг. характеризовался значительным ростом числа больных БА и такой ее тяжелой формы, как астматическое состояние.

В этом контексте необходимо упомянуть о центре в Петрозаводске, организованном профессором *А.П.Зильбером*, специализацией которого являлась интенсивная пульмонология. Ежегодные семинары, организованные *А.П.Зильбером*, привлекали врачей-реаниматологов, анестезиологов, пульмологов, терапевтов. В Петрозаводском центре были заложены организационные принципы интенсивной пульмонологии.

Многие поколения врачей-пульмологов выражают особую благодарность академику *Л.Д.Сидоровой*, которая стала президентом ежегодного Национального конгресса по пульмонологии (Новосибирск, 1996), при проведении которого сформировались основные направления деятельности Российского респираторного общества (РРО) на ближайшее десятилетие. В данном случае прогноз совпал с реальной деятельностью РРО. Инициативы, предложенные на конгрессе, были поддержаны Алтайским центром, который возглавил член-корреспондент РАН *Я.Н.Шойхет*.

Таким образом, к концу 1980-х гг. назрела необходимость создания головного учреждения с объединяющими функциями. Создавая подобного рода институт, следовало исходить из опыта, накопленного в Красноярске, Свердловске, Ленинграде, Петрозаводске и других региональных центрах страны.

Учредительная конференция Научно-исследовательского института пульмонологии (НИИ пульмонологии) была проведена в Суздале. Большую роль в создании НИИ пульмонологии сыграли *А.И.Потанов* (министр здравоохранения РСФСР) и его заместитель *В.Н.Шабалин*. Вновь образованное учрежде-

ние поначалу являлось структурным подразделением 2-го Московского ордена Ленина государственного медицинского института имени Пирогова (2-й МОЛГМИ им. Пирогова). Однако в 1991–92-е гг. после распада СССР обстановка в стране сопровождалась значительным ухудшением экономической ситуации. Бюджет НИИ пульмонологии ушел на выплату стипендий студентам, что стало причиной его выхода из структуры 2-й МОЛГМИ им. Пирогова и прямого подчинения Минздраву России. Данный период был предельно сложным в экономическом плане, формировались новые правовые основы лечебных учреждений страны. Перед коллективом НИИ пульмонологии стояли непростые задачи: сохранение в этой непростой ситуации его целостности, поиск новых форм организации научных исследований и внедрение их в практическое здравоохранение, постоянное повышение качества оказания помощи больным пульмонологического профиля.

С тех пор прошло 25 лет. За это время в научной и практической деятельности НИИ пульмонологии произошли поразительные перемены. Далее приводится анализ преобразования НИИ пульмонологии в ФГБУ «НИИ пульмонологии ФМБА России».

В начале 1990-х гг. значительную долю госпитализированных в медицинские учреждения России составляли больные тяжелой БА, поэтому одна из первых программ НИИ пульмонологии касалась терапии этого заболевания. В отделениях терапевтического профиля такие лица составляли основной контингент скоропомощных больных; ремиссия заболевания была предельно короткой и пациенты по нескольку раз в год по скорой помощи доставлялись в лечебные учреждения. По эпидемиологии, клиническим аспектам болезни и методам лечения ситуацию удалось переломить при внедрении клинических рекомендаций Глобальной стратегии по лечению и профилактики бронхиальной астмы (*Global Initiative for Asthma* – GINA). Автор данной статьи вошел в состав экспертов ВОЗ и стал активным проводником указанной программы в России.

В 1995 г. состоялся исторический симпозиум GINA, посвященный БА. Повсеместно по всей России стали внедряться национальные клинические рекомендации по лечению БА. В течение ближайших 2 лет ситуация с больными БА кардинально изменилась: из категории больных, нуждающихся в неотложной помощи, они трансформировались в амбулаторных со стойкой ремиссией, смерть от БА стала казуистикой. Однако определенный процент больных тяжелой БА остался.

В НИИ пульмонологии разработан принципиально новый метод лечения этой категории больных – впервые в истории медицины применен метод специфической иммуносорбции. Р.Г.Василов с помощью биотехнологических процедур получил панель моноклональных антител к иммуноглобулину E (IgE). При помощи иммуносорбции появилась возможность удалять весь пул циркулирующих в крови IgE. Процедура оказалась безопасной для больно-

го и приносила длительный и стойкий эффект. Дальнейшего развития иммуносорбция не получила только из-за сложившихся экономических условий здравоохранения.

В этот период были разработаны и внедрены в клиническую практику оригинальные отечественные противоастматические лекарственные средства, которые по своей эффективности не уступали зарубежным аналогам. За данный цикл работ сотрудники НИИ пульмонологии награждены Премией Правительства РФ. Прогресс, достигнутый в области диагностики и лечения БА, в определенной степени был обусловлен международным сотрудничеством с коллегами из Франции и Германии.

Прошло более 20 лет с того исторического симпозиума по клиническим рекомендациям ВОЗ. Сегодня можно говорить о том, что он позволил качественно изменить ситуацию в стране с таким заболеванием, как БА.

В настоящее время в ФГБУ «НИИ пульмонологии ФМБА России» ведутся исследования по созданию новой генерации противоастматических лекарственных средств. Завершена III фаза клинического исследования по сальгетролу (эфир атропина и его комбинация с солью сальбутамола и янтарной кислоты). Закончены панельные испытания нового поколения моноклональных антител против IgE, разработанных компанией «Генериум» (Россия). Проходит клиническое испытание (II фаза) пептида с противовоспалительной активностью; по своей противовоспалительной активности он сопоставим с глюкокортикостероидами.

Важной проблемой, стоявшей в то время перед специалистами НИИ пульмонологии, являлась хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ). С конца 1930-х гг. многие поколения российских врачей воспитывались на концепции хронической неспецифической легочной чахотки. Термин предложен И.В.Давыдовским после аутопсии умершего писателя А.М.Горького и появился в определенной степени под влиянием политической кампании, связанной с политической деятельностью Бухарина, Зиновьева и Каменева. В этом списке числился и профессор Д.Д.Плетнев. Необходимо было доказать, что он допустил врачебную ошибку, консультируя тяжело больного писателя. Под термином «хроническая неспецифическая чахотка» И.В.Давыдовский понимал ряд заболеваний легких у одного и того же человека. Этот термин просуществовал до конца 1940-х гг., затем был заменен на другое наименование – «хроническая неспецифическая пневмония», а позже появилось название «хроническая пневмония». На конференциях в Минске и Тбилиси принята классификация хронической пневмонии.

Поколению врачей 1990-х гг. предстояло интегрироваться в международное сообщество врачей-пульмонологов и при этом адаптировать отечественную классификацию заболеваний респираторной системы как к рекомендациям ВОЗ, так и к классификациям авторитетных интернациональных обществ респираторной медицины – Американского

торакального общества (*American Thoracic Society* – ATS), созданного более 100 лет назад, Общества пульмонологов франкоговорящих врачей, Немецкого общества пульмонологов, Британского торакального общества, Европейского респираторного общества (*European Respiratory Society* – ERS). Одной из проблем при диагностике ХОБЛ является формирование функционального диагноза болезни. В СССР спирографические методы при оценке вентиляционной функции легких использовались недостаточно, что и явилось основной причиной низкой диагностики данной болезни.

Коллектив ФГБУ «НИИ пульмонологии ФМБА России» возложил на себя миссию дать современное образование по проблеме ХОБЛ. При этом следовало изменить формы медицинской статистики и внести вместо хронической пневмонии ХОБЛ. Это был длительный и непростой процесс, но в конечном счете российское общество осознало актуальность этой темы. Под эгидой ВОЗ выполнено уникальное эпидемиологическое исследование в разных регионах России (GARD), по результатам которого продемонстрировано, что ХОБЛ в старших возрастных группах распространена у 14–20 % населения. При анализе медицинской статистики Минздрава России (2015) в официальном отчете приведен высокий процент больных ХОБЛ, которые ежегодно поступают в стационары России с обострением заболевания (около 500 тыс. госпитализаций). Ситуация стала меняться с внедрением клинических рекомендаций по диагностике и лечению больных ХОБЛ. Через структуру Минздрава России внедрены новые протоколы и стандарты. Во всех регионах России были организованы конференции; на ежегодных конгрессах РРО рассматривались различные аспекты ХОБЛ. Одной из проблем в ведении больных ХОБЛ является борьба с дыхательной (легочно-сердечной) недостаточностью. Классификация данного синдрома не была основана на патофизиологических принципах нарушения вентиляции и кровообращения по малому кругу. Внедрение диагностических методов по оценке кислородного статуса, легочной гипертензии (ЛГ) и вентиляционной функции легких позволили сформировать новую концепцию дыхательной недостаточности. Биологическими маркерами дыхательной недостаточности явились данные по напряжению кислорода и углекислого газа в артериальной крови. Выделены 2 формы дыхательной недостаточности – гипоксемическая и гиперкапническая. Подобный подход позволил разработать дифференцированную программу респираторной поддержки. В некоторых районах России (Кострома, Москва, Санкт-Петербург) внедрен метод длительной терапии кислородом как в условиях стационара, так и в домашних условиях. В последние годы стал бурно развиваться метод неинвазивной вентиляции легких. Два сотрудника ФГБУ «НИИ пульмонологии ФМБА России» – А.В.Третьяков и С.Н.Авдеев – прошли стажировку во Франции, и, освоив технологию неинвазивной вентиляции, активно внедряли ее в практическое здра-

воохранение России. В настоящее время к этому методу активно прибегают кардиологи с целью лечения застойной сердечной недостаточности, а также неврологи – при нарушениях мозгового кровообращения и повторяющихся эпизодах центрального апноэ. В пульмонологии, как и в ряде других специальностей, в последние 10 лет активно стала развиваться медицина сна, появились исследования по нарушению дыхания во время сна, при этом основным корригирующим методом лечения явилась неинвазивная вентиляция легких.

Таким образом, современный алгоритм лечения больных ХОБЛ включает как медикаментозные, так и немедикаментозные методы лечения, последние актуальны при развитии синдрома дыхательной недостаточности. За относительно короткий промежуток времени качественно улучшилось ведение больных ХОБЛ. Конечно, этого не удалось бы добиться при концепции хронической пневмонии.

Агрессивным фактором риска развития ХОБЛ считается табакокурение. В настоящее время на основе рекомендаций ВОЗ сотрудниками ФГБУ «НИИ пульмонологии ФМБА России» Г.М.Сахаровой и Н.С.Антоновым разработана российская национальная программа по борьбе с табакокурением. Эти инициативы были поддержаны депутатами Государственной Думы и Президентом России. Подписание Россией Глобальной конвенции по борьбе с табакокурением является прямой заслугой сотрудников ФГБУ «НИИ пульмонологии ФМБА России». В результате потребление табачных изделий сократилось в 2 раза и курящих больных мы видим все реже.

Важной составляющей программы ведения больных ХОБЛ является вакцинопрофилактика антигриппозной и антипневмококковой вакцинами. В исследовании М.П.Костинова (Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И.Мечникова») продемонстрирована высокая протективная эффективность вакцинации при минимальных нежелательных реакциях. В настоящее время вакцинопрофилактика также предусмотрена Международными рекомендациями по ХОБЛ (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* – GOLD).

Если сравнивать БА и ХОБЛ, то очевиден факт разных алгоритмов терапии этих схожих заболеваний. Некоторая схожесть касается назначения бронхорасширяющих лекарственных средств, но в последние годы наметилась тенденция персонализированного подхода при лечении этих категорий больных, что повлекло за собой применение разных медикаментозных методов.

Накопленный совместно с коллегами из Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В.Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы» опыт демонстрирует высокую эффективность билатеральной трансплантации легких при эмфизематозной форме ХОБЛ.

Специалистов-пульмонологов, кардиологов и специалистов по функциональным методам обследования объединяет еще одна клиническая проблема — ЛГ. В настоящее время проблема ЛГ трансформировалась в глобальную и вошла в перечень актуальных заболеваний, обозначенных ВОЗ. С разработкой диагностического и лечебного алгоритма у больных различными формами ЛГ связаны научные интересы сотрудников ФГБУ «НИИ пульмонологии ФМБА России» *Н.А.Царевой* и *С.Н.Авдеева*. В последние 15 лет проводятся интенсивные исследования в области генетической предрасположенности к эссенциальной ЛГ, патофизиологических особенностей развития и молекулярно-биологических аспектов ЛГ. Современное чтение ЛГ существенно отличается от взглядов, которые бытовали 10–15 лет назад. Следует указать, что из эссенциальной ЛГ выделены генетические формы с установленными мутациями. В современных клинических рекомендациях семейные формы выделены в отдельную графу. Разработан лечебный алгоритм, в котором ведущая роль отводится блокаторам эндотелиновых рецепторов.

Велика также доля вклада наших специалистов при включении в программу лечения больных ЛГ оксида азота. Совместно с группой академика *В.Д.Селемира* разработан электрохимический генератор оксида азота. Это техническое решение позволит оптимизировать программы лечения больных ЛГ разного генеза. Опыт, который накапливается в клинике, демонстрирует эффективность ингаляций оксида азота у пациентов с массивной эмболией в систему легочной артерии. Специалисты ФГБУ «НИИ пульмонологии ФМБА России» в настоящее время иницируют многоаспектную программу клинического применения оксида азота в таких областях, как реаниматология (при синдроме реперфузии), кардиохирургия (ЛГ при врожденных пороках сердца, во время операций), кардиология (при отеке легких, остром коронарном синдроме, шунтировании коронарных артерий и профилактике синдрома реперфузии), пульмонология (при ЛГ, тяжелых, септического характера пневмониях, респираторном дистресс-синдроме — РДС), неврология (при сосудистых заболеваниях головного мозга). Перспективны также исследования применения оксида азота в онкологии.

Поводом для включения в лист ожидания на трансплантацию легких 2 женщин, страдавших эссенциальной формой ЛГ и получавших современную терапию, включая блокаторы эндотелиновых рецепторов, послужила резистентность к ним. Следует подчеркнуть, что в центрах по трансплантации легких всегда неохотно берут больных этой категории, т. к. операцией выбора является трансплантация комплекса легкие — сердце, однако этот этап только планируется.

Интерес к редким легочным заболеваниям обусловил существенный вклад специалистов ФГБУ «НИИ пульмонологии ФМБА России» в этой области. Автор данной статьи выпустил энциклопедию

по редким болезням, в которой уделено внимание и легочным заболеваниям. Некоторые заболевания легких перестали трактоваться как редкие, в первую очередь это идиопатический легочный фиброз (ИЛФ), МВ, гистиоцитоз, ЛАМ.

В последние годы отмечается неуклонный рост числа больных ИЛФ. Эта тема широко обсуждается в мировой литературе и ее всегда включают в программу интернациональных и национальных конгрессов. Удалось добиться улучшения качества диагностики этой непростой группы заболеваний. ИЛФ рассматривается врачами разных специальностей, но обязательно участие при этом клиницистов, специалистов по имидж-диагностике и морфологов. Желательно участие торакальных хирургов, а также специалистов по функциональным методом исследования, т. к. консилиум нуждается в описании параметров нарушенной механики дыхания. В последние годы из гетерогенной группы больных ИЛФ стали выделяться наследственные формы, поэтому рекомендуется привлекать к диагностическому процессу специалистов по медицинской генетике. В России подобного рода диагностику возможно выполнить только в 2 центрах — московском и петербургском. Сегодня точная диагностика ИЛФ предельно актуальна, т. к. в клинической практике стали использоваться лекарственные средства с антифибротической активностью. При этом определенные перспективы имеются в Екатеринбургском (*И.В.Лещенко*) и Красноярском (*И.В.Демко*) центрах, а также в некоторых противотуберкулезных институтах. Небольшому числу больных ИЛФ проведена трансплантация легких, однако здесь следует принять во внимание предельно сложный период после трансплантации, что связано с особенностями регенераторных процессов при ИЛФ. Перед практическим здравоохранением стоит непростая задача организации помощи больным этой категории, в первую очередь — в диагностике ИЛФ, требующей специальной подготовки клиницистов, имидж-диагностов и морфологов, обеспечении этого контингента больных временными антифибротическими лекарственными средствами и, наконец, лечении больных ИЛФ в период острой дыхательной недостаточности.

Таким образом, благодаря разработке диагностического и лечебного алгоритмов, внедрению нового поколения лекарственных средств с антифибротической активностью и проведению многочисленных клинических исследований по изучению новых терапевтических подходов ИЛФ в настоящее время перестал считаться редким заболеванием.

На протяжении всего периода существования ФГБУ «НИИ пульмонологии ФМБА России» большое внимание уделялось МВ. Когда автор этих строк и сотрудники института (*Е.Л.Амелина*, *В.А.Самойленко*, *С.А.Красовский*) принялись за ведение больных МВ, очень многие стороны проблемы заболевания оставались неясными. Мы многому научились у коллег из Франции, Германии и Англии, стремились адаптировать их национальные рекомендации к российской действительности. При разработке про-

граммы по диагностике и лечению МВ исходной точкой являлись предельно низкие показатели качества жизни больных. Достаточно сказать, что средняя продолжительность жизни данной категории пациентов не превышала 15 лет. Однако к 2016 г. ожидаемая продолжительность жизни больных МВ превысила 42 года, самому старшему пациенту исполнилось 63 года. Естественно, возникает вопрос: что было сделано такого, чтобы за такой короткий промежуток времени добиться этих результатов? Ведь панацеи не существует. Как бы ни было тяжело для лечебного учреждения, необходимо концентрировать взрослых больных МВ в клинике ФГБУ «НИИ пульмонологии ФМБА России» и организовывать весь диагностический и лечебный процесс, внедрять рациональные и эффективные методы лечения. Нам удалось организовать отвечающий современным требованиям федеральный центр для больных МВ. Особое внимание при этом уделено профилактическим мероприятиям по борьбе с госпитальной инфекцией, что предельно важно для лиц с МВ. В лечебную программу включены режимы длительной терапии антибактериальными препаратами с активностью против синегнойной палочки; назначаются ферментные препараты для регулирования функции поджелудочной железы и вязкости бронхиального секрета. Минздравом России МВ включен в программу «Семь нозологий», дающую государственную гарантию на обеспечение лиц с МВ эффективными и дорогостоящими препаратами; 18 больным МВ проведена билатеральная трансплантация легких. Оказывают помощь больным МВ 2 благотворительных фонда, приобретая антибактериальные препараты, концентраторы кислорода, приборы для неинвазивной вентиляции легких. Большим подспорьем явились реабилитационные программы для указанного контингента. *С.А. Красовский* и коллеги приняли участие в разработке Национального регистра. Для вхождения в международные банки регистров потребовалось проведение генотипирования всех взрослых больных, сейчас эта работа завершена.

Наконец, следует высказать слова благодарности пациентской организации, возглавляемой *И.В. Мясниковой*. Она достойно представила Россию на совещании в ООН по проблеме редких болезней. Все ли проблемы разрешены? Конечно, нет! В последние 2 года внедрены в практику лекарственные средства нового поколения — потенциаторы (ивакафтор), эффективность которых проявляется при определенных генотипах МВ. Указанные лекарственные средства избирательно действуют на функцию хлорного канала, оказывая влияние на мукоцилиарный клиренс апикальной части эпителиальных клеток. Первый российский опыт демонстрирует высокую эффективность потенциаторов, оказывающих влияние на процесс эрадикации синегнойной палочки со слизистой дыхательных путей.

С увеличением продолжительности жизни больных МВ проявились новые проблемы, к которым следует отнести сахарный диабет, онкологические за-

болевания. Больные МВ относятся к группе высокого риска развития онкологического заболевания, что подтверждено опытом, поэтому в ежегодную программу ведения больных данной категории включен скрининг онкологических заболеваний: у одного из пациентов развилась карцинома почки в посттрансплантационном периоде; опухоль удалена.

Таким образом, за истекший период ФГБУ «НИИ пульмонологии ФМБА России» удалось реализовать лечебно-организационные мероприятия, внедрить современные клинические рекомендации по диагностике и лечению данной категории больных, а также добиться включения больных МВ в государственную программу «Семь нозологий», что гарантирует им обеспечение необходимыми лекарственными средствами, проведение генотипирования и включение в международный банк данных по МВ. Большую роль играют благотворительные фонды, с помощью которых удается индивидуализировать помощь больным с отягощенным течением болезни, реализовать программу трансплантации и реабилитации. Панацея состоит в гармонизации всего диагностического и лечебного процесса, воплощаемой врачами высокого профессионального уровня.

К группе редких болезней относится также ЛАМ, особенностью которой является поражение гладких мышц лимфатических сосудов. В России описаны единичные разрозненные наблюдения. Специалисты ФГБУ «НИИ пульмонологии ФМБА России» взялись за разработку этой непростой проблемы, за основу взяты схемы, разработанные и внедренные при терапии МВ. Больные ЛАМ взяты на диспансерный учет в клинике. В команду врачей включены пульмонологи, имидж-диагносты и морфологи. В диагностическом процессе участвуют также торакальные хирурги. Большим подспорьем явились контакты с американскими врачами, среди которых — эмигранты из России, в частности *В.Крамская*, описавшая генетические мутации при ЛАМ. Благодаря международному сотрудничеству разработан алгоритм лечения, в состав которого включен сиралимус из группы иммуносупрессирующих лекарственных средств. В настоящее время в клинике наблюдаются > 100 больных ЛАМ, у большинства из них удается поддерживать стойкую ремиссию. Проблема ЛАМ поставила вопросы дифференциальной диагностики хелезного плеврального выпота. Биологическими маркерами истинного и псевдохелезного выпота является содержание холестерина и триглицеридов.

Билатеральная трансплантация легких проведена на двоим больным ЛАМ. Одна из больных по своей инициативе приостановила прием иммуносупрессивной терапии, что привело к рецидиву болезни. При попытке повторной трансплантации легких в посттрансплантационном периоде возникли осложнения, несовместимые с жизнью. На аутопсии подтвердился диагноз рецидива ЛАМ без признаков гиперотторжения.

При рождении девочек возможно проводить генотипирование ЛАМ, т. е. осуществлять неонаталь-

ный скрининг. Опыт работы ФГБУ «НИИ пульмонологии ФМБА России» позволил оказать существенное влияние на качество жизни больных ЛАМ.

В отношении лечения других редких заболеваний следует отметить, что мы находимся в начале пути. Одной из недостаточно разработанных клинических, генетических и морфологических проблем является гистиоцитоз Х. В последние 2 года вырос интерес к такой редкой форме, как ИЛФ, ассоциированный с повышенной продукцией IgG4. В клинической практике более известны фиброзирующий панкреатит, холангит, идиопатический фиброз забрюшинного пространства, фиброзное поражение слюнных желез, но легочный фиброз стал привлекать внимание только сейчас. Ежегодно мы становимся свидетелями описания новых болезней и синдромов, которые ранее не встречались.

Одним из приоритетных направлений в работе ФГБУ «НИИ пульмонологии ФМБА России» является интенсивная пульмонология. До недавнего времени оказание помощи больным с такими неотложными состояниями, как астматический статус, отек легких, пневмоторакс, ателектаз, легочное кровотечение, острая дыхательная недостаточность и обострение хронической дыхательной недостаточности, острый РДС. Особое внимание уделено разработке клинических рекомендаций, которые включали не только диагностические, но и лечебные алгоритмы. Эта тема стала особенно актуальной в период пандемии гриппа (2009), когда в предельно короткий срок следовало научить терапевтов, педиатров, пульмологов, реаниматологов, имидж-диагностов и врачей смежных специальностей ведению больного в период развития РДС. При этом минимальная смертность отмечена в тех регионах, где врачи оперативно отреагировали на рекомендации. Наилучшие результаты были достигнуты в краевой больнице Красноярска и в больницах Москвы. Сотрудниками ФГБУ «НИИ пульмонологии ФМБА России» стал активно применяться метод экстракорпоральной гемоксигенации, используемой при трансплантации легких.

Комплекс исследовательских работ, тщательный анализ литературных данных, интенсивный обмен опытом между российскими лечебными учреждениями, мониторинг тяжелых больных и анализ качества оказываемой лечебной помощи — все перечисленные мероприятия позволили сократить смертность от пневмонии, осложненной РДС, на 4,5 %. У больных пневмонией успешно применяется концепция, используемая при остром коронарном синдроме. В рекомендациях указаны сроки госпитализации больного пневмонией, начало антибактериальной терапии, критерии обоснования эмпирической стартовой антибактериальной терапии, критерии мониторинга пневмонии в первые сутки от начала терапии, оценка эффективности комплекса проводимых мероприятий. Эталонем служит программа борьбы с пневмониями, разработанная и внедренная в повседневную практику Минздравом Амурской области в Благовещенске: врач скорой помощи сообщает

в приемное отделение центральной больницы города, что он транспортирует больного пневмонией. Приемное отделение вызывает ответственного дежурного терапевта, реаниматолога, рентгенолога. Консилиум определяет маршрут движения больного уже внутри стационара — оставить поступившего в приемном отделении как больного с неясным инфекционным заболеванием, поместить его в терапевтическое пульмонологическое отделение или в отделение реанимации. Данный опыт рекомендован РРО к широкому и повсеместному внедрению.

Если говорить о стране в целом, можно утверждать, что качество оказания неотложной помощи лицам с респираторными заболеваниями значительно улучшилось. Однако сохраняется небольшое количество специализированных реанимационных коек для больных пульмонологического профиля; обеспокоенность вызывает профессиональная подготовка врачей при оказании помощи такого рода больным. В последние 2 года многие лечебные учреждения приобрели аппараты для проведения экстракорпоральной гемоксигенации, однако уровень подготовки персонала при эксплуатации данной техники остается низким.

Интенсивная пульмонология предельно актуальна в современном здравоохранении, оказывая положительное влияние в таких смежных областях, как кардиология, неврология. Многие пациенты с инсультом нуждаются в респираторной поддержке, что отражается на выживаемости. РДС также является проблемой междисциплинарной: травматологи, абдоминальные хирурги, кардиохирурги встречаются с проблемой острой дыхательной недостаточности, развивающейся вследствие острого РДС. Согласно современной классификации острого РДС, принятой 3 года назад, выделены легкая, средней тяжести и тяжелая формы РДС. Летальность колеблется от 10 до 50 %, при этом залогом успешного излечения является стратегия ранней диагностики острого РДС.

Профилактика развития пневмонии явилась одной из тем, которые разрабатывались в ФГБУ «НИИ пульмонологии ФМБА России». Совместно с сотрудниками ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова» разработана и внедрена вакцина нового поколения — Иммуновак. По результатам длительного, более чем 10-летнего опыта наблюдения продемонстрированы эффективность и высокие защитные свойства препарата Иммуновак при вирусных респираторных заболеваниях. По инициативе сотрудников ФГБУ «НИИ пульмонологии ФМБА России» после наводнения в бассейне реки Амур осуществлена массовая прививочная кампания в Хабаровском крае и Амурской области. При профилактике с помощью антигриппозной и антипневмококковой вакцин в указанном регионе существенно снизилась заболеваемость острыми вирусными заболеваниями и пневмониями. При сравнительном анализе статистических данных по острым инфекционным заболеваниям дыхательной системы установлено, что заболеваемость пневмонией в Хабаровском крае

и Амурской области оказались самыми низкими в РФ. Эти данные легли в основу правительственного решения расширить календарь прививок и применять противопневмококковую вакцину в группах высокого риска — у молодых людей призывного возраста, больных сахарным диабетом, сердечной недостаточностью, ХОБЛ. Главное медицинское управление вооруженных сил РФ приводит данные о снижении заболеваемости пневмонией военнослужащих в результате вакцинпрофилактики.

В ФГБУ «НИИ пульмонологии ФМБА России» разработано одно из наиболее эффективных антивирусных лекарственных средств — Ингавирин. В настоящее время Ингавирин включен в список лекарственных средств, рекомендуемых к применению при лечении гриппа и других острых вирусных заболеваний дыхательных путей.

Однако многие вопросы инфекционных заболеваний дыхательной системы остаются нерешенными. Если говорить о вирусных заболеваниях, то в настоящее время эффективные лекарственные средства против аденовирусов, новейшего коронавируса, респираторно-синцитиальной вирусной инфекции, а также человеческого метапневмонического вируса отсутствуют. В некоторых странах стали внедрять живые ослабленные антиаденовирусные вакцины, проводятся клинические испытания вакцины против респираторно-синцитиальной вирусной инфекции; ведется активный поиск лекарственных средств нового поколения. Глобальной проблемой является возрастающая резистентность микроорганизмов к широкому спектру антибактериальных препаратов. Совместно с группой академика *А.Л. Гинзбурга* ведется поиск средств, предотвращающих образование биологической пленки, что позволит повысить эффективность назначаемых антибактериальных препаратов.

Вершиной деятельности ФГБУ «НИИ пульмонологии ФМБА России» является реализация программы по трансплантации легких. В России впервые успешная трансплантация легких осуществлена в 2006 г. у врача-гинеколога, страдавшей эмфиземой легких. Терапевтические возможности как лекарственных, так и немедикаментозных методов лечения (длительная оксигенотерапия в домашних условиях) были исчерпаны. Первый опыт обогатил врачебный коллектив четкими и ясными протоколами, помог правильно сформировать команду специалистов, в состав которой входили торакальные хирурги, реаниматологи, анестезиологи, трансфузиологи, пульмонологи, неврологи. Нам удалось сформировать ядро специалистов, способных вести проект по трансплантации легких. Роль пульмонолога при этом имеет четко очерченные функциональные обязательства. На начальных этапах, когда формируется лист ожидания больных, которым, возможно, будет проведена трансплантация, от врача требуется постановка четкого выверенного диагноза. Это случай, когда диагностическая ошибка исключена. Контингент больных, с которыми работает врач-пульмонолог, тяжелый. В течение своей болезни

у пациента, как правило, применялись самые современные методы лечения — лекарственная терапия, современные немедикаментозные методы. Одним словом, пульмонолог должен определить «терапевтическое окно» и сформировать показания к трансплантации. Решение о включении в лист ожидания принимается консилиумом с обязательным участием торакального хирурга, а позже, когда становится очевидным, что предстоит операция, в консилиум включается анестезиолог. Таким образом формируется «гибридная» команда врачей разных специальностей. После решения о включении больного в лист ожидания начинается целевая подготовка к трансплантации, в процессе которой тщательно оценивается состояние каждой системы организма отдельно, вплоть до кожных покровов, ногтевого ложа, ЛОР-органов и других, т. е. проводится самый тщательный анализ состояния здоровья реципиента. Во время операции и в посттрансплантационном периоде маловыраженный признак может стать в условиях массивной иммуносупрессивной терапии серьезной клинической проблемой, влияющей на исход течения болезни, например в одном случае у реципиента не было учтено грибковое поражение ногтей нижних конечностей, при котором очень высока вероятность развития грибкового поражения легких.

Важным этапом в подготовке больного к трансплантации имеет вакцинпрофилактика, которая в таком объеме проводится только у легочных больных. Больному необходимо ввести около 20 вакцин и определить уровень напряженности иммунного ответа на вводимую вакцину. Некоторые вакцины, например, против гепатита В, при введении редко сразу дают положительный иммунный ответ, поэтому приходится вводить повторную дозу. В первые 2 нед. после трансплантации оценивается напряженность иммунитета и часто пульмонолог по согласованию с вакцинологом принимает решение об индивидуальной схеме вакцинпрофилактики реципиента. Врач-пульмонолог должен очень хорошо знать протоколы иммуносупрессивной терапии и совместно с хирургом принимать решение о дозе препаратов и времени их назначения; ему предстоит дать оценку переносимости терапии, развитию нежелательных реакций, их профилактики и борьбы с ними. Накопленный клинический опыт свидетельствует, что в условиях современной иммуносупрессивной терапии на нее реагирует каждая система человеческого организма. Так, можно наблюдать повышение холестерина, печеночных ферментов, из-за хирургической травмы левого предсердия повышается активность тропонина и т. д. Врач-пульмонолог должен участвовать в ходе самой операции, особенно в момент, когда развиваются синдром реперфузии или такие осложнения, как некардиогенный отек легких и т. п. В дальнейшем пульмонолог наблюдает и ведет больного после проведенной трансплантации, ведь возникает много клинических проблем — адекватность проводимой иммуносупрессирующей терапии, нежелательные реакции, их профилактика и лечение, поздние инфекционные

осложнения. Особую настороженность должны вызывать возможные онкологические заболевания: так, у одного из наших больных развилась саркома Капоши и возникла необходимость смены иммуносупрессивной терапии, что оказалось достаточно эффективным лечебным мероприятием. В другом случае у больного развилась карцинома почки, проведена нефрэктомия. Успеха при лечении онкологических заболеваний удалось достичь за счет ранней их диагностики и эффективных методов терапии. При подготовке врача-пульмонолога к участию в программе по трансплантации легких все перечисленное ставит определенные задачи: должна быть высокая мотивация, кроме того, требуется индивидуальная подготовка к подобной деятельности. На сегодняшний день эта работа налажена только в ФГБУ «НИИ пульмонологии ФМБА России», где врачи получают не только теоретические знания по легочной трансплантации, но и приобретают определенные практические навыки; уровень их компетенции должен позволять решать сложнейшие задачи клинической медицины.

С деятельностью ФГБУ «НИИ пульмонологии ФМБА России» связано создание в декабре 2003 г. основанного на добровольном членстве самоуправляемого некоммерческого формирования — РРО, основными целями которого являются объединение специалистов и содействие развитию научного обмена между ними, а также развитие идей и методов респираторной медицины.

В настоящее время РРО проведено 26 национальных конгрессов по респираторной медицине. При создании РРО проводилась дискуссия по его конституции и организации. Рабочие встречи коллег из Франции и Германии с нашими лидерами содействовали прогрессивной форме организации РРО. Название общества подчеркивает его междисциплинарную форму работы. Так, помимо пульмонологов, в работе РРО и при проведении ежегодного Конгресса принимают участие педиатры, фтизиатры, торакальные хирурги, врачи имидж-диагностики, ЛОР-врачи, инфекционисты, онкологи, аллергологи, профпатологи. Организованы общества в США, Франции, Германии, Англии. Такая форма РРО позволяет на высоком организационном уровне проводить образовательные программы и за короткое время эффективно их внедрять в практическое здравоохранение. Примером может служить внедрение клинических рекомендаций по БА, пневмонии, острому РДС и др. В настоящее время подобная работа ведется и по проблеме ИЛФ.

В рамках РРО всегда действовала специальная программа для молодых специалистов. Так, подготовлены курсы для сдачи экзаменов при ERS по критериям HERMES. Отобранная группа молодых перспективных ученых полностью себя оправдала: в настоящее время двое из них стали членами-корреспондентами РАН, 8 человек получили звание профессора, остальные защитили кандидатские и докторские диссертации. Миссия Конгресса состояла не только в подготовке нового поколения

профессоров и национальных лидеров по тем или иным проблемам. В деятельности РРО большое внимание уделяется пациентским организациям, в частности по МВ. Мы стремимся также поддержать наших пациентов в таких областях, как ЛАМ; успех при лечении БА также обусловлен внедрением школ для больных БА. РРО планирует расширить сферу своей деятельности в этом направлении, активно претворяя в жизнь образовательные инициативы ВОЗ. Так, согласно рекомендациям ВОЗ, проводятся Дни по борьбе с ХОБЛ, БА, пневмонией, День борьбы с табакокурением. Необходимо подчеркнуть, что подобная форма работы приносит ощутимые успехи, в первую очередь, по защите прав наших пациентов. Сами больные создают своеобразные клубы — речь идет, например, о пациентах с МВ, которым проведена трансплантация легких. При этом перед врачами ставятся задачи, которые до этого были не видны (обеспечение лекарственными препаратами, социальные вопросы и др.). Мы стараемся сообща искать пути к их разрешению.

Большую роль в деятельности РРО играет журнал «Пульмонология», в котором наряду с научными статьями, печатаются обзоры и лекции для практических врачей. Журнал стал проводником стратегических решений РРО при создании и внедрении в практическое здравоохранение клинических рекомендаций.

В работе РРО особое место занимают издания академического характера, задача которых состоит в распространении современных знаний в области пульмонологии среди врачебного сообщества. Благодаря коллективному труду выпущено в свет «Руководство по респираторной медицине» в 2 томах, 2-е издание которого выйдет в 2017 г. Данное руководство играет важную роль в формировании образовательных программ на уровне университетов и кафедр последипломного образования, гармонизируется серией монографий по актуальным вопросам респираторной медицины. Так, вышли монографии по БА, ХОБЛ, интерстициальным заболеваниям легких, дыхательной недостаточности и интенсивной пульмонологии. Большим спросом среди практических врачей пользуются небольшие по объему брошюры по бронхоэктазам, кашлю, отеку легких и т. п. Профессор А.С.Белевский издает журнал для больных, особенно популярны выпуски по БА.

Развивается информационный интернет-проект, связанный с историей и современной деятельностью ФГБУ «НИИ пульмонологии ФМБА России», являясь местом активного обсуждения злободневных вопросов диагностики и лечения самых разных заболеваний легких; большим спросом у пользователей пользуются лекции и «Аспирантские субботы».

В настоящий момент в структуре российского здравоохранения ФГБУ «НИИ пульмонологии ФМБА России» за относительно короткий период стал головным лечебным учреждением пульмонологического профиля, под эгидой которого сформирована школа ведущих специалистов страны. Подготовлены

свыше 3 тыс. врачей-пульмонологов, реализуется принцип непрерывного образования пульмонологов, многие из которых владеют современными методами диагностики и лечения различных заболеваний респираторной системы. Однако формирование пульмонологической службы страны — процесс достаточно динамичный. Информация по социально значимым заболеваниям — ХОБЛ, БА, пневмония, ИЛФ — ежегодно обновляется более чем на 20 %, выходят в свет новые систематические обзоры и мета-анализы. Это объективные данные, требующие со-

здания эффективной системы, способной транслировать передовые достижения в практическое русло, повышая тем самым качество оказания помощи пульмонологическим больным.

Конфликт интересов

Конфликт интересов не заявлен. Участие спонсоров при подготовке данной публикации не предусматривалось.

Conflict of interest

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

Поступила 01.02.17
Received February 01, 2017

Научные исследования и труды Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства России» и их роль в повышении качества пульмонологической помощи населению Российской Федерации

Т.Н.Биличенко, А.Г.Чучалин

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 авторах

Биличенко Татьяна Николаевна — д. м. н., заведующая лабораторией клинической эпидемиологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства России»; тел.: (495) 965-11-15; e-mail: tbilichenko@yandex.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

Болезни органов дыхания (БОД) (класс X J00–J99 по Международной классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем (10-й пересмотр), 1989) являются одними из наиболее распространенных заболеваний. По данным Министерства здравоохранения Российской Федерации (Минздрав России), в 2014 г. общее число лиц с БОД составило 55 872 470 человек, а общая заболеваемость — 38 198,9 случая на 100 тыс. населения, в т. ч. детей 0–14 лет — 120 756,3; 15–17 лет — 76 213,7; взрослых 18 лет и старше — 19 841,4; взрослых в возрасте старше трудоспособного — 19 292,8 случая на 100 тыс. населения соответствующего возраста. БОД ежегодно наносят большой экономический ущерб обществу в связи с временной и стойкой утратой трудоспособности, снижением качества жизни и преждевременной смертью больных. Профилактика БОД — задача государственной значимости, на решение которой направлены усилия ученых Российской Федерации. Огромный вклад в решение поставленных задач внесен коллективом Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства России» (ФГБУ «НИИ пульмонологии ФМБА России»), 25-летие которого отмечается в текущем году. С целью совершенствования методов первичной и вторичной профилактики БОД проводилась разработка, изучение, оценка эффективности инновационных технологий, направленных на диагностику, лечение и реабилитацию пациентов с острыми и хроническими БОД. Подготовлен ряд методических документов по совершенствованию организации и повышению качества пульмонологической помощи (ПП). Изданы руководства, атласы, монографии, статьи в журналах для практических врачей. За последние 5 лет произошли значительные позитивные изменения в организации и качестве ПП населению Российской Федерации, в результате которых достигнуто снижение смертности от БОД. В приведенном обзоре научных исследований, трудов, статей, клинических рекомендаций сотрудников ФГБУ «НИИ пульмонологии ФМБА России» отражен значительный вклад коллектива в процессы совершенствования ПП и улучшение здоровья населения России.

Ключевые слова: пульмонологическая помощь, болезни органов дыхания, эпидемиология, профилактика, лечение, реабилитация.

Для цитирования: Биличенко Т.Н., Чучалин А.Г. Научные исследования и труды Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства России» и их роль в повышении качества пульмонологической помощи населению Российской Федерации. *Пульмонология*. 2017; 27 (2): 154–172. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-2-154-172

Scientific research of the Federal Pulmonology Research Institute and its role for improvement of respiratory care quality in Russia

Tat'yana N. Bilichenko, Aleksandr G. Chuchalin

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

Author information

Tat'yana N. Bilichenko, Doctor of Medicine, Head of Laboratory of Clinical Epidemiology, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 965-11-15; e-mail: tbilichenko@yandex.ru

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; Chairman of the Executive Board of Russian Respiratory Society; Chief Therapist of Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 465-52-64; e-mail: pulmo_fmiba@mail.ru

Abstract

Significant improvement in the respiratory care management in Russian Federation during the previous five years has resulted in improvement in diagnosis of respiratory diseases, quality of outpatient and in-hospital care, and decrease in mortality from respiratory diseases. This is a review of sci-

entific papers, books, and guidelines published by researchers of the Federal Pulmonology Research Institute. The review reflects a contribution of the institute staff to the improvement of respiratory care and the public health in Russia. The main scientific directions of the institute are the public health monitoring and epidemiological studies that evaluate prevalence of respiratory diseases in Russia. Other research directions include improvement in the primary and secondary prevention, improvement in primary and specialized outpatient and in-hospital respiratory care management, and improvement in diagnosis and treatment of work-related respiratory diseases. Novel approaches to respiratory care of advanced disease, post-surgery rehabilitation and orphan respiratory diseases have been described in the article. To improve prevention of the diseases, novel markers of chronic respiratory diseases were searched and new medications were evaluated. The authors concluded that further scientific directions of Russian pulmonology could include molecular investigations of respiratory diseases, prevention and early diagnosis of orphan diseases, personalized management and rehabilitation of patients with chronic respiratory diseases and implementation of innovative methods of diagnosis, treatment and rehabilitation aimed at further decrease in mortality from respiratory diseases.

Key words: respiratory care, respiratory diseases, epidemiology, prevention, treatment, rehabilitation.

For citation: Bilichenko T.N., Chuchalin A.G. Scientific research of the Federal Pulmonology Research Institute and its role for improvement of respiratory care quality in Russia. *Russian Pulmonology*. 2017; 27 (2): 154–172 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-2-7-154-172

Совершенствование организации и повышение качества пульмонологической помощи населению Российской Федерации

В 2011–2014 гг. вступили в силу важные документы федерального уровня в сфере здравоохранения, которые оказали большое влияние на развитие медицинской помощи населению Российской Федерации, в т. ч. пульмонологической (ПП). С введением в действие Федерального закона «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации»¹ произошли значительные перемены в организации и качестве ПП, предоставляемой в медицинских учреждениях Российской Федерации. Реализация положений этого закона в сфере здравоохранения способствовала развитию первичной медико-санитарной помощи; специализированной пульмонологической (первичной и госпитальной), в т. ч. высокотехнологичной; скорой и паллиативной медицинской помощи пациентам с болезнями органов дыхания (БОД). Группой специалистов Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства России» (ФГБУ «НИИ пульмонологии ФМБА России») и Министерства здравоохранения Российской Федерации (Минздрав России) внесены изменения в порядок оказания медицинской помощи населению по профилю «Пульмонология», утвержденный Приказом Минздрава России «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи населению по профилю "Пульмонология"»². Порядок оказания ПП обеспечен путем повышения доступности первичной и специализированной медицинской помощи для детского и взрослого населения при развитии профилактического направления в пульмонологии. Большое влияние на развитие первичной профилактики

БОД, в т. ч. охрану здоровья граждан от воздействия окружающего табачного дыма, оказал Федеральный закон «Об охране здоровья граждан от воздействия окружающего табачного дыма и последствий потребления табака»³, при введении которого ограничено курение во всех общественных местах.

В соответствии с Приказом Минздрава России «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям»⁴ значительно расширен национальный календарь профилактических прививок. При этом увеличен охват населения вакцинацией против ряда воздушно-капельных инфекций, включая грипп, пневмококковую и гемофильную инфекции.

Повысилось качество вторичной профилактики хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ), в т. ч. БОД. В соответствии с Приказом Минздрава России «Об утверждении порядка проведения диспансерного наблюдения»⁵ утвержден порядок проведения диспансерного наблюдения населения разных возрастных групп. Для эффективной реализации диспансерного наблюдения в 2013 г. с участием ФГБУ «НИИ пульмонологии ФМБА России» разработаны и опубликованы рекомендации, один из разделов которых полностью посвящен первичной профилактике, выявлению факторов риска (ФР) и симптомов хронических БОД при профилактических осмотрах [1]. В 2014 г. опубликованы методические рекомендации «Диспансерное наблюдение больных хроническими неинфекционными заболеваниями и пациентов с высоким риском их развития» (2014), которые обеспечили основу для эффективной первичной и вторичной профилактики ХНИЗ, в т. ч. наиболее распространенных БОД [2].

Стратегия развития здравоохранения в РФ на 2013–2020 гг. определена государственной програм-

¹ Собрание законодательства Российской Федерации № 48 от 28.11.11. Федеральный закон от 21.11.11 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», ст. 6724. Доступно на: http://www.szf.ru/doc/titile.phtml?nb=edition00&year=&issid=2011048000&div_id=1

² Приказ Минздрава России от 15.11.12 № 916н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи населению по профилю "Пульмонология"». Доступно на: <https://www.rosminzdrav.ru/documents/9136-prikaz-ministerstva-zdravooxraneniya-rossiyskoy-federatsii-ot-15-noyabrya-2012-g-916n-ob-utverzhdenii-poryadka-okazaniya-meditsinskoy-pomoschi-naseleniyu-po-profilu-pulmonologiya>

³ Федеральный закон от 23.02.13 № 15-ФЗ «Об охране здоровья граждан от воздействия окружающего табачного дыма и последствий потребления табака». Доступно на: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_142515/

⁴ Приказ Минздрава России от 21.02.14 № 125н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям». Доступно на: <http://www.docs.cntd.ru/document/499086215>

⁵ Приказ Минздрава России от 21.12.12 № 1344н «Об утверждении порядка проведения диспансерного наблюдения». Доступно на: <https://www.rosminzdrav.ru/documents/5451-prikaz-minzdrava-rossii-ot-21-dekabrya-2012-g-n-1344n>

мой «Развитие здравоохранения»⁶. Научные исследования ФГБУ «НИИ пульмонологии ФМБА России» проводились в соответствии с государственной программой, направленной на повышение качества медицинской, в т. ч. пульмонологической помощи населению России, реализуемой в 2 этапа: I — в 2013–2015 гг., II — в 2016–2020 гг.

С целью оценки изменений состояния здоровья населения России и подведения итогов научно-практической деятельности ФГБУ «НИИ пульмонологии ФМБА России» за истекшие 5 лет проведен анализ результатов основных научных исследований, опубликованных трудов по ведущим направлениям пульмонологии, а также динамики показателей смертности (ПС) и заболеваемости по причине БОД. Используются официальные статистические данные Минздрава России и Федеральной службы государственной статистики.

Мониторинг показателей смертности и заболеваемости населения России болезнями органов дыхания

ПС населения России является одним из наиболее значимых индикаторов качества медицинской помощи. Специализированная медицинская помощь пациентам пульмонологического профиля постоянно совершенствуется [3]. Внедряются новые медицинские технологии, регулярно проводятся образовательные семинары для врачей по наиболее распространенным и угрожающим БОД: пневмония, бронхиальная астма (БА), хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) [4]. В 2005–2014 гг. произошло значительное (на 17,7 %) снижение ПС, в т. ч. от пневмонии (на 16,0 %), населения РФ по причине БОД (рис. 1)^{7–9}.

В структуре смертности населения России по причине БОД в 2014 г. на пневмонию приходилось 49,9 % всех смертей, хронические болезни нижних дыхательных путей — 43,2 % (в т. ч. ХОБЛ — 40,4 %), БА — 2,3 %, другие БОД — 6,9 %.

В 2014 г. более высокий ПС от БОД по сравнению с таковым всего населения России зарегистрирован у мужчин, сельского населения и лиц старше трудоспособного возраста (рис. 2).

В 2005–2014 гг. ПС по причине БОД населения 0–17 лет снизился с 6,8 (2005) до 4,5 (2014) случая, а по причине пневмонии — с 4,6 до 3,3 случая соот-

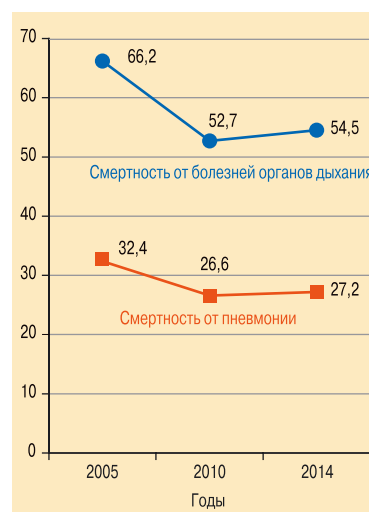


Рис. 1. Коэффициенты смертности всего населения от болезней органов дыхания и пневмонии на 100 тыс. населения (по данным Минздрава России, 2005–2014)
Figure 1. Mortality coefficients for respiratory diseases and pneumonia according to findings of Healthcare Ministry of Russian Federation, 2005 – 2014 (per 100,000 of the total population)

ветственно. ПС от БОД населения трудоспособного возраста снизился с 44,4 (2005) до 26,4 (2014) случая, от пневмонии — с 33,5 (2005) до 19,9 (2014) случая. ПС от БОД населения старше трудоспособного возраста за указанный период понизился с 177,7 (2005) до 159,6 (2014) случая, однако в 2005, 2010 и 2014 гг. ПС по причине пневмонии увеличился — 48,0; 53,8 и 61,8 случая на 100 тыс. населения соответственно (рис. 3).

Таким образом, достигнуты значительные успехи в снижении ПС населения молодого и трудоспособ-



Рис. 2. Показатели смертности отдельных категорий населения Российской Федерации от болезней органов дыхания (2014) на 100 тыс. населения соответствующей группы (по данным Минздрава России, 2014)
Figure 2. Mortality from respiratory diseases in 2014 in selected groups of the population of Russian Federation (per 100,000 of the total population)

⁶ Постановление Правительства Российской Федерации от 15.04.14 № 294 об утверждении государственной программы Российской Федерации «Развитие здравоохранения». Доступно на: <http://base.garant.ru/70643470/>

⁷ Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации. Департамент развития медицинской помощи и курортного дела. ФГУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Росздрава. Медико-демографические показатели Российской Федерации. 2005 г. Статистические материалы. Официальное издание. М.: 2006.

⁸ Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации. Департамент организации медицинской профилактики, медицинской помощи и развития здравоохранения. ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации. Медико-демографические показатели Российской Федерации. 2010 г. Статистические материалы. М.: 2011.

⁹ Министерство здравоохранения Российской Федерации. Департамент мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения. ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Медико-демографические показатели Российской Федерации в 2014 г. Статистический справочник. М.: 2015.

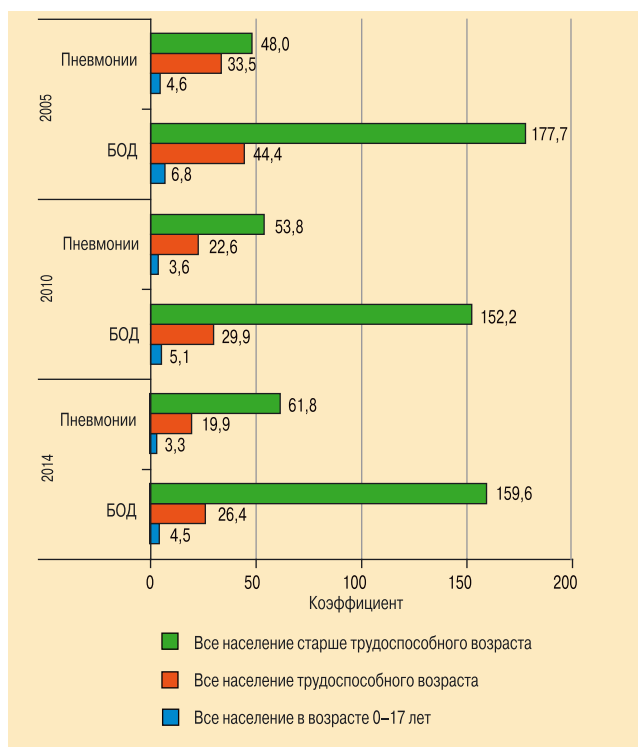


Рис. 3. Коэффициенты смертности всего населения от болезней органов дыхания и пневмонии (возрастная структура) на 100 тыс. населения (по данным Минздрава России, 2005–2014)
Figure 3. Mortality coefficients for respiratory diseases and pneumonia (age structure) according to findings of Healthcare Ministry of Russian Federation, 2005 – 2014

ного возраста от БОД и пневмонии, однако у лиц в возрасте старше трудоспособного требуется дополнительное углубленное исследование указанной проблемы.

Качество профилактики и диагностики заболеваний отражается таким показателем, как обращаемость населения за медицинской помощью при общей заболеваемости БОД. Число заболевших БОД (класс X J00–J99 по Международной классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем (10-й пересмотр), 1989) ежегодно увеличивается: в 2005 г. зарегистрировано 50 238 553 случая, в 2010 г. – 54 187 046 (+7,9 %), в 2014 г. – 55 872 470 (+11,2 %) случаев^{10–12}.

Основная часть БОД – это острые заболевания. БОД, диагностированные впервые (первичная заболеваемость), в 2014 г. составляла 48 707 916 (87,2 %) случаев всех БОД. Общая заболеваемость БОД в 2014 г. превышала таковую при болезнях системы кровообращения, на которые приходилось 34 002 833 случая, в т. ч. выявленных впервые – 4 204 991 (12,4 %) случаев.

Общая заболеваемость БОД всего населения за 10 лет увеличилась с 35 296,5 случая в 2005 г. до 38 055,4 – в 2010 г. (+7,8 % к таковому в 2005 г.) до 38 198,9 случая – в 2014 г. (+8,2 % к таковому в 2005 г.). При этом заболеваемость пневмонией в 2005, 2010 и 2014 гг. колебалась, составив 420,5; 502,7 и 420,7 случая соответственно.

Профилактика болезней органов дыхания

Уровень заболеваемости острыми БОД снижается при вакцинации против респираторных инфекций, таких как грипп, пневмококковая и гемофильная инфекции. В 2006 г. введен в действие календарь прививок, в который включена вакцинация против гриппа, в 2011 г. – вакцинация детей против гемофильной инфекции, в 2014 г. – вакцинация детей против пневмококковой инфекции, а также детей и взрослых по эпидемиологическим показаниям [5–7]. Контроль заболеваемости острыми БОД и повышение качества ПП способствовали снижению ПС по причине БОД в 2015 г. до 51,4 случая по сравнению с 66,2 (–22,4 %) случая в 2005 г. на 100 тыс. всего населения [8–11].

Значительное число исследований посвящено изучению особенностей эпидемиологии внебольничной пневмонии (ВП) на территории Российской Федерации [12–17]. При бактериологическом исследовании мокроты у больных ВП в стационарах Москвы *Streptococcus pneumoniae* выявлен у 15,0 % мужчин и 20,0 % женщин; иммуноглобулины (Ig) A, M к *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae* методом иммуноферментного анализа обнаружены у 12,5 и 15,0 % обследованных соответственно [12]. При внедрении экспресс-метода диагностики пневмококковой ВП с помощью теста *Binax NOW® Streptococcus pneumoniae* (Alere Inc., США) установлено, что частота пневмококковой ВП у госпитализированных больных достигает в среднем 19,9 %, при тяжелом течении пневмонии – 25,7 %, при пневмонии с летальным исходом – 37,9 % [13]. Среди молодых мужчин с ВП, привитых против *S. pneumoniae*, этот возбудитель выделен только в 2,9 % случаев [15]. Для врачей первичного звена здравоохранения разработаны клинические рекомендации с указанием критериев качества диагностики и ведения больных ВП тяжелого течения [17]. Изданы методические указания по эпидемиологическому надзору за ВП [18], в соответствии с которыми при регистрации > 3 случаев ВП в организованном коллективе рекомендуется вакцинация против пневмококка по эпидемическим показаниям.

¹⁰ Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации. Департамент развития медицинской помощи и курортного дела. ФГУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Росздрав. Заболеваемость населения России в 2006 г. Статистические материалы. Ч. I. М.; 2007.

¹¹ Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации. Департамент развития медицинской помощи и курортного дела. ФГУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Росздрав. Заболеваемость населения России в 2010 г. Статистические материалы. Ч. II. М.; 2011.

¹² Министерство здравоохранения Российской Федерации. Департамент мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения. ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России. Заболеваемость всего населения России в 2014 г. Статистические материалы. Ч. II. М.; 2015.

В случае эпидемии гриппа увеличивается риск заболевания населения острыми БОД и обострений хронических болезней. При эпидемической циркуляции нового вируса гриппа A(H1N1)pdm09 увеличилась заболеваемость и частота госпитализаций по поводу пневмонии невакцинированного населения. В организованных воинских коллективах в ноябре 2009 г. в связи с отсутствием эффективной вакцины против гриппа уровень госпитализации по поводу пневмонии повысился с 40,9 до 71,8 (+31,1) случая на 100 госпитализированных мужчин (отношение шансов — 3,68; 95 %-ный доверительный интервал — 3,04–4,45; $p < 0,001$) и сохранялся таковым до массовой вакцинации против пандемического вируса гриппа A(H1N1)pdm09 [14]. По результатам исследований подтверждена необходимость ежегодной сезонной вакцинации против актуальных вирусов гриппа [19].

По результатам клинического исследования отечественной полимер-субъединичной вакцины «Гриппол» (Россия) показано, что при ее применении заболеваемость острыми респираторными инфекциями (ОРИ) пациентов с БА и ХОБЛ снизилась в 2 раза [20]. Установлено, что у пациентов с БА и ХОБЛ длительного хронического течения, болеющих ОРИ чаще 2 раз в год, с частыми тяжелыми обострениями с госпитализацией и назначением системных глюкокортикостероидов (ГКС) и антибактериальных препаратов выявлен низкий иммунный ответ на введение указанной вакцины против гриппа [21]. Все аспекты заболевания, вызванного новым вирусом гриппа A(H1N1)pdm09, особенно среднетяжелого и тяжелого течения, подробно изучены в работах [19, 22]. На основании полученных данных разработаны клинические рекомендации по ведению больных с тяжелыми формами гриппа [23].

В настоящее время лидирующим возбудителем пневмонии у жителей России, как и остальных стран, является пневмококк [13, 24, 25]. В многоцентровом исследовании с определением иммунохроматографическим методом антигенов капсулы пневмококка в моче (тест *BinaX NOW[®] Streptococcus pneumoniae*, Alere Inc., США) установлено, что частота пневмококковой пневмонии среди непривитого населения России достигала в 2010 г. 25,9 %. В воинских коллективах, в которых проводилась вакцинация 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакциной (ППВ-23) «Пневмо-23» (*Sanofi Pasteur*, Франция), частота пневмококковой пневмонии снижалась до 3,0 %. В микробиологическом профиле возбудителей, выделенных из мокроты, чаще всего (24,5 %) обнаруживалась *Haemophilus influenzae* [15]. Доказана эффективность 13-валентной конъюгированной пневмококковой вакцины «Превенар-13» (*Pfizer*, США) для профилактики пневмококковых инфекций у детей и пациентов старше 65 лет [16], ППВ-23 — как у детей, так и у взрослых с хроническими БОД [26–28]. Установлено, что при приме-

нении вакцины против пневмококковой инфекции и гриппа у пациентов группы высокого риска заболеваемость пневмонией снижается в 2,6–4,7 раза.

Уровень распространенности хронических БОД и курения табака в Российской Федерации остается высоким. По инициативе Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в России (2011) проводилось исследование GARD (Глобальный альянс по борьбе с хроническими респираторными заболеваниями), по результатам которого хронический бронхит установлен у 23,7 % взрослого населения 12 регионов РФ [29]. В 2012 г. распространенность курения среди взрослого населения (15 лет и старше) России составляла 60,3 % среди мужчин и 22,5 % — среди женщин. Распространенность курения достигала у юношей 44,3 %, у девушек — 33,6 %. В их присутствии в семье курили в среднем 15,2 % матерей и 37,2 % отцов [30]. Симптомы хронического бронхита выявлены у 20,0 % курящих юношей и 17,5 % девушек и у 5,4 и 11,6 % некурящих соответственно ($p < 0,001$) [31]. Курение табака является главным ФР возникновения БОД у взрослого населения России, особенно у людей, имеющих профессиональный контакт с неблагоприятными факторами производственной среды. Перед введением в действие Федерального закона от 23.02.13 № 15-ФЗ «Об охране здоровья граждан от воздействия табачного дыма и последствий потребления табака»³ в медицинских учреждениях Москвы изучена информированность медицинских работников о вреде табачного дыма для здоровья человека [32]. При опросе выявлен низкий уровень знаний о вреде табака и готовности к отказу от курения, что послужило основой для подготовки образовательной программы, которая в настоящее время внедряется во всех субъектах Российской Федерации и способствует снижению распространенности этой вредной привычки.

Повышение качества первичной медико-санитарной и специализированной медицинской помощи пациентам с заболеваниями органов дыхания на амбулаторном и стационарном этапах

Показатели качества стационарной помощи при БОД занимают значимое место в структуре индикаторов качества. Для оценки качества и эффективности медицинской помощи, в т. ч. ПП, в медицинских учреждениях России пациентам с БОД исследованы 23 индикатора (критерия) [33]; при этом доказана надежность использования разработанных индикаторов качества для оценки и сравнения результатов деятельности отдельных медицинских учреждений, а также сопоставления с указанными данными по России в целом.

За период с 2010 г. по 2014 г. число госпитализированных в стационары взрослых и детей уменьшилось^{13–15}. В 2010 г. из стационаров были выписаны

¹³ Приказ Росстата от 25.12.14 № 723 «Об утверждении статистического инструментария для организации Министерством здравоохранения Российской Федерации федерального статистического наблюдения в сфере здравоохранения». Сведения о деятельности подразделений медицинской организации, оказывающих медицинскую помощь в стационарных условиях. Форма № 14. Доступно на: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_173929/2ff7a8c72de3994f30496a0ccbb1ddafdaddd518/

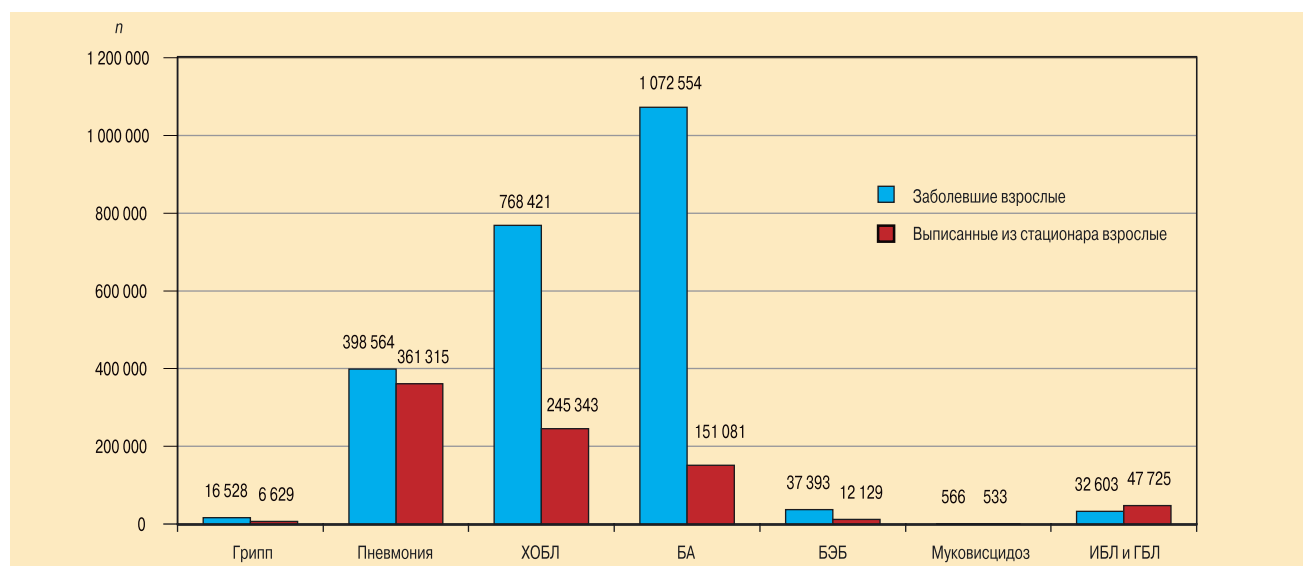


Рис. 4. Численность пациентов, получивших стационарное лечение по поводу болезней органов дыхания в 2014 г. (статистические формы 12 и 14; по данным Минздрава России, 2014)

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; БА – бронхиальная астма; БЭБ – бронхоэктатическая болезнь; ИБЛ – интерстициальные болезни легких; ГБЛ – гнойные болезни легких.

Figure 4. Number of patients treated in hospitals in 2014 due to respiratory diseases (according to findings of Healthcare Ministry of Russian Federation, 2014)

и умерли) взрослые пациенты с БОД ($n = 1\,708\,267$) и дети в возрасте 0–17 лет ($n = 2\,201\,120$); в 2014 г. – 1 563 641 взрослый и 2 097 152 ребенка, что на 144 626 (–8,5 %) взрослых и 103 968 (–4,7 %) детей меньше, чем в 2010 г.

В 2014 г. лечение в стационаре получили: при пневмонии – 90,7 %, ХОБЛ – 31,9 %, БА – 14,1 %, муковисцидозе (МВ) – 97,7 %, бронхоэктатической болезни – 32,4 % пациентов (рис. 4).

Длительность госпитализации в 2014 г. составила 17 021 590 койко-дней, в т. ч. 45,8 % – по поводу острых болезней (пневмония – 4 921 940 (28,9 %), ОРИ верхних дыхательных путей – 2 345 592 (13,8 %), ОРИ нижних дыхательных путей – 527 939 (3,1 %) койко-дней).

Длительность госпитализации при обострении ХОБЛ составила 3 030 313 (17,8 %) койко-дней, БА – 1 785 750 (10,5 %), хронического бронхита и эмфиземы легких – 1 257 011 (7,4 %), интерстициальных болезней легких, гнойных и некротических состояний нижних дыхательных путей и болезней плевры – 746 319 (4,4 %) койко-дней.

Госпитальная летальность при болезнях терапевтического профиля в среднем по России в 2014 г. уменьшилась с 1,91 (2013) до 1,89 случая на 100 госпитализированных, а пульмонологического – с 1,80 (2013) до 1,73 (2014) случая на 100 госпитализированных соответственно. Патологоанатомические вскрытия при БОД производились в 69,4 % случаев

(2014), из них расхождения патологоанатомического и клинического диагнозов установлены в 10,8 %.

Для повышения качества медицинской помощи пациентам пульмонологического профиля сотрудниками ФГБУ «НИИ пульмонологии ФМБА России» совместно с Российским респираторным обществом за 5 лет разработаны 13 клинических рекомендаций, а также стандарты лечения больных, в которых отражены современные подходы к вакцинопрофилактике респираторных инфекций [6], диагностике и лечению ВП [17], лечению тяжелых форм гриппа [23], болезней плевры [34], диагностике, лечению и методам контроля над БА [35], ХОБЛ [36], саркоидозом [37], первичной легочной гипертензией (ЛГ) [38], идиопатическим легочным фиброзом [39]. Для обучения врачей первичного звена стандартному проведению и правильной оценке результатов спирометрического исследования разработаны клинические рекомендации по использованию метода спирометрии [40]. На всех конгрессах, конференциях, семинарах проводились практические занятия для врачей по спирометрии.

Формулировка патологоанатомического диагноза при БОД представляет для врачей разных специальностей определенную сложность, особенно при сочетании с болезнями системы кровообращения. Эти вопросы подробно изложены в клинических рекомендациях, касающихся принципов кодирования диагноза в пульмонологии [41–43].

¹⁴ Приказ Росстата от 25.12.14 № 723 «Об утверждении статистического инструментария для организации Министерством здравоохранения Российской Федерации федерального статистического наблюдения в сфере здравоохранения». Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у пациентов, проживающих в районе обслуживания медицинской организации. Форма № 12. Доступно на: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_173929/2ff7a8c72de3994f30496a0cbb1ddafdadf518

¹⁵ Министерство здравоохранения Российской Федерации. Департамент анализа, прогноза, развития здравоохранения и медицинской науки. ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздравсоцразвития Российской Федерации. ФГБУ «Всероссийский центр медицины катастроф "Защита"» Минздравсоцразвития Российской Федерации. Ресурсы и деятельность учреждений здравоохранения. М.; 2012.

В помощь практическому врачу по ранней диагностике БОД у пациентов с симптомом кашля издана монография «Кашель» [44]. Подробно изучена и доказана эффективность применения метода анкетирования для дифференциальной диагностики одышки при ХОБЛ, БА и гипервентиляционном синдроме [45]. Определена эффективность метода высокочастотных колебаний грудной стенки при обострении ХОБЛ [46].

Установлено, что при сочетании БОД с болезнями системы кровообращения увеличивается тяжесть состояния больного, что вносит изменения в лечение. Неинвазивная оценка эндотелиальной функции и артериальной ригидности открывает реальные перспективы ранней диагностики сердечно-сосудистого риска у больных ХОБЛ, при этом надежным методом измерения структурно-функционального состояния стенок артерий у больных ХОБЛ, приемлемым для использования в широкой амбулаторной практике, является контурный анализ пульсовой волны [47].

На большом аналитическом материале исследована проблема диагностики и подходов к терапии легочных эозинофилий [48]. Изданы руководство для практикующих врачей по рациональной фармакотерапии БОД, а также национальное руководство «Пульмонология» [49, 50].

Заболевания дыхательных путей и легких, связанные с профессиональными факторами

В настоящее время известно большое количество вредных веществ, которые в виде пыли, газов, дыма, аэрозолей различного состава оказывают неблагоприятное действие на органы дыхания. Болезни легких занимают 2-е место в структуре профессиональных заболеваний [51]. По данным разных авторов, пневмокониозом болеет от 26,6 до 53 % рабочих различных пылевых профессий. Около 30 % всех случаев ХОБЛ связаны с профессиональной деятельностью [52], а 15 % — с БА [53]. Профессиональная ХОБЛ отличается большей степенью выраженности одышки, легочной гипертензии, частотой обострений и снижением индекса массы тела (ИМТ). По данным исследования NHANES III, доля профессиональной ХОБЛ среди обследованных составила 19,2 %, в 31,1 % случаев профессиональная ХОБЛ установлена у лиц, никогда не куривших. В последние годы чаще регистрируются случаи профессиональной БА и ХОБЛ, вызванные однородными производственными агентами: изоцианаты, алюминий, кадмий, металлы-аллергены, аммоний, различные виды зерновой и волокнистой пыли, эндотоксины. БА на рабочем месте включает профессиональную БА и БА, отягощенную условиями труда. Профессиональная БА развивается по иммунному пути с латентным периодом сенсибилизации и вовлечением IgE-зависимого механизма или (как ирритантная БА) — с наличием латентного периода или без клинических симптомов. При изучении особенностей развития БА у упаковщиков пищевых

продуктов при контакте с поливинилхлоридом подтверждено наличие иммунного и неиммунного фенотипов заболевания с различиями в латентном периоде, atopическом статусе работника, уровне эозинофилии крови и IgE сыворотки крови, профиле цитокинов [54].

Большое значение для первичной и вторичной профилактики у населения трудоспособного возраста имеет ранняя диагностика заболеваний легких в организованных коллективах. В рамках программы исследований проведено обследование работников ряда промышленных предприятий при использовании мобильной кардиореспираторной и метаболической лаборатории [55, 56]. С целью изучения ФР ХНИЗ и ранней диагностики ХОБЛ проведены анкетирование и спирометрия у всех сотрудников завода, по результатам которых у лиц с показателем отношения объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) / форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) < 0,70 проведено углубленное обследование и предприняты меры профилактики. Распространенность курения среди обследованных составила 45,0 %; 31,0 % работников курили в прошлом. Ожирение (ИМТ > 30 кг / м²) отмечено у 37 % обследованных, повышение уровня общего холестерина в капиллярной крови — у 34,0 %, гипергликемия натощак — у 4,0 %, эндотелиальная дисфункция — у 57 %. ХОБЛ диагностирована у 13,0 % обследованных работников (GOLD, 2014).

Распространение и внедрение в клиническую практику подобных мобильных лабораторий позволит объективно оценить распространенность БОД и ФР (курение, ИМТ, бронхиальная гиперреактивность и т. п.) в конкретной группе пациентов, правильно провести программу отказа от курения, снизить риск развития ХОБЛ и других социально значимых ХНИЗ у населения трудоспособного возраста.

Для профилактики БОД у населения трудоспособного возраста, имеющего контакт с неблагоприятными производственными факторами, особенно актуальна вакцинация против респираторных инфекций. При решении вопроса о вакцинации учитываются такие факторы, как возраст, профессиональная деятельность, состояние здоровья, прививочный анамнез и эпидемическая ситуация в стране [57]. Клиническая и экономическая эффективность вакцинации взрослых против гриппа и пневмококковой инфекции доказана. Так, при вакцинации «Пневмо-23» частота обострений ХОБЛ снижалась в 4,8 раза, а затраты на терапию обострений — в 2,6 раза в расчете на 1 привитого работника производства с вредными условиями труда.

Диагностика и лечение редких заболеваний легких

Создание регистра пациентов с редкими болезнями легких в ФГБУ «НИИ пульмонологии ФМБА России» позволило повысить доступность специализированной ПП, контроль над заболеванием и качеством лекарственного обеспечения пациентов с МВ (кистозным фиброзом), саркоидозом легких, интер-

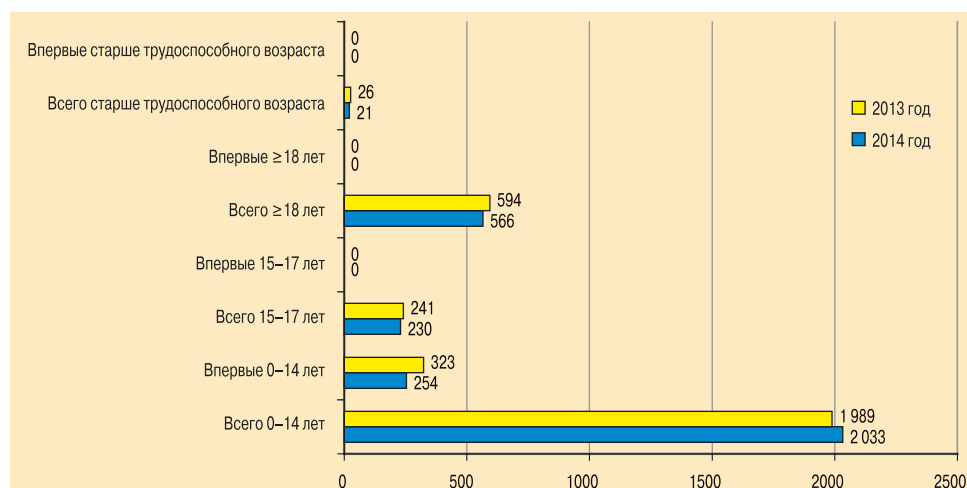


Рис. 5. Общая заболеваемость населения России муковисцидозом (кистозным фиброзом) в 2013–2014 гг. (по данным Минздрава России, 2015)
Figure 5. Cystic fibrosis patients registered in 2013 – 2014 (according to findings of Healthcare Ministry of Russian Federation, 2015)

стициальными заболеваниями легких, бронхоэктатической болезнью, лимфангиолойоматозом, первичной легочной гипертензией и т. п. В помощь практическим врачам издана «Энциклопедия редких болезней» (А.Г. Чучалин, 2014) [58]. Справочник является полным современным изданием по медицине, освещающим редкие (орфанные) болезни. Рассмотрены причины, симптомы болезней, методы диагностики и лечения. В книге даны описания около 1 000 орфанных болезней, нозологических единиц, симптомов и синдромов, отражены вопросы их этиологии и патогенеза. Издание дополнено компакт-дискот со справочными материалами для врачей-генетиков и врачей общей практики. Уникальные материалы по патологической анатомии легких представлены в Атласе [59]. Для повышения знаний врачей описаны клинические случаи с такими редкими заболеваниями, как липоидная пневмония [60], гангренозно-клеточный гистиоцитоз легких [61], легочный альвеолярный протеиноз [62], гранулематоз Вегенера [63], идиопатическая интерстициальная пневмония [64], альвеолярный геморрагический синдром [65].

Значительные успехи в диагностике и лечении больных МВ достигнуты благодаря созданию региональных регистров пациентов с редкими заболеваниями [66]. Результаты проспективного наблюдения пациентов с МВ указывают на увеличение их средней продолжительности жизни (рис. 5). Это важный показатель повышения качества медицинской помощи таким пациентам.

Решение Правительства РФ и Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации «О массовом обследовании новорожденных детей на наследственные заболевания»¹⁶ о включении МВ в перечень наследственных заболеваний, подлежащих обязательному скринингу новорожденных, следует признать поворотным пунктом в кардинальном решении ранней диагностики и своевременного лечения МВ.

Доля случаев диагностики МВ по неонатальному скринингу колеблется от 20 до 40 %. В регистр паци-

ентов с МВ, составленный специалистами ФГБУ «НИИ пульмонологии ФМБА России» (2011), включены пациенты ($n = 1\,026$) из 16 регионов-субъектов РФ, из них 256 взрослых [66]. У больных МВ ($n = 942$) проведено генетическое исследование, позволившее идентифицировать аллельную частоту мутаций гена МВ по России в 80,0 % случаев, у 11 % больных определены редкие мутации. При анализе данных микробиологического профиля пациентов, входящих в регистр, установлено снижение частоты *Staphylococcus aureus* и увеличение частоты высева грамотрицательной флоры. В структуре больных МВ *S. aureus* составлял 58,4 %, *Pseudomonas aeruginosa* — 32,3 %; *Burkholderia cepacia complex* — 7,0 %; *Stenotrophomonas maltophilia* — 3,4 %. Установлена прогностическая значимость показателей спирометрии, нутритивного статуса, наличия осложнений МВ, эффективности лечения в отношении продолжительности жизни. Нарушения углеводного обмена выявлены у 45 % взрослых больных МВ, а частота выявления сахарного диабета (СД) составила 20,9 % [67]. При МВ в сочетании с СД отмечается более тяжелое течение, повышается риск летального исхода. Для оценки генетического риска развития СД следует проводить генотипирование больных МВ с целью выявления аллельных вариантов полиморфизма rs11196205 гена *TCF7L2*. Низкая минеральная плотность костной ткани (МПК) поясничного отдела позвоночника и / или проксимального отдела бедра обнаружена у 43,6 % взрослых больных МВ, а периферические низкотравматичные переломы — у 8,4 % [68, 69]. МПК, уровни костных биохимических маркеров не связаны с наличием мутаций МВ (F508del, CFTRdele2,3(21kb)), а также с формированием «мягкого» или «тяжелого» генотипа. Основными ФР низких показателей МПК являются ОФВ₁ < 50 % долж., ИМТ < 18,5 кг / м², прием системных ГКС > 3 мес.

Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) — редкое и тяжелое заболевание, характеризующееся прогрессирующим повышением легочного сосудистого сопротивления, что приводит к развитию фатальной правожелудочковой недостаточности и ле-

¹⁶ Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 22.03.06 № 185 «О массовом обследовании новорожденных детей на наследственные заболевания». Доступно на: <http://ppt.ru/newstext.phtml?id=13518>

тальному исходу. ЛАГ может возникнуть как изолированно (идиопатическая ЛАГ), так и в качестве осложнения какого-либо системного процесса (например, системного склероза или склеродермии). Основным критерием ЛАГ является повышение среднего давления в легочной артерии > 25 мм рт. ст. в покое. В настоящее время в России доступно несколько вариантов лекарственной терапии ЛАГ при помощи оригинальных лекарственных средств из всех известных классов патогенетической терапии ЛАГ — ингибиторы фосфодиэстеразы-5 (силденафил), антагонисты эндотелиновых рецепторов (бозентан), аналоги простаглицина (илопрост) [70, 71].

Пульмонологическая помощь пациентам на терминальных стадиях болезней органов дыхания

Подготовка к пересадке легких и реабилитация пациентов после перенесенной операции проводится в ФГБУ «НИИ пульмонологии ФМБА России» с 2005 г. [72, 73]. Это жизненно важный раздел персонализированной медицины с постоянно совершенствующейся программой ведения пациентов с тяжелыми БОД, нуждающимися в этом виде лечения, осуществляется ФГБУ «НИИ пульмонологии ФМБА России» совместно со специалистами Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В.Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы» (ГБУЗ г. Москвы «НИИ скорой помощи им. Н.В.Склифосовского ДЗМ») [74]. Трансплантация легких показана (в порядке убывания) при ХОБЛ, идиопатическом легочном фиброзе, МВ, недостаточности α_1 -антитрипсина (НА1А), идиопатической ЛАГ, терминальных стадиях лимфангиолейомиоматоза, гистиоцитозе Х, саркоидозе и т. п. В 2015 г. в листе ожидания на пересадку легких состояли 102 пациента. В совместной команде ФГБУ «НИИ пульмонологии ФМБА России» и ГБУЗ г. Москвы «НИИ скорой помощи им. Н.В.Склифосовского ДЗМ» на базе пульмонологического отделения подготовлены и направлены на пересадку легких 46 пациентов, которые после оперативного лечения прошли реабилитацию. При трансплантации легких существует множество нерешенных вопросов, среди которых — коррекция осложнений иммуносупрессивной терапии на этапе реабилитации. Описан клинический случай развития саркомы Капоши у пациента с пересаженными легкими с фенотипом лейкоцитарного антигена человека (HLA) A19 и генетической предрасположенностью к развитию этого вида опухоли [75].

Основными причинами летального исхода пациентов с тяжелым течением острых и хронических БОД являются острая и хроническая дыхательная недостаточность (гипоксическая и гиперкапническая), вторичная легочная гипертензия, острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС). Снижение летальности у тяжелых больных достигнуто благодаря внедрению клинических рекомендаций по рациональной терапии тяжелых заболеваний легких [34—

39] и современных методов интенсивной пульмонологии [76, 77].

В открытом контролируемом исследовании [76] доказана эффективность неинвазивной вентиляции легких (НВЛ) у больных с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности. Критериями включения в исследование являлись декомпенсация хронической сердечной недостаточности, возникшая на фоне ишемической болезни сердца или дилатационной кардиомиопатии, госпитализация в стационар, фракция выброса левого желудочка < 35 %, хроническая сердечная недостаточность III–IV функционального класса по NYHA, возраст старше 40 лет, усиление одышки в последние 7 дней. НВЛ хорошо переносилась всеми больными, на протяжении всего периода исследования не наблюдалось ни одного серьезного побочного эффекта. Использование НВЛ приводит к значимому уменьшению одышки, улучшению параметров центральной гемодинамики и функциональных легочных показателей, снижению уровней маркеров системного воспаления и дисфункции левого желудочка.

При изучении эффективности ингаляционного оксида азота (NO) для коррекции гипоксемии при ОРДС показано, что у 62 % пациентов достоверно и значимо улучшается оксигенирующая функция легких, наблюдается рост показателя отношения напряжения кислорода в артериальной крови к величине фракционной концентрации кислорода во вдыхаемой газовой смеси, снижение альвеолоартериального градиента и фракции шунта [77]. Улучшение оксигенации на фоне терапии ингаляционным NO позволяет проводить искусственную вентиляцию легких при меньших показателях фракционной концентрации кислорода во вдыхаемой газовой смеси и положительного давления в фазу выдоха. После улучшения оксигенации и уменьшения уровня положительного давления в конце выдоха у пациентов достоверно улучшается сердечный выброс и доставка кислорода (DO_2). Ингаляционная терапия NO не влияла на потребление кислорода (VO_2), но при этом изменялся показатель отношения потребления кислорода к доставке (VO_2 / DO_2). Наблюдение пациентов с тяжелыми БОД и хронической дыхательной недостаточностью продолжалось на амбулаторном этапе после выписки из стационара и перевода больных на длительную кислородотерапию на дому.

Изучение диагностических маркеров при хронических болезнях органов дыхания

Конденсат выдыхаемого воздуха (КВВ) представляет собой смесь сложного качественного и количественного состава, на который влияют как болезни легких, так и факторы окружающей среды. Концентрация веществ-биомаркеров в КВВ отражает состояние эпителия дыхательных путей, риск заболевания, эффекты окружающей среды, метаболические процессы. Дифференциальная диагностика ХОБЛ и БА в период обострения заболевания представляет большую клиническую проблему. Благодаря исследова-

ниям состава КВВ у больных БА и ХОБЛ удалось установить, что экспрессия среднелетучих метаболитов в КВВ взаимосвязана с клиническими симптомами и функциональными показателями, что свидетельствует о роли этих биомаркеров в патогенезе obstructивных заболеваний легких [78]. Инданон, этилцитрат, деканол, 2-феноксипропанол, S2, S3, S5, S7, S9 являются потенциальными биомаркерами БА и ХОБЛ. Диагностику БА и ХОБЛ с высокой точностью — 75–83 % позволяет проводить анализ профилей среднелетучих метаболитов в КВВ с использованием линейных методов теории распознавания образов.

При изучении протеома КВВ показано, что основными белками в КВВ являются цитоскелетные кератины. Кроме кератинов, в КВВ здоровых некурящих добровольцев идентифицирован набор белков и пептидов, который можно рассматривать как фоновый белковый спектр КВВ [79, 80]. Изучение протеома КВВ проведено у больных раком легких (РЛ) в сравнении со здоровыми некурящими добровольцами. У больных РЛ методом высокоэффективной жидкостной хроматографии и тандемной масс-спектрометрии проведена идентификация потенциальных белков-онкомаркеров в КВВ. Основную часть (65 %) идентифицированных белков составили белки кератиновой группы, в т. ч. кератины цитоскелетные 1-го (1, 2, 5 и 6А) и 2-го (9, 10, 14, 16 и 17) типов, а также группа транспортных белков (альбумин, липокалин-1). Показано, что группа кератинов (5, 6 и 14) более значительно выражена ($p < 0,05$) у онкологических больных по сравнению со здоровым контролем. При РЛ в КВВ преимущественно определялись 6 белков, в т. ч. b- и a-субъединицы гемоглобина, ядерный убиквитиновый казеин (NUCKS), белки группы высокой мобильности (HMG-I / HMG-Y), лактоферрин. Большинство выявленных белков могут быть предложены в качестве панели для диагностики РЛ, однако для определения диагностической значимости предложенных биомаркеров и их роли в патогенезе РЛ необходимы дальнейшие исследования.

ХОБЛ нередко осложняется вторичной легочной гипертензией и развитием хронического легочного сердца. При исследовании содержания интерлейкинов (IL)-17, IL-18 и фактора некроза опухоли- α (TNF- α) в сыворотке крови у пациентов со стабильной ХОБЛ различной степени тяжести выявлено статистически значимое повышение их концентрации в крови у больных ХОБЛ по сравнению с данными группы здоровых лиц; установлены достоверные положительные корреляции их уровня с показателями среднего давления в легочной артерии и размерами правых отделов сердца. Полученные результаты свидетельствуют об участии IL-17, IL-18 и TNF- α не только в развитии ХОБЛ, но и в генезе нарушений легочно-сердечной гемодинамики [81].

При ХОБЛ и сочетании ХОБЛ с хронической ишемией головного мозга в сравнении с контролем выявлено достоверное увеличение содержания в крови как нитрат-анионов, так и $\Sigma \text{NO}_2^- / \text{NO}_3^-$ [82]. При исследовании содержания нитрит-анионов за-

регистрировано их достоверное повышение только при ХОБЛ в сравнении с группой контроля. У пациентов с ХОБЛ обнаружена статистически значимая отрицательная коррелятивная связь между уровнем нитрит-анионов в крови и величиной ОФВ₁ ($r = -0,77$; $p < 0,05$). Полученные данные свидетельствуют о том, что даже в стадии ремиссии при ХОБЛ наблюдаются изменения метаболизма NO, отражающие развитие нитрозивного стресса. При сочетании ХОБЛ с хронической ишемией головного мозга изменения исследованных показателей, помимо нитрозивного стресса, очевидно, связаны с особенностями функционирования нитрит-редуктазных систем [82].

При изучении у спортсменов-лыжников и биатлонистов в различные периоды годового тренировочного цикла распространенности бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой (БФН), определена роль продукции NO в респираторном тракте при реализации данного феномена [83]. В подготовительный период обследованы 92 спортсмена, в соревновательный — 78 (средний возраст — $17,5 \pm 2,3$ года). Для выявления БФН использован непрямой провокационный тест с интенсивной физической нагрузкой (ИФН) на открытом воздухе при низких температурах окружающей среды с динамической оценкой функции внешнего дыхания. Исходно и после нагрузки определялся уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе ($\text{NO}_{\text{выд}}$). Снижение ОФВ₁ ≥ 10 % после ИФН зарегистрировано у 6,4 и 6,5 % спортсменов в соревновательном и подготовительном периодах соответственно. Установлена положительная взаимосвязь между показателями $\Delta \text{ОФВ}_1$ и Δ максимальной объемной скорости воздуха на уровне выдоха 75 % ФЖЕЛ (МОС_{25-75}). Определен достоверно меньший исходный уровень $\text{NO}_{\text{выд}}$ у спортсменов с БФН в подготовительный период ($p = 0,03$). Выявлена положительная взаимосвязь постнагрузочных значений ОФВ₁, ФЖЕЛ, пиковой объемной скорости выдоха, МОС_{25-75} с уровнем $\text{NO}_{\text{выд}}$ после ИФН. Распространенность БФН среди лыжников и биатлонистов невысока и составляет $\leq 6,5$ %. Описана взаимосвязь уровня $\text{NO}_{\text{выд}}$ с показателями функции внешнего дыхания у атлетов, занимающихся зимними видами спорта [84]. У спортсменов с БФН определены значимо более низкий исходный уровень фракции оксида азота в выдыхаемом воздухе, более высокое содержание метаболитов NO в КВВ, однако достоверные различия зафиксированы только по исходному уровню NO_2^- . У спортсменов в сравнении с контролем отмечен значимо более высокий уровень лейкотриенов E₄, не зависящий от наличия / отсутствия БФН. Выявлены отрицательные взаимосвязи исходного и постнагрузочного ОФВ₁ и уровня цистеиниловых лейкотриенов в моче. Данные свидетельствуют о модификации у лыжников и биатлонистов респираторного метаболизма NO, а также об увеличении продукции цистеиниловых лейкотриенов под действием ИФН в условиях низкой температуры окружающей среды [84].

При изучении динамики суммарного содержания метаболитов NO в КВВ у детей с симптомами бронхиальной обструкции на фоне терапии с включением беродуала и лазолвана, но без ГКС выявлена регрессия клинических симптомов, прирост ОФВ₁ с достоверным снижением суммарного содержания метаболитов NO в КВВ. Это может отражать редукцию воспаления в дыхательных путях пациентов и свидетельствовать о возможном влиянии указанной комбинации препаратов на патогенез бронхиальной обструкции [85].

Концентрация монооксида углерода (CO) в КВВ увеличивается из-за возрастания содержания лактата в крови в результате ИФН. Исследовалась зависимость концентрации CO в КВВ от содержания лактата в крови после ИФН с максимальным (65,6 (4,5) мл / мин / кг) потреблением кислорода до и после заданного цикла тренировочных гонок. Обнаружена корреляция между концентрациями CO и лактата [86]. Установлено, что после ИФН концентрация лактата возрастала от 2 до 7 ммоль / л (в 3,5 раза), а концентрация CO — от 3 до 10 ppm (в 2,5 раза). Полученные данные могут быть положены в основу разработки новых неинвазивных экспресс-методов определения анаэробного порога, которые будут полезны для оптимизации физических нагрузок при подготовке элитных спортсменов, а также для объективной оценки эффективности режимов занятий фитнесом и аэробикой.

Респираторная инфекция играет решающую роль при обострении хронических БОД, однако ее значимость в период ремиссии заболевания изучена недостаточно. Так, проведено исследование респираторных вирусов и цитокинов в индуцированной мокроте больных с фенотипом БА + ХОБЛ вне обострения и антигенов *Mycoplasma pneumoniae* и антител к микоплазмам и хламидиям в сыворотке крови [87]. В образцах индуцированной мокроты у пациентов с БА + ХОБЛ выявлены респираторные вирусы (риновирусы группы А, респираторно-синцитиальный вирус и аденовирус), в крови — антигены *M. pneumoniae* и / или антитела к *M. pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae*. Респираторные инфекции ассоциированы с дисбалансом интерферонов (IFN) 1–3-го типов и противовирусного белка МхА. При отсутствии экспрессии гена IFN- β в 58,3 % образцов детектировались РНК IFN- α и в 42,9 % — РНК IFN- λ . Показан дефицит функциональной активности IFN- α и - γ [87].

Изучение новых лекарственных средств

Для лечения пациентов с ХНИЗ, в т. ч. БОД, в настоящее время стали применяться лекарства нового поколения — т. н. малые молекулы, воздействующие на биологические процессы, моноклональные антитела, являющиеся ценным инструментом борьбы с клетками, вызывающими патологические процессы, а также таргетные препараты, обладающие способностью выявлять пораженные клетки и оказывать разрушающее воздействие исключительно

в пределах злокачественного новообразования [88]. Для проведения клинического исследования нужна теория разработки новой молекулы, которая, возможно, станет новым лекарственным средством. В связи с этим возросла роль фундаментальных исследований по поиску биологических мишеней и разработке молекул целевого назначения, способных эффективно и безопасно вмешиваться в патобиологический процесс. Стремительное развитие в области создания новых лекарственных средств основано на достижениях, связанных с исследованием в первую очередь генома человека и развитием современных знаний в области протеома (полный набор белков организма), липидома и микробиома (сообщество микроорганизмов).

Совершенствование устройств доставки ингаляционных препаратов в органы дыхания позволяет при уменьшении дозы лекарственных средств повышать эффективность лечения пациентов с БОД [89–93].

ХОБЛ сегодня является одной из основных причин заболеваемости и смертности в мире. Препаратами 1-й линии терапии у большинства пациентов с ХОБЛ являются длительно действующие бронходилататоры, среди которых наиболее изученным и часто используемым является антихолинергический препарат тиотропия бромид Спирива®. Ингалятор Спирива® Респимат® — это новое устройство доставки тиотропия бромид, при помощи которого создается медленное облако аэрозоля, существующее в 7–10 раз дольше по сравнению с дозированным аэрозольным ингалятором и обеспечивающее высокую эффективность доставки [90].

Онбрез Бризхалер — новый представитель класса β_2 -агонистов ультрадлительного действия, главной особенностью которого является крайне высокое сродство с липидными рафтами мембраны клетки [91]. Задерживаясь в них, индакатерол способен действовать 24 ч, тем самым позволяя использовать его 1 раз в сутки. Отмечено, что сродство индакатерола с липидными рафтами в ≥ 2 раза выше, чем у салметерола. Индакатерол зарегистрирован на территории РФ как препарат для поддерживающей терапии ХОБЛ.

Новые перспективы фармакотерапии пациентов с ХОБЛ представлены терапевтическими возможностями применения комбинированных бронходилататоров, определившими место ингаляционных ГКС [92].

При исследовании жидких лекарственных форм комбинированных препаратов для небулайзерной терапии ХОБЛ — салбутамол / ипратропий показано, что его действие сравнимо с терапией фенотеролом / ипратропием и более эффективно, чем терапия ипратропием [93]. Комбинированный препарат салбутамол / ипратропий и препарат ипратропия хорошо переносятся больными; развития серьезных побочных реакций, требующих отмены препарата, не отмечено.

В исследованиях у больных ХОБЛ с частыми обострениями показана способность противовоспалительной терапии рофлумиластом, при которой ко-

ренным образом модифицируется течение заболевания (или фенотип) больных ХОБЛ в отношении обострений. При этом у пациентов, склонных к частым обострениям, отмечается более стабильное течение заболевания [94].

В настоящее время широко используются согласованные рекомендации по применению режима единого ингалятора фиксированной комбинации будесонид / формотерол (*smart*) при терапии БА [95]. Однако в некоторых случаях при лечении тяжелой БА не удастся обеспечить контроль над заболеванием; при этом применение моноклональных анти-IgE антител (омализумаб) способствовало повышению степени контроля над заболеванием при тяжелой БА, которое сохранялось в течение 2 мес. после отмены препарата [96]. В ряде случаев рекомендуется добавление к базисной терапии БА тиотропия бромид (Респимат®) [97], прежде всего при тяжелой и среднетяжелой БА, если не достигается полный контроль над заболеванием при терапии ступеней 3–5 согласно *Global Initiative for Asthma* (GINA) – ингаляционные ГКС + длительно действующие β_2 -агонисты (ДДБА), в т. ч. в сочетании с системными ГКС и другими базисными препаратами, или монотерапия и ГКС в высоких дозах. При использовании этой комбинации повышается эффективность лечения пациентов с сочетанием БА + ХОБЛ; данная комбинация представляет собой альтернативу ДДБА, когда имеются противопоказания к назначению, нежелательные эффекты или индивидуальная непереносимость ДДБА. Дополнительным показанием к назначению тиотропия бромид (Респимат®) является наличие БА и курения табака в сочетании с положительным бронходилатационным тестом с β_2 -агонистом короткого действия и преобладанием ночных симптомов.

ЛАГ определяется как группа заболеваний, характеризующихся прогрессирующим повышением легочного сосудистого сопротивления, что приводит к правожелудочковой недостаточности и преждевременному летальному исходу. В специально созданные современные схемы терапии ЛАГ включены простаноиды, антагонисты рецепторов эндотелина-1 и ингибиторы фосфодиэстеразы-5 [70, 71, 98]. В последние годы в ведущих центрах для терапии больных ЛАГ используется длительное постоянное внутривенное введение простациклина, при котором значительно улучшаются легочная гемодинамика и прогноз. Альтернативой внутривенному введению простациклина может быть ингаляционный путь, для чего используется стабильный аналог простациклина – илопрост (Вентавис). Илопрост по сравнению с простациклином обладает более выраженным вазодилатирующим эффектом и в 10 раз более эффективно подавляет агрегацию тромбоцитов [99].

Заключение

В представленном обзоре научных исследований, трудов, статей, клинических рекомендаций, опубликованных сотрудниками ФГБУ «НИИ пульмонологии

ФМБА России» по результатам исследований, отражен внушительный вклад научного коллектива в повышение качества ПП населению, разработку и внедрение инновационных методов диагностики и лечения пациентов с БОД. Уровень технической оснащенности учреждений здравоохранения и методы диагностики этих заболеваний постоянно совершенствуются. Лекарственные средства для первичной и вторичной профилактики острых и хронических БОД стремительно развиваются. Врач-пульмонолог сегодня – это высококвалифицированный специалист, владеющий новыми методами лечения и современными диагностическими технологиями, постоянно повышающий уровень своих знаний [100].

Дальнейшее развитие современной медицины, в т. ч. пульмонологии, направлено на профилактику и прогнозирование болезней, понимание механизмов их развития, персонализированный подход в лечении и реабилитации. При этом требуется дальнейшее совершенствование ПП пациентам с тяжелым течением и на терминальных стадиях хронических БОД.

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. Чучалин А.Г., Биличенко Т.Н. Профилактика хронических бронхологических заболеваний. В кн.: Бойцов С.А., Чучалин А.Г., Арутюнов Г.П. и др. Профилактика хронических неинфекционных заболеваний: Рекомендации. М.: Национальный фонд поддержки профилактической медицины «Профмедфорум». 2013: 89–96.
2. Биличенко Т.Н., Амелина Е.Л., Чучалин А.Г. Диспансерное наблюдение пациентов с хроническими болезнями органов дыхания и после перенесенных острых заболеваний легких. В кн.: Бойцов С.А., Чучалин А.Г., ред. Диспансерное наблюдение больных хроническими неинфекционными заболеваниями и пациентов с высоким риском их развития: Методические рекомендации. М.: Российское общество профилактики неинфекционных заболеваний. 2014: 86–98.
3. Биличенко Т.Н., Чучалин А.Г., Сон И.М. Основные итоги развития специализированной медицинской помощи больным пульмонологического профиля на территории Российской Федерации за период 2004–2010 гг. *Пульмонология*. 2012; (3): 5–16.
4. Bilichenko T.N., Chuchalin A.G. Educational program for physicians GINA and GOLD and a registration of chronic lung diseases in adult population of the Russian Federation. Abstracts 22th ERS Annual Congress. Vienne, Austria, 1–5 September 2012. *Eur. Resp. J.* 2012; 40 (Suppl. 56): P1014.
5. Костинов М.П., Магаршак О.О., Полищук В.Б. и др. Вакцинация взрослых с бронхологической патологией. М.: Медицина для всех; 2013.
6. Чучалин А.Г., Биличенко Т.Н., Осипова Г.Л. и др. Вакцинопрофилактика болезней органов дыхания в рамках первичной медико-санитарной помощи населению

- нию: Клинические рекомендации. *Пульмонология*: прил., 2015.
7. Биличенко Т.Н., Костинов М.П., Рослая Н.А. Вакцинопрофилактика инфекций органов дыхания и других заболеваний у работающего населения: Национальный календарь профилактических прививок 2014. *Медицина труда*. 2014; (10): 1–7.
 8. Иванова Е.В., Биличенко Т.Н., Чучалин А.Г. Заболеваемость и смертность трудоспособного населения в 2010–2012 гг. *Пульмонология*. 2015; 25 (3): 291–297. DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-3-291-297.
 9. Ivanova E., Bilichenko T. The mortality of population in Russian Federation because of respiratory diseases in 2008–2013 years. Abstracts 24th ERS International Congress. 6–10 September 2014, Munich, Germany. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): P1049.
 10. Чучалин А.Г., Иванова Е.В., Биличенко Т.Н. Болезни органов дыхания в структуре общей заболеваемости населения Амурской области. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2014; (1): 87–89.
 11. Биличенко Т.Н., Быстрицкая Е.В., Чучалин А.Г. Смертность от болезней органов дыхания в 2014–2015 годах и пути ее снижения. *Пульмонология*. 2016; 26 (4): 389–397.
 12. Биличенко Т.Н., Райчева М.В. Значимость микоплазменной и хламидийной инфекции при внебольничной пневмонии. В кн.: Сборник трудов XXI Национального конгресса по болезням органов дыхания. М.: ДизайнПресс; 2011: 193–194.
 13. Биличенко Т.Н., Аргунова А.Н., Антонова О. А. и др. Частота пневмококковой пневмонии у взрослых больных терапевтических стационаров на трех территориях Российской Федерации. *Пульмонология*. 2013; (4): 29–36.
 14. Райчева М.В., Биличенко Т.Н., Шубин И.В. и др. Влияние нового вируса гриппа А (H1N1)2009 на частоту госпитализаций по поводу пневмонии в организованных коллективах. *Медицинский вестник МВД*. 2013; LXII (1): 57–61.
 15. Райчева М.В., Биличенко Т.Н., Чучалин А.Г. Клинико-эпидемиологические особенности пневмонии у молодых мужчин из организованных коллективов. *Пульмонология*. 2016; 26 (1): 29–37.
 16. Чучалин А.Г., Онищенко Г.Г., Колосов В.П. и др. Реализация противоэпидемических мероприятий по профилактике пневмококковых инфекций в зонах паводкового наводнения в Приамурье. *Пульмонология*. 2015; 25 (3): 303–311. DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-3-303-311.
 17. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С. и др. Российское респираторное общество (РРО). Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ); Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых. *Пульмонология*. 2014; (4): 13–48.
 18. Ежлова Е.Б., Демина Ю.В., Малеев В.В. и др. Эпидемиологический надзор за внебольничными пневмониями: Методические указания. МУ 3.1.2.3047-13. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора; 2013.
 19. Биличенко Т.Н., Попова Л.С., Бикбулатова А.Г. и др. Особенности течения гриппа, вызванного новым вирусом А/H1N1/CA/2009, у больных в амбулаторной практике. *Пульмонология*. 2012; (4): 56–61.
 20. Костинов М.П., Чучалин А.Г., Чебыкина А.В. Поствакцинальный иммунитет к гриппу у впервые и повторно вакцинированных больных с бронхолегочной патологией. *Иммунология*. 2011; (6): 306–310.
 21. Чебыкина А.В., Костинов М.П. Поствакцинальный иммунитет против гриппа у пациентов с хронической бронхолегочной патологией. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2011; (4): 76–80.
 22. Колобухина Л.В., Меркулова Л.Н., Шелканов М.Ю. и др. Пандемический грипп в России: отличительные особенности клинического течения и отсутствие ранней этиотропной терапии как фактор риска развития тяжелых форм заболевания. *Терапевтический архив*. 2011; 83 (9): 48–53.
 23. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Черняев А.Л. и др. Федеральные клинические рекомендации российского респираторного общества по диагностике и лечению тяжелых форм гриппа. *Пульмонология*. 2014; (5): 11–19.
 24. Чучалин А.Г. Пневмония: актуальная проблема медицины XX века. *Терапевтический архив*. 2016; 88 (3): 4–12.
 25. Чучалин А.Г. Затяжная пневмония. *Терапевтический архив*. 2015; 87 (3): 4–9.
 26. Биличенко Т.Н., Пучкина Н.Е. Вакцинопрофилактика болезней органов дыхания в производственном коллективе. В кн.: Материалы VIII Всероссийского форума «Здоровье нации — основа процветания России». Научно-практический конгресс «Охрана здоровья работающих граждан». М.; 2014: 8–9.
 27. Белевский А.С., Мещерякова Н.Н. Эффективность вакцинации полисахаридной пневмококковой вакциной Пневмо-23 у пациентов с хронической obstructивной болезнью легких в городских поликлиниках Москвы. *Практическая пульмонология*. 2014; (3): 32–36.
 28. Биличенко Т.Н. Новые подходы к вакцинопрофилактике пневмококковой инфекции у взрослого населения: В кн.: Девяткин А.В., Шевченко С.Б., ред. Сборник материалов Межведомственной научно-практической конференции «Инфекционные болезни: Актуальные проблемы, методы борьбы и профилактики». 28–29 апреля 2015 г. М.; 2015: 5.
 29. Chuchalin A.G., Khaltaev N., Antonov N.S. et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *Intern. J. COPD*. 2014; 9 (1): 963–974. DOI: 10.2147/COPD.S67283.
 30. Биличенко Т.Н., Чучалин А.Г., Тубекова М.А. и др. Распространенность аллергических заболеваний и их факторов риска среди студентов медицинского вуза. *Пульмонология*. 2015; 25 (1): 68–76. DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-1-68-76.
 31. Bilichenko T.N., Tubekova M.A., Yakhutlova I.L., Lipanovskiy A.P. The prevalence of tobacco smoking and respiratory symptoms among students of medical university. Abstracts 21th ERS Annual Congress, Amsterdam, the Netherlands, 24–28 September. *Eur. Respir. J.* 2011; 38 (Suppl. 55): P4239.
 32. Сахарова Г.М., Антонов Н.С., Донитова В.В. Введение запрета на потребление табака в медицинских учреждениях: оценка готовности. *Пульмонология*. 2012; (3): 45–50.
 33. Биличенко Т.Н., Чучалин А.Г. Разработка индикаторов (критериев) для оценки качества и эффективности медицинской и пульмонологической помощи

- в медицинских учреждениях России. *Пульмонология*. 2013; (5): 25–30.
34. Чучалин А.Г., Овчаренко С.И., Шмелев Е.И. и др. Российское респираторное общество. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению болезней плевры: синдром плеврального выпота, плеврит (парапневмонический выпот). М.: 2015.
 35. Чучалин А.Г., Айсанов З.Р., Белевский А.С. и др. Российское респираторное общество. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению бронхиальной астмы. М.: 2016.
 36. Чучалин А.Г., Айсанов З.Р., Авдеев С.Н. и др. Российское респираторное общество. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*. 2014; (3): 15–36.
 37. Чучалин А.Г., Визель А.А., Илькович М.М. и др. Диагностика и лечение саркоидоза: Резюме Федеральных согласительных клинических рекомендаций. Часть I. Классификация, этиопатогенез, клиника. *Вестник современной клинической медицины*. 2014; 7 (4): 62–70.
 38. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Диагностика и лечение легочной гипертензии: Клинические рекомендации. М.: 2013. Доступно на: http://mzdrav.rk.gov.ru/file/mzdrav_18042014_Klinicheskie_rekomendacii_Legochnaja_gipertenzija.pdf
 39. 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.
 40. Чучалин А.Г., Айсанов З.Р., Чикина С.Ю., Черняк А.В., Калманова Е.Н. Федеральные клинические рекомендации российского респираторного общества по использованию метода спирометрии. *Пульмонология*. 2014; (6): 11–24.
 41. Франк Г.А., Чучалин А.Г., Черняев А.Л. и др. Формулировка патологоанатомического диагноза при болезнях органов дыхания (класс X «Болезни органов дыхания» МКБ-10): Клинические рекомендации. М.: *Практическая медицина*; 2016.
 42. Франк Г.А., Зайратьянц О.В., Шпектор А.В. и др. Формулировка патологоанатомического диагноза при ишемической болезни сердца (класс IX «Болезни системы кровообращения» МКБ-10): Клинические рекомендации. М.: *Практическая медицина*; 2016: 25–58.
 43. Черняев А.Л., Самсонова М.В., Михалева Л.М. и др. Принципы построения патологоанатомического диагноза при болезнях органов дыхания и его кодирование по МКБ-10: Методические рекомендации. М.: МПРЕСС; 2013.
 44. Чучалин А.Г., Абросимов В.Н. Кашель. М.: Эхо; 2014.
 45. Трущенко Н.В., Чикина С.Ю., Лукашенко Е.П. и др. Гипервентиляционный синдром и бронхиальная астма: роль вербальных характеристик одышки в дифференциальной диагностике. *Терапевтический архив*. 2012; 84 (3): 31–37.
 46. Авдеев С.Н., Гусева Н.А., Нуралиева Г.С. Эффективность метода высокочастотный колебаний грудной стенки при обострении хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*. 2016; 26 (4): 466–472. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-4-466-472.
 47. Макарова М.А., Авдеев С.Н., Чучалин А.Г. Артериальная ригидность и эндотелиальная дисфункция у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких: что первично? *Пульмонология*, 2011; (6): 73–79.
 48. Анаев Э.Х., Чучалин А.Г. Легочные эозинофилии: диагностика, подходы к терапии. *Пульмонология*. 2012; (4): 106–115.
 49. Чучалин А.Г. Рациональная фармакотерапия болезней органов дыхания: Руководство для практикующих врачей. М.: ЛитТерра; 2013.
 50. Чучалин А.Г. Пульмонология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013.
 51. Измеров Н.Ф., Чучалин А.Г., ред. Профессиональные заболевания органов дыхания: Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015.
 52. Чучалин А.Г., Шагина Л.А., Васильева О.С. и др. Профессиональная хроническая обструктивная болезнь легких. В кн.: Измеров Н.Ф., Чучалин А.Г., ред. Профессиональные заболевания органов дыхания: Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015: 293–337.
 53. Васильева О.С., Соркина Н.С. Профессиональная бронхиальная астма. В кн.: Измеров Н.Ф., Чучалин А.Г., ред. Профессиональные заболевания органов дыхания: Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015: 338–362.
 54. Васильева О.С., Кузьмина Л.П., Кулемина Е.А., Коласкина М.М. Клинические и молекулярно-генетические аспекты формирования профессиональной бронхиальной астмы мясоупаковщиков. *Пульмонология*. 2012; (3): 39–45.
 55. Батын С.З., Черняк А.В., Неклюдова Г.В. и др. Мобильная кардиореспираторная и метаболическая лаборатория – пульмобиль. *Пульмонология*. 2012; (3): 63–67.
 56. Батын С.З., Черняк А.В., Неклюдова Г.В. и др. Мобильная кардиореспираторная и метаболическая лаборатория: диагностика хронической обструктивной болезни легких, сердечно-сосудистых и метаболических нарушений. *Пульмонология*. 2016; 26 (2): 215–221. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-2-215-221.
 57. Биличенко Т.Н., Костинов М.П., Ростая Н.А. Глава 19. Вакцинопрофилактика работающего населения. В кн.: Измеров Н.Ф., Чучалин А.Г., ред. Профессиональные заболевания органов дыхания: Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015: 741–757.
 58. Чучалин А.Г. Энциклопедия редких болезней. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014.
 59. Черняев А.Л., Самсонова М.В. Патологическая анатомия легких. Атлас. М.: Атмосфера; 2011.
 60. Чикина С.Ю., Авдеев С.Н., Трущенко Н.В. и др. Липоидная пневмония: клинические случаи. *Пульмонология*. 2012; (4): 116–121.
 61. Войтковская К.С., Самсонова М.В., Черняев А.Л., Карчевская Н.А. Лангергансоподобный гистиоцитоз легких: клиническое наблюдение мужчины 32 лет. *Клиническая и экспериментальная морфология*. 2013; (1): 34–38.
 62. Хабибулина Д.Ф., Черняев А.Л., Папышев И.П., Самсонова М.В. Легочный альвеолярный протеиноз со смертельным исходом. *Пульмонология*. 2013; (1): 112–115.
 63. Черняев А.Л., Березовский Ю.С., Войтковская К.С. и др. Диагностика гранулематоза Вегенера у пациента 14 лет. *Архив патологии*. 2013; 75 (3): 40–47.
 64. Черняев А.Л., Самсонова М.В. Идиопатическая интерстициальная пневмония – классификация и пато-

- логическая анатомия. *Атмосфера. Пульмонология и аллергология*. 2013; (2): 51–55.
65. Самсонова М.В., Черняев А.Л. Альвеолярный геморрагический синдром и кровотечения в легких. *Атмосфера. Пульмонология и аллергология*. 2013; (3): 66–69.
66. Красовский С.А., Амелина Е.Л., Черняк А.В. и др. Роль регистра Московского региона в ведении больных муковисцидозом. *Пульмонология*. 2013; (2): 27–32.
67. Самойленко В.А., Красовский С.А., Марченков Я.В. и др. Клинические особенности течения муковисцидоза у взрослых больных с нарушением углеводного обмена. *Терапевтический архив*. 2013; 85 (3): 32–37.
68. Красовский С.А., Баранова И.А., Демин Н.В., Амелина Е.Л. Минеральная плотность костной ткани, частота деформаций позвонков и периферических переломов у взрослых больных муковисцидозом. *Пульмонология*. 2011; (5): 71–78.
69. Krasovsky S., Cherniak A., Amelina E. et al. Twenty years of care for CF patients in Moscow region of Russia. Abstracts 21st ERS Annual Congress, Amsterdam, the Netherlands, 24–28 September. *Eur. Respir. J.* 2011; 38 (Suppl. 55): P4298.
70. Царева Н.А., Авдеев С.Н. Ингибитор фосфодиэстеразы-5 в лечении легочной артериальной гипертензии. *Медицинский совет*. 2013; 5 (6): 78–82.
71. Авдеев С.Н., Царева Н.А., Неклюдова Г.В. Комбинированная терапия ингаляционным илопростом и бозентаном у больной идиопатической легочной гипертензией. *Пульмонология*. 2013; (6): 112–117.
72. Чучалин А.Г. Трансплантация легких. *Трансплантология*. 2012; (4): 20–29.
73. Чучалин А.Г., Абакумов М.М., Авдеев С.Н. и др. Успешная двусторонняя трансплантация легких у больной с лимфангиолейомиоматозом. *Практическая пульмонология*. 2012; (2): 62–66.
74. Хубутия М.Ш., Чучалин А.Г., Авдеев С.Н. и др. Доклад «Трансплантация легких: опыт НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского». Протокол № 296 заседания Московского общества торакальных хирургов от 28 апреля 2015 г. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2015; 8-2: 56–60.
75. Черняев А.Л., Казанцева И.А., Авдеев С.Н. и др. Саркома Капоши после трансплантации легких. *Пульмонология*. 2015; 25 (4): 501–504. DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-4-501-504.
76. Авдеев С.Н., Попова К.А., Неклюдова Г.В., Чучалин А.Г. Возможность использования неинвазивной вентиляции легких при декомпенсации хронической сердечной недостаточности. *Пульмонология*. 2011; (2): 41–48.
77. Штабницкий В.А., Чучалин А.Г. Ингаляционный оксид азота: возможности улучшения оксигенации при остром респираторном дистресс-синдроме. *Пульмонология*, 2015; 25 (2): 180–186. DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-2-180-186.
78. Анохина Т.Н., Анаев Э.Х., Ревельский А.И. и др. Диагностическая значимость среднелетучих органических соединений в конденсате выдыхаемого воздуха при бронхиальной астме и хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*. 2011; (4): 71–75.
79. Рябokonь А.М., Анаев Э.Х., Кононихин А.С. и др. Сравнительный протеомный анализ конденсата выдыхаемого воздуха у пациентов с раком легкого методом масс-спектрометрии высокого разрешения. *Пульмонология*. 2014; (1): 5–14.
80. Анаев Э.Х., Кушаева М.Э., Курова В.С. и др. Значение протеомного анализа конденсата выдыхаемого воздуха при диагностике хронической обструктивной болезни легких и пневмонии. *Пульмонология*. 2012; (5): 5–9.
81. Болдина М.В., Постникова Л.Б., Кубышева Н.И., Соодаева С.К. Участие провоспалительных цитокинов IL-17, IL-18 и TNF- α в развитии нарушений легочной и внутрисердечной гемодинамики при хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*. 2014; (1): 32–37.
82. Соодаева С.К., Климанов И.А., Ли Т.В. и др. Изменение метаболизма оксида азота при хронической обструктивной болезни легких в сочетании с хронической ишемией головного мозга. *Пульмонология*. 2012; (1): 31–34.
83. Никитина Л.Ю., Соодаева С.К., Петровский Ф.И. и др. Скрининг бронхообструкции, вызванной физической нагрузкой, у лыжников и биатлонистов в различные периоды годового тренировочного цикла. *Пульмонология*. 2013; (2): 61–65.
84. Никитина Л.Ю., Соодаева С.К., Петровский Ф.И. и др. Метаболизм оксида азота и лейкотриена E₄ при бронхоспазме, вызванном физической нагрузкой, у лыжников и биатлонистов в различные периоды годового тренировочного цикла. *Пульмонология*. 2014; (4): 69–74.
85. Елисеева Т.И., Соодаева С.К., Прахов А.В. Содержание метаболитов оксида азота в конденсате выдыхаемого воздуха у детей с острым обструктивным бронхитом и бронхиальной астмой на фоне нестероидной комбинированной терапии с включением Беродуала и Лазолвана. *Пульмонология*. 2012; (1): 56–60.
86. Бабарсков Е.В., Шогенова Л.В., Айсанов З.Р. и др. Моноксид углерода в выдыхаемом воздухе как маркер ацидоза у спортсменов. *Пульмонология*. 2014; (5): 73–77.
87. Оспельникова Т.П., Морозова О.В., Исаева Е.И. и др. Респираторные вирусы и бактерии, антитела и цитокины у больных с фенотипом «бронхиальная астма и хроническая обструктивная болезнь легких». *Пульмонология*. 2014; (5): 46–51.
88. Чучалин А.Г. Инновационные лекарственные средства XXI века. *Вестник Российской академии наук*. 2016; 86 (3): 143–146.
89. Скачилова С.Я., Чучалин А.Г., Шилова Е.В., и др. Факторы, влияющие на респираторную фракцию ингаляционных препаратов. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2013; 2 (2): 30–37.
90. Авдеев С.Н. Новые возможности использования тиотропия бромида с помощью аэрозольного устройства доставки — ингалятора Респимат®. *Пульмонология*. 2013; (5): 70–80.
91. Чучалин А.Г., Овчаренко С.И., Авдеев С.Н. и др. Место препарата Онбрез Бризхалер (индакатерол) в терапии хронической обструктивной болезни легких. Заключение экспертного совета. *Пульмонология*. 2011; (6): 124–125.
92. Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С. и др. Перспективы фармакотерапии хронической обструктивной болезни легких: возможности комбинированных бронходилататоров и место ингаляционных глюкокортикостероидов. Заключение Совета экспертов. *Пульмонология*. 2016; 26 (1): 65–72. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-1-65-72.
93. Авдеев С.Н., Баймаканова Г.Е., Зубаирова П.А., Карчевская Н.А. Сравнение небулизированных бронхо-

- литиков при обострении хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*. 2012; (1): 40–46.
94. Айсанов З.Р., Калманова Е.Н., Стулова О.Ю. Фенотип хронической обструктивной болезни легких с частыми обострениями и современная противовоспалительная терапия. *Пульмонология*. 2012; (1): 68–76.
 95. Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Архипов В.В. и др. Согласованные рекомендации по применению режима единого ингалятора фиксированной комбинации будесонид / формотерол (*smart*) в терапии пациентов с бронхиальной астмой. *Практическая пульмонология*. 2016; (1): 2–15.
 96. Сучкова Ю.Б., Осипова Г.Л., Пашкова Т.Л. и др. Длительность сохраняющей эффективности терапии моноклональными анти-IgE-антителами на фоне их временной отмены и возможность курсового их применения. *Пульмонология*. 2011; (2): 87–91.
 97. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р. и др. Согласованные рекомендации по применению антихолинэргического препарата длительного действия тиотропия в терапии бронхиальной астмы. *Пульмонология*. 2015; 25 (2): 143–150. DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-2-143-150.
 98. Авдеев С.Н. Перспективы терапии легочной артериальной гипертензии ингаляционным илопростом. *Пульмонология*. 2012; (1): 95–102.
 99. Авдеев С.Н., Царева Н.А., Неклюдова Г.В., Чучалин А.Г. Первый клинический опыт применения антагониста рецепторов эндотелина бозентана у пациентов с легочной артериальной гипертензией: результаты годичного исследования. *Терапевтический архив*. 2013; 85 (3): 38–43.
 100. Чучалин А.Г. Современная модель подготовки пульмонолога. *Терапевтический архив*. 2013; 85 (3): 4–13.
- Поступила 12.12.16
- ## References
1. Chuchalin A.G., Bilichenko T.N. Prevention of chronic respiratory diseases. In: Boytsov S.A., Chuchalin A.G., Arutyunov G.P. et al. Prevention of chronic non-infectious diseases. Guidelines. Moscow: Natsional'nyy fond podderzhki profilakticheskoy meditsiny «Profmedforum»; 2013: 89–96 (in Russian).
 2. Bilichenko T.N., Amelina E.L., Chuchalin A.G. Follow-up of patients with chronic respiratory diseases before and after acute respiratory episodes. In: Boytsov S.A., Chuchalin A.G., eds. Follow-up of patients with chronic non-infectious diseases and patients at high risk. Methodological guidelines. Moscow: Rossiyskoe obshchestvo profilaktiki neinfektsionnykh zabolevaniy; 2014: 86–98 (in Russian).
 3. Bilichenko T.N., Chuchalin A.G., Son I.M. General results of development of specialized medical care for patients with respiratory diseases in Russian Federation, 2004 – 2010. *Pul'monologiya*. 2012; (3): 5–16 (in Russian).
 4. Bilichenko T.N., Chuchalin A.G. Educational program for physicians GINA and GOLD and a registration of chronic lung diseases in adult population of the Russian Federation. Abstracts 22nd ERS Annual Congress. Vienne, Austria, 1–5 September 2012. *Eur. Resp. J.* 2012; 40 (Suppl. 56): P1014.
 5. Kostinov M.P., Magarshak O.O., Polishchuk V.B. et al. Vaccination of Adult Patients with Respiratory Diseases. Moscow: Meditsina dlya vseh; 2013 (in Russian).
 6. Chuchalin A.G., Bilichenko T.N., Osipova G.L. et al. Vaccination for prevention of respiratory diseases in primary care. Clinical guidelines. *Pul'monologiya*: Suppl. 2015 (in Russian).
 7. Bilichenko T.N., Kostinov M.P., Roslaya N.A. Vaccination against respiratory infections and other diseases in workers. The national vaccination schedule. *Meditsina truda*. 2014; (10): 1–7 (in Russian).
 8. Ivanova E.V., Bilichenko T.N., Chuchalin A.G. Morbidity and mortality in employable population in 2010 – 2012. *Pul'monologiya*. 2015; 25 (3): 291–297. DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-3-291-297 (in Russian).
 9. Ivanova E., Bilichenko T. The mortality of population in Russian Federation because of respiratory diseases in 2008–2013 years. Abstracts 24th ERS International Congress. 6–10 September 2014, Munich, Germany. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): P1049.
 10. Chuchalin A.G., Ivanova E.V., Bilichenko T.N. Respiratory diseases as a part of the total morbidity at Amur region. *Problemy osobo opasnykh infektsiy*. 2014; (1): 87–89 (in Russian).
 11. Bilichenko T.N., Bystritskaya E.V., Chuchalin A.G. Mortality from respiratory diseases in 2014 – 2015 and a strategy of its reduction. *Pul'monologiya*. 2016; 26 (4): 389–397 (in Russian).
 12. Bilichenko T.N., Raycheva M.V. A role of Mycoplasma and Chlamydia infection for community-acquired pneumonia. In: The 21st Russian National Congress on Respiratory Diseases. Collected Scientific Papers. Moscow: DizaynPress; 2011: 193–194 (in Russian).
 13. Bilichenko T.N., Argunova A.N., Antonova O. A. et al. An incidence of pneumococcal pneumonia in adult patients of therapeutic hospitals at three regions of Russian Federation. *Pul'monologiya*. 2013; (4): 29–36 (in Russian).
 14. Raycheva M. V., Bilichenko T. N., Shubin I. V. et al. An effect of a new H1N1 2009 influenza A virus on pneumonia-related hospitalization rate in closed communities. *Meditsinskiy vestnik MVD*. 2013; LXII (1): 57–61 (in Russian).
 15. Raycheva M.V., Bilichenko T.N., Chuchalin A.G. Clinical and epidemiological features of pneumonia in young males in closed communities. *Pul'monologiya*. 2016; 26 (1): 29–37 (in Russian).
 16. Chuchalin A.G., Onishchenko G.G., Kolosov V.P. et al. Implementation of epidemic measures to prevent pneumococcal infection at flood areas of Amur region. *Pul'monologiya*. 2015; 25 (3): 303–311. DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-3-303-311 (in Russian).
 17. Chuchalin A.G., Sinopal'nikov A.I., Kozlov R.S. et al. Russian Respiratory Society. Interregional Association on Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy (IACMAC). Clinical Guidelines on Diagnosis, Treatment and Prevention of Severe Community-Acquired Pneumonia. *Pul'monologiya*. 2014; 4: 13–48 (in Russian).
 18. Ezhlova E.B., Demina Yu.V., Maleev V.V. et al. Epidemiological surveillance for community-acquired pneumonia. Manual. MU 3.1.2.3047-13. M.: Federal'nyy tsentr gigeny i epidemiologii Rospotrebnadzora; 2013 (in Russian).
 19. Bilichenko T.N., Popova L.S., Bikbulatova A.G. et al. Clinical course of A/H1N1/CA/2009 influenza in outpatients. *Pul'monologiya*. 2012; (4): 56–61 (in Russian).
 20. Kostinov M.P., Chuchalin A.G., Chebykina A.V. Post-vaccination immunity against influenza in vaccinated and repeatedly vaccinated patients with respiratory diseases. *Immunologiya*. 2011; (6): 306–310 (in Russian).

21. Chebykina A.V., Kostinov M.P. Post-vaccination immunity against influenza in patients with chronic respiratory diseases. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 2011; (4): 76–80 (in Russian).
22. Kolobukhina L.V., Merkulova L.N., Shchelkanov M.Yu. et al. Pandemic flu in Russia: clinical course and lack of early etiological treatment as a risk factor of severe disease. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2011; 83 (9): 48–53 (in Russian).
23. Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Chernyaev A.L. et al. Federal Clinical Guidelines of Russian Respiratory Society on Diagnosis and Treatment of Severe Influenza. *Pul'monologiya*. 2014; (5): 11–19 (in Russian).
24. Chuchalin A.G. Pneumonia as an actual medical problem of the 21st century. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2016; 88 (3): 4–12 (in Russian).
25. Chuchalin A.G. Slowly-resolving pneumonia. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2015; 87 (3): 4–9 (in Russian).
26. Bilichenko T.N., Puchkina N.E. Vaccination against respiratory disease in industrial personnel. In: Proceedings of the 8th Pan-Russian Forum «Health of the nation is the basis for the propensity of Russia». «Healthcare Protection of Working Population», the Scientific and Practical Congress. Moscow; 2014: 8–9 (in Russian).
27. Belevskiy A.S., Meshcheryakova N.N. Efficacy of Pneumo-23 polysaccharide vaccine in patients with chronic obstructive pulmonary disease in Moscow outpatient clinics. *Prakticheskaya pul'monologiya*. 2014; (3): 32–36 (in Russian).
28. Bilichenko T.N. Novel approaches to vaccination against pneumococcal infection in adults. In: Devyatkin A.V., Shevchenko S.B., eds. Proceedings of Multidisciplinary Scientific and Practical Conference: Infectious Diseases. Actual Issues, Control and Prevention, April 28 – 29, 2015. Moscow; 2015: 5 (in Russian).
29. Chuchalin A.G., Khaltayev N., Antonov N.S. et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *Intern. J. COPD*. 2014; 9 (1): 963–974. DOI: 10.2147/COPD.S67283.
30. Bilichenko T.N., Chuchalin A.G., Tubekova M.A. et al. Prevalence of allergic diseases and risk factors in medical students. *Pul'monologiya*. 2015; 25 (1): 68–76. DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-1-68-76 (in Russian).
31. Bilichenko T.N., Tubekova M.A., Yakhutlova I.L., Lipanovskiy A.P. The prevalence of tobacco smoking and respiratory symptoms among students of medical university. Abstracts 21st ERS Annual Congress, Amsterdam, the Netherlands, 24–28 September. *Eur. Respir. J.* 2011; 38 (Suppl. 55): P4239.
32. Sakharova G.M., Antonov N.S., Donitova V.V. Tobacco smoking ban in medical facilities: the readiness evaluation. *Pul'monologiya*. 2012; (3): 45–50 (in Russian).
33. Bilichenko T.N., Chuchalin A.G. Development of indicators (criteria) for medical care quality and efficacy evaluation in Russia. *Pul'monologiya*. 2013; (5): 25–30 (in Russian).
34. Chuchalin A.G., Ovcharenko S.I., Shmelev E.I. et al. Russian Respiratory Society. Federal Clinical Guidelines on Diagnosis and Treatment of Pleural Diseases (Pleural Effusion, Parapneumonic Effusion). Moscow; 2015 (in Russian).
35. Chuchalin A.G., Aisanov Z.R., Belevskiy A. et al. Russian Respiratory Society. Federal Clinical Guidelines on Diagnosis and Treatment of Bronchial Asthma. Moscow; 2016 (in Russian).
36. Chuchalin A.G., Aisanov Z.R., Avdeev S.N. et al. Russian Respiratory Society. Federal Clinical Guidelines on Diagnosis and Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Pul'monologiya*. 2014; 3: 15–36 (in Russian).
37. Chuchalin A.G., Vizel' A.A., Il'kovich M.M. et al. Diagnosis and Treatment of Sarcoidosis. Summary of Federal Consensus Guidelines. Part 1. Classification, etiology, pathogenesis, and clinical features. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny*. 2014; 7 (4): 62–70 (in Russian).
38. Healthcare Ministry of Russian Federation. Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension. Clinical Guidelines. Moscow; 2013. Available at: http://mzdrav.rk.gov.ru/file/mzdrav_18042014_Klinicheskije_rekomendacii_Legochnaja_gipertenzija.pdf (in Russian).
39. 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. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-4-399-419 (in Russian).
40. Chuchalin A.G., Aisanov Z.R., Chikina S.Yu. et al. Federal Clinical Guidelines of Russian Respiratory Society on Spirometry. *Pul'monologiya*. 2014; 6: 11–24 (in Russian).
41. Frank G.A., Chuchalin A.G., Chernyaev A.L. et al. Pathological diagnosis of respiratory diseases (ICD-10, class X, Respiratory diseases). Guidelines. Moscow: Prakticheskaya meditsina; 2016 (in Russian).
42. Frank G.A., Zayrat'yants O.V., Shpektor A.V. et al. Pathological diagnosis of coronary heart disease (ICD-10, class IX, Cardiovascular diseases). Guidelines. Moscow: Prakticheskaya meditsina; 2016: 25–58 (in Russian).
43. Chernyaev A.L., Samsonova M.V., Mikhaleva L.M. et al. Basic approach to making the pathological diagnosis of respiratory diseases and ICD-10 codes. Methodological guidelines. Moscow: MPress; 2013 (in Russian).
44. Chuchalin A.G., Abrosimov V.N. Cough. Moscow: Ekho; 2014 (in Russian).
45. Trushenko N.V., Chikina S.Yu., Lukashenko E.P. et al. Hyperventilation syndrome and bronchial asthma: a role of verbal characteristics of dyspnea for diagnosis. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2012; 84 (3): 31–37 (in Russian).
46. Avdeev S.N., Guseva N.A., Nuralieva G.S. Efficacy of high-frequency chest wall oscillations in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Pul'monologiya*. 2016; 26 (4): 466–472. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-4-466-472 (in Russian).
47. Makarova M.A., Avdeev S.N., Chuchalin A.G. Arterial stiffness and endothelial dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease: what is the first one? *Pul'monologiya*, 2011; (6): 73–79 (in Russian).
48. Anaev E.Kh., Chuchalin A.G. Pulmonary eosinophilias: diagnosis and therapeutic approach. *Pul'monologiya*. 2012; (4): 106–115 (in Russian).
49. Chuchalin A.G. Rational pharmacotherapy of respiratory diseases. Practical Handbook. Moscow: LitTerra; 2013 (in Russian).
50. Chuchalin A.G. Pulmonology. National Handbook. Moscow: GEOTAR-Media; 2013 (in Russian).
51. Izmerov N.F., Chuchalin A.G., eds. Occupational Respiratory Diseases. National Handbook. Moscow: GEOTAR-Media; 2015 (in Russian).
52. Chuchalin A.G., Shpagina L.A., Vasil'eva O.S. et al. Occupational Chronic Obstructive Pulmonary Disease. In: Izmerov N.F., Chuchalin A.G., eds. Occupational Respiratory Diseases. National Handbook. Moscow: GEOTAR-Media; 2015: 293–337 (in Russian).
53. Vasil'eva O.S., Sorkina N.S. Occupational Bronchial Asthma. In: Izmerov N.F., Chuchalin A.G., eds. Occu-

- pational Respiratory Diseases. National Handbook. Moscow: GEOTAR-Media; 2015: 338–362 (in Russian).
54. Vasil'eva O.S., Kuz'mina L.P., Kulemina E.A., Kolyaskina M.M. Clinical and molecular aspects of occupational bronchial asthma in meat packers. *Pul'monologiya*. 2012; (3): 39–45 (in Russian).
 55. Batyn S.Z., Chernyak A.V., Neklyudova G.V. et al. A mobile cardiorespiratory and metabolic laboratory. *Pul'monologiya*. 2012; (3): 63–67 (in Russian).
 56. Batyn S.Z., Chernyak A.V., Neklyudova G.V. et al. A mobile cardiorespiratory and metabolic laboratory: diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease, cardiovascular and metabolic disorders. *Pul'monologiya*. 2016; 26 (2): 215–221. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-2-215-221 (in Russian).
 57. Bilichenko T.N., Kostinov M.P., Roslaya N.A. Vaccination of working population. In: Izmerov N.F., Chuchalin A.G., eds. Occupational Respiratory Diseases. National Handbook. Moscow: GEOTAR-Media; 2015: 741–757 (in Russian).
 58. Chuchalin A.G. Encyclopedia of Orphan Diseases. Moscow: GEOTAR-Media; 2014 (in Russian).
 59. Chernyaev A.L., Samsonova M.V. Lung pathology. An atlas. Moscow: Atmosfera; 2011 (in Russian).
 60. Chikina S.Yu., Avdeev S.N., Trushenko N.V. et al. Lipoid pneumonia: case reports. *Pul'monologiya*. 2012; (4): 116–121 (in Russian).
 61. Voytkovskaya K.S., Samsonova M.V., Chernyaev A.L., Karchevskaya N.A. Langerhans cell histiocytosis in 32-year-old man: a case report. *Klinicheskaya i eksperimental'naya morfologiya*. 2013; (1): 34–38 (in Russian).
 62. Khabibullina D.F., Chernyaev A.L., Papishev I.P., Samsonova M.V. Pulmonary alveolar proteinosis with fatal outcome. *Pul'monologiya*. 2013; (1): 112–115 (in Russian).
 63. Chernyaev A.L., Berezovskiy Yu.S., Voytkovskaya K.S. et al. Diagnosis of Wegener's granulomatosis in 14-year-old patient. *Arkhiv patologii*. 2013; 75 (3): 40–47 (in Russian).
 64. Chernyaev A.L., Samsonova M.V. Idiopathic interstitial pneumonias: classification and pathology. *Atmosfera. Pul'monologiya i allergologiya*. 2013; (2): 51–55 (in Russian).
 65. Samsonova M.V., Chernyaev A.L. Alveolar haemorrhage syndrome and pulmonary hemorrhage. *Atmosfera. Pul'monologiya i allergologiya*. 2013; (3): 66–69 (in Russian).
 66. Krasovskiy S.A., Amelina E.L., Chernyak A.V. et al. A role of Moscow regional register for management of patients with cystic fibrosis. *Pul'monologiya*. 2013; (2): 27–32 (in Russian).
 67. Samoylenko V.A., Krasovskiy S.A., Marchenkov Ya.V. et al. Clinical course of cystic fibrosis in adults with carbohydrate metabolism disorder. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2013; 85 (3): 32–37 (in Russian).
 68. Krasovskiy S.A., Baranova I.A., Demin N.V., Amelina E.L. Bone mineral density and rates of vertebral deformity and peripheral fracture in adult patients with cystic fibrosis. *Pul'monologiya*. 2011; (5): 71–78 (in Russian).
 69. Krasovsky S., Cherniak A., Amelina E. et al. Twenty years of care for CF patients in Moscow region of Russia. Abstracts 21st ERS Annual Congress, Amsterdam, the Netherlands, 24–28 September. *Eur. Respir. J.* 2011; 38 (Suppl. 55): P4298.
 70. Tsareva N.A., Avdeev S.N. Phosphodiesterase 5 inhibitor in therapy of pulmonary arterial hypertension. *Meditinskij sovet*. 2013; 5 (6): 78–82 (in Russian).
 71. Avdeev S.N., Tsareva N.A., Neklyudova G.V. Combined therapy with inhaled iloprost and bosentan in a female patient with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Pul'monologiya*. 2013; (6): 112–117 (in Russian).
 72. Chuchalin A.G. Lung transplantation. *Transplantologiya*. 2012; (4): 20–29 (in Russian).
 73. Chuchalin A.G., Abakumov M.M., Avdeev S.N. et al. Successful bilateral lung transplantation in a female patient with lymphangioleiomyomatosis. *Prakticheskaya pul'monologiya*. 2012; (2): 62–66 (in Russian).
 74. Khubutiya M.Sh., Chuchalin A.G., Avdeev S.N. et al. Lung transplantation: an experience of N.V. Sklifosovskiy Research Institute of Emergency Care. A report at the meeting of the Moscow Society of Thoracic Surgeons, April 28, 2015. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova*. 2015; 8–2: 56–60 (in Russian).
 75. Chernyaev A.L., Kazantseva I.A., Avdeev S.N. et al. Kaposi's sarcoma after lung transplantation. *Pul'monologiya*. 2015; 25 (4): 501–504. DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-4-501-504 (in Russian).
 76. Avdeev S.N., Popova K.A., Neklyudova G.V., Chuchalin A.G. Non-invasive ventilation in chronic heart failure. *Pul'monologiya*. 2011; (2): 41–48 (in Russian).
 77. Shtabnitskiy V.A., Chuchalin A.G. Inhaled nitric oxide: opportunities to improve oxygenation in patients with acute respiratory distress-syndrome. *Pul'monologiya*. 2015; 25 (2): 180–186. DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-2-180-186 (in Russian).
 78. Anokhina T.N., Anaev E.Kh., Revel'skiy A.I. et al. Diagnostic value of medium volatile organic compounds in exhaled breath condensate in patients with bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Pul'monologiya*. 2011; (4): 71–75 (in Russian).
 79. Ryabokon' A.M., Anaev E.Kh., Kononikhin A.S. et al. A comparative proteomic analysis of exhaled breath condensate using high-resolution mass-spectrometry in patients with lung carcinoma. *Pul'monologiya*. 2014; (1): 5–14 (in Russian).
 80. Anaev E.Kh., Kushaeva M.E., Kurova V.S. et al. A role of proteomic analysis of exhaled breath condensate for diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease and pneumonia. *Pul'monologiya*. 2012; (5): 5–9 (in Russian).
 81. Boldina M.V., Postnikova L.B., Kubysheva N.I., Soodaeva S.K. A role of IL-17, IL-18 and TNF- α proinflammatory cytokines for pulmonary and intracardiac hemodynamic abnormalities in chronic obstructive pulmonary disease. *Pul'monologiya*. 2014; (1): 32–37 (in Russian).
 82. Soodaeva S.K., Klimanov I.A., Li T.V. et al. Nitric oxide metabolism in chronic obstructive pulmonary disease and co-morbid chronic cerebral ischaemia. *Pul'monologiya*. 2012; (1): 31–34 (in Russian).
 83. Nikitina L.Yu., Soodaeva S.K., Petrovskiy F.I. et al. Screening of exercise-induced bronchial obstruction in skiers and biathlons in different periods of an annual training cycle. *Pul'monologiya*. 2013; (2): 61–65 (in Russian).
 84. Nikitina L.Yu., Soodaeva S.K., Petrovskiy F.I. et al. Nitric oxide and leukotriene E4 metabolism in exercise-induced bronchospasm in skiers and biathlons in different periods of an annual training cycle. *Pul'monologiya*. 2014; (4): 69–74 (in Russian).
 85. Eliseeva T.I., Soodaeva S.K., Prakhov A.V. Nitric oxide metabolite concentration in exhaled breath condensate of children with acute obstructive bronchitis and bronchial asthma treated with combined non-steroid therapy including Berodual and Lasolvan. *Pul'monologiya*. 2012; (1): 56–60 (in Russian).
 86. Babarskov E.V., Shogenova L.V., Aisanov Z.R. et al. Carbon monoxide in the exhaled air as a marker of acidosis in athletes. *Pul'monologiya*. 2014; (5): 73–77 (in Russian).

87. Ospel'nikova T.P., Morozova O.V., Isaeva E.I. et al. Respiratory viruses and bacteria, antibodies and cytokines in patients with bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease overlap phenotype. *Pul'monologiya*. 2014; (5): 46–51 (in Russian).
88. Chuchalin A.G. Innovative drugs of the 21st century. *Vestnik Rossiyskoy akademii nauk*. 2016; 86 (3): 143–146 (in Russian).
89. Skachilova S.Ya., Chuchalin A.G., Shilova E.V. et al. Factors affecting the respirable fraction of inhalational medications. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv*. 2013; 2 (2): 30–37 (in Russian).
90. Avdeev S.N. New abilities to use tiotropium bromide with Respimat® as a novel aerosol delivery device. *Pul'monologiya*. 2013; (5): 70–80 (in Russian).
91. Chuchalin A.G., Ovcharenko S.I., Avdeev S.N. et al. A role of Onbrez Breezhaler (indacaterol) for therapy of chronic obstructive pulmonary disease. A conclusion of Expert Council. *Pul'monologiya*. 2011; (6): 124–125 (in Russian).
92. Avdeev S.N., Aisanov Z.R., Belevskiy A.S. et al. Perspectives of pharmacotherapy of chronic obstructive pulmonary disease: abilities of combined bronchodilators and a role of inhaled steroids. A conclusion of Expert Council. *Pul'monologiya*. 2016; 26 (1): 65–72. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-1-65-72 (in Russian).
93. Avdeev S.N., Baymakanova G.E., Zubairova P.A., Karchevskaya N.A. A comparison of nebulized bronchodilators in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Pul'monologiya*. 2012; (1): 40–46 (in Russian).
94. Aisanov Z.R., Kalmanova E.N., Stulova O.Yu. Chronic obstructive pulmonary disease, frequent exacerbator phenotype, and modern anti-inflammatory therapy. *Pul'monologiya*. 2012; (1): 68–76 (in Russian).
95. Avdeev S.N., Aisanov Z.R., Arkhipov V.V. et al. Consensus Guidelines on a single inhaler reliever and maintenance therapy with budesonide/formoterol fixed combination (SMART) in patients with bronchial asthma. *Prakticheskaya pul'monologiya*. 2016; (1): 2–15 (in Russian).
96. Suchkova Yu.B., Osipova G.L., Pashkova T.L. et al. Long-term efficacy of anti-IgE monoclonal antibodies after the drug withdrawal and a possibility of intermittent treatment. *Pul'monologiya*. 2011; (2): 87–91 (in Russian).
97. Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aisanov Z.R. et al. Consensus Guidelines on the use of long-acting anticholinergic drug tiotropium in bronchial asthma. *Pul'monologiya*. 2015; 25 (2): 143–150. DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-2-143-150 (in Russian).
98. Avdeev S.N. Perspectives of treatment of pulmonary arterial hypertension with inhaled iloprost. *Pul'monologiya*. 2012; (1): 95–102 (in Russian).
99. Avdeev S.N., Tsareva N.A., Neklyudova G.V., Chuchalin A.G. The first clinical experience of treatment of pulmonary arterial hypertension with bosentan (endothelin receptor antagonist): results of 1-year trial. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2013; 85 (3): 38–43 (in Russian).
100. Chuchalin A.G. A current model of a pulmonologist's education. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2013; 85 (3): 4–13 (in Russian).

Received December 12, 2016

Анализ заболеваемости пневмониями взрослого и детского населения Российской Федерации за 2010–2014 гг.

Е.В.Быстрицкая, Т.Н.Биличенко

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 авторах

Быстрицкая Елена Венедиктовна — к. м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории клинической эпидемиологии эпидемиологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства России»; тел.: (495) 465-52-64; e-mail: bystritskaia@yandex.ru

Биличенко Татьяна Николаевна — д. м. н., заведующая лабораторией клинической эпидемиологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства России»; тел.: (495) 965-11-15; e-mail: tbilichenko@yandex.ru

Резюме

В настоящее время пневмония остается одной из наиболее распространенных болезней органов дыхания (БОД). Для оценки динамики заболеваемости пневмонией (ЗП) (J12–J16, J18 по Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ10)) взрослого и детского населения Российской Федерации за 2010–2014 гг. проведен анализ официальной статистической информации Министерства здравоохранения Российской Федерации (Минздрав России). **Материалы и методы.** Для анализа использованы данные формы №12 Федерального статистического наблюдения Минздрава России. Проанализирована ЗП взрослого и детского населения (J12–J16, J18 по МКБ10) за 2010–2014 гг. по федеральным округам России. **Результаты.** Показано, что в структуре общей заболеваемости БОД занимают 2е место у взрослого населения и 1е — у детей. В 2010 г. зарегистрирован наиболее высокий уровень ЗП взрослых и детей — 413,1 и 986,1 случая на 100 тыс. населения соответственно. В 2014 г. уровень ЗП снизился, составив 338 случаев у взрослых и 816 — у детей (на 100 тыс. населения соответственно). Установлено, что в 2010 г. ЗП взрослых и детей была самой высокой в Центральном, а в 2014 г. — у взрослых — в Сибирском и детей — в Дальневосточном федеральных округах. В 2010–2014 гг. в целом по России зарегистрировано снижение ЗП взрослого и детского населения, за исключением Сибирского, Уральского и Приволжского федеральных округов. **Заключение.** Отмечено, что средний уровень ЗП взрослого и детского населения России после значительного подъема в 2010 г., связанного с эпидемией гриппа A(H1N1)2009, имеет тенденцию к постепенному снижению к 2014 г., что указывает на повышение качества медицинской помощи и профилактики данного заболевания.

Ключевые слова: пневмония, заболеваемость, взрослое население, детское население.

Для цитирования: Быстрицкая Е.В., Биличенко Т.Н. Анализ заболеваемости пневмониями взрослого и детского населения Российской Федерации за 2010–2014 гг. *Пульмонология*. 2017; 27 (2): 173–178. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-2-173-178

An analysis of pneumonia morbidity in adults and children at Russian Federation, 2010 – 2014

Elena V. Bystritskaya, Tat'yana N. Bilichenko

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

Author information

Elena V. Bystritskaya, Candidate of Medicine, Chief Scientist, Laboratory of Clinical Epidemiology, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 465-52-64; e-mail: bystritskaia@yandex.ru

Tat'yana N. Bilichenko, Doctor of Medicine, Head of Laboratory of Clinical Epidemiology, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 965-11-15; e-mail: tbilichenko@yandex.ru

Abstract

Pneumonia is one of the most common respiratory diseases. **The aim** of this study was to analyze trends of pneumonia morbidity in adults > 18 years old and in children 0 – 14 years old in 2010 – 2014. **Methods.** Findings of Federal Statistic Surveillance of the Healthcare Ministry of Russian Federation were used to analyze pneumonia morbidity of adults and children living at different federal districts of Russian Federation in 2010 – 2014. **Results.** Respiratory diseases are the 2nd leading cause of morbidity in adults and the 1st leading cause of morbidity in children. The highest pneumonia morbidity in both groups was registered in 2010 that was 413.1 per 100,000 of age-adjusted population in adults and 986.1 per 100,000 of age-adjusted population in children. In 2014, the morbidity decreased to 338 cases in adults and 816 cases in children per 100,000 of age-adjusted population. In 2010, the highest pneumonia morbidity in adults and children was registered in the Central Federal District. In 2014, the highest pneumonia morbidity was registered in adult population of the Siberian Federal District and in children of the Far-Eastern Federal District. The overall pneumonia morbidity in Russia decreased in 2010 – 2014 excluding the Siberian Federal District, the Ural Federal District and the Volga Federal District. **Conclusion.** Average pneumonia morbidity in adults and children in Russia rise in 2010 due to A(H1N1)2009 influenza epidemics and then gradually decreased to 2014, probably due to the improved care and preventive measures.

Key words: pneumonia, morbidity, adults, children.

For citation: Bystritskaya E.V., Bilichenko T.N. An analysis of pneumonia morbidity in adults and children at Russian Federation, 2010 – 2014. *Russian Pulmonology*. 2017; 27 (2): 173–178 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-2-173-178

В настоящее время внебольничная пневмония (ВП) является одной из наиболее распространенных болезней органов дыхания (БОД), оставаясь одной из актуальных проблем здравоохранения Российской Федерации (РФ). Чаще всего ВП поражает детей до 5 лет, а также лиц пожилого и старческого возраста с хроническими соматическими заболеваниями [1, 2]. Показатели смертности от ВП, в свою очередь, можно назвать важными индикаторами качества медицинской помощи, оказываемой населению. С ВП связано 46,5 % всех случаев смерти от БОД [3], однако при повышении качества медицинской помощи пациентам с острыми и хроническими БОД существенно снижается уровень заболеваемости, инвалидности и смертности от БОД в целом и ВП в частности [4].

Целью настоящего исследования является анализ динамики заболеваемости ВП (2010–2014) взрослого (от 18 лет и старше) и детского (0–14 лет) населения.

Материалы и методы

Проанализирована общая заболеваемость (ОЗ) населения БОД (код J00–J99.8 по Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10)) и заболеваемость пневмониями (ЗП) (код J12–J16, J18 по МКБ-10) на 100 тыс. населения соответствующего возраста. Использованы данные Министерства здравоохранения Российской Федерации (Минздрава России) о заболеваемости БОД и пневмониями за 2010–2014 гг. (форма № 12 Федерального статистического наблюдения о числе заболеваний у взрослых в возрасте от 18 лет и старше)^{1–4} и детей в возрасте от 0 до 14 лет^{5–8}, проживающих в районе обслуживания лечебного учреждения.

Статистическая обработка данных проведена с использованием пакета программ *Epinfo, Version 5* (Всемирная организация здравоохранения). Относительный риск (ОР) ЗП по сравнению со средним уровнем показателя ЗП по России с указанием 95%-го доверительного интервала (ДИ) определен

на основании расчета Мэнтел–Хэнселл χ^2 с уровнем значимости различий показателей $p < 0,05$.

Для оценки динамики показателей ЗП за 2010–2014 гг. проведен линейный регрессионный анализ.

Анализ ЗП указанных групп населения проведен на основании данных по федеральным округам (без учета Крымского федерального округа, данные по которому регистрируются, начиная с 2014 г.).

Результаты и обсуждение

По данным Минздрава России (2014) ОЗ БОД взрослого населения Российской Федерации (РФ) по обращаемости составила 19 841,4 случая на 100 тыс. населения и занимала 2-е место после болезней системы кровообращения (28 247,4 случая), опережая заболевания костно-мышечной системы (14 512,8 слу-

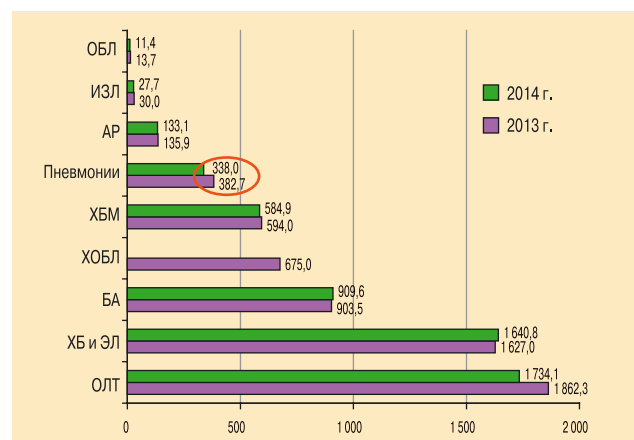


Рис. 1. Общая заболеваемость взрослого населения отдельными болезнями органов дыхания в 2013–2014 г. (на 100 тыс. взрослого населения)

Примечание: ОБЛ – острый обструктивный ларингит (круп) и эпиглоттит; ИЗЛ – интерстициальные болезни легких, гнойные и некротические состояния нижних дыхательных путей, другие болезни плевры; АР – аллергический ринит (поллиноз); ХБМ – хронические болезни миндалин и аденоидов; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; БА – бронхиальная астма (астматический статус); ХБ – хронический (и неуточненный) бронхит; ЭЛ – эмфизема легких; ОЛТ – острый ларингит и трахеит.

Figure 1. The overall morbidity of different respiratory diseases in 2013 – 2014 in adults (per 100,000 of adult population)

1. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Департамент анализа, прогноза, развития здравоохранения и медицинской науки. ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России. Общая заболеваемость взрослого населения России в 2011 году. Статистические материалы. М.; 2012: ч. IV.
2. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Департамент анализа, прогноза, развития здравоохранения и медицинской науки. ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России. Общая заболеваемость взрослого населения России в 2012 году. Статистические материалы. М.; 2013: ч. IV.
3. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Департамент анализа, прогноза, развития здравоохранения и медицинской науки. ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России. Общая заболеваемость взрослого населения России в 2013 году. Статистические материалы. М.; 2014: ч. IV.
4. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Департамент анализа, прогноза, развития здравоохранения и медицинской науки. ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России. Общая заболеваемость взрослого населения России в 2014 году. Статистические материалы. М.; 2015: ч. IV.
5. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Департамент анализа, прогноза, развития здравоохранения и медицинской науки. ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России. Общая заболеваемость детского населения России (0–14 лет) в 2011 году. Статистические материалы. М.; 2012: ч. V.
6. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Департамент анализа, прогноза, развития здравоохранения и медицинской науки. ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России. Общая заболеваемость детского населения России (0–14 лет) в 2012 году. Статистические материалы. М.; 2013: ч. VI.
7. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Департамент анализа, прогноза, развития здравоохранения и медицинской науки. ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России. Общая заболеваемость детского населения России (0–14 лет) в 2013 году. Статистические материалы. М.; 2014: ч. VI.
8. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Департамент анализа, прогноза, развития здравоохранения и медицинской науки. ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России. Общая заболеваемость детского населения России (0–14 лет) в 2014 году. Статистические материалы. М.; 2015: ч. VI.

чая), мочеполовой системы (12 934,6 случая) и органов пищеварения (11 237,1 случая на 100 тыс. взрослого населения).

В 2014 г. ОЗ БОД по обращаемости была в 5 раз выше, чем у взрослых, составив 120 756,3 случая на 100 тыс. детского населения. В структуре ОЗ всеми болезнями (на 100 тыс. детского населения РФ) БОД занимали лидирующее место, опережая заболевания органов пищеварения (13 575,3 случая), костно-мышечной системы (7 556,7 случая), мочеполовой системы (5 410,2 случая) и системы кровообращения (1 955,4 случая).

В 2014 г. в структуре ОЗ БОД (на 100 тыс. взрослого населения) лидировали острые заболевания — ларингит, трахеит (1 862,3 случая) и пневмония (382,7 случая) (рис. 1), среди хронических болезней — бронхит (хронический и неуточненный) и эмфизема легких (1 627 случаев), бронхиальная астма (БА) (903,5 случая), другие хронические обструктивные болезни легких (675 случаев) (2013), аллергический ринит (поллиноз) (133,1 случая) интерстициальные заболевания легких, гнойные легочные болезни и болезни плевры (27,1 случая).

У детей в 2014 г. в структуре ОЗ БОД (на 100 тыс. детского населения) лидировали случаи острых заболеваний — ларингит и трахеит (4 865,1 случая), пневмония (816 случаев), обструктивный ларингит (круп) и эпиглоттит (132 случая) (рис. 2). Среди хронических болезней (на 100 тыс. детского населения) наиболее распространены заболевания миндалин и аденоидов (включая перитонзиллярный абсцесс) (3 394,6 случая), БА (1 042,5 случая), аллергический ринит (поллиноз) (497,9 случая), бронхит (хронический и неуточненный) и эмфизема легких (117,6 случая).

Наиболее высокая ЗП как у взрослых, так и у детей зарегистрирована в 2010 г.: у взрослого насе-

ления — 413,1 случая, а у детей — в 2 раза выше — 986,1 случая на 100 тыс. населения соответствующего возраста. Высокие показатели ЗП в 2010 г. можно связать с эпидемией гриппа А(Н1N1)2009. В эпидемический сезон гриппа 2009–2010 гг. в Северном полушарии в связи с развитием осложнений, включая пневмонии, от гриппа умерли около 20 тыс. человек, повышенный уровень смертности установлен и в России. Наибольший уровень ЗП отмечен среди лиц с хроническими соматическими заболеваниями, сахарным диабетом, ожирением, беременных женщин, маленьких детей и людей пожилого возраста. Благодаря быстрым и активным мероприятиям Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека и Минздрава России в эпидемический период во всех субъектах РФ усилена противоэпидемическая работа и деятельность медицинской службы, включая вакцинацию против пандемического гриппа, что ограничило распространение инфекции [5].

В целом в 2010–2014 гг. прослеживалось достоверное снижение ЗП взрослых и детей (рис. 3) [6].

При анализе динамики ЗП (2010–2014) с расчетом относительного риска (ОР), стратифицированного по годам, и среднего взвешенного риска за 5 лет показано достоверное снижение показателей ЗП взрослого населения РФ на 12 % (ОР (2010–2014) — 0,88; 95 %-ный ДИ — 0,87–0,90; $p < 0,001$), детского — на 14 % (ОР (2010–2014) — 0,86; 95 %-ный ДИ — 0,86–0,87; ($p < 0,001$) (табл. 1; см. рис. 3).

Отмечены значительные различия в структуре ЗП взрослого и детского населения по федеральным округам в зависимости от анализируемого периода. В 2010 г. ЗП взрослого населения выше среднего уровня по РФ (413,1 случая) зарегистрирована в Центральном (ЦФО) (503,1 случая) и Дальневосточном (ДВФО) (417,1 случаев на 100 тыс. взрослого населения) федеральных округах (табл. 2).

В динамике в 2010–2014 гг. достоверное увеличение показателей ЗП взрослых по сравнению с общей

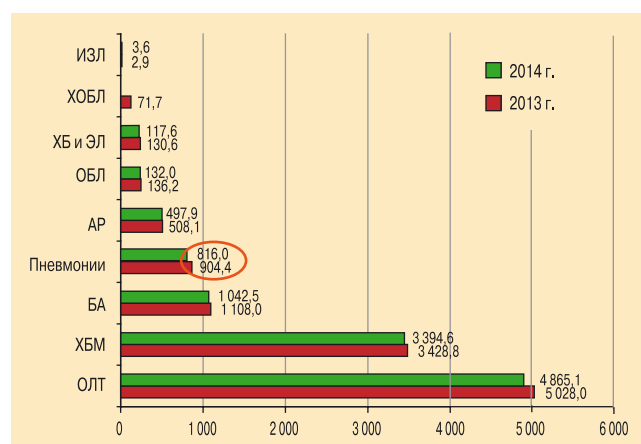


Рис. 2. Общая заболеваемость детского населения (0–14 лет) отдельными болезнями органов дыхания (на 100 тыс. детского населения) в 2013–2014 гг.

Примечание: ИЗЛ — интерстициальные болезни легких, гнойные и некротические состояния нижних дыхательных путей, другие болезни плевры; ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ХБ — хронический (и неуточненный) бронхит; ЭЛ — эмфизема легких; ОБЛ — острый обструктивный ларингит (круп) и эпиглоттит; АР — аллергический ринит (поллиноз); БА — бронхиальная астма (астматический статус); ХБМ — хронические болезни миндалин и аденоидов; ОЛТ — острый ларингит и трахеит.

Figure 2. The overall morbidity of different respiratory diseases in 2013 – 2014 in children (per 100,000 of pediatric population)

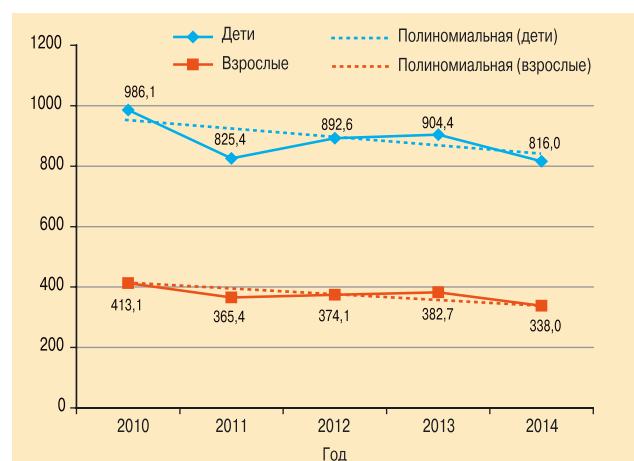


Рис. 3. Динамика заболеваемости пневмонией в 2010–2014 гг. детского (0–14 лет) и взрослого (от 18 лет и старше) населения на 100 тыс. лиц соответствующего возраста

Figure 3. Change in pneumonia morbidity in 2010 – 2014 in children (0 to 14 years old) and adults (over 18 years old) per 100,000 of age-adjusted population

Таблица 1

Динамика заболеваемости пневмониями в 2010–2014 гг. взрослого и детского населения Российской Федерации (на 100 тыс. взрослого населения) (по данным Министерства здравоохранения Российской Федерации)

Table 1

Change in pneumonia morbidity in 2010 – 2014 in adults and children per 100,000 of age-adjusted population (according to findings of Healthcare Ministry of Russian Federation)

Год	2010	2011	ОР* (2011–2010)	2012	ОР* (2012–2010)	2013	ОР* (2013–2010)	2014	ОР* (2014–2010)	ОР _{ср.} * (2010–2014)
Динамика заболеваемости пневмонией населения*:										
взрослого	413,1	365,4	0,88 (0,85–0,92)	374,1	0,91 (0,87–0,94)	382,7	0,93 (0,90–0,96)	338,0	0,82 (0,79–0,85)	0,88 (0,87–0,90)
детского	986,1	825,4	0,84 (0,83–0,84)	892,6	0,91 (0,90–0,91)	904,4	0,92 (0,91–0,92)	816,0	0,83 (0,82–0,84)	0,86 (0,86–0,87)

Примечание: * – уровень значимости отличия показателей при сравнении по годам: $p < 0,001$ (95 %-ный доверительный интервал); ОР – относительный риск; ОР_{ср.} – среднее значение ОР.

тенденцией в РФ к снижению – с 413,1 (2010) до 338,0 (2014) случая ($p < 0,001$) зафиксировано в Сибирском (СФО) – с 404,7 (2010) до 418,0 (2014) случая ($p < 0,001$), Уральском (УФО) – с 363,2 (2010) до 404,1 (2014) случая ($p < 0,001$) и Приволжском (ПФО) – с 371,1 (2010) до 366,3 (2014) случая ($p < 0,001$) федеральных округах. Достоверно более низкие уровни ЗП, чем в среднем по РФ, достигнуты в ЦФО, Северо-Кавказском (СКФО) и Южном (ЮФО) федеральных округах. В СКФО и ДВФО тенденция к снижению ЗП взрослых была одинаковой по сравнению с показателями по РФ в целом.

В 2010 г. ЗП была самой высокой у детей ЦФО, так же, как у взрослых – 1 385,6 случая, в Северо-Западном федеральном округе (СЗФО) – 1 034,4 случая на 100 тыс. детского населения, что в 2,5 раза выше, чем у взрослых в соответствующих федеральных округах (табл. 3).

В динамике с 2010 по 2014 гг. у детей достоверное увеличение ЗП по сравнению с общей по РФ тенденцией к снижению – с 986,1 (2010) до 816,0 (2014) случая ($p < 0,001$) зарегистрировано в СФО – с 904,2 (2010) до 936,4 (2014) случая ($p < 0,001$), УФО – с 796,9 (2010) до 1033,7 (2014) случая ($p < 0,001$) и ПФО – с 908,6 (2010) до 959,6 (2014) случая ($p < 0,001$). Достоверно более низкие уровни ЗП, чем

в среднем по РФ, достигнуты в СКФО, ЦФО, ЮФО и СЗФО. В ДВФО тенденция к снижению ЗП детей была одинаковой по России в целом, однако в 2010–2014 гг. оставалась стабильно самой высокой и превышала показатели по РФ.

В разрезе субъектов РФ в 2010 г. наиболее высокая ЗП взрослых зарегистрирована в Москве (ЦФО) – 777,1 случая, а в 2014 г. – в СФО (Алтайский край) – 581,9 случая на 100 тыс. взрослого населения.

У детей в 2010 г. ЗП была самой высокой в Москве (ЦФО) – 2 827,0 случая, а в 2014 г. – в Кировской области (ПФО) – 2 836,5 случая на 100 тыс. детского населения.

Высокая ЗП взрослых и детей в расчете на 100 тыс. населения соответствующего возраста, зарегистрированная в 2014 г. в некоторых российских регионах, приведена в табл. 4.

Высокие уровни ЗП населения России отмечались на территориях, расположенных в холодной климатической зоне с неблагоприятными экологическими условиями, высокой заболеваемостью респираторными вирусными инфекциями, ограничением доступности качественной медицинской помощи, высокой распространенностью вредных привычек среди населения [7].

Таблица 2

Динамика заболеваемости взрослого населения пневмонией по федеральным округам в 2010–2014 гг. (на 100 тыс. взрослого населения) (по данным Министерства здравоохранения Российской Федерации)

Table 2

Change in pneumonia morbidity in 2010 – 2014 in adult population of different federal districts (per 100,000 of population) (according to findings of Healthcare Ministry of Russian Federation)

Федеральный округ	Год					χ^2 (тенденция)	p
	2010	2011	2012	2013	2014		
СКФО	371,7	331,8	313,2	270,5	251,9	65,8	< 0,001
ЦФО	503,1	314,7	325,1	344,6	286,2	109,0	< 0,001
ЮФО	334,1	317,7	288,5	302,7	309,6	3,7	0,0054
СЗФО	398,4	402,8	385,8	369,6	330,7	1,61	0,200
СФО	404,7	420,4	425,9	462,9	418,0	65,8	< 0,001
ПФО	371,1	400,6	449,1	435,8	366,3	34,98	< 0,001
УФО	363,2	363,3	381,8	425,0	404,1	100,28	< 0,001
ДВФО	417,1	401,0	382,8	386,2	367,0	0,699	0,403
Российская Федерация	413,1	365,4	374,1	382,7	338,0		

Примечание: СКФО – Северо-Кавказский, ЦФО – Центральный, ЮФО – Южный, СЗФО – Северо-Западный, СФО – Сибирский, ПФО – Приволжский, УФО – Уральский, ДВФО – Дальневосточный федеральные округа; p – уровень значимости отличия показателей в сравнении с Российской Федерацией по годам.

Таблица 3
Динамика заболеваемости детского населения пневмониями по федеральным округам в 2010–2014 гг. (на 100 тыс. детского населения) (по данным Министерства здравоохранения Российской Федерации)

Table 3
Change in pneumonia morbidity in 2010 – 2014 in pediatric population of different federal districts (per 100,000 of pediatric population) (according to findings of Healthcare Ministry of Russian Federation)

Федеральный округ	Год					χ^2 (тенденция)	p
	2010	2011	2012	2013	2014		
СКФО	653,5	543,3	577,0	652,2	594,6	65,8	< 0,001
ЦФО	1385,6	669,7	743,0	765,9	627,0	803,3	< 0,001
ЮФО	635,7	579,9	557,2	571,2	657,3	43,3	< 0,001
СЗФО	1034,4	1049,7	977,5	864,9	807,1	66,8	< 0,001
СФО	904,2	924,8	929,7	1016,6	936,4	97,1	< 0,001
ПФО	908,6	972,1	1242,6	1149,4	959,6	157,9	< 0,001
УФО	796,9	855,1	886,9	1024,9	1033,7	444,4	< 0,001
ДВФО	1286,2	1231,0	1129,1	1153,7	1147,0	0,008	< 0,931
Российская Федерация	986,1	825,4	892,6	904,4	816,0		

Примечание: СКФО – Северо-Кавказский, ЦФО – Центральный, ЮФО – Южный, СЗФО – Северо-Западный, СФО – Сибирский, ПФО – Приволжский, УФО – Уральский, ДВФО – Дальневосточный федеральные округа; p – уровень значимости отличия показателей в сравнении с Российской Федерацией по годам.

Для совершенствования профилактики БОД и ВП и повышения качества медицинской помощи населению необходима реализация федеральных и региональных программ, направленных на увеличение объема профилактических мероприятий, таких как вакцинация против пневмококка и гриппа, доступность первичной медико-санитарной помощи, снижение уровня вредных привычек и информированность населения.

Диспансерное наблюдение пациентов с хроническими БОД и после ВП также является важным аспектом профилактики. Под диспансерным наблюдением после перенесенной пневмонии на 31.12.14 находились только 42,5 % детей от 0 до 14 лет и 34,2 % взрослого населения 18 лет и старше. Охват диспансерным наблюдением пациентов в 2014 г. сохранялся на уровне 2013 г. (44,1 и 34,6 % соответственно возрастными группам).

Вакцинация против гриппа и пневмококковой инфекции является эффективным средством профилактики острых респираторных заболеваний и обострений хронических БОД, снижающим риск летальных исходов [8–10]. В настоящее время в РФ имеются эффективные вакцины для защиты населения от гриппа и пневмококковой инфекции. Проведение иммунопрофилактики в РФ регламентируется Федеральным законом «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней»⁹, национальным календарем профилактических прививок и вакцинации по эпидемическим показаниям, санитарно-эпидемиологическими правилами и методическими рекомендациями. Порядок вакцинации определен Приказом Минздрава России «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям»¹⁰.

⁹ Федеральный закон от 17.09.98 № 157-ФЗ (в ред. от 21.12.13 № 368-ФЗ) «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней». Доступно на: http://izumrud.68edu.ru/wp-content/uploads/2014/04/LAW156043_0_20140217_131814_53361.pdf

¹⁰ Приказ Минздрава России от 21.02.14 № 125н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям». Доступно на: <http://docs.cntd.ru/document/499086215>

Таблица 4
Повышенная заболеваемость пневмониями взрослого и детского населения в российских регионах в 2014 г. (на 100 тыс. населения)

Table 4
The increased pneumonia morbidity in 2014 in adult and pediatric population of Russian regions (per 100,000 of population)

Регион	Взрослые	Дети
ЦФО:		
Тверская область	429,0	1 002,4
СЗФО:		
Новгородская область	502,8	1 238,4
Архангельская область	467,4	2 158,5
Республика Карелия	462,7	1 346,6
СКФО:		
Чеченская Республика	444,5	1 016,0
ПФО:		
Оренбургская область	441,2	1 233,7
Пермский край	437,8	1 539,6
УФО:		
Челябинская область	475,0	1 028,4
Свердловская область	417,2	1 153,5
СФО:		
Иркутская область	526,0	1 144,3
ДВФО:		
Приморский край	424,6	1 783,8

Пневмония остается проблемой XXI века, поэтому совершенствование методов профилактики и лечения останется актуальным на многие годы [11].

Заключение

На основании проведенного анализа сделаны следующие выводы:

- заболеваемость БОД имеет высокую значимость в структуре ОЗ от всех причин как у взрослого (2-е место), так и детского (1-е место) населения;
- по РФ в целом в 2010–2014 гг. отмечалось достоверное снижение ЗП взрослого (на 12 %) и детского (на 14 %) населения;
- по сравнению со средними показателями по России в течение 2010–2014 гг. в СФО, УФО и ПФО сохранялось достоверное повышение ЗП взрослого и детского населения;
- в 2010–2014 гг. самые высокие показатели ЗП у взрослых зарегистрированы в СФО, а у детей – в ДВФО;
- диспансерным наблюдением после перенесенной внебольничной пневмонии на конец отчетного 2014 г. охвачены 42,5 % детей от 0 до 14 лет и 34,2 % взрослых лиц (18 лет и старше), что соответствует показателям 2013 г.;
- необходимо совершенствовать и внедрять профилактические программы, направленные на снижение заболеваемости БОД, в т. ч. ВП, как среди детей, так и среди взрослого населения России.

Конфликт интересов

Конфликт интересов авторами не заявлен. При проведении данного исследования участие спонсоров не предусматривалось.

Conflict of interest

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

Литература

1. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Страчунский Л.С. Пневмония. М.: Медицинское информационное агентство; 2006.
2. Гольштейн В.Д. Пневмонии. М.: Бином; 2011.
3. Биличенко Т.Н., Быстрицкая Е.В., Чучалин А.Г. и др. Смертность от болезней органов дыхания в 2014–2015 годах и пути ее снижения. *Пульмонология*. 2016; 26 (4): 389–397. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-4-389-397.
4. Биличенко Т.Н., Чучалин А.Г., Сон И.М. Основные итоги развития специализированной медицинской помощи больным пульмонологического профиля на территории Российской Федерации за период 2004–2010 гг. *Пульмонология*. 2012; (3): 5–16.
5. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. Пресс-конференция руководителя Роспотребнадзора Анны Поповой «Эпидемия гриппа в России и мире». Доступно на: http://rospotrebnadzor.ru/press_service/publications/?ELEMENT_ID=5588&sphrase_id=787581
6. Иванова Е.В., Биличенко Т.Н., Чучалин А.Г. Заболеваемость и смертность трудоспособного населения России по причине болезней органов дыхания в 2010–2012 гг. *Пульмонология*. 2015; (3): 291–297. DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-3-291-297.
7. Быстрицкая Е.В., Шойхет Я.Н. Смертность от пневмоний в Сибирском федеральном округе в 2009–2013 гг. В кн.: Сборник трудов XXV Национального конгресса по болезням органов дыхания 13–16 октября 2015 г. М.: ДизайнПресс; 2015: 346 (№ 417).
8. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С. и др. Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых. М.: М-Вести; 2014. Доступно на: <http://www.pulmonology.ru/publications/guide.php>
9. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Черняев А.Л. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению тяжелых форм гриппа. *Пульмонология*. 2014; (5): 11–19. Доступно на: <http://www.pulmonology.ru/publications/guide.php>
10. Чучалин А.Г., Биличенко Т.Н., Осипова Г.Л. и др. Вакцинопрофилактика болезней органов дыхания в рамках первичной медико-санитарной помощи населению. Клинические рекомендации. *Пульмонология*: прил. 2015. Доступно на: <http://www.pulmonology.ru/publications/guide.php>
11. Чучалин А.Г. Пневмония: актуальная проблема медицины XXI века. *Терапевтический архив*. 2016; 88 (3): 4–12. Поступила 09.12.16

References

1. Chuchalin A.G., Sinopal'nikov A.I., Strachunskiy L.S. Pneumonia. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2006 (in Russian).
2. Gol'shteyn V.D. Pneumonia. Moscow: Binom; 2011 (in Russian).
3. Bilichenko T.N., Bystritskaya E.V., Chuchalin A.G. Mortality from respiratory diseases in 2014 – 2015 and a strategy of its reduction. *Pul'monologiya*. 2016; 26 (4): 389–397 (in Russian).
4. Bilichenko T.N., Chuchalin A.G., Son I.M. General results of development of specialized medical care for patients with respiratory diseases in Russian Federation, 2004 – 2010. *Pul'monologiya*. 2012; (3): 5–16 (in Russian).
5. Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare. Flu pandemic in Russia and in the world. A press-conference of Anna Popova, Head of the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare. Available at: http://rospotrebnadzor.ru/press_service/publications/?ELEMENT_ID=5588&sphrase_id=787581 (in Russian).
6. Ivanova E.V., Bilichenko T.N., Chuchalin A.G. Morbidity of and mortality from respiratory diseases in employable population of Russia, 2010 – 2012. *Pul'monologiya*. 2015; 25 (3): 291 – 297. DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-3-291-297 (in Russian).
7. Bystritskaya E.V., Shoykhet Ya.N. Mortality from pneumonia in Siberian Federal District, 2009 – 2013. In: The 25th Russian National Congress on Respiratory Diseases. Collected Scientific Papers. October 13 – 16, 2015. Moscow, Moscow: DizaynPress; 2015: 346 (in Russian).
8. Chuchalin A.G., Sinopal'nikov A.I., Kozlov R.S. et al. Clinical Guidelines on Diagnosis, Treatment and Prevention of Severe Community-Acquired Pneumonia in Adults. Moscow: M-Vesti; 2014. Available at: <http://www.pulmonology.ru/publications/guide.php> (in Russian).
9. Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Chernyaev A.L. et al. Federal Clinical Guidelines on Diagnosis and Treatment of Severe Influenza. *Pul'monologiya*. 2014; (5): 11–19. Available at: <http://www.pulmonology.ru/publications/guide.php> (in Russian).
10. Chuchalin A.G., Bilichenko T.N., Osipova G.L. et al. Vaccination for prevention of respiratory diseases in primary care. Clinical guidelines. *Pul'monologiya*: Suppl. 2015. Available at: <http://www.pulmonology.ru/publications/guide.php> (in Russian).
11. Chuchalin A.G. Pneumonia as an actual medical problem of the 21st century. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2016; 88 (3): 4–12 (in Russian).

Received December 09, 2016

Глобальное обследование употребления табака среди молодежи в возрасте 13–15 лет в Российской Федерации: сравнение тенденций в 2004 и 2015 гг.

Г.М.Сахарова¹, Н.С.Антонов¹, О.О.Салагай², В.В.Донитова¹

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

Информация об авторах

Сахарова Галина Михайловна — д. м. н., профессор, руководитель научно-методического центра по борьбе против табака Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства России»; тел.: (495) 465-48-52; e-mail: pulmo@orc.ru

Антонов Николай Сергеевич — д. м. н., заместитель директора Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства России»; тел.: (495) 465-48-52; e-mail: pulmo@orc.ru

Салагай Олег Олегович — к. м. н., действительный государственный советник РФ III класса, директор Департамента общественного здоровья и коммуникаций Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой биомедицинского права Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 627-24-00 (доб. 2801); e-mail: SalagayOO@rosminzdrav.ru

Донитова Виктория Владимировна — научный сотрудник научно-методического центра по борьбе против табака Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства России»; тел.: (916) 925-45-33; e-mail: v.donitova@gmail.com

Резюме

Цель. Выявление распространенности и потребления табачных изделий среди подростков 13–15 лет в российских регионах (Москва, Хабаровск, Новосибирск, Псков, Чебоксары). **Материалы и методы.** По результатам Глобального обследования употребления табака среди молодежи (*Global Youth Tobacco Survey*, 2015) во всех исследуемых регионах отмечается одинаковая ситуация: распространенность и потребление табачных изделий среди подростков в целом составляет 10,4–19,7 % (среди мальчиков — 11,6–22,1 %, среди девочек — 10,4–17,5 %). Установлено, что в основном подростки потребляют курительный табак (сигареты) — 5,5–11,2 %: мальчики составили 5,2–14,7 %, девочки — 5,9–8,0 %. В течение последних 12 мес. 5–6 из 10 подростков пытались бросить курить. Воздействию табачного дыма дома подвергались 28,5–40,1 % подростков, а внутри закрытых общественных мест — 33,8–39,0 %; 35–53 % курильщиков покупали сигареты в магазинах, у уличных торговцев или в киосках; возраст 37,5–62,0 % курильщиков не являлся помехой при приобретении сигарет у продавцов. Показано также, что 7–8 учащихся из 10 замечали антитабачную информацию, а 3 из 10 подростков — рекламу табака или средства стимулирования продаж при посещении торговых точек; 60–70 % подростков считают, что пассивное курение вредно для них. **Результаты.** Выявлена общая закономерность, характерная для всех регионов — резкое снижение распространенности курения табака в 2–3 раза. Продемонстрировано 2-кратное снижение распространенности пассивного курения дома и доступность табачных изделий, а в общественных местах — в 2,5 раза. Отмечено увеличение уровня поддержки подростками (> 90 %) запрета курения табака внутри закрытых помещений, воздействия антитабачной рекламы и осведомленности подростков о вреде табака. Наблюдается уменьшение объема информации об употреблении табака в телепередачах, видео- или телефильмах. Установлено также снижение доли учащихся, пытавшихся бросить курить в последние 12 мес., и тех, кто в будущем хотел бы отказаться от потребления табака. **Заключение.** Выявлены новые направления, требующие внесения коррективов в политику борьбы против табака.

Ключевые слова: распространенность потребления табака среди подростков, эпидемиология, опрос по табаку, борьба против табака, табак, антитабачные меры, антитабачный закон.

Для цитирования: Сахарова Г.М., Антонов Н.С., Салагай О.О., Донитова В.В. Глобальное обследование употребления табака среди молодежи в возрасте 13–15 лет в Российской Федерации: сравнение тенденций в 2004 и 2015 гг. *Пульмонология*. 2017; 27 (2): 179–186. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-2-179-186

Global survey on tobacco consumption by young subjects 13 to 15 years of age in Russian Federation (2004 – 2015)

Galina M. Sakharova¹, Nikolay S. Antonov¹, Oleg O. Salagay², Viktoriya V. Donitova¹

1 – Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia: Odinnadstaya 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

Author information

Galina M. Sakharova, Doctor of Medicine, Professor, Head of Scientific and Educational Center for Tobacco Smoking Control, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 465-48-52; e-mail: pulmo@orc.ru

Nikolay S. Antonov, Doctor of Medicine, Deputy Director, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 465-48-52; e-mail: pulmo@orc.ru

Oleg O. Salagay, Candidate of Medicine, an Active the 3rd class State Conciller of Russian Federation, Director of Department of Public Health and Communications, the Healthcare Ministry of Russian Federation, Head of Department of Biomedical Rights, N.I.Pirogov Russian State National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 627-24-00 (ad. 2801); e-mail: SalagayOO@rosminzdrav.ru

Viktoriya V. Donitova, Researcher, Scientific and Educational Center for Tobacco Smoking Control, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (916) 925-45-33; e-mail: v.donitova@gmail.com

Abstract

The aim of this study was to investigate tobacco consumption by adolescents 13 to 15 years of age in Russian cities (Moscow, Khabarovsk, Novosibirsk, Pskov, Cheboksary). **Methods.** A Russian version of GYTS (Global Youth Tobacco Survey, 2015) questionnaire was used. **Results.** Equal tobacco consumption by young people was noted in all regions of Russia. The overall consumption of tobacco products by adolescents was 10.4% to 19.7% (11.6% to 22.1% by boys and 10.4% to 17.5% by girls). Overall, 5.5% to 11.2% of adolescents consume cigarettes; of them, 5.2 % to 14.7% of boys and 5.9% to 8.0% of girls. Five to six of 10 adolescents have tried to quit smoking during the previous 12 months. Twenty eight per cent to 40.1% of adolescents exposed to secondhand smoke at home and 33.8% to 39.0% exposed to secondhand smoke inside public space; 35% to 53% of smokers bought cigarettes in shops, stands or in street vendors. The young age in 37.5% to 62.0% of smokers did not preclude from buying cigarettes. In points of sale, 7 – 8 from 10 adolescents noted antismoking information and 3 from 10 found tobacco advertisement or sales promotion. Sixty per cent to 70% of adolescents thought that passive smoking was harmful for them. **Conclusion.** The overall tendency was common for all Russian regions; it was 2- to 3-fold decrease in tobacco smoking prevalence, two-fold decrease in home secondhand smoke prevalence and 2.5-fold decrease in secondhand smoke prevalence at public spaces and in tobacco products availability. Adolescents increasingly (> 90%) aligned the indoor smoking ban in public places and were aware of tobacco smoking danger. There is a reduction in information pool on tobacco consumption in TV programs and other videos. Nevertheless, there is a tendency to reduction in number of adolescents trying to quit tobacco consumption and those who wants quitting in future. Therefore, new directions and changes in tobacco control strategy are needed.

Key words: prevalence, tobacco consumption, adolescents, epidemiology, survey of tobacco consumption, tobacco control, tobacco law.

For citation: Sakharova G.M., Antonov N.S., Salagay O.O., Donitova V.V. Global survey on tobacco consumption by young subjects 13 to 15 years of age in Russian Federation (2004 – 2015). *Russian Pulmonology*. 2017; 27 (2): 179–186 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-2-179-186

Потребление табака является основной предотвратимой причиной преждевременной смерти [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), с табаком так или иначе связано около 6 млн смертей ежегодно. Если не будут предприняты глобальные меры, направленные на борьбу против табачной зависимости, то эта цифра, как ожидается, к 2030 г. возрастет до ≥ 8 млн смертей в год. Учитывая, что большинство людей начинают потреблять табак в возрасте до 18 лет, одним из приоритетных является направление, связанное с борьбой против табачной зависимости среди подростков [2, 3].

В сотрудничестве с представителями ряда стран из 6 регионов ВОЗ Инициативой по освобождению от табачной зависимости ВОЗ, Управлением по вопросам курения и здравоохранения и Центром по контролю и профилактике заболеваний (США) разработано Глобальное обследование об употреблении табака среди молодежи (*Global Youth Tobacco Survey* – GYTS).

Целью GYTS является представление всесторонней информации по профилактике и борьбе против табака среди молодежи. Обследование GYTS является международным стандартом осуществления систематического мониторинга распространенности потребления табака среди молодежи и отслеживания ключевых показателей контроля над табакокурением. Обследование GYTS является национальным репрезентативным обследованием, которое проводится во всех странах на базе школ в классах, где учатся дети 13–15 лет при использовании последовательного стандартного протокола. Обследование предназначено для получения сопоставимых данных внутри страны и между странами.

В связи с широкой распространенностью потребления табака в мире и тем, что табак является одним из основных факторов риска для здоровья, доля которого при развитии серьезных заболеваний составляет 17 % [4, 5], ВОЗ разработана и принята Рамочная конвенция по борьбе против табака (РКБТ) [6, 7]. В Российской Федерации действия в данной области последовательно наращиваются с момента на-

чала разработки РКБТ. В 2008 г. Россия присоединилась к РКБТ, затем была разработана и принята национальная стратегия «Концепция осуществления государственной политики противодействию потребления табака на 2010–2015 гг.» [8]. В 2013 г. принят Федеральный закон № 15 «Об охране здоровья граждан от воздействия окружающего табачного дыма и последствий потребления табака» [9].

Эпидемиологический надзор, оценка и мониторинг эффективности являются краеугольным камнем любой стратегии в любой сфере деятельности. Для оценки текущей базовой ситуации по распространенности потребления табака среди подростков в 2004 г. в 5 географических регионах Российской Федерации, наиболее полно отражающих ситуацию по распространенности потребления табака, – Москве, Новосибирске, Пскове, Хабаровске и Чебоксарах на базе репрезентативных выборок проведен опрос в рамках GYTS. По данным GYTS (2004), распространенность потребления табака среди подростков 13–15 лет составляла 27,3 %. Для дальнейшей оценки распространенности потребления табака среди подростков и эффективности антитабачных мероприятий в 2015 г. проведен 2-й раунд GYTS [10]. Это позволило получить сравнительные данные и оценить динамику ситуации.

В Российской Федерации 2-й раунд GYTS (2015) проводился в тех же регионах, что и GYTS (2004), – в Москве, Новосибирске, Пскове, Хабаровске и Чебоксарах. В данный отчет включены актуальные данные по потреблению табака среди молодежи в 2015 г., а также сравнительный анализ результатов 2 раундов.

Материалы и методы

Вопросник

Вопросник GYTS для Российской Федерации (2015) содержит 53 вопроса с несколькими вариантами ответов. В обследование включено 43 вопроса из Стандартного основного вопросника GYTS и 10 дополнительно выбранных вопросов. Окончательный

вариант опросника переведен на русский язык, затем для проверки на точность был сделан обратный перевод на английский язык.

Дизайн выборки

Обследование GYTS в Российской Федерации (2015) проводилось на базе 100 школ (по 20 школ в каждом городе) с применением двухступенчатой кластерной выборки с целью получения репрезентативной выборки учащихся 13–15 лет (7–9-е классы) на региональном уровне. Рамка выборки состояла из всех государственных школ в выбранных регионах, где имеются 7–9-е классы. На 1-м этапе были выбраны школы с вероятностью выбора, пропорциональной количеству учащихся этой школы подходящего возраста; 2-й этап состоял из систематического отбора с равной вероятностью (со случайным стартом) классов из каждой школы, выбранной на 1-м этапе. Обследование GYTS проводилось в 20 школах каждого города: в Москве – в 66 классах, в Новосибирске – в 62, в Пскове – в 69, в Хабаровске – 61, в Чебоксарах – в 62. Для обследования GYTS (2015) отбирались 7–9-е классы, в которых обучались подростки 13–15 лет.

Сбор данных

Сбор данных проводился в Новосибирске, Пскове, Хабаровске и Чебоксарах 18.05.15–29.05.15, в Москве – 14.12.15–23.12.15. В каждом регионе при содействии местного органа управления образования были сформированы рабочие группы в отобранных школах и назначены по 2 ответственных за проведение опроса лица: куратор исследования, который являлся сотрудником органа управления образования региона, и ответственный за проведение опроса. В качестве ответственного за проведение опроса школьников выбирался учитель одной из школ города. В каждой школе назначено необходимое число интервьюеров в зависимости от количества выбранных классов и расписания занятий. Всего в опросе были задействованы 140 сотрудников.

Для защиты частной жизни учащихся процедура обследования выстраивалась на принципах анонимного и добровольного участия. Опросник самостоятельно заполнялся учащимися в классе. Учащиеся записывали свои ответы непосредственно на листах ответов, которые затем сканировались на компьютере.

Анализ данных

К записи каждого учащегося для корректировки вероятности отбора, отсутствия ответа и корректировки после стратификации в соответствии с показателями по населению применялся весовой коэффициент. При статистическом анализе сложных данных обследования использовался пакет программного обеспечения SUDAAN, для расчета взвешенных оценок распространенности и стандартных ошибок (SE) оценок рассчитывался 95%-ный доверительный интервал. Разработаны также частотные таблицы для вопросов обследования, которые считаются ключевыми показателями борьбы против табака GYTS. Показатели соответствуют РКБТ ВОЗ

и техническому комплекту мер по борьбе против табакокурения и табачной зависимости.

В обследовании GYTS в Москве в общей сложности приняли участие учащиеся 20 школ ($n = 1\,292$), в т. ч. в возрасте 13–15 лет ($n = 1\,196$: 572 мальчика, 624 девочки); всего заполнено 1 292 ответных листа. Уровень ответов школ составил 100 %, уровень ответов классов – 100 %, уровень ответов учащихся – 86,4 %; общий уровень ответов – 86,4 %.

В обследовании GYTS в Новосибирске в общей сложности приняли участие учащиеся 20 школ ($n = 1\,221$), в т. ч. в возрасте 13–15 лет ($n = 963$: 504 мальчика, 459 девочек); всего заполнен 1 221 ответный лист. Уровень ответов школ составил 100 %, уровень ответов классов – 100 %, уровень ответов учащихся – 82,8 %; общий уровень ответов – 82,8 %.

В обследовании GYTS в Пскове в общей сложности приняли участие учащиеся 20 школ ($n = 1\,408$), в т. ч. в возрасте 13–15 лет ($n = 1\,202$: 596 мальчиков, 606 девочек); всего заполнено 1 202 ответных листа. Уровень ответов школ – 100 %, уровень ответов классов – 98,6 %, и уровень ответов учащихся – 85,9 %; общий уровень ответов – 89,1 %.

В обследовании GYTS в Хабаровске в общей сложности приняли участие учащиеся 20 школ ($n = 1\,356$), в т. ч. в возрасте 13–15 лет ($n = 1\,148$: 548 мальчиков, 600 девочек); всего заполнено 1 356 ответных листов. Уровень ответов школ составил 100 %, уровень ответов классов – 100 %, уровень ответов учащихся – 89,1 %; общий уровень ответов – 87,8 %.

В обследовании GYTS в Чебоксарах в общей сложности приняли участие учащиеся 20 школ ($n = 1\,404$), в т. ч. в возрасте 13–15 лет ($n = 1\,177$: 592 мальчика, 585 девочек); всего заполнено 1 404 ответных листа. Уровень ответов школ составил 100 %, уровень ответов классов – 100 %, уровень ответов учащихся – 89,1 %; общий уровень ответов – 87,8 %.

Результаты и обсуждение

Основные показатели, полученные в результате Глобального опроса молодежи 13–15 лет (GYTS) в регионах (2015), приведены в таблице.

Далее приводится сравнительный анализ результатов 2 исследований GYTS, проведенных в 2004 и 2015 гг. в Москве, Новосибирске, Пскове и Хабаровске. Данные по Чебоксарам не представлены.

Москва

Потребление табака

- В Москве распространенность курения сигарет среди учащихся 13–15 лет снизилась с 25,2 (2004) до 8,4 % (2015).
- Число школьников, которые когда-либо пробовали курить сигареты, снизилось с 56,0 (2004) до 34,7 % (2015).
- Число нынешних потребителей табачных изделий снизилось с 27,8 (2004) до 14,1 % (2015).
- Число некурящих школьников, которые считают, что, возможно, закурят в будущем, снизилось с 44,1 (2004) до 11,9 % (2015).

Таблица

Результаты Глобального опроса молодежи 13–15 лет о потреблении табака (GYTS) в Москве, Новосибирске, Пскове, Хабаровске, Чебоксарах (2015); %

Table

Results of the Global Survey on Tobacco Consumption by young people in Moscow, Khabarovsk, Novosibirsk, Pskov, Cheboksary (Russia, 2015); %

Показатель	Москва	Новосибирск	Псков	Хабаровск	Чебоксары
Потребление табака	14,1	14,4	19,7	16,6	10,9
Потребление курительного табака	13,6	13,5	18,5	15,3	9,3
Признаки табачной зависимости	70,7	61,6	69,4	66,8	53,7
Пытались бросить курить в течение последних 12 мес.	49,5	52,4	64,2	53,9	61,3
Подвергались пассивному курению	35,6	31,2	40,1	33,3	28,5
Пассивное курение внутри закрытых общественных помещений	37,5	35,9	39,0	36,8	33,8
Пассивное курение в открытых общественных помещениях	58,1	55,7	58,9	61,6	54,9
Возраст не являлся препятствием для покупки сигарет	53,4	61,6	49,0	37,5	NA
Покупали сигареты пачками	83,8	75,2	76,0	77,8	63,9
Видели антитабачную рекламу	69,5	78,0	72,4	79,5	76,9
Видели рекламу табака, в т. ч. в местах продаж	31,2	22,4	22,1	23,7	23,1

Прекращение курения

- В течение последних 12 мес. пытались бросить курить 77,8 (2004) и 49,5 % (2015) школьников.
- Хотели бы бросить курить прямо сейчас 59,2 (2004) и 43 % (2015) школьников.
- Считали, что если захотят, то смогут бросить курить 88 (2004) и 81,2 % (2015) школьников.

Пассивное курение

- Подвергались пассивному курению дома 76,0 (2004) и 35,5 % (2015) школьников.
- Подвергались пассивному курению в закрытых общественных местах 91,5 (2004) и 37,5 % (2015) школьников.

Доступ и наличие

- Покупали сигареты в магазине 74,1 (2004) и 35,4 % (2015) школьников.
- Возраст не мешал покупать сигареты 80,3 (2004) и 53,4 % (2015) школьников.

Воздействие антитабачной информации

- Антитабачные сообщения в средствах массовой информации замечали 92,8 (2004) и 69,5 % (2015) школьников.
- На спортивных мероприятиях замечали антитабачные сообщения в течение последних 30 дней 63,0 (2004) и 47,1 % (2015) школьников.
- Учили в школе об опасностях потребления табака 59,1 (2004) и 64 % (2015) школьников.

Осведомленность и восприимчивость

к маркетингу табака

- Видели, как кто-либо употребляет табак в телепередачах, видео- или кинофильмах в течение последних 30 дней 93,9 (2004) и 80,4 % (2015) школьников.
- Представители табачных компаний когда-либо предлагали бесплатные табачные изделия 10,4 (2004), и 5,5 % (2015) школьников.
- Владели какой-либо вещью с нанесенным логотипом бренда табачного изделия 14,8 (2004) и 9,5 % (2015) учащихся.

Знание и отношение

- Считали, что дым от курения табака другими людьми вреден для них 43,3 (2004) и 57,7 % (2015) учащихся.
- Поддерживали запрет курения внутри закрытых общественных мест 80,8 (2004) и 88,8 % (2015) школьников.

Новосибирск

Потребление табака

- В Новосибирске распространенность курения сигарет среди учащихся 13–15 лет снизилась с 24,8 (2004) до 9,5 % (2015).
- Число школьников, которые когда-либо пробовали табачные изделия, снизилось с 54,7 (2004) до 37,4 % (2015).
- Число нынешних потребителей табачных изделий снизилось с 26,6 (2004) до 14,4 % (2015).
- Число некурящих школьников, которые считают, что, возможно, закурят в будущем, снизилось с 47,4 в (2004) до 9,3 % (2015).

Прекращение курения

- В течение последних 12 мес. пытались бросить курить 75,4 (2004) и 52,4 % (2015) школьников.
- Хотели бы бросить курить прямо сейчас 67 (2004) и 45,6 % (2015) школьников.
- Считали, что если захотят, то смогут бросить курить 84,8 (2004) и 87,8 % (2015) школьников.

Пассивное курение

- Подвергались пассивному курению дома 79,4 (2004) и 31,2 % (2015) школьников.
- Подвергались пассивному курению в закрытых общественных местах 88,3 (2004) и 35,9 % (2015) школьников.

Доступ и наличие

- Покупали сигареты в магазине 68,8 (2004) и 53,3 % (2015) школьников.
- Возраст не помешал покупать сигареты 64,8 (2004) и 61,6 % (2015) курильщиков.

Воздействие антитабачной информации

- Антитабачные сообщения в средствах массовой информации замечали 92,4 (2004) и 78 % (2015) учащихся.
- На спортивных мероприятиях замечали антитабачные сообщения в течение последних 30 дней 63,3 (2004) и 45,4 % (2015) учащихся.
- Учили в школе об опасностях употребления табака 61,7 (2004) и 66,7 % (2015) школьников.

Осведомленность и восприимчивость к маркетингу табака

- Видели, как кто-либо употребляет табак в телепередачах, видео- или кинофильмах в течение последних 30 дней 93,5 (2004) и 83 % (2015) школьников.
- Представители табачных компаний когда-либо предлагали бесплатные табачные изделия 9,7 (2004) и 6,7 % (2015) учащихся.
- Владели какой-либо вещью с нанесенным логотипом бренда табачного изделия 18,2 (2004) и 9,5 % (2015) школьников.

Знание и отношение

- Считали, что дым от курения табака другими людьми вреден для них 41,1 (2004) и 62,6 % (2015) учащихся.
- Поддерживали запрет курения внутри закрытых общественных мест 83,0 (2004) и 88,7 % (2015) школьников.

Псков**Потребление табака**

- В Пскове распространенность курения сигарет среди учащихся 13–15 лет снизилась с 27,9 (2004) до 11,2 % (2015).
- Число школьников, которые когда-либо пробовали сигареты, снизилось с 57,7 (2004) до 42,4 % (2015).
- Число нынешних потребителей табачных изделий снизилось с 29,4 (2004) до 19,7 % (2015).
- Число некурящих школьников, которые считают, что возможно, закурят в будущем, снизилось с 42,3 (2004) до 9,4 % (2015).

Прекращение курения

- В течение последних 12 мес. пытались бросить курить 84,0 (2004) и 64,2 % (2015) школьников.
- Хотели бы бросить курить прямо сейчас 77,0 (2004) и 55,3 % (2015) школьников.
- Считали, что если захотят, то смогут бросить курить 87,6 (2004) и 77,3 % (2015) школьников.

Пассивное курение

- Подвергались пассивному курению дома 75,6 (2004) и 40,1 % (2015) школьников.
- Подвергались пассивному курению в закрытых общественных местах 88,3 (2004) и 39 % (2015) школьников.

Доступ и наличие

- Покупали сигареты в магазине 69,8 (2004) и 50 % (2015) школьников.
- Возраст не помешал покупать сигареты 76,0 (2004) и 49,0 % (2015) курильщиков.

Воздействие антитабачной информации

- Антитабачные сообщения в средствах массовой информации замечали 89,7 (2004) и 72,4 % (2015) учащихся.
- На спортивных мероприятиях замечали антитабачные сообщения в течение последних 30 дней 59 (2004) и 41,9 % (2015) учащихся.
- Учили в школе об опасностях употребления табака 81,5 (2004) и 73 % (2015) школьников.

Осведомленность и восприимчивость к маркетингу табака

- Видели, как кто-либо употребляет табак в телепередачах, видео- или кинофильмах в течение последних 30 дней 93,2 (2004) и 83,7 % (2015) учащихся.
- Представители табачных компаний когда-либо предлагали бесплатные табачные изделия 6,7 (2004) и 8,5 % (2015) учащихся.
- Владели какой-либо вещью с нанесенным логотипом бренда табачного изделия 13,5 (2004) и 13 % (2015) учащихся.

Знание и отношение

- Считали, что дым от курения табака другими людьми вреден для них 45,9 (2004) и 65,2 % (2015) учащихся.
- Поддерживали запрет курения внутри закрытых общественных мест 84,6 (2004) и 90,4 % (2015) школьников.

Хабаровск**Потребление табака**

- В Хабаровске распространенность курения сигарет среди учащихся 13–15 лет снизилась с 34,2 (2004) до 11,8 % (2015).
- Число школьников, которые когда-либо пробовали сигареты, снизилось с 64,5 (2004) до 43 % (2015).
- Число нынешних потребителей табачных изделий снизилось с 34,2 (2004) до 16,6 % (2015).
- Число некурящих школьников, которые считают, что, возможно, закурят в будущем, снизилось с 47,1 (2004) до 10,9 % (2015).

Прекращение курения

- В течение последних 12 мес. пытались бросить курить 80,0 (2004) и 53,9 % (2015) школьников.
- Хотели бы бросить курить прямо сейчас 78,9 (2004) и 57 % (2015) школьников.
- Считали, что если захотят, то смогут бросить курить 81,5 (2004) и 87 % (2015) школьников.

Пассивное курение

- Подвергались пассивному курению дома 80,5 (2004) и 33,3 % (2015) школьников.
- Подвергались пассивному курению в закрытых общественных местах 89,0 (2004) и 36,8 % (2015) школьников.

Доступ и наличие

- Покупали сигареты в магазине 69,6 (2004) и 51,4 % (2015) школьников.
- Возраст не помешал покупать сигареты 70,9 (2004) и 37,5 % (2015) курильщиков.

Воздействие антитабачной информации

- Антитабачные сообщения в средствах массовой информации замечали 92,1 (2004) и 79,5 % (2015) учащихся.
- На спортивных мероприятиях замечали антитабачные сообщения в течение последних 30 дней 61,1 (2004) и 58,9 % (2015) учащихся.
- Учили в школе об опасностях потребления табака 71,1 (2004) и 70,4 % (2015) школьников.

Осведомленность и восприимчивость к маркетингу табака

- Видели, как кто-либо употребляет табак в телепередачах, видео- или кинофильмах в течение последних 30 дней 92,9 (2004) и 82,8 % (2015) школьников.
- Представители табачных компаний когда-либо предлагали бесплатные табачные изделия 8,4 (2004) и 7,6 % (2015) учащихся.
- Владели какой-либо вещью с нанесенным логотипом бренда табачного изделия 14,2 (2004) и 7,7 % (2015) учащихся.

Знание и отношение

- Считали, что дым от курения табака другими людьми вреден для них 38,7 (2004) и 67,3 % (2015) учащихся.
- Поддерживали запрет курения внутри закрытых общественных мест 82,0 (2004) и 92,0 % (2015) школьников.

Изменения основных показателей потребления табака среди молодежи в различных географических регионах Российской Федерации носят однонаправленный характер, что значимо свидетельствует о действенности мер по борьбе против табачной зависимости, принятых на государственном уровне в стране, вне зависимости от географического положения и индустриального развития региона.

Результаты GYTS имеют значение для оценки прогресса в осуществлении РКБТ ВОЗ и комплекса стратегий по борьбе против табака в Российской Федерации. Полученные сравнительные данные 2004 и 2015 гг. подтверждают, что принятая в Российской Федерации политика по борьбе против табака полностью соответствует РКБТ и включает весь комплекс мер по борьбе против табака, что позволило добиться необходимого прогресса в показателях потребления табака среди молодежи.

Участие Российской Федерации в обследовании GYTS относится к 1-й стратегии комплекса мер (Мониторинг потребления табака и политика профилактики). В опроснике GYTS содержались следующие вопросы по всем стратегиям РКБТ:

1. **Защита людей от табачного дыма.** По данным GYTS, ≤ 62 % подростков находятся рядом с людьми, которые курят в закрытых и открытых помещениях в общественных местах, ≤ 40 % живут в домах, где другие курят в их присутствии.
2. **Предложение помощи в целях прекращения потребления табака.** По результатам GYTS показано, что подростки, которые курят в настоящее время, заинтересованы в прекращении курения, из них

≤ 57 % хотят бросить курить сейчас, ≤ 64 % пытались бросить курить в течение прошлого года, ≤ 15 % когда-либо получали помощь в прекращении курения.

3. **Предупреждение об опасностях, связанных с табаком.** Об опасности потребления табака в течение предыдущих 12 мес. ≤ 74 % подростков предупреждали в школе.
4. **Обеспечение соблюдения запретов на рекламу, стимулирование продаж и спонсорства со стороны табачных компаний.** По данным GYTS показано, что ≤ 80 % подростков видели антитабачные сообщения средств массовой информации в течение последних 30 дней; у ≤ 13 % имелась какая-либо вещь с нанесенным логотипом бренда табачного изделия, ≤ 9 % представителями табачных компаний предлагались бесплатные сигареты.
5. **Повышение налогов на табачные изделия.** Большая часть подростков указали цену за 1 пачку сигарет в размере 60–79 руб., при этом ≤ 62 % курящих подростков не испытывали затруднений при покупке сигарет, несмотря на возраст.

Методология GYTS представляет собой отличную основу для мониторинга и оптимизации школьных программ по борьбе против табака в соответствии с требованиями РКБТ ВОЗ. Результаты этого обследования необходимо широко распространять и использовать для принятия и реализации эффективных законодательных мер по профилактике и сокращению потребления табака, никотиновой зависимости и воздействия табачного дыма среди подростков.

Заключение

При проведении 2 раундов GYTS в 2004 и 2015 гг. в Российской Федерации в 5 регионах выявлена схожая ситуация и тенденция в потреблении табака молодежью, несмотря на их географическую удаленность и различное индустриальное развитие. В целом данные свидетельствуют об успешной борьбе против табака и положительном прогрессе в потреблении табака подростками 13–15 лет, выражающемся в резком снижении следующих показателей:

- потребление табака — в 2–3 раза;
- число потенциальных курильщиков (некурящих подростков, которые считают, что, возможно, курят в будущем) — в 4 раза;
- пассивное курение подростков дома и в общественных местах — в 2–3 раза.

Положительная динамика расценивается как индикатор снижения распространенности активного и пассивного курения среди молодежи в Российской Федерации, однако некоторые тенденции свидетельствуют о недостаточных изменениях или являются отрицательными. Выявлены следующие вызовы, которые требуют внесения коррекции в политику по борьбе против табака:

- наблюдается снижение на 10–15 % покупательского спроса среди подростков на табачные изде-

лия в магазинах (недостаточная, но положительная динамика);

- уменьшение доли курящих подростков, отмечавших, что возраст не мешал им покупать сигареты в официальных пунктах продажи, свидетельствуют о действии в Российской Федерации ряда мер, направленных на снижение доступности табачных изделий лицам моложе 18 лет. Однако остается значительный потенциал для усиления данной тенденции на всей территории Российской Федерации;
- подростками отмечено снижение действия анти-табачной рекламы в средствах массовой информации и на спортивных мероприятиях. Выявлено, что в школах практически отсутствует просветительская работа об опасности потребления табака. Кроме того, подростки отмечали незначительное сокращение в телепередачах, видео- и кинофильмах количества сцен, демонстрирующих потребление табака, а также предложение представителями табачных компаний бесплатных табачных изделий. Данные тенденции свидетельствуют о том, что подростки по-прежнему подвергаются воздействию протабачных кампаний, хотя ряд мер, направленных на снижение рекламы и продвижения табачных изделий, в Российской Федерации действуют. В настоящее время объем профилактических и информационных мероприятий, связанных с табаком, в официальной школьной программе недостаточен;
- значительно увеличилось проявление признаков табачной зависимости у курящих подростков и одновременно существенно снизилось число курящих подростков, которые пытались бросить курить. Большинство подростков, пытавшихся бросить курить, отмечали, что они не получали помощь / совет от специалиста при отказе от потребления табака. Это свидетельствует о том, что в Российской Федерации организация медицинской помощи для курящих подростков по мотивированию и оказанию помощи при отказе от табака и лечению табачной зависимости остается недостаточной и требуется ее скорейшее внедрение;
- среди новых тенденций в 5 исследуемых регионах отмечалась высокая доля (от 5 до 14 %) подростков, потребляющих электронные сигареты, которая была сопоставима с долей подростков, являвшихся нынешними курильщиками сигарет. Кроме того, выявлено, что от 5 до 11 % подростков, являющихся в настоящее время потребителями других, кроме сигарет, табачных изделий, курят кальян. Доля подростков, потребляющих бездымные табачные изделия, во всех регионах осталась без изменения и составляла $\leq 3\%$. Данные тенденции свидетельствуют о быстром распространении в Российской Федерации новых изделий доставки никотина и табака.

Таким образом, несмотря на то, что в стране имеется обширная информация для борьбы против табака, ощущается значительная нехватка информации, касающейся кальянов и электронных сигарет.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Литература

1. Всемирная организация здравоохранения. Доклад ВОЗ о глобальной табачной эпидемии: Предупреждение о вреде табака. Женева; 2011. Доступно на: http://www.who.int/tobacco/global_report/2011/en/index.html
2. Министерство здравоохранения и социальных служб США, Центры по контролю и профилактике заболеваний. Предотвращение употребления табака среди молодежи: доклад главного врача. Атланта, Джорджия; 2012. Доступно на: <http://www.surgeongeneral.gov/library/reports/preventing-youth-tobacco-use/index.html>
3. Всемирная организация здравоохранения. Глобальный опрос взрослого населения о потреблении табака. Российская Федерация. Страновой отчет. 2009. Доступно на: http://www.who.int/tobacco/surveillance/ru_ifi_gatsrussian_countryreport.pdf
4. Шальнова С.А., Концевая А.В., Карпов Ю.А. Эпидемиологический мониторинг как инструмент планирования программ профилактики хронических неинфекционных заболеваний и их факторов риска. *Профилактическая медицина*. 2012; 15 (6): 64–68.
5. Глазунов И.С. Построение региональной политики, стратегии и системы профилактики заболеваний и укрепления здоровья населения. *Профилактика неинфекционных заболеваний*. 1999; 5: 3–8.
6. Всемирная организация здравоохранения. Рамочная конвенция ВОЗ по борьбе против табака. Доступно на: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/42811/4/9789244591017_rus.pdf
7. Всемирная организация здравоохранения. MPOWER в действии. Доступно на: http://www.who.int/tobacco/mpower/publications/mpower_2013.pdf?ua=1&ua=1
8. Концепция осуществления государственной политики противодействию потреблению табака на 2010–2015 гг. Доступно на: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_105331/
9. Федеральный закон № 15 «Об охране здоровья граждан от воздействия окружающего табачного дыма и последствий потребления табака». Доступно на: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_142515/
10. Сахарова Г.М., Антонов Н.С., Донитова В.В. Глобальное обследование об употреблении табака среди молодежи в возрасте 13–15 лет. *Медицина*. 2016; 4: 1–12.

Поступила 15.03.17

References

1. World Health Organization. WHO Report on the global Tobacco Epidemic. Warning about the dangers of tobacco. Geneva. 2011. Available at: http://www.who.int/tobacco/global_report/2011/en/index.html (in Russian).
2. The United States Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention. Preventing Tobacco Use in Young People: a report of the Surgeon General. Atlanta, Georgia, 2012. Available at: <http://www.surgeongeneral.gov/library/reports/preventing-youth-tobacco-use/index.html> (in Russian).
3. World Health Organization. The Global Adult Tobacco Survey. Russian Federation. The report. 2009. Available at:

- http://www.who.int/tobacco/surveillance/ru_tfi_gatsrussian_countryreport.pdf (in Russian).
4. Shal'nova S.A., Kontsevaya A.V., Karpov Yu.A. Epidemiological monitoring as a scheduling tool for programs to prevent chronic non-infectious diseases and their risk factors. *Profilakticheskaya meditsina*. 2012; 15 (6): 64–68 (in Russian).
 5. Glazunov I.S. Management of regional policy, strategy and measures to prevent diseases and to improve population health. *Profilaktika neinfektsionnykh zabolevaniy*. 1999; 5: 3–8 (in Russian).
 6. World Health Organization. WHO Framework Convention on Tobacco Control. Available at: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/42811/4/9789244591017_rus.pdf (in Russian).
 7. World Health Organization. MPOWER at work. Available at: http://www.who.int/tobacco/mpower/publications/mpower_2013.pdf?ua=1&ua=1/ (in Russian).
 8. The State Policy Conception on Tobacco Consumption Control at 2010 – 2015. Available at: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_105331/ (in Russian).
 9. Federal Law No.15-FZ, Feb 02, 2013, on protection of citizens' health against tobacco smoke exposure and consequences of tobacco consumption. Available at: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_142515/ (in Russian).
 10. Sakharova G.M., Antonov N.S., Donitova V.V. Global survey on tobacco consumption by young subjects 13 to 15 years of age. *Meditsina*. 2016; 4: 1–12 (in Russian).

Received March 15, 2017

Диагностика заболеваний легких на основе протеомного анализа конденсата выдыхаемого воздуха

Э.Х.Анаев¹, К.Ю.Федорченко^{2,3}, М.Э.Кушаева¹, А.М.Рябokonь^{2,3}, А.С.Кононихин³, В.В.Бармин³, О.В.Пикин⁴, И.А.Попов³, Е.Н.Николаев³, С.Д.Варфоломеев^{2,3}, А.Г.Чучалин¹

- 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 «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова»: 119991, Москва, Ленинские горы, 1;
- 3 – Федеральное государственное бюджетное учреждение «Институт биохимической физики имени Н.М.Эмануэля» Российской академии наук: 119991, Москва, ул. Косыгина, 4;
- 4 – Федеральное государственное бюджетное учреждение «Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А.Герцена» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 125284, Москва, 2-й Боткинский пр., 3

Информация об авторах

Анаев Эльдар Хусеевич — д. м. н., 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

Федорченко Кристина Юрьевна — ассистент Международного учебно-научного биотехнологического центра Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова», научный сотрудник лаборатории кинетики и механизмов ферментативных и каталитических реакций Федерального государственного бюджетного учреждения «Институт биохимической физики имени Н.М.Эмануэля» Российской академии наук; тел.: (495) 939-71-40; e-mail: fedorchenko_kris@mail.ru

Кушаева Миясат Эльдаровна — младший научный сотрудник лаборатории неинвазивных методов диагностики Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства России»; тел.: (495) 465-53-84; e-mail: dr_miya@mail.ru

Рябokonь Анна Монолитовна — к. х. н., научный сотрудник кафедры химической энзимологии химического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова», старший научный сотрудник лаборатории кинетики и механизмов ферментативных и каталитических реакций Федерального государственного бюджетного учреждения «Институт биохимической физики имени Н.М.Эмануэля» Российской академии наук; тел.: (495) 939-71-40; e-mail: amryabokon@gmail.com

Кононихин Алексей Сергеевич — к. ф.-м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории масс-спектрометрии биомакромолекул Федерального государственного бюджетного учреждения «Институт биохимической физики имени Н.М.Эмануэля» Российской академии наук; тел.: (495) 939-73-70; e-mail: konoleha@yandex.ru

Бармин Виталий Валерьевич — младший научный сотрудник отделения торакальной хирургии Федерального государственного бюджетного учреждения «Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А.Герцена» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 945-41-20; e-mail: vitaly.barmin@gmail.com

Пикин Олег Валентинович — д. м. н., руководитель отделения торакальной хирургии Федерального государственного бюджетного учреждения «Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А.Герцена» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 945-41-20; e-mail: pikin_ov@mail.ru

Попов Игорь Алексеевич — к. ф.-м. н., старший научный сотрудник лаборатории масс-спектрометрии биомакромолекул Федерального государственного бюджетного учреждения «Институт биохимической физики имени Н.М.Эмануэля» Российской академии наук; тел.: (495) 939-73-70; e-mail: hexapole@gmail.com

Николаев Евгений Николаевич — д. ф.-м. н., профессор, заведующий лабораторией масс-спектрометрии биомакромолекул Федерального государственного бюджетного учреждения «Институт биохимической физики имени Н.М.Эмануэля» Российской академии наук; тел.: (495) 939-73-70; e-mail: ennikolaev@rambler.ru

Варфоломеев Сергей Дмитриевич — д. м. н., профессор, член-корреспондент Российской академии наук, заведующий кафедрой химической энзимологии химического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова», научный руководитель Федерального государственного бюджетного учреждения «Институт биохимической физики имени Н.М.Эмануэля» Российской академии наук; тел.: (499) 137-64-20; e-mail: sdvarf@sky.chph.ras.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

Исследование конденсата выдыхаемого воздуха (КВВ) является неинвазивным методом диагностики заболеваний органов дыхания. Протеомный анализ КВВ — перспективный метод диагностики, позволяющий понять патологические механизмы и выявить различные фенотипы легочных заболеваний. **Цель.** Сравнительное изучение белкового спектра КВВ у здоровых добровольцев и пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), пневмонией и немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ), а также оценка возможности использования протеомного анализа КВВ для диагностики и дифференциальной диагностики этих заболеваний. **Материалы и методы.** Обследованы лица с ХОБЛ ($n = 18$), внебольничной пневмонией ($n = 13$), НМРЛ ($n = 26$) и здоровые некурящие добровольцы ($n = 24$). КВВ собран стандартизованным методом с помощью аппарата *ECoScreen (Viasys Healthcare, Германия)*. Лиофилизированные и подвергнутые гидролизу трипсином образцы КВВ проанализированы с помощью нанопоточной высокоэффективной жидкостной хроматографии и тандемной масс-спектрометрии. Для поиска и идентификации белков использованы предоставленные Европейским институтом биоинформатики базы данных *Mascot (Matrix Science, Великобритания)* и *IPI-human (version 3.82)*. **Результаты.** При протеомном анализе КВВ обследованных доноров 4 групп выявлено > 300 различных белков, большую часть которых составляют цитоскелетные кератины I и II типов. Отмечено значительно более высокое содержание некоторых кератинов (5, 6 и 14) в образцах КВВ больных НМРЛ по сравнению с таковым у здоровых добровольцев. В КВВ у здоровых добровольцев, а также у больных ХОБЛ и пневмонией идентифицированы дермисин, иммуноглобулин- α , кининоген, цитоплазматический актин, сывороточный альбумин, цинк- α_2 -гликопротеин. Высокое содержание пероксиредоксина в КВВ у больных ХОБЛ указывает на выраженный окислительный стресс. В образцах КВВ у пациентов с пневмонией обнаружен высокий уровень белков острой фазы воспаления и гипоксии (аннексины A1 и A2, HSP90B, цистатины M и B, фрагменты коллагенов и гистонов). В КВВ у больных НМРЛ определены β - и α -субъединицы гемоглобина, ядерный убиквитиновый казеин, РОТЭЕ, белки группы высокой мобильности (HMG-I / HMG-Y), лактоферрин. **Заключение.** В образцах КВВ у здоровых людей,

больных ХОБЛ, пневмонией и НМРЛ обнаружен характерный белковый спектр. Большинство выявленных белков могут быть предложены в качестве панели для диагностики указанных заболеваний.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, пневмония, рак легкого, диагностика, биомаркеры, конденсат выдыхаемого воздуха, протеомный анализ.

Для цитирования: Анаев Э.Х., Федорченко К.Ю., Кушаева М.Э., Рябokonь А.М., Кононихин А.С., Бармин В.В., Пикин О.В., Попов И.А., Николаев Е.Н., Варфоломеев С.Д., Чучалин А.Г. Диагностика заболеваний легких на основе протеомного анализа конденсата выдыхаемого воздуха. *Пульмонология*. 2017; 27 (2): 187–197. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-2-187-197

Diagnosis of respiratory diseases using the proteomic analysis of exhaled breath condensate

El'dar Kh. Anaev¹, Kristina Yu. Fedorchenko^{2,3}, Miyasat E. Kushaeva¹, Anna M. Ryabokon'^{2,3}, Aleksey S. Kononikhin³, Vitaliy V. Barmin⁴, Oleg V. Pikin⁴, Igor' A. Popov³, Evgeniy N. Nikolaev³, Sergey D. Varfolomeev^{2,3}, Aleksandr G. Chuchalin¹

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

2 – M.V.Lomonosov Moscow Federal State University: Leninskie gory 1, Moscow, 119991, Russia;

3 – N.M.Emanuel' Federal State Institute of Biochemical Physics, Russian Academy of Sciences: Kosygina ul. 4, Moscow, 119991, Russia;

4 – P.A.Gertsen Moscow Federal Research Oncology Institute, Healthcare Ministry of Russian Federation: Vtoroy Botkinskiy pr. 3, Moscow, 125284, 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

Kristina Yu. Fedorchenko, Assistant Lecturer, International Educational and Research Biotechnological Center, M.V.Lomonosov Moscow Federal State University; Researcher at Laboratory of Kinetics and Mechanisms of Enzymatic and Catalytic Reactions, N.M.Emanuel' Federal State Institute of Biochemical Physics, Russian Academy of Sciences; tel.: (495) 939-71-40; e-mail: fedorchenko_kris@mail.ru

Miyasat E. Kushaeva, Junior Researcher, 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: dr_miya@mail.ru

Anna M. Ryabokon', Candidate of Chemistry, Researcher at Department of Chemical Enzymology, Chemical Faculty, M.V.Lomonosov Moscow Federal State University; Senior Researcher at Laboratory of Kinetics and Mechanisms of Enzymatic and Catalytic Reactions, N.M.Emanuel' Federal State Institute of Biochemical Physics, Russian Academy of Sciences; tel.: (495) 939-71-40; e-mail: amryabokon@gmail.com

Aleksey S. Kononikhin, Candidate of Physics & Mathematics, Leading Researcher, Laboratory of Mass-spectrometry of Biomacromolecules, N.M.Emanuel' Federal State Institute of Biochemical Physics, Russian Academy of Sciences; tel.: (495) 939-73-70; e-mail: konoleha@yandex.ru

Vitaliy V. Barmin, Junior Researcher, Department of Thoracic Surgery, P.A.Gertsen Moscow Federal Research Oncology Institute, Healthcare Ministry of Russian Federation; tel.: (495) 945-41-20; e-mail: vitaliy.barmin@gmail.com

Oleg V. Pikin, Doctor of Medicine, Head of Department of Thoracic Surgery, P.A.Gertsen Moscow Federal Research Oncology Institute, Healthcare Ministry of Russian Federation; tel.: (495) 945-41-20; e-mail: pikin_ov@mail.ru

Igor' A. Popov, Candidate of Physics & Mathematics, Senior Researcher, Laboratory of Mass-spectrometry of Biomacromolecules, N.M.Emanuel' Federal State Institute of Biochemical Physics, Russian Academy of Sciences; tel.: (495) 939-73-70; e-mail: hexapole@gmail.com

Evgeniy N. Nikolaev, Doctor of Physics & Mathematics, Professor, Head of Laboratory of Mass-spectrometry of Biomacromolecules, N.M.Emanuel' Federal State Institute of Biochemical Physics, Russian Academy of Sciences; tel.: (495) 939-73-70; e-mail: ennikolaev@rambler.ru

Sergey D. Varfolomeev, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Head of Department of Chemical Enzymology, Chemical Faculty, M.V.Lomonosov Moscow Federal State University; Academic Advisor of N.M.Emanuel' Federal State Institute of Biochemical Physics, Russian Academy of Sciences; tel.: (499) 137-64-20; e-mail: sdvarf@sky.chph.ras.ru

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; Chairman of the Executive Board of Russian Respiratory Society; Chief Therapist of Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 465-52-64; e-mail: pulmo_fmiba@mail.ru

Abstract

Investigation of exhaled breath condensate (EBC) is a noninvasive diagnostic method in respiratory diseases. The objective of this study was to compare EBC protein spectrum in healthy volunteers and in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), pneumonia and lung cancer (NSCLC), as well as to assess a role of proteomic analysis of EBC for diagnosis and differential diagnosis of these diseases. **Methods.** We examined 18 patients with COPD, 13 patients with community-acquired pneumonia, 26 patients with lung cancer and 24 healthy non-smoking volunteers. EBC was collected using ECoScreen system (VIASYS Healthcare, Germany) and a standardized method. EBC-samples were lyophilized, hydrolyzed and analyzed by HPLC and tandem mass spectrometry. To identify proteins, we used Mascot (Matrix Science, UK) and IPI-human (version 3.82) databases provided by the European Bioinformatics Institute. **Results.** Proteomic analysis of EBC identified more than 300 different proteins; most of them were types I and II cytoskeletal keratins. Cytokeratin 5, 6, and 14 concentrations in EBC of NSCLC patients were significantly higher than that in healthy volunteers. Dermcidin, immunoglobulin alpha, kininogen, cytoplasmic actin, serum albumin, and Zn-alpha2-glycoprotein were identified in EBC of healthy volunteers and patients with COPD and pneumonia. High concentration of peroxiredoxin in EBC of COPD patients could be due to severe oxidative stress. High levels of acute-phase and hypoxia proteins (annexins A1 and A2, HSP90B, cystatins M and B, collagen and histones fragments) were detected in EBC of pneumonia patients. Also, β - и α -subunit of hemoglobin, nuclear ubiquitin casein (NUCKS), POTE, high mobility group protein (HMG-I/HMG-Y) and lactoferrin were identified in EBC of NSCLC patients. **Conclusion.** We found that EBC in healthy nonsmokers and in patients with COPD, pneumonia and NSCLC had characteristic protein spectrum. Most of the identified proteins could be used for diagnosis of these diseases.

Key words: COPD; community-acquired pneumonia; lung cancer; diagnosis; biomarkers; exhaled breath condensate; proteomic analysis.

For citation: Anaev E.Kh., Fedorchenko K.Yu., Kushaeva M.E., Ryabokon' A.M., Kononikhin A.S., Barmin V.V., Pikin O.V., Popov I.A., Nikolaev E.N., Varfolomeev S.D., Chuchalin A.G. Diagnosis of respiratory diseases using the proteomic analysis of exhaled breath condensate. *Russian Pulmonology*. 2017; 27 (2): 187–197 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-2-187-197

Исследование конденсата выдыхаемого воздуха (КВВ) является перспективным неинвазивным методом оценки состояния дыхательной системы. Проводимые в настоящее время исследования направлены на поиск в КВВ летучих и нелетучих макромолекулярных соединений, таких как белки, нуклеотиды и липиды, которые содержатся в следовых количествах и являются биомаркерами болезней органов дыхания [1, 2]. Методики определения биомаркеров в КВВ постоянно совершенствуются, разрабатываются методы детекции и идентификации биологически активных соединений в ультраследовых концентрациях [3–5]. Для улучшения репродуктивности методов требуется концентрирование образцов и разработка более чувствительных и селективных технологий.

Использование инновационных омик-технологий, таких как метаболомика и протеомика, обладает огромным потенциалом в области профилирования биомаркеров выдыхаемого воздуха [6, 7]. Создание общедоступных баз данных генетических структур в сочетании с жидкостной хроматографией и масс-спектрометрией обеспечивают возможность определения биомаркеров в различных жидкостях и тканях человека [8, 9]. Биомаркеры оцениваются для понимания патологических механизмов, выявления различных фенотипов заболевания, а также при оценке эффективности проводимой терапии [10, 11].

В последние годы внимание многих ученых привлекает протеомный анализ КВВ, используемый для диагностики различных заболеваний легких, в т. ч. раннего выявления немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) [4, 12]. Основными цитоскелетными белками в КВВ являются кератины, некоторые из них уже используются в клинической практике для диагностики рака легкого (РЛ) — например тест-система CYFRA 21-1, применяемая при мониторинге и оценке эффективности лечения у лиц с плоскоклеточным РЛ. Одновременное определение 2 различных опухолевых маркеров — CYFRA 21-1 и карциноэмбрионального антигена, локализованного в мембранах эпителиальных клеток, значительно повышает точность диагностики РЛ. Показано, что кальций-связывающий белок S100A7 может быть использован в качестве потенциального маркера крупноклеточной карциномы легкого [11, 13].

Целью работы явилось сравнительное исследование белкового спектра КВВ у здоровых добровольцев, больных ХОБЛ, пневмонией и НМРЛ, а также оценка возможности использования протеомного анализа КВВ для диагностики и дифференциальной диагностики этих заболеваний.

Материалы и методы

Обследованы пациенты ($n = 81$), в т. ч. с ХОБЛ в стадии обострения ($n = 18$), внебольничной пневмонией ($n = 13$), верифицированным НМРЛ ($n = 26$) и здоровые некурящие добровольцы ($n = 24$). Больные ХОБЛ и пневмонией находились на стационарном лечении в пульмонологическом отделении Госу-

дарственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени Д.Д.Плетнева Департамента здравоохранения города Москвы», пациенты с РЛ — в торакальном отделении Федерального государственного бюджетного учреждения «Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А.Герцена» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Диагностика ХОБЛ, пневмонии и РЛ осуществлялась на основании современных общепринятых рекомендаций [14–16].

Все пациенты и здоровые добровольцы подписали информированное согласие об участии в исследовании. Протокол исследования одобрен Этическим комитетом Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства России».

У больных ХОБЛ ($n = 18$: 14 мужчин и 4 женщины; средний возраст — $65,1 \pm 4,6$ года; 13 — активные курильщики, 5 — экс-курильщики; объем форсированного выдоха за 1-ю секунду — $57,4 \pm 22,7$ %_{долж.}) отмечено ≥ 2 положительных критериев по *Anthornisen*, что свидетельствует об обострении заболевания; в 10 (56 %) случаях диагностировано среднетяжелое, в 8 (44 %) — тяжелое течение заболевания. На амбулаторном этапе пациенты получали базисную терапию (М-холинолитики и β_2 -симпатомиметики длительного действия), бронхолитические препараты короткого действия — по потребности), а 9 (53 %) больных ХОБЛ — ингаляционные глюкокортикостероиды в составе комбинированного препарата в средних и высоких дозах.

У пациентов с внебольничной пневмонией ($n = 13$: 7 мужчин, 6 женщин; средний возраст — $36,2 \pm 12,2$ года; 4 — курильщики, 2 — экс-курильщики, 7 — никогда не курили) отмечено острое начало заболевания; в 9 (69 %) случаях диагностировано среднетяжелое, у 4 (31 %) — тяжелое течение.

У лиц с НМРЛ ($n = 26$; 21 мужчина, 5 женщин; средний возраст — $56,5 \pm 12,3$ года; 14 — курильщики, 6 — экс-курильщики, 6 — никогда не курили) диагноз установлен в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А.Герцена» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Гистологически наиболее часто верифицировался плоскоклеточный рак (43 %) и аденокарцинома (23 %).

У здоровых некурящих добровольцев в возрасте от 20 до 45 лет ($n = 24$; 14 мужчин, 10 женщин; средний возраст — $32,6 \pm 6,9$ года) отмечались нормальные показатели легочной функции; в анамнезе отсутствовали указания на аллергические реакции, хронические заболевания органов дыхания, других органов и систем, а также острые респираторные симптомы в течение последних 2 мес.

Сбор КВВ проводился стандартизованным методом в течение 10 мин с помощью аппарата *ECoScreen (VIASYS Healthcare, Германия)*, конструкция которого предотвращает контаминацию слюны. Особое

внимание уделялось исключению носового дыхания (с помощью носового зажима) и белкового загрязнения КВВ слюной. Для исключения этого определялось присутствие в спектрах белка α -амилазы. Собранные образцы КВВ переносились в устойчивые к низким температурам полипропиленовые эппендорфы с поверхностью, обладающей низкосорбционной способностью в отношении белков; образцы хранились в морозильной камере при $-85^{\circ}\text{C} \leq 1$ мес. **Идентификация белков КВВ.** Аликвота КВВ (объем около 1 мл) переносилась в устойчивые к низким температурам полипропиленовые пробирки с поверхностью, обладающей низкосорбционной способностью в отношении белков, и лиофилизировалась до полного высыхания. Затем образцы КВВ подвергались гидролизу модифицированным трипсином (*Promega*, США), добавленным в соотношении фермент / белок 1 : 100 (по массе) в 0,05 М NH_4HCO_3 буфер (pH – 8,0) при 30°C . Реакция останавливалась после 20 ч инкубации добавлением 2 мкл 1%-ного раствора муравьиной кислоты [17]. Полученный раствор анализировался с помощью нанопоточной высокоэффективной жидкостной хроматографии в сочетании с tandemной масс-спектрометрией (ВЭЖХ-МС / МС).

Эксперименты ВЭЖХ-МС / МС проводились при использовании системы, состоящей из хроматографа *Agilent 1100* (*Agilent Technologies Inc.*, Санта-Клара, США) и гибридного масс-спектрометра *LTQ-FT Ultra* (*Thermo*, Бремен, Германия) – масс-спектрометра ионного циклотронного резонанса (ИЦР), совмещенного с линейной квадрупольной ионной ловушкой, используемой для накопления ионов и измерения спектров столкновительно-индуцированной фрагментации (МС / МС) ионов. Объем вводимой на колонку пробы составлял 1 мкл, использовалась колонка $75\text{ мкм} \times 12\text{ см}$ с фазой *Reprosil-Pur Basic C18*, 3 мкм (*Dr. Maisch HPLC GmbH*, Аммербух-Энтринген, Германия), изготовленная в лаборатории по методике Манна и др. [18]. В качестве подвижной фазы использовались растворитель А – 0,1%-ный раствор муравьиной кислоты в H_2O -НСООН (1 000 : 1 по объему), растворитель В – 0,1%-ный раствор муравьиной кислоты в CH_3CN -НСООН (1 000 : 1 по объему). Проводилась градиентная хроматография с линейным увеличением относительного содержания растворителя В в потоке от 3 до 50 % за 40 мин. Масс-спектрометрический анализ фракций пептидов осуществлялся при помощи программы *Xcalibur* (*Thermo Electron*, Бремен, Германия) в 2-стадийном режиме автоматического измерения спектров. На 1-й стадии в масс-спектрометре ИЦР измерялись точные массы пептидов в диапазоне m/z 300–1 600 с разрешением $R = 50\,000$ для m/z 400 (число ионов в ячейке ИЦР 5×10^6). На 2-й стадии из ИЦР-масс-спектра выбирались 3 максимальных пика, для которых производилась столкновительно-индуцированная фрагментация.

Список точных масс пептидов и масс их фрагментов использовался для поиска и идентификации белков по базе данных при помощи программы

Mascot, version 2.0.04 (*Matrix Science*, Лондон, Великобритания). Для идентификации белков использовалась база данных *IPI-human, version 3.82* (выпущено 06.04.11; 92 104 записи), предоставляемая Европейским институтом биоинформатики (www.matrix-science.com). Для идентификации белков использовались следующие параметры поиска: фермент – трипсин; точность масс для родительского иона – 5 ppm; точность масс для MS / MS-фрагментов – 0,50 Да; модификации – окисление метионина. Считалось, что белок достоверно идентифицирован, если для него нашлось ≥ 1 уникального пептида, достоверно идентифицирован – если для него нашлось ≥ 2 уникальных пептидов ($\text{Score} > 70$) у одного из доноров или если данный белок при наличии ≥ 1 уникального пептида ($\text{Score} > 30$) нашелся в образцах нескольких доноров [19].

Для аннотирования и анализа результатов использовались биоинформатические базы данных *GeneCards* (<http://www.genecards.org>), *GeneOntology* (GO) (<http://geneontology.org>), *MOPED* (<https://www.protein-spire.org/MOPED>), *BioGPS* (<http://biogps.org>), *UniProt* (<http://www.uniprot.org>), а также продукты компании *Quagen* (<http://www.qiagen.com>) для профилирования различных физиологических и патологических процессов в организме человека.

Результаты и обсуждение

При протеомном анализе образцов КВВ обследованных доноров 4 групп выявлено > 300 различных белков. Инвариантными для всех проб являлись цитоскелетные кератины II (СК 1–6) и I (СК 9, 10, 14–16) типов. В предварительных экспериментах показано, что цитоскелетные кератины являются основными белковыми компонентами КВВ как у курильщиков, так и у некурящих здоровых людей [17, 20]. Согласно каталогу белков человека, цитокератины СК 1, 2, 9 и 10 – эпидермального происхождения, поэтому считается, что данные белки вносятся при респираторной подготовке или имеют экзогенное происхождение, т. е. не относятся к белкам дыхательных путей [20]. В предыдущем исследовании выдвинуто предположение, что эти экзогенные кератины в КВВ являются свободноциркулирующими белками воздуха [17].

Полный список некератиновых белков, идентифицированных в образцах КВВ у здоровых добровольцев, пациентов с ХОБЛ и пневмонией, приведен в табл. 1.

Как видно из табл. 1, для здоровых людей и пациентов с ХОБЛ и пневмонией оказались характерны 23 белка. Среди них наибольшей частотой встречаемости в пробах характеризовался дермцидин – белок-антибиотик, обладающий антибактериальной и протеолитической активностью. Известно, что дермцидин секретируется потовыми железами человека [21]. Однако в ряде исследований показано, что дермцидин и его производные пептиды обнаруживались также в крови при остром инфаркте миокарда [22], в плаценте [23], головном и спинном мозге [24]. Согласно базе данных MOPED, экспрессия дермцидина наб-

Таблица 1

Белки, идентифицированные в образцах конденсата выдыхаемого воздуха у здоровых добровольцев, больных хронической обструктивной болезнью легких и пневмонией

Table 1

Proteins identified in EBC samples of healthy volunteers and of patients with chronic obstructive pulmonary disease and pneumonia

Ген	Белок	Краткое описание белка (на основании базы данных GeneCards)
ACTG1	Цитоплазматический актин	Белок цитоскелета
AGP2	α_1 -Кислый гликопротеин-2	Транспортный белок кровотока модулирует активность иммунной системы в ходе реакции на острую фазу воспаления (иммуносупрессор)
ALB	Сывороточный альбумин	Транспортный белок, основной белок плазмы крови
AMBP	Предшественник α_1 -микроглобулина / бикунина	Предшественник, который в ходе протеолиза образует 2 функционально разных белка – α_1 -микроглобулин, принадлежащий к семейству транспортных белков липокалинов и играющих роль в регуляции воспалительного процесса, и бикунин, относящийся к семейству ингибиторов протеаз Куница
AZGP1	Цинк- α_2 -гликопротеин	Белок экспрессируется в плазме крови, эпителии, поте, слюне, стимулирует распад жиров
CDSN	Корнеодесмосин	Экспрессируется преимущественно в эпидермисе и играет роль в сшивании ороговевшего слоя кожи
CSTA	Цистатин А	Ингибитор лизосомальных цистеиновых протеаз – катепсинов, которые, в свою очередь, участвуют в обработке и представлении антигенов при воспалительных и онкологических заболеваниях, индуцируют синтез фактора некроза опухоли и интерлейкина-10, стимулируют образование оксида азота
DCD	Дермцидин	Белок-антибиотик, обладающий антибактериальной и протеолитической активностью
DMKN	Дермокин	Экспрессируется в коже, регулирует дифференциацию кератиноцитов
DNAH14	Динеин аксонемный, тяжелая цепь 14	Белок ресничек респираторного тракта
DSP	Десмоплакин, изоформа DPI	Основной компонент десмосом
FLG2	Филаггрин-2	Белок, участвующий в процессах ороговевания кожи и имеющий некоторую антимикробную активность
HRNR	Хорнерин	Белок, участвующий в процессах ороговевания кожи
IGHA1	Тяжелая цепь иммуноглобулина- α_1	Основной класс секретируемых иммуноглобулинов
JUP	Соединение плакоглобина	Основной компонент десмосом и других межклеточных соединений
KNG1	Кининоген-1, изоформа HMW	Секретируемый белок плазмы крови, принимающий участие во многих физиологических процессах
LCN1	Липокалин-1	Транспортный белок, экспрессируется в слюнных железах и трахее
LYZ	Лизоцим С	Белок с антибактериальной активностью, широко представленный в различных тканях и органах
PIP	Пролактин-индуцируемый белок	Белок, связанный, по некоторым данным, с транспортом сахаров и рядом сигнальных путей
PTGDS	Простагландин- H_2 D-изомераза	Белок, катализирующий конверсию простагландина H_2 в простагландин D_2 . Участвует в сокращении гладкой мускулатуры, ингибитор агрегации тромбоцитов
SHROOM3	SHROOM-родственный 3 белок	Принадлежит к семейству SHROOM-подобных белков. Участвует в регуляции формы клеток
SPP1	Остеопонтин, изоформа А	Действует как цитокин и участвует в реакциях первичного иммунного ответа
TXN	Тиоредоксин	Участник различных окислительно-восстановительных реакций

людается во многих тканях, включая респираторный тракт (<https://www.proteinspire.org/MOPED/mopedviews/proteinExpressionDatabase.jsf?organismId=Human&proteinId=P81605>).

В связи с этим интересно отметить, что в группах здорового контроля и ХОБЛ дермцидин являлся практически инвариантным (частота встречаемости в пробах 96 и 94 % соответственно), тогда как в группе с пневмонией встречаемость этого белка составляет лишь 60 %. Безусловно, при дальнейшем наборе статистики по заболеванию, применении количественных методов определения уровня экспрессии данного белка и последующего анализа причин снижения частоты идентификации дермцидина у пациентов с внебольничной пневмонией требуется подтверждение этих данных.

При проведении ряда исследований по онкологическим заболеваниям дермцидин предложен в качестве вероятного онкогена [25]. Показано также, что он стимулирует пролиферацию опухолевых клеток мыши, крысы и человека [25, 26].

Приблизительно с одинаковой частотой в группах здоровых добровольцев и больных ХОБЛ и пневмонией идентифицировались такие белки, как иммуноглобулин- α , кининоген, цитоплазматический актин, сывороточный альбумин, цинк- α_2 -гликопротеин, лизоцим.

На рис. 1 представлены данные по частоте обнаружения в образцах КВВ белков, идентифицированных в группах здоровых добровольцев, больных ХОБЛ и пневмонией. Однако частота встречаемости этих белков в пробах здоровых доноров значимо отличалась от таковой в группах пациентов с ХОБЛ и пневмонией, поэтому с целью выявления причин таких расхождений и оценки возможной диагностической значимости данных белков требуется дальнейшее изучение этих данных.

Среди представленных данных интересно отметить резкое снижение количества идентификаций предшественника α_1 -микроглобулина / бикунина с > 80%-ной идентификаций этого белка в пробах у здоровых добровольцев до порядка 10%-ной иден-

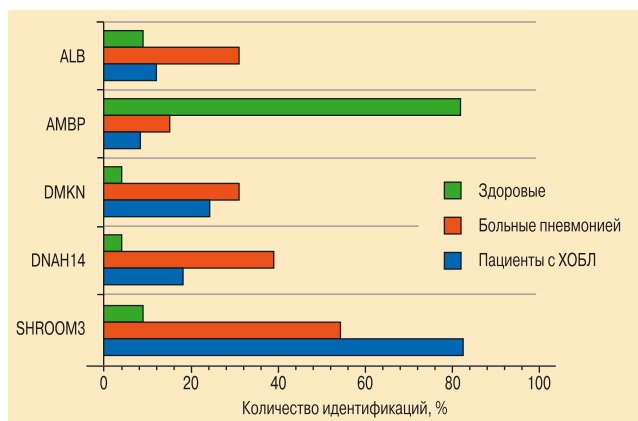


Рис. 1. Соотношение количества идентификаций белков, характерных для протеомов конденсата выдыхаемого воздуха у здорового контроля, больных хронической обструктивной болезнью легких и пневмонией; %

Figure 1. Proportion of identified proteins typical for the proteome of exhaled breath condensate in healthy subjects and patients with chronic obstructive pulmonary disease and pneumonia; %

тификаций в образцах КВВ у больных ХОБЛ и пневмонией. Поскольку α_1 -микроглобулин ингибирует иммунные функции лейкоцитов *in vitro*, его распределение связывают с защитной и противовоспалительной ролью *in vivo* [27], а бикунин репрессируется при воспалении [28], можно предположить, что острое воспаление, наблюдаемое при ХОБЛ и пневмонии, может вызывать снижение экспрессии пред-

шественника α_1 -микроглобулина / бикунина. В свою очередь, при уменьшении содержания белка затрудняется его определение в пробах КВВ.

Для белка SHROOM3 наблюдается обратная динамика, характеризующаяся резким возрастанием количества идентификаций в пробах КВВ у больных ХОБЛ и пневмонией по сравнению со здоровыми добровольцами. Аналогичная обратная динамика (с менее выраженным ростом числа идентификаций) характерна также для динеина и дермокина. Интересно, что SHROOM3 и динеин являются компонентами цитоскелета и связаны с микротрубочками, однако о дермокине в доступной литературе информации недостаточно. У этого белка открыто 4 изоформы, 3 из которых экспрессируются в коже и участвуют в дифференцировке кератиноцитов, а 4-я изоформа распространена повсеместно [29]. Кроме того, есть данные, что при воспалительной реакции уровень экспрессии дермокина повышается [30].

На рис. 2 представлены данные по частоте идентификаций белков, характерных для здоровых добровольцев и одной из групп – ХОБЛ и пневмонии, но по разным причинам не идентифицированным для другой группы.

Как видно из рис. 2, в образцах КВВ у здоровых людей и больных ХОБЛ идентифицированы 10 белков, но в пробах больных пневмонией таковые от-

Таблица 2
Белки, идентифицированные в конденсате выдыхаемого воздуха больных хронической обструктивной болезнью легких
Table 2
Proteins identified in EBC samples of patients with chronic obstructive pulmonary disease

Буквенное обозначение гена	Название белка
ATP1A3	Натрий / калиевая аденозинтрифосфатаза, субъединица α_3
CD3EAP	ДНК-направленная РНК-полимераза I, субъединица RPA34
COL1A1	Коллаген α_1 , (I) цепь
EIF2S1	Эукариотический фактор инициации трансляции 2, субъединица 1
GPR179	Рецептор G-белка 179
HBB	Гемоглобин, субъединица β
HBG1	γ -Глобин
HTRA2	Митохондриальная сериновая протеаза HTRA2, изоформа 1
LACRT	Внеклеточный гликопротеин лакритин
NOC4L	Ядрышковый сложный белок 4, гомолог
NT5C1B	Цитозольная 5'-нуклеотидаза 1B, изоформа 2
OSBPL8	Оксистерол-связывающий белок
PDE8B	Высокоаффинная цАМФ-специфичная и ИБМК-нечувствительная 3',5'-циклическая фосфодиэстераза 8B, изоформа 3
PRDX1	Пероксиредоксин-1
SHBG	Глобулин, связывающий половые гормоны
TFAP2D	Фактор транскрипции AP-2 δ
TLE2	Трансдуцин-подобный белок-энхансер 2
UBA6	Убиквитин-подобный модификатор-активирующий фермент 6, изоформа 1
ZMYND8	Протеинкиназа C-связывающий белок 1, изоформа 8

Примечание: цАМФ – циклический аденозинмонофосфат; ИБМК – изобутил-метилксантин.

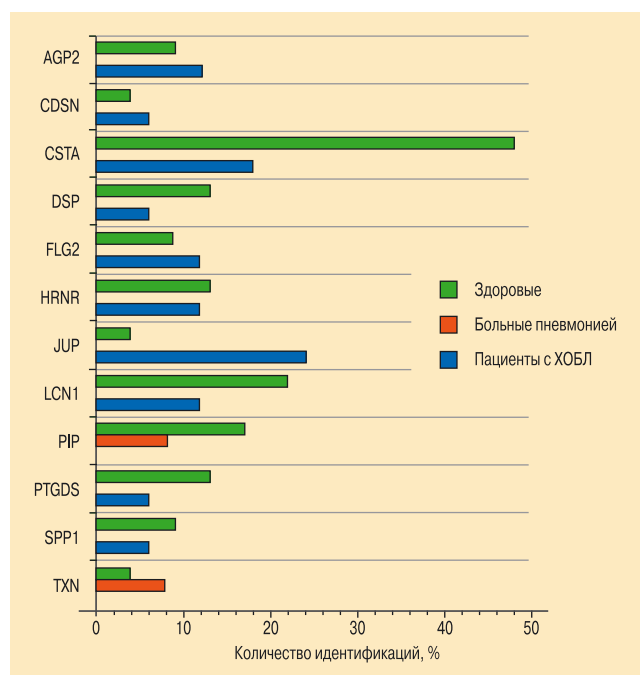


Рис. 2. Соотношение количества идентификаций белков, характерных для протеомов конденсата выдыхаемого воздуха у здоровых добровольцев, пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и пневмонией; %

Figure 2. Proportion of number of identified proteins typical for the proteome of exhaled breath condensate in healthy subjects and patients with chronic obstructive pulmonary disease and pneumonia; %

существовали; напротив, 2 белка обнаружены только у здоровых добровольцев и у больных пневмонией, но не обнаружены в пробах больных ХОБЛ.

В табл. 2 приведен список некератиновых белков, идентифицированных только в пробах у пациентов с ХОБЛ, но отсутствовавших в протеомах КВВ у здоровых людей и больных пневмонией.

Согласно приведенным данным, образцы КВВ у больных ХОБЛ характеризовались наличием крови (в 2 пробах из 17 обнаружен гемоглобин) и обширной группы ядерных белков, появление которых свидетельствует о процессе разрушения ткани. Кроме того, интересно отметить наличие в КВВ пероксиредоксина (против тиоредоксина у здорового контроля и больных пневмонией). Известно, что белок тиоредоксин вырабатывается в ответ на внутриклеточный оксид азота (NO), ингибирует каспазу-3 и стимулирует активность фактора транскрипции. В свою очередь, пероксиредоксин вырабатывается в результате окислительного стресса [31].

В табл. 3 приведен список некератиновых белков, идентифицированных в образцах КВВ у больных пневмонией и отсутствовавших в пробах здоровых добровольцев и пациентов с ХОБЛ.

Из 40 некератиновых белков, идентифицированных в образцах КВВ у пациентов с ХОБЛ и пневмонией и не характерных для здоровых, выявлен только 1 общий белок — *Collagen alpha-1(XVIII) chain* — ингибитор пролиферации клеток эндотелия и ангиогенеза. Частота идентификаций этого белка в пробах КВВ в обеих группах была примерно одинакова и составила примерно 30 % общего числа образцов

для каждой группы. Еще одно общее свойство протеомов ХОБЛ и пневмонии — наличие в их составе цАМФ-специфической 3',5'-циклической фосфодиэстеразы, которая стимулирует продукцию интерлейкинов и интерферонов.

У больных НМРЛ основную часть (65 %) идентифицированных белков также составили белки кератиновой группы, в т. ч. кератины цитоскелетные I (СК 1, 2, 5, 6A) и II (СК 9, 10, 14, 16, 17) типов, а также группа транспортных белков (сывороточный альбумин, липокалин-1). Обнаружено значительно более высокое содержание некоторых кератинов (СК 5, 6, 14) в КВВ у онкологических больных по сравнению со здоровым контролем ($p < 0,05$). Ранее методом ELISA получены данные о высокой распространенности СК-6 при плоскоклеточном раке ($p < 0,001$) и аденокарциноме ($p = 0,004$) по сравнению с бронхиальным эпителием [32]. Таким образом, цитокератины 5, 6 и 14 могут быть предложены в качестве диагностической панели, однако для определения роли этих белков в патогенезе РЛ необходимо проведение дальнейших исследований.

Среди белков некератиновой природы, достоверно идентифицированных у 30 % здоровых доноров, следует отметить простагландин-H2D-изомеразу —

Таблица 3

Белки, идентифицированные в образцах конденсата выдыхаемого воздуха у больных пневмонией

Table 3

Proteins identified in EBC samples of patients with pneumonia

Ген	Белок
ACTA2	Актин, гладкая мускулатура аорты
ANXA1	Аннексин А1
ANXA2	Аннексин А2
BAG6	Изоформа 2 большого пролин-обогащенного белка BAT3
CRNN	Корнулин
CST6	Цистатин М
CSTB	Цистатин В
EGFR	Рецептор эпидермального фактора роста, изоформа 1
*	Гистоны H2B
HSP90B1	Белок теплового шока HSP 90-β
KMT2D	MLL2 564 кДа белок
LAMA1	Ламинин, субъединица α ₁
**	LOC100129958-подобный hCG1643231
**	LOC100292594-, LOC100288670-, LOC100290955-гипотетический белок XP_002342097
PDE4D	Высокоаффинная цАМФ-специфичная и ИБМК-нечувствительная 3',5'-циклическая фосфодиэстераза-4D, изоформа 6
PRSS3	Сериновая протеаза 4, изоформа В
S100A8	Белок S100-A8
SMCHD1	Поддерживающий структуру хромосом гибкий домен-содержащий белок, изоформа 1
SPRR3	Малый пролин-обогащенный белок 3
ZG16B	Белок зимогенной гранулы 16, гомолог В

Примечание: цАМФ – циклический аденозинмонофосфат; ИБМК – изобутил-метилксантин; * – идентифицированы фрагменты белков семейства гистонов H2B; ** – гипотетические белки на основании данных секвенирования генома человека. Notes. *, identified protein fragments of histone H2B family; **, proteins hypothesized according to the human genome sequencing.

медиатор аллергических и воспалительных процессов, который опосредует хемотаксис эозинофилов и базофилов в тканях легких [33], а также кининоген — ингибитор тиоловых протеаз, играющих важную роль в свертывании крови. В 20 % образцов КВВ у здоровых доноров определены пептиды, характерные для белка COP9 сигнасомы (CSN). Ранее у млекопитающих установлено, что CSN играет важную роль в таких клеточных процессах, как сигнальная трансдукция, прогрессия клеточного цикла, транскрипция генов, выживание клеток и репарация ДНК. CSN функционирует в качестве посредника между клеточными сигналами и положительной регуляцией убиквитин-зависимой деградации белков [34]. Низкий уровень этого белка в КВВ онкологических больных может быть связан с дисфункцией убиквитиновой защиты в раковых клетках.

В протеомах КВВ у пациентов с НМРЛ идентифицирован белок POTEЕ (POTE *ankyrin domain family, member E*), обнаруженный в предыдущих исследованиях у > 60 % больных с НМРЛ I–II стадии. Ранее показано, что появление POTEЕ характерно для многих видов рака. В последующих исследованиях экспрессии данного белка, в т. ч. при РЛ, подтверждена его перспективность как маркера опухоли, и POTEЕ предложен в качестве мишени при разработке «противораковой вакцины» [35].

В КВВ у больных РЛ также определены следующие белки: β - и α -субъединицы гемоглобина, серин / аргинин-богатый фактор сплайсинга-1, ядерный убиквитиновый казеин (NUCKS), белки группы высокой мобильности HMG-I / HMG-Y и цДНК FLJ78440, сходная с лактоферрином.

Семейство HMG-I / Y белков принадлежит к группе негистоновых белков с высокой электрофоретической подвижностью — HMG (группа высокой мобильности). Белки группы HMG-I / Y изменяют структуру ДНК, облегчая белок-белковые взаимодействия в преинициативном транскрипционном комплексе на АТ-богатых последовательностях индивидуальных генов. В исследованиях на мышах показано, что сверхэкспрессия клетками HMG-I / Y белков приводит к онкологической трансформации [36]. Однако молекулярные механизмы, которые обеспечивают сверхэкспрессию белка в раковых клетках, по-прежнему остаются неясными [37].

Известно, что уровень лактоферрина повышается при различных воспалительных заболеваниях. Увеличение содержания лактоферрина обнаружено у пациентов с хроническими гиперплазиями, раком различной локализации и лимфопролиферативными заболеваниями. Например, у женщин продемонстрирована сверхэкспрессия лактоферрина и матричной РНК в злокачественной аденокарциноме эндометрия по сравнению с нормальными эпителиальными клетками [38]. Таким образом, потенциал определения уровня лактоферрина в качестве маркера опухоли достаточно убедителен.

Белок гемоглобин идентифицирован в КВВ у 8 больных. При сравнении клинических характеристик этих пациентов показано более тяжелое течение

онкологического заболевания по сравнению с другими больными. Также у этих пациентов можно предположить наличие легочного кровотечения.

Среди белков, обнаруживаемых в КВВ у онкологических больных, идентифицирован ядерный убиквитиновый казеин (NUCKS), являющийся ядерным ДНК-связывающим широкоэкспрессируемым белком, высокий уровень содержания которого выявлен в щитовидной и предстательной железах, матке, печени плода, тимусе и легких.

В настоящее время биологическая функция NUCKS плохо изучена. Тем не менее распространение NUCKS в быстрорастущих клетках предполагает, что этот белок может быть вовлечен в продвижение и поддержание активности транскрипции некоторых генов, что приводит к быстрой пролиферации и раку.

Недавно P.Ziolkowski *et al.* при анализе экспрессии NUCKS в клетках карциномы молочной железы обнаружен ее высокий уровень при различных поражениях, в т. ч. при базальном и плоскоклеточном раке. Выдвинуто предположение, что NUCKS может использоваться в качестве нового потенциального биомаркера злокачественности опухоли [39].

Заключение

В данном исследовании показано, что в образцах КВВ у здоровых добровольцев, больных ХОБЛ, пневмонией и РЛ, выявлен характерный белковый спектр. Анализ КВВ является информативным методом и обладает большим потенциалом в качестве метода диагностики респираторных заболеваний, поскольку позволяет установить отличия не только между здоровыми людьми и больными с патологией легких, но и между разными заболеваниями, например ХОБЛ и пневмонией.

Большинство выявленных белков (цитокератины 5, 6 и 14, β - и α -субъединицы гемоглобина, POTEЕ и т. п.) могут быть предложены в качестве панели для диагностики РЛ. Однако с целью изучения их диагностической значимости и роли в патогенезе РЛ требуется проведение дальнейших исследований.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует. Исследование проводилось без участия спонсоров.

Conflict of interest

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

Литература

1. Konstantinidi E.M., Lappas A.S., Tzortzi A.S., Behrakis P.K. Exhaled Breath Condensate: Technical and Diagnostic Aspects. *Scientific World Journal*. 2015; 2015: 435160. DOI: 10.1155/2015/435160.
2. Borrell Z.L., Roy K., Singh D. Exhaled breath condensate biomarkers in COPD. *Eur. Respir. J.* 2008; 32 (2): 472–486. DOI: 10.1183/09031936.00116107.
3. Bloemen K., Hooyberghs J., Desager K. et al. Non-invasive biomarker sampling and analysis of the exhaled breath proteome. *Proteomics Clin. Appl.* 2009; 3 (4): 498–504. DOI: 10.1002/prca.200800095.

4. Lin J.L., Bonnicksen M.H., Nogue E.U. et al. Proteomics in detection and monitoring of asthma and smoking-related lung diseases. *Exp. Rev. Proteomics*. 2010; 7 (3): 361–372. DOI: 10.1586/ep.10.9.
5. Lim M.Y., Thomas P.S. Biomarkers in exhaled breath condensate and serum of chronic obstructive pulmonary disease and non-small-cell lung cancer. *Int. J. Chronic Dis*. 2013; 2013: 578613. DOI: 10.1155/2013/578613.
6. 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.
7. Terracciano R., Pelaia G., Preianò M., Savino R. Asthma and COPD proteomics: current approaches and future directions. *Proteomics Clin. Appl.* 2015; 9 (1–2): 203–220. DOI: 10.1002/prca.201400099.
8. Czitrovszky A., Szymanski W., Nagy A., Jani P. A new method for the simultaneous measurement of particle size, complex refractive index and particle density. *Meas Sci. Technol.* 2002; 13: 303–308.
9. Horvath I., Lazar Z., Gyulai N. et al. Exhaled biomarkers in lung cancer. *Eur. Respir. J.* 2009; 34 (1): 261–275. DOI: 10.1183/09031936.00142508.
10. Lee Y.T., Chen S.C., Shyu L.Y. et al. Significant elevation of plasma cathepsin B and cystatin C in patients with community-acquired pneumonia. *Clin. Chim. Acta*. 2012; 413 (5–6): 630–635. DOI: 10.1016/j.cca.2011.12.010.
11. Buszewski B., Kesy M., Ligor T., Amann A. Human exhaled air analytics: biomarkers of diseases. *Biomed Chromatogr.* 2007; 21 (6): 553–566.
12. Conrad D.H., Goyette J., Thomas P.S. Proteomics as a method for early detection of cancer: a review of proteomics, exhaled breath condensate, and lung cancer screening. *J. Gen. Intern. Med.* 2008; 23 (Suppl. 1): 78–84. DOI: 10.1007/s11606-007-0411-1.
13. Horvath I., Hunt J., Barnes P.J. Exhaled breath condensate: methodological recommendations and unresolved questions. *Eur. Respir. J.* 2005; 26 (3): 523–548.
14. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких. Пересмотр 2014 года. Доступно на: http://goldcopd.org/wp-content/uploads/2016/04/GOLD_Report_Russian_2014.pdf
15. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С. и др. Российское респираторное общество (РРО). Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ). Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых. *Пульмонология*. 2014; (4): 13–48.
16. Бычков М.Б., Горбунова В.А. Ассоциация онкологов России. Клинические рекомендации по диагностике и лечению больных раком легкого. М.; 2014. Доступно на: <http://oncology-association.ru/docs/recomend/may2015/19vz-rek.pdf>
17. Kurova V., Anaev E., Kononikhin A. et al. Proteomics of exhaled breath: methodological nuances and pitfalls. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2009; 47 (6): 706–712. DOI: 10.1515/CCLM.2009.166.
18. Ishihama Y., Rappsilber J., Andersen J.S., Mann M. Microcolumns with self-assembled particle frits for proteomics. *J. Chromatogr. A*. 2002; 979 (1–2): 233–239.
19. Nesvizhskii A., Keller A., Kolker E., Aebersold R. A statistical model for identifying proteins by tandem mass spectrometry. *Anal. Chem.* 2003; 75 (17): 4646–4658.
20. Hoffmann H., Tabaksblat L., Enghild J., Dahl R. Human skin keratins are the major proteins in exhaled breath condensate. *Eur. Respir. J.* 2008; 31 (2): 380–384. DOI: 10.1183/09031936.00059707.
21. Schitteck B., Hipfel R., Sauer B. et al. Dermcidin: a novel human antibiotic peptide secreted by sweat glands. *Nat. Immunol.* 2001; 2 (12): 1133–1137.
22. Ghosh R., Maji U.K., Bhattacharya R., Sinha A.K. The role of dermcidin isoform 2: a two-faceted atherosclerotic risk factor for coronary artery disease and the effect of acetyl salicylic acid on it. *Thrombosis*. 2012; 2012: 987932. DOI: 10.1155/2012/987932.
23. Lee Motoyama J.P., Kim-Motoyama H., Kim P. et al. Identification of dermcidin in human gestational tissue and characterization of its proteolytic activity. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2007; 357 (4): 828–833.
24. Cunningham T.J., Hodge L., Speicher D. et al. Identification of a survival-promoting peptide in medium conditioned by oxidatively stressed cell lines of nervous system origin. *J. Neurosci.* 1998; 18: 7047–7060.
25. Stewart G.D., Skipworth R.J., Pennington C.J. et al. Variation in dermcidin expression in a range of primary human tumours and in hypoxic/oxidatively stressed human cell lines. *Br. J. Cancer*. 2008; 99 (1): 126–132. DOI: 10.1038/sj.bjc.6604458.
26. Yano C.L., Ventrucci G., Field W.N. et al. Metabolic and morphological alterations induced by proteolysis-inducing factor from Walker tumour-bearing rats in C2C12 myotubes. *BMC Cancer*. 2008; 8: 24. DOI: 10.1186/1471-2407-8-24.
27. Urade Y., Hayaishi O. Prostaglandin D synthase: Structure and function. *Vitam. Horm.* 2000; 58: 89–120.
28. Mizon C., Piva F., Queyrel V. et al. Urinary bikunin determination provides insight into proteinase / proteinase inhibitor imbalance in patients with inflammatory diseases. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2002; 40 (6): 579–586.
29. Leclerc E.A., Gazeilles L., Serre G. et al. The ubiquitous dermokine delta activates Rab5 function in the early endocytic pathway. *PLoS One*. 2011; 6 (3): e17816. DOI: 10.1371/journal.pone.0017816.
30. Hasegawa M., Higashi K., Yokoyama C. et al. Altered expression of dermokine in skin disorders. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2013; 27 (7): 867–875. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2012.04598.x.
31. Kinnula V.L., Vuorinen K., Ilumets H. et al. Thiol proteins, redox modulation and parenchymal lung disease. *Curr. Med. Chem.* 2007; 14 (2): 213–222.
32. Poschmann G., Sitek B., Sipos B. et al. Identification of proteomic differences between squamous cell carcinoma of the lung and bronchial epithelium. *Mol. Cell Proteomics*. 2009; 8 (5): 1105–1116. DOI: 10.1074/mcp.M800422-MCP200.
33. Spik I., Brenuchon C., Angeli V. et al. Activation of the prostaglandin D2 receptor DP2/CRTH2 increases allergic inflammation in mouse. *J. Immunol.* 2005; 174 (6): 3703–3708.
34. Wei N., Deng X.W. The COP9 signalosome. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* 2003; 19: 261–286. DOI: 10.1146/annurev.cellbio.19.111301.112449.
35. Wang Q., Li X., Ren S. et al. Serum levels of the cancer-testis antigen POTEE and its clinical significance in non-small-cell lung cancer. *PLoS One*. 2015; 10 (4): e0122792. DOI: 10.1371/journal.pone.0122792.
36. Wood L., Maher J., Bunton T., Resar L. The oncogenic properties of the HMG-I gene family. *Cancer Res*. 2000; 60 (15): 4256–4261.

37. Resar L. The high mobility group A1 gene: transforming inflammatory signals into cancer? *Cancer Res.* 2010; 70 (2): 436–439. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-09-1212.
 38. Walmer D., Padin C., Wrona M. et al. Malignant transformation of the human endometrium is associated with overexpression of lactoferrin messenger RNA and protein. *Cancer Res.* 1995; 55: 1168–1175.
 39. Ziolkowski P., Wozniak M., Dus K., Wisniewski J. The NUCKS: A novel tumor biomarker. *J. Mol. Biomark. Diagn.* 2013; 4 (145): 1000145.
- Поступила 31.01.17
- ## References
1. Konstantinidi E.M., Lappas A.S., Tzortzi A.S., Behrakis P.K. Exhaled Breath Condensate: Technical and Diagnostic Aspects. *Scientific World Journal.* 2015; 2015: 435160. DOI: 10.1155/2015/435160.
 2. Borrill Z.L., Roy K., Singh D. Exhaled breath condensate biomarkers in COPD. *Eur. Respir. J.* 2008; 32 (2): 472–486. DOI: 10.1183/09031936.00116107.
 3. Bloemen K., Hooyberghs J., Desager K. et al. Non-invasive biomarker sampling and analysis of the exhaled breath proteome. *Proteomics Clin. Appl.* 2009; 3 (4): 498–504. DOI: 10.1002/prca.200800095.
 4. Lin J.L., Bonnicksen M.H., Nogue E.U. et al. Proteomics in detection and monitoring of asthma and smoking-related lung diseases. *Exp. Rev. Proteomics.* 2010; 7 (3): 361–372. DOI: 10.1586/ep.10.9.
 5. Lim M.Y., Thomas P.S. Biomarkers in exhaled breath condensate and serum of chronic obstructive pulmonary disease and non-small-cell lung cancer. *Int. J. Chronic Dis.* 2013; 2013: 578613. DOI: 10.1155/2013/578613.
 6. 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.
 7. Terracciano R., Pelaia G., Preiano M., Savino R. Asthma and COPD proteomics: current approaches and future directions. *Proteomics Clin. Appl.* 2015; 9 (1–2): 203–220. DOI: 10.1002/prca.201400099.
 8. Czitrovszky A., Szymanski W., Nagy A., Jani P. A new method for the simultaneous measurement of particle size, complex refractive index and particle density. *Meas Sci. Technol.* 2002; 13: 303–308.
 9. Horvath I., Lazar Z., Gyulai N. et al. Exhaled biomarkers in lung cancer. *Eur. Respir. J.* 2009; 34 (1): 261–275. DOI: 10.1183/09031936.00142508.
 10. Lee Y.T., Chen S.C., Shyu L.Y. et al. Significant elevation of plasma cathepsin B and cystatin C in patients with community-acquired pneumonia. *Clin. Chim. Acta.* 2012; 413 (5–6): 630–635. DOI: 10.1016/j.cca.2011.12.010.
 11. Buszewski B., Keszy M., Ligor T., Amann A. Human exhaled air analytics: biomarkers of diseases. *Biomed Chromatogr.* 2007; 21 (6): 553–566.
 12. Conrad D.H., Goyette J., Thomas P.S. Proteomics as a method for early detection of cancer: a review of proteomics, exhaled breath condensate, and lung cancer screening. *J. Gen. Intern. Med.* 2008; 23 (Suppl. 1): 78–84. DOI: 10.1007/s11606-007-0411-1.
 13. Horvath I., Hunt J., Barnes P.J. Exhaled breath condensate: methodological recommendations and unresolved questions. *Eur. Respir. J.* 2005; 26 (3): 523–548.
 14. Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of COPD. Updated 2014. Available at: http://goldcopd.org/wp-content/uploads/2016/04/GOLD_Report_Russian_2014.pdf/ (in Russian).
 15. Chuchalin A.G., Sinopal'nikov A.I., Kozlov R.S. et al. Russian Respiratory Society (RRS). Interregional Association on Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy (IACMAC). Clinical Guidelines on Diagnosis, Treatment and Prevention of Severe Community-Acquired Pneumonia. *Pul'monologiya.* 2014; (4): 13–48 (in Russian).
 16. Bychkov M.B., Gorbunova V.A. The Association of Oncologists of Russia. Clinical Guidelines on Diagnosis and Treatment of Patients with Lung Carcinomas. Moscow; 2014. Available at: <http://oncology-association.ru/docs/recomend/may2015/19vz-rek.pdf> (in Russian).
 17. Kurova V., Anaev E., Kononikhin A. et al. Proteomics of exhaled breath: methodological nuances and pitfalls. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2009; 47 (6): 706–712. DOI: 10.1515/CCLM.2009.166.
 18. Ishihama Y., Rappsilber J., Andersen J.S., Mann M. Microcolumns with self-assembled particle frits for proteomics. *J. Chromatogr. A.* 2002; 979 (1–2): 233–239.
 19. Nesvizhskii A., Keller A., Kolker E., Aebersold R. A statistical model for identifying proteins by tandem mass spectrometry. *Anal. Chem.* 2003; 75 (17): 4646–4658.
 20. Hoffmann H., Tabaksblat L., Enghild J., Dahl R. Human skin keratins are the major proteins in exhaled breath condensate. *Eur. Respir. J.* 2008; 31 (2): 380–384. DOI: 10.1183/09031936.00059707.
 21. Schitteck B., Hipfel R., Sauer B. et al. Dermcidin: a novel human antibiotic peptide secreted by sweat glands. *Nat. Immunol.* 2001; 2 (12): 1133–1137.
 22. Ghosh R., Maji U.K., Bhattacharya R., Sinha A.K. The role of dermcidin isoform 2: a two-faceted atherosclerotic risk factor for coronary artery disease and the effect of acetyl salicylic acid on it. *Thrombosis.* 2012; 2012: 987932. DOI: 10.1155/2012/987932.
 23. Lee Motoyama J.P., Kim-Motoyama H., Kim P. et al. Identification of dermcidin in human gestational tissue and characterization of its proteolytic activity. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2007; 357 (4): 828–833.
 24. Cunningham T.J., Hodge L., Speicher D. et al. Identification of a survival-promoting peptide in medium conditioned by oxidatively stressed cell lines of nervous system origin. *J. Neurosci.* 1998; 18: 7047–7060.
 25. Stewart G.D., Skipworth R.J., Pennington C.J. et al. Variation in dermcidin expression in a range of primary human tumours and in hypoxic/oxidatively stressed human cell lines. *Br. J. Cancer.* 2008; 99 (1): 126–132. DOI: 10.1038/sj.bjc.6604458.
 26. Yano C.L., Ventrucci G., Field W.N. et al. Metabolic and morphological alterations induced by proteolysis-inducing factor from Walker tumour-bearing rats in C2C12 myotubes. *BMC Cancer.* 2008; 8: 24. DOI: 10.1186/1471-2407-8-24.
 27. Urade Y., Hayaishi O. Prostaglandin D synthase: Structure and function. *Vitam. Horm.* 2000; 58: 89–120.
 28. Mizon C., Piva F., Queyrel V. et al. Urinary bikunin determination provides insight into proteinase / proteinase inhibitor imbalance in patients with inflammatory diseases. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2002; 40 (6): 579–586.
 29. Leclerc E.A., Gazeilles L., Serre G. et al. The ubiquitous dermokine delta activates Rab5 function in the early endocytic pathway. *PLoS One.* 2011; 6 (3): e17816. DOI: 10.1371/journal.pone.0017816.
 30. Hasegawa M., Higashi K., Yokoyama C. et al. Altered expression of dermokine in skin disorders. *J. Eur. Acad.*

- Dermatol. Venereol.* 2013; 27 (7): 867–875. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2012.04598.x.
31. Kinnula V.L., Vuorinen K., Ilumets H. et al. Thiol proteins, redox modulation and parenchymal lung disease. *Curr. Med. Chem.* 2007; 14 (2): 213–222.
 32. Poschmann G., Sitek B., Sipos B. et al. Identification of proteomic differences between squamous cell carcinoma of the lung and bronchial epithelium. *Mol. Cell Proteomics.* 2009; 8 (5): 1105–1116. DOI: 10.1074/mcp.M800422-MCP200.
 33. Spik I., Brenuchon C., Angeli V. et al. Activation of the prostaglandin D2 receptor DP2/CRTH2 increases allergic inflammation in mouse. *J. Immunol.* 2005; 174 (6): 3703–3708.
 34. Wei N., Deng X.W. The COP9 signalosome. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* 2003; 19: 261–286. DOI:10.1146/annurev.cellbio.19.111301.112449.
 35. Wang Q., Li X., Ren S. et al. Serum levels of the cancer-testis antigen POTE and its clinical significance in non-small-cell lung cancer. *PLoS One.* 2015; 10 (4): e0122792. DOI: 10.1371/journal.pone.0122792.
 36. Wood L., Maher J., Bunton T., Resar L. The oncogenic properties of the HMG-I gene family. *Cancer Res.* 2000; 60 (15): 4256–4261.
 37. Resar L. The high mobility group A1 gene: transforming inflammatory signals into cancer? *Cancer Res.* 2010; 70 (2): 436–439. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-09-1212.
 38. Walmer D., Padin C., Wrona M. et al. Malignant transformation of the human endometrium is associated with over-expression of lactoferrin messenger RNA and protein. *Cancer Res.* 1995; 55: 1168–1175.
 39. Ziolkowski P., Wozniak M., Dus K., Wisniewski J. The NUCKS: A novel tumor biomarker. *J. Mol. Biomark. Diagn.* 2013; 4 (145): 1000145.

Received January 31, 2017

Роль молекулярно-генетических исследований в диагностике и профилактике развития профессиональных заболеваний органов дыхания

О.С.Васильева¹, Л.П.Кузьмина², Н.Ю.Кравченко¹

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 научное учреждение «Научно-исследовательский институт медицины труда»: 105118, Москва, Проспект Буденного, 31

Информация об авторах

Васильева Ольга Сергеевна — д. м. н., профессор, заведующая лабораторией экологозависимых и профессиональных легочных заболеваний Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства России»; тел.: (915) 262-46-93; e-mail: ovasil@mail.ru

Кузьмина Людмила Павловна — д. б. н., профессор, заведующая клиническим отделом профессиональных и производственно обусловленных заболеваний, заведующая лабораторией медико-биологических исследований Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт медицины труда»; тел.: (903) 711-64-13; e-mail: lpkuzmina@mail.ru

Кравченко Наталья Юрьевна — научный сотрудник лаборатории экологозависимых и профессиональных легочных заболеваний Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства России»; тел.: (916) 118-32-19; e-mail: pulmokongress@mail.ru

Резюме

Развитие профессиональных респираторных заболеваний, в частности бронхиальной астмы (БА) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), зависит не только от условий труда, свойств и дозы экспонированных аэрозолей в зоне дыхания, но и от индивидуальной восприимчивости организма к воздействию чужеродных агентов и способности им противостоять, т. е. от генотипа. Оценкой индивидуального риска развития легочного заболевания профессионального генеза и системы защиты от воздействия производственных аэрозолей служат исследования гипосекреторных мутаций — PiMZ гена α_1 -ингибитора протеаз (ИП), а также гена детоксикации системы глутатион-трансферазы — GST. **Цель.** Изучение молекулярно-генетических особенностей формирования БА и ХОБЛ у лиц, работающих в условиях воздействия токсических аэрозолей и определение возможных путей профилактики заболеваний. **Материалы и методы.** При проведении когортного рандомизированного проспективного исследования с участием работников ($n = 159$) пищевого производства установлено, что у лиц с профессиональным риском развития заболеваний органов дыхания, имевших контакт с биологически активными аэрозолями ($n = 126$), выявлены нарушения функции внешнего дыхания (29,3 %) с гиперчувствительностью к производственным факторам (20,6 %). Диагнозы БА и ХОБЛ установлены у 17,4 и 11,9 % работников соответственно. У 5,5 % выявлены гипосекреторные варианты гена α_1 -ИП (PiMS, PiMZ). Число лиц с отсутствием ферментов GSTM1 и GSTT1 составило 65 и 60 % соответственно. У 20 % работников с респираторными симптомами найдены аллели риска гена ангиотензинпревращающего фермента (ID, DD), свидетельствующие о восприимчивости к сердечно-сосудистой патологии, что характерно для лиц, экспонированных к пылевым частицам и чужеродным агентам. **Результаты.** Полученные данные не только демонстрируют значимость проведения молекулярно-генетических исследований с определением биомаркеров индивидуальной восприимчивости организма к профессиональным факторам, но и позволяют определить степень риска развития респираторных заболеваний, прогнозировать тяжесть их течения и обосновать лечебно-профилактические мероприятия. **Заключение.** При изучении генетической предрасположенности к вредным факторам, присутствующим на рабочем месте, появляется возможность идентификации лиц, особо чувствительных к экспозиции вредных веществ, и установления предельно допустимых уровней содержания загрязнителей на рабочем месте, что, в свою очередь, позволит осуществить персонифицированный подход к профилактике легочных заболеваний.

Ключевые слова: бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, профессиональные факторы, индивидуальная восприимчивость, генетические маркеры, персонифицированная профилактика.

Для цитирования: Васильева О.С., Кузьмина Л.П., Кравченко Н.Ю. Роль молекулярно-генетических исследований в диагностике и профилактике развития профессиональных заболеваний органов дыхания. *Пульмонология*. 2017; 27 (2): 198–205. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-2-198-205

A role of molecular analysis for diagnosis and prevention of occupational lung diseases

Ol'ga S. Vasil'eva¹, Lyudmila P. Kuz'mina², Natal'ya Yu. Kravchenko¹

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

2 – Federal Research Institute of Occupational Medicine: Prospekt Budennogo 31, Moscow, 105118, Russia

Author information

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; tel.: (915) 262-46-93; e-mail: ovasil@mail.ru

Lyudmila P. Kuz'mina, Doctor of Biology, Professor, Head of Clinical Division of Occupational and Work-Related Diseases, Head of Laboratory of Medical and Biological Investigations, Federal Research Institute of Occupational Medicine; tel.: (903) 711-64-13; e-mail: lpkuzmina@mail.ru

Natal'ya Yu. Kravchenko, Researcher, Laboratory of Environmental and Occupational Pulmonary Diseases, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (916) 118-32-19; e-mail: pulmokongress@mail.ru

Abstract

Morbidity of occupational respiratory diseases depends on workplace environmental and individual genotype as well. **The aim** of our study was to investigate molecular biomarkers of bronchial asthma (BA) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in workers exposed to toxic aerosols. The second aim was to develop preventive measures for these diseases. **Methods.** This was a randomized prospective cohort study that involved workers of food industry. **Results.** The study involved 159 food industry workers. Lung function abnormalities (29.3%) and hyperresponsiveness to work-related factors (20.6%) were found in 126 of 159 workers who were at risk of occupational respiratory diseases and were exposed to biological active aerosols. BA and COPD were diagnosed in 17.4% and 11.9% of workers, respectively. Hyposecretory variants (PiMS, PiMZ) of α_1 -protease inhibitor (API) gene were found in 5.5% of workers. Proportions of workers with deficit of GSTM1 and GSTT1 enzymes were 65% and 60%, respectively. Risk alleles (ID, DD) of the angiotensin converting enzyme (ACE) gene that indicate the susceptibility to cardiovascular diseases and are typical for subjects exposed to dust particles and other hazardous agents were found in 20% of workers. **Conclusion.** Our results have demonstrated the role of molecular biomarkers of individual susceptibility to occupational factors. Molecular biomarkers could define the risk of occupational respiratory diseases, predict their course and help to choose therapeutic and preventive measures. Identifying the susceptible workers could underlie personalized approach to prevention of respiratory diseases.

Key words: bronchial asthma, chronic obstructive pulmonary disease, work-related factors, individual susceptibility, molecular biomarkers, personalized approach, prevention.

For citation: Vasil'eva O.S., Kuz'mina L.P., Kravchenko N.Yu. A role of molecular analysis for diagnosis and prevention of occupational lung diseases. *Russian Pulmonology*. 2017; 27 (2): 198–205 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-2-198-205

Заболевания органов дыхания, зарегистрированные у лиц, работающих в контакте с пылью и производственными аэрозолями, служат одним из показателей нарушения здоровья, обусловленного условиями труда. По отчетным данным Международной организации труда, бронхиальная астма (БА) и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) по распространенности (2012–2016) заняли ведущие места среди всех легочных заболеваний профессионального генеза [1–5]. Ежегодно регистрируется от 50 до 130 первичных случаев БА на 10 тыс. работников, занятых во вредных производственных условиях. ХОБЛ, вызванная контактом с пылью или токсическими аэрозолями, составляет 15–30 % всех выявленных случаев данного заболевания, приводит к утрате трудоспособности и составляет значительное (20–53 %) социально-экономическое бремя для общества. Около 5 % летальных исходов от хронических обструктивных заболеваний легких обусловлены условиями труда.

Важную роль в развитии ХОБЛ, безусловно, играет курение. Это доказано по результатам проведенных лонгитудинальных исследований, в результате которых выявлен дозозависимый эффект ежегодного снижения параметров легочной функции от количества выкуренных сигарет [6–8]. Тем не менее клинически подтвержденная ХОБЛ выявляется только у 15–20 % курильщиков со сниженным объемом форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁). Более того, доля установленных диагнозов ХОБЛ профессионального генеза среди некурящих составляет 31,1 % [9–11].

Известно, что развитие профессиональных заболеваний и характер их течения зависят не только от условий труда, свойств и концентрации пыли или аэрозолей в зоне дыхания. Большую роль играют внутренние факторы организма, определяющие индивидуальную восприимчивость к воздействию чужеродных агентов и способность им противостоять [12–13].

Оценкой индивидуального риска развития гиперреактивности дыхательных путей от контакта с производственными аэрозолями и формирования легочной патологии могут служить исследования

гипосекреторных мутаций PiMZ гена α_1 -антитрипсина (α_1 -АТ) или α_1 -ингибитора протеаз (α_1 -ИП). Протеолитические ферменты обладают высокой биологической активностью и представляют потенциальную опасность для большинства белковых структур тканей [14–16].

При физиологических условиях активность этих ферментов подавляется специфическими белками – ингибиторами, которые быстро связывают протеиназы. Образующиеся комплексы протеиназы / ингибиторы выводятся из организма.

За нормальную секрецию α_1 -ИП отвечает гомозиготный PiMM-вариант. Гетеро- или гомозиготные по Z и S (PiMZ, PiZZ, PiMS, PiSS, PiZS) варианты являются гипосекреторными, определяют высокий риск развития бронхолегочной патологии, в т. ч. эмфиземы и фиброзных изменений в легких, а также предрасположенность к атопической астме [17–19]. Причиной развития легочной патологии могут служить вредные производственные и экологические факторы, а также курение.

К защитным факторам организма относятся состояние иммунной системы, системы глутатион-трансферазы (GST) (антиоксидантной) и генетически детерминированной протеиназно-ингибиторной системы. Система GST препятствует образованию и накоплению в организме активных форм кислорода, приводящих к развитию патологического процесса. При анализе биомаркеров индивидуальной восприимчивости к воздействию производственных факторов особого внимания заслуживают гены детоксикации системы GST [20–22].

Ген GST играет важную роль в биотрансформации химических веществ, входящих в состав промышленных аэрозолей. Полиморфизм гена может способствовать развитию профессиональных заболеваний бронхолегочной системы. GSTM1 существует в 3 аллельных вариантах, два из которых (GSTM1A и GSTM1B) кодируют белки, различающиеся по своей энзиматической активности, и GSTM10, при котором вследствие протяженной делеции РНК белковый продукт вообще не синтезируется [23–26].

Другим важным фактором, участвующим во всех патологических процессах в легких, является фактор некроза опухоли- α (TNF- α). Экспрессия гена TNF- α прямо или косвенно связана с модуляцией энзимов глутатион-образующей системы. Варианты экспрессии глутатионтрансформирующего гена у людей могут представлять новый фактор подверженности легких повреждению, вызванному оксидантами [27].

Наряду с патогенным влиянием на дыхательную систему токсические аэрозоли способны оказывать повреждающее действие на внутренние органы и сердечно-сосудистую систему. Доказано потенцирующее влияние частиц пыли и газов на развитие артериальной гипертензии (АГ), ишемической болезни сердца (ИБС), кардиосклероза. В связи с этим изучение ключевой роли полиморфизма гена ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) в генезе АГ, инфаркта миокарда и других заболеваний сердечно-сосудистой системы вызывает большой интерес. Полиморфизм гена АПФ заключается в присутствии варианта D-фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний. При наличии генотипа DD у курильщиков риск развития ИБС и инфаркта миокарда повышается в 2 раза [29].

Целью данного исследования явилось изучение молекулярно-генетических особенностей формирования БА и ХОБЛ у лиц, работающих в условиях воздействия токсических аэрозолей, и определение возможных путей профилактики заболеваний.

Материалы и методы

Проведено когортное рандомизированное проспективное исследование с участием 159 работников (мужчин и женщин) пищевого производства, у 126 из которых отмечен профессиональный риск развития заболеваний органов дыхания.

Обследованные лица были разделены на группы по вредным факторам, присутствующим на рабочем месте. В 1-ю группу включены 62 работника (22 мужчины, 40 женщин), имевшие повседневный контакт с аллергенами растительного и животного происхождения (белок мясopодуKтов, молочный белок, специи, пряности, костная мука; токсические аэрозоли продуктов термической деградации пищевой упаковочной пленки из поливинилхлорида; дым от копчения мясных изделий). Средний возраст работников составил $40,1 \pm 3,68$ года; стаж работы — $11,7 \pm 1,9$ года. Во 2-ю группу включены 64 человека (38 мужчин, 26 женщин), которые подвергались воздействию химических агентов и раздражающих газов (аммиак, оксид азота) в процессе работы с холодильными и компрессорными установками. Возраст обследованных составил в среднем $43,4 \pm 2,6$ года; профессиональный стаж — $16,5 \pm 2,8$ года.

Контрольную группу составили практически здоровые лица, являющиеся сотрудниками административно-хозяйственной части мясокомбината — 33 человека (18 женщин, 15 мужчин) без вредных профессиональных факторов. Их возраст составил в среднем $44,7 \pm 5,6$ года. Работники всех групп бы-

ли сопоставимы по возрасту, полу, стажу работы, индексу курения сигарет.

В производственных условиях всем обследованным проводились анкетный скрининг с использованием международного опросника SWORD, направленного на выявление профессиональной легочной патологии, физикальное обследование, изучение функции внешнего дыхания (ФВД) и мониторинг пиковой скорости на выдохе (ПСВ) (пикфлоуметрия). Спирометрия проводилась с помощью вентилометра VM-1 (Clement Clarke International Ltd., Великобритания) с расчетом основных показателей легочной вентиляции — ОФВ₁, форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), модифицированного индекса Тиффно (ОФВ₁ / ФЖЕЛ), ПСВ согласно приложенной инструкции. Углубленные исследования ФВД — анализ кривой «поток—объем» проводились на компьютерном спироанализаторе *Pneumoscreen* (Jaeger, Германия) по стандартной методике с соблюдением оптимальных условий. Для выявления гиперчувствительности дыхательных путей к производственным факторам осуществлялся мониторинг ПСВ при помощи пикфлоуметра «Пульмотест» (Федеральное государственное унитарное предприятие «Производственное объединение "Старт"», Россия) в динамике экспозиции и элиминации производственных аэрозолей. Разброс ПСВ $\geq 20\%$ считался положительным.

Степень обратимости бронхиальной обструкции оценивалась по результатам бронходилатационного ответа через 15–20 мин после ингаляции вентолина в дозе от 200 до 400 мкг. Бронходилатационный тест считался положительным при коэффициенте бронходилатации (КБД) $\geq 12\%$, а абсолютный прирост ОФВ₁ — ≥ 200 мл [32].

Наличие гиперчувствительности к производственным факторам определялось по базовым значениям (до начала работы) и по истечении 4–6 ч работы, а также по результатам мониторинга ПСВ в период экспозиции и элиминации профессиональных агентов.

С целью выявления мутантных аллелей гена α_1 -ИП на амплификаторе «Терцик» («ДНК-технология», Россия) с использованием локус-специфических олигонуклеотидных праймеров, меченных флюоресцентными зондами, проводилась полимеразная цепная реакция (ПЦР). Полиморфизм генов GSTM1 и GSTT1 изучался с помощью ПЦР на амплификаторе «Терцик» с использованием реагентов производства Федерального бюджетного учреждения науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека [29–31].

Полиморфизм гена АПФ определялся по присутствию (*I-insertion*) или отсутствию (*D-deletion*) 287 пар оснований *Alu*-повтора в 16-м интроне гена АПФ. Уровень АПФ в сыворотке у здоровых людей, гомозиготных по D-аллелю, в 2 раза выше, чем у гомозигот по I-аллелю, и имеет среднее значение у гетерозигот ID. Наличие варианта D расценивалось как

фактор риска АГ и развития сердечно-сосудистой патологии. Наличие гомозигот (генотип DD) свидетельствовало о риске развития ИБС и инфаркта миокарда. Кроме того, генотип DD у курящих обуславливает повышение риска развития инфаркта миокарда в 2 раза [31, 33, 34].

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с определением средних значений полученных показателей (M) и стандартных отклонений ($\pm \sigma$). Все численные данные представлены как $Mean \pm SD$. Достоверность различий количественных показателей между группами в случае непараметрического распределения оценивались с помощью критерия U-теста Манна–Уитни. Корреляционная зависимость рассчитывалась методом Спирмена. Статистически значимым считался доверительный интервал $> 95\%$ при $p \leq 0,05$. Обработка результатов проведена с помощью пакета статистических прикладных программ *Statistica for Windows, Release 6.0 StatSoft, Inc.* [35].

Результаты и обсуждение

По результатам проведенной обработки данных анкетного скрининга у 48 (38 %) работников основных групп отмечены жалобы со стороны органов дыхания (кашель, одышка, затрудненное дыхание, боли в грудной клетке и т. п.). С учетом данных профессионального анамнеза, жалобы имели непосредственную связь с экспозицией раздражающих и токсических аэрозолей. Сведения о респираторных расстройствах, по характеру отличающихся от основных групп, зарегистрированы у 3 (9,1 %) человек из состава административно-хозяйственной части.

По результатам физикальных данных и исследования ФВД в периоды экспозиции и элиминации производственных агентов подтверждено неблагоприятное воздействие условий труда на респираторную систему у 37 (29,3 %) из 126 работников 1-й и 2-й групп. Разница показателей, характеризующих состояние легочной функции и проходимость дыхательных путей (ФЖЕЛ, ОФВ₁, ОФВ₁ / ФЖЕЛ) до и после работы, оказалась статистически достоверной (табл. 1). В совокупности с результатами мониторинга ПСВ у 26 (20,6 %) работников выявлена гиперреактивность бронхов на профессиональные факторы. При сравнении показателей ФВД в основ-

ной и контрольной группах также показана достоверная разница ($p_{1-3} = 0,001$).

При проведении бронходилатационного теста с вентолином (200–400 мкг) у работников выявлены положительная и слабоположительная реакции ($n = 37$), указывающие на полную ($n = 22$) (КБД $\geq 12\%$; ≥ 200 мл) и частичную ($n = 15$) обратимость бронхиальной обструкции (КБД $\leq 12\%$; < 200 мл). У лиц контрольной группы реакции на вентолин не установлено. Полученные результаты отражены на рис. 1.

По результатам проведенных исследований на основании международных диагностических критериев (GINA, 2016) у 22 (17,4 %) работников основных профессий диагностирована БА: интермиттирующей – у 10 (7,9 %); легкой персистирующей – у 8 (16,7 %) и средней – у 4 (3,2 %) степени тяжести течения. В соответствии с критериями GOLD (2016) диагноз ХОБЛ установлен у 15 (11,9 %) работников [36–37].

При генотипировании α_1 -ИП у работников с ХОБЛ и БА, а также у лиц с другими заболеваниями в анамнезе (хронический бронхит (простой), тонзиллит, рак легкого) выявлены мутантные аллели, вызвавшие его гипосекрцию (варианты PiMS, PiMZ) гена α_1 -ИП у 5,5 % лиц с профессиональным стажем от 13 до 30 лет (табл. 2). Полученные результаты согласуются с проведенными ранее исследованиями по выявлению гипосекреторных вариантов генов α_1 -ИП у лиц с различными клиническими проявлениями заболеваний органов дыхания и их ролью в патогенезе профессиональной бронхолегочной патологии [29–31].

Аллели риска гена АПФ (ID, DD) выявлены у 20 % работников основных профессиональных групп, причем у 3 работников полиморфизм гена АПФ сочетался с гипосекреторными вариантами гена

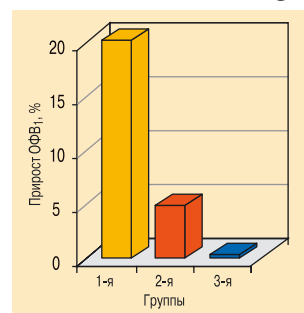


Рис. 1. Результат бронходилатационного теста в группах обследованных. Прирост объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($M \pm \sigma$) статистически достоверен ($p_{1-3} < 0,001$)

Figure 1. Bronchodilating test results in workers. An increase in the forced expiratory volume for 1 sec ($M \pm SD$) is statistically significant ($p_{1-3} < 0.001$)

Таблица 1
Показатели функции внешнего дыхания у обследованных лиц в динамике рабочей смены ($M \pm \sigma$)

Table 1
Change in lung function of workers during a work shift ($M \pm SD$)

Показатели ФВД	1-я группа (n = 62)		2-я группа (n = 64)		3-я группа (n = 33)	
	до работы	после работы	до работы	после работы	до работы	после работы
ФЖЕЛ	95,6 ± 6,2	87,4 ± 2,3*	99,7 ± 6,2	92,8 ± 2,3*	102,3 ± 7,4	100,4 ± 3,4
ОФВ ₁	90,6 ± 5,1	74,6 ± 6,4**	98,0 ± 4,5	80,4 ± 4,2*	98,5 ± 5,6	97,3 ± 5,4
ОФВ ₁ / ФЖЕЛ	92,1 ± 6,3	84,4 ± 2,8*	85,9 ± 4,3	81,1 ± 0,9*	95,2 ± 6,4	93,6 ± 7,1
ПСВ	88,1 ± 4,5	74,5 ± 6,3**	93,6 ± 5,1	86,2 ± 2,3*	94,8 ± 4,3	95,6 ± 4,3

Примечание: ФВД – функция внешнего дыхания; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ПСВ – пиковая скорость выдоха; разброс показателей ΔПСВ в выходные и рабочие дни статистически достоверен ($p < 0,003$); * – $p_1 < 0,003$; * – $p_2 < 0,005$; ** – $p_{1-3} = 0,001$.

Note. *, statistically significant range of ΔPEF in work days and weekends ($p < 0.003$).

Таблица 2
Результаты генотипирования α_1 -ингибитора
протеаз у работников пищевого производства
с заболеваниями органов дыхания
Table 2
Genotyping for α_1 -1-protease inhibitor (API) gene
in food industry workers with respiratory diseases

Диагноз	Стаж работы, годы	Возраст, годы	Аллели риска
Хронический бронхит (простой)	13	34	MZ
БА	30	49	MS
ХОБЛ	27	53	MS
Хронический тонзиллит	22	50	MS
Рак легкого	18	49	MZ

Примечание: БА – бронхиальная астма; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

α_1 -ИП – PiMS и PiMZ. Клинически у этих лиц на фоне респираторных симптомов и нарушений ФВД диагностированы АГ и признаки кардиосклероза, свидетельствующие о коморбидности заболеваний.

При анализе результатов распределения частоты гомозигот по нулевому аллелю генов глутатион-S-трансферазы (GSTM1, GSTT1) у больных БА и ХОБЛ в сравнении со здоровыми работниками и лицами контрольной группы получены статистически достоверные различия. Число лиц с отсутствием ферментов GSTM1 и GSTT1 составило 65 и 60 % соответственно против 17,8 и 31,6 % здоровых лиц с нормальной активностью ферментов ($\chi^2_1 = 9,143$; $p = 0,002$), ($\chi^2_2 = 1,651$; $p = 0,199$). Кроме того, у 3 работников с БА средней степени тяжести наблюдалось одновременное отсутствие делеции по 2 генам.

При сопоставлении результатов генетического полиморфизма α_1 -ИП с данными исследования глутатион-S-трансферазы показано присутствие гомозиготного дефицитного варианта PiMS преимущественно у лиц с нулевым генотипом GSTM1/GSTT1 и у больных ХОБЛ.

У больных БА определен максимальный уровень противовоспалительного интерлейкина (IL)-4. Учитывая механизм его действия, активация IL-4, по-видимому, была направлена на подавление острой фазы воспалительного процесса и повреждение дыхательных путей. Повышение уровня IL-4 происходило параллельно максимальному выбросу провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-6, IL-8). Как известно, баланс про- и противовоспалительных цитокинов является важным моментом в регуляции механизмов защиты, препятствующих развитию патологического процесса, что в конечном итоге определяет характер течения и прогноз заболевания. Уровни провоспалительных цитокинов у больных БА и работников с гиперчувствительностью бронхов к производственным факторам оказались достоверно выше ($p < 0,002$), чем в контрольной группе (рис. 2).

По результатам исследования подтверждена роль токсических аэрозолей и аллергенов, присутствующих на рабочем месте, в развитии профессиональных БА и ХОБЛ. Полученные данные о высокой частоте обструктивных нарушений ФВД, формиро-

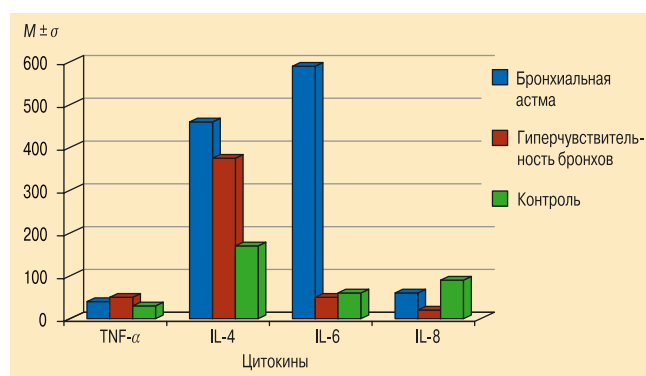


Рис. 2. Уровни цитокинов у работников с бронхиальной астмой и гиперчувствительностью бронхов к производственным факторам ($M \pm \sigma$)

Figure 2. Cytokine levels in workers with bronchial asthma and bronchial hyperresponsiveness to work-related factors ($M \pm SD$)

вании гиперреактивности дыхательных путей среди работников, экспонированных органической пылью, раздражающими газами и биологически активными веществами, согласуются с результатами исследований зарубежных авторов [3, 4, 38, 39].

Обнаружение генетического полиморфизма генов α_1 -ИП и глутатион-S-трансферазы, а также варианта D гена АПФ у лиц с начальными признаками респираторных заболеваний и установленными диагнозами ХОБЛ и БА, свидетельствует о повышенной индивидуальной восприимчивости к неблагоприятным факторам производственной среды и риске сочетанной легочно-сердечной патологии. Полученные данные подтверждают наши предыдущие результаты, указывающие на то, что выявление гипосекреторных вариантов гена α_1 -ИП (PiMS и PiMZ) и генов классов M1 и T1 глутатион-S-трансферазы (на фоне сниженного ОФВ₁ и роста провоспалительных цитокинов) может служить не только маркерами риска развития профессиональных респираторных заболеваний, но и прогнозировать тяжесть их течения, а значит, служить обоснованием для проведения медико-социальных превентивных мероприятий [33–34].

Как известно, генетическая информация содержится в каждом человеке, предопределяя его индивидуальную реакцию на воздействие вредных факторов, в т. ч. и профессиональных [14, 40]. В связи с этим оправдано генетическое тестирование с определением специфического генотипа, который позволяет не только выявить индивидуальную чувствительность к воздействию неблагоприятных производственных факторов, но и разработать адекватные меры профилактики заболеваний. Риск биологических эффектов и формирования патологического процесса в каждом конкретном случае может быть уменьшен и даже исключен в зависимости от генетического полиморфизма. Определение специфического генотипа дает возможность проанализировать характер взаимодействий между генами-кандидатами, бытовыми факторами и окружающей средой (статус индивидуума, интенсивность курения, вредное производство, стаж работы), оценить их роль в этиопатогенезе хронической легочной патологии [3, 4, 38–39]. При этом так-

же создаются условия для понимания механизмов доклинических нарушений, что позволит предупредить дальнейшее развитие патологического процесса [40].

Заключение

Дальнейшие исследования по изучению генетической предрасположенности к вредным факторам, присутствующим на рабочем месте, должны ставить своей целью раскрыть этиологию заболевания через внутренние механизмы, а значит выявить детерминантные гены, определяющие ответную реакцию организма на воздействие конкретного агента. Таким образом, появится возможность идентифицировать особо чувствительных к экспозиции вредных веществ лиц и, что особенно важно, установить предельно допустимые уровни содержания поллютантов на рабочем месте. Это позволит осуществить персонализированный подход к профилактике легочных заболеваний.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Участие спонсора при проведении исследования не предусмотрено.

Conflict of interest.

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

Литература

1. Bang K.M. Chronic obstructive pulmonary diseases in non-smokers by occupation and exposure: a brief review. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2015; 21 (2): 149–154. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000135.
2. Baur X., Sigsgaard T., Aasen T.B. et al. Guidelines for the management of work-related asthma. *Eur. Respir. J.* 2012; 39 (3): 529–545. DOI: 10.1183/09031936.00096111.
3. Nicholson P.J., Cullinan P., Burge P.S., Boyle C. Occupational asthma: Prevention, identification and management: Systematic review and recommendations. London: British Occupational Health Research Foundation; 2010. Available at: <http://www.bohrf.org.uk/downloads/OccupationalAsthmaEvidenceReview-Mar2010.pdf>
4. Henneberger P.K., Redlich C.A., Callahan D.B. et al. An official American Thoracic Society statement: work-exacerbated asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 184 (3): 368–378. DOI: 10.1164/rccm.812011ST.
5. Tarlo S., Cullinan P., Nemery B., eds. Occupational and Environmental Lung Diseases: Diseases from Work, Home, Outdoor and Other Exposures. Oxford: Wiley-Blackwell; 2010.
6. Lopez A.D., Shibuya K., Rao C. et al. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. *Eur. Respir. J.* 2006; 27 (2): 397–412. DOI: 10.1183/09031936.06.00025805.
7. Salvi S. Tobacco smoking and environmental risk factors for chronic obstructive pulmonary disease. *Clin. Chest Med.* 2014; 35 (1): 17–27. DOI: 10.1016/j.ccm.2013.09.011.
8. American Lung Association. Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Fact Sheet. 2014. Available at: <http://www.lung.org/lung-disease/copd/resources/facts-figures/COPD-Fact-Sheet.html>
9. Fishwick D., Sen D., Barber C. et al. Occupational chronic obstructive pulmonary disease: a standard of care. *Occup. Med. (Lond.)*. 2015; 65 (4): 270–282. DOI: 10.1093/occmed/kqv019.
10. Bang K.M., Syamlal G., Mazurek J.M., Wassell J.T. Chronic obstructive pulmonary disease prevalence among nonsmokers by occupation in the United States. *J. Occup. Environ. Med.* 2013; 55 (9): 1021–1026. DOI: 10.1097/JOM.0b013e31829baa97.
11. Hnizdo E., Sullivan P.A., Bang K.M., Wagner G. Association between chronic obstructive pulmonary disease and employment by industry and occupation in the US population: a study of data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am. J. Epidemiol.* 2002; 156 (8): 738–746.
12. Evans J., Chen Y., Camp P.G. et al. Estimating the prevalence of COPD in Canada: Reported diagnosis versus measured airflow obstruction. *Health Rep.* 2014; 25 (3): 3–11.
13. Lamprecht B., McBurnie M.A., Vollmer W.M. et al. 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.
14. Christiani D.S., Mehta A.J., Yu C.L. Genetic susceptibility to occupational exposures. *Occup. Environ. Med.* 2008; 65 (6): 430–436. DOI: 10.1136/oem.2007.033977.
15. Shulte P.A., Whittaker C., Curran C.P. Consideration for Using Genetics and Epigenetic Information in Occupational Health Risk Assessment and Standard Settings. *J. Occup. Environ. Hyg.* 2015; 12 (Suppl. 1): S69–S68. DOI: 10.1080/15459624.2015.1060323.
16. Brandt-Rauf P.W., Brandt-Rauf S.I. Genetic testing in the workplace: ethical, legal, and social implications. *Ann. Rev. Public Health.* 2004; 25: 139–153. DOI: 10.1146/annurev.publhealth.25.101802.123012.
17. Chiu W.A., Euling S.Y., Scott C.S., Subramaniam R.P. Approaches to advancing quantitative human health risk assessment of environmental chemicals in the post-genomic era. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2013; 271 (3): 309–323. DOI: 10.1016/j.taap.2010.03.019.
18. Mapp C.E., Boschetto P., Maestrell P., Fabri G.M. Occupational asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 172 (3): 280–305. DOI: 10.1164/rccm.200311-1575SO.
19. Chung C.C., Magalhaes W.C.S., Gonzalez-Bosquet J., Chanock S.J. Genome-wide association studies in cancer—current and future directions. *Carcinogenesis.* 2010; 31 (1): 111–120. DOI: 10.1093/carcin/bgp273.
20. Cullen A.C., Corrales M.A., Kramer C.B., Faustman E.M. The application of genetic information for regulatory standard setting under the clean air act: a decision-analytic approach. *Risk. Anal.* 2008; 28 (4): 877–890. DOI: 10.1111/j.1539-6924.2008.01084.x.
21. Dolinoy D.C., Weidman J.R., Jirtle R.L. Epigenetic gene regulation: Linking early development to adult disease. *Reproduct. Toxicol.* 2007; 23: 297–298. DOI: 10.1016/j.reprotox.2006.08.012.
22. Garte S. Individual susceptibility and gene-environment interaction. In: Wild C., Vineis P., Garte S., eds. *Molecular Epidemiology of Chronic Disease*. West Sussex: John Wiley and Sons, Ltd; 2008: 55–69.
23. Grodsky J.A. Genetics and environmental law: redefining public health. *Calif. Law Rev.* 2005; 92 (1): 171–270. DOI: 10.15779/Z38QQ74.
24. Sundberg M. Genetic variability in susceptibility and response to toxicants. *Toxicol. Lett.* 2005; 120 (1–3): 259–268.
25. Николаев В.М., Иванова Ф.Г., Чирикова Н.К. и др. Изучение полиморфизма генов GSTT1 и GSTM1 у больных раком легкого в республике Саха. *Фундаментальные исследования.* 2014; 11: 1949–1953.

26. Rahman I., MacNee W. Oxidative stress and regulation of glutathione in lung inflammation. *Eur. Respir. J.* 2000; 16 (3): 534–554.
27. Murcray C.E., Lewinger J.P., Gauderman W.J. Gene-environment interaction in genome-wide association studies. *Am. J. Epidemiol.* 2009; 169 (2): 219–226. DOI: 10.1093/aje/kwn353.
28. Department of Health and Human Services Centers for Disease Control and Prevention National Institute for Occupational Safety and Health. Genetics in the Workplace: Implications for Occupational Safety and Health. Genetics Working Group. 2010; 2010–101. Available at: <https://www.cdc.gov/niosh/docs/2010-101/pdfs/2010-101.pdf>
29. Кузьмина Л.П., Помыканова Ю.С. Молекулярно-генетические маркеры профессиональной бронхиальной астмы с тяжелым течением. *Профилактическая медицина.* 2016; 19 (2): 44–45.
30. Галушинская А.В. Риск развития нейтрофильного воспаления бронхов у детей, болеющих бронхиальной астмой, при делеционном полиморфизме генов GSTT1 и GSTM1. *Современные проблемы науки и образования.* 2014; 2. <https://science-education.ru/ru/article/view?id=12298>
31. Кузьмина Л.П. Роль генетико-биохимических полиморфных систем в формировании профессиональной бронхиальной патологии от воздействия аэрозолей преимущественно фиброгенного действия. В кн.: Измеров Н.Ф., Чучалин А.Г., ред. Профессиональные заболевания органов дыхания. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015: 118–148.
32. Faisal M., Chellurl P.E., Singaraju S. et al. Environmental and occupational respiratory diseases. Spirometric abnormalities in nonsmoking bus drivers of hyderabad. *World Allergy Org. J.* 2013; 6 (Suppl. 1): P61. DOI: 10.1186/1939-4551-6-S1-P61.
33. Васильева О.С., Кулемина Е.А. Бронхиальная астма, вызванная ингаляцией токсико-аллергенных аэрозолей поливинилхлорида. *Пульмонология.* 2012; (1): 112–116.
34. Васильева О.С., Кузьмина Л.П., Кулемина Е.А., Колясина М.М. Клинические и молекулярно-генетические аспекты формирования профессиональной астмы. *Пульмонология.* 2012; (3): 39–45.
35. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М.: Практика; 1999.
36. Global Initiative for Asthma – GINA 2016. Available at: <http://ginasthma.org/wp-content/uploads/2016/04/wms-GINA-2016-main-report-final.pdf>
37. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. 2016. Available at: <http://goldcopd.org/guidelines-global-strategy-for-diagnosis-management.html>
38. Buist A.S., McBurnie M.A., Vollmer W.M. et al. International variation in the prevalence of COPD (The BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet.* 2007; 370 (9589): 741–750. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)61377-4.
39. Eisner M.D., Blanc P.D., Omachi T.A. et al. Socioeconomic status, race and COPD health outcomes. *J. Epidemiol. Community Health.* 2011; 65 (1): 26–34. DOI: 10.1136/jech.2009.089722.
40. Dodd J., Patel B. COPD genetics and epidemiology. In: Maskell N., Millar A., eds. *Respiratory medicine.* Oxford: Oxford University Press; 2009: 90–104.

References

1. Bang K.M. Chronic obstructive pulmonary diseases in non-smokers by occupation and exposure: a brief review. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2015; 21 (2): 149–154. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000135.
2. Baur X., Sigsgaard T., Aasen T.B. et al. Guidelines for the management of work-related asthma. *Eur. Respir. J.* 2012; 39 (3): 529–545. DOI: 10.1183/09031936.00096111.
3. Nicholson P.J., Cullinan P., Burge P.S., Boyle C. Occupational asthma: Prevention, identification and management: Systematic review and recommendations. London: British Occupational Health Research Foundation; 2010. Available at: <http://www.bohrf.org.uk/downloads/OccupationalAsthmaEvidenceReview-Mar2010.pdf>
4. Henneberger P.K., Redlich C.A., Callahan D.B. et al. An official American Thoracic Society statement: work-exacerbated asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 184 (3): 368–378. DOI: 10.1164/rccm.812011ST.
5. Tarlo S., Cullinan P., Nemery B., eds. Occupational and Environmental Lung Diseases: Diseases from Work, Home, Outdoor and Other Exposures. Oxford: Wiley-Blackwell; 2010.
6. Lopez A.D., Shibuya K., Rao C. et al. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. *Eur. Respir. J.* 2006; 27 (2): 397–412. DOI: 10.1183/09031936.06.00025805.
7. Salvi S. Tobacco smoking and environmental risk factors for chronic obstructive pulmonary disease. *Clin. Chest Med.* 2014; 35 (1): 17–27. DOI: 10.1016/j.ccm.2013.09.011.
8. American Lung Association. Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Fact Sheet. 2014. Available at: <http://www.lung.org/lung-disease/copd/resources/facts-figures/COPD-Fact-Sheet.html>
9. Fishwick D., Sen D., Barber C. et al. Occupational chronic obstructive pulmonary disease: a standard of care. *Occup. Med. (Lond.)*. 2015; 65 (4): 270–282. DOI: 10.1093/occmed/kqv019.
10. Bang K.M., Syamlal G., Mazurek J.M., Wassell J.T. Chronic obstructive pulmonary disease prevalence among nonsmokers by occupation in the United States. *J. Occup. Environ. Med.* 2013; 55 (9): 1021–1026. DOI: 10.1097/JOM.0b013e31829baa97.
11. Hnizdo E., Sullivan P.A., Bang K.M., Wagner G. Association between chronic obstructive pulmonary disease and employment by industry and occupation in the US population: a study of data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am. J. Epidemiol.* 2002; 156 (8): 738–746.
12. Evans J., Chen Y., Camp P.G. et al. Estimating the prevalence of COPD in Canada: Reported diagnosis versus measured airflow obstruction. *Health Rep.* 2014; 25 (3): 3–11.
13. Lamprecht B., McBurnie M.A., Vollmer W.M. et al. 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.
14. Christiani D.S., Mehta A.J., Yu C.L. Genetic susceptibility to occupational exposures. *Occup. Environ. Med.* 2008; 65 (6): 430–436. DOI: 10.1136/oem.2007.033977.
15. Shulte P.A., Whittaker C., Curran C.P. Consideration for Using Genetics and Epigenetic Information in Occupational Health Risk Assessment and Standard Settings. *J. Occup. Environ. Hyg.* 2015; 12 (Suppl. 1): S69–S68. DOI: 10.1080/15459624.2015.1060323.

Поступила 16.02.17

16. Brandt-Rauf P.W., Brandt-Rauf S.I. Genetic testing in the workplace: ethical, legal, and social implications. *Ann. Rev. Public Health.* 2004; 25: 139–153. DOI: 10.1146/annurev.publhealth.25.101802.123012.
17. Chiu W.A., Euling S.Y., Scott C.S., Subramaniam R.P. Approaches to advancing quantitative human health risk assessment of environmental chemicals in the post-genomic era. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2013; 271 (3): 309–323. DOI: 10.1016/j.taap.2010.03.019.
18. Mapp C.E., Boschetto P., Maestrelli P., Fabri G.M. Occupational asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 172 (3): 280–305. DOI: 10.1164/rccm.200311-1575SO.
19. Chung C.C., Magalhaes W.C.S., Gonzalez-Bosquet J., Chanock S.J. Genome-wide association studies in cancer-current and future directions. *Carcinogenesis.* 2010; 31 (1): 111–120. DOI: 10.1093/carcin/bgp273.
20. Cullen A.C., Corrales M.A., Kramer C.B., Faustman E.M. The application of genetic information for regulatory standard setting under the clean air act: a decision-analytic approach. *Risk. Anal.* 2008; 28 (4): 877–890. DOI: 10.1111/j.1539-6924.2008.01084.x.
21. Dolinoy D.C., Weidman J.R., Jirtle R.L. Epigenetic gene regulation: Linking early development to adult disease. *Reproduct. Toxicol.* 2007; 23: 297–298. DOI: 10.1016/j.reprotox.2006.08.012.
22. Garte S. Individual susceptibility and gene-environment interaction. In: Wild C., Vineis P., Garte S., eds. *Molecular Epidemiology of Chronic Disease.* West Sussex: John Wiley and Sons, Ltd; 2008: 55–69.
23. Grodsky J.A. Genetics and environmental law: redefining public health. *Calif. Law Rev.* 2005; 92 (1): 171–270. DOI: 10.15779/Z38QQ74.
24. Sundberg M. Genetic variability in susceptibility and response to toxicants. *Toxicol. Lett.* 2005; 120 (1–3): 259–268.
25. Nikolaev V.M., Ivanova F.G., Chirikova N.K. et al. Investigations of GSTT1 and GSTM1 gene polymorphism in patients with lung carcinoma at the Sakha Republic. *Fundamental'nye issledovaniya.* 2014; 11: 1949–1953 (in Russian).
26. Rahman I., MacNee W. Oxidative stress and regulation of glutathione in lung inflammation. *Eur. Respir. J.* 2000; 16 (3): 534–554.
27. Murcray C.E., Lewinger J.P., Gauderman W.J. Gene-environment interaction in genome-wide association studies. *Am. J. Epidemiol.* 2009; 169 (2): 219–226. DOI: 10.1093/aje/kwn353.
28. Department of Health and Human Services Centers for Disease Control and Prevention National Institute for Occupational Safety and Health. *Genetics in the Workplace: Implications for Occupational Safety and Health.* Genetics Working Group. 2010; 2010–101. Available at: <https://www.cdc.gov/niosh/docs/2010-101/pdfs/2010-101.pdf>
29. Kuz'mina L.P. and Pomykanova Yu.S. Molecular markers of occupational asthma. *Profilakticheskaya meditsina.* 2016; 19 (2): 44–45 (in Russian).
30. Galushchinskaya A.V. A risk of neutrophil inflammation in bronchi of children with asthma and GSTT1 and GSTM1 gene deletion polymorphism. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya.* 2014; 2. Available at: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=12298> (in Russian).
31. Kuz'mina L.P. A role of genetic and biochemical polymorphic systems for development of occupational bronchial diseases caused by fibrogenic aerosol exposure. In: Izmerov N.F., Chuchalin A.G., eds. *Occupational Respiratory Diseases.* National Handbook. Moscow: GEOTAR-Media; 2015: 118–148 (in Russian).
32. Faisal M., Chellurl P.E., Singaraju S. et al. Environmental and occupational respiratory diseases. Spirometric abnormalities in nonsmoking bus drivers of hyderabad. *World Allergy Org. J.* 2013; 6 (Suppl. 1): P61. DOI: 10.1186/1939-4551-6-S1-P61.
33. Vasil'eva O.S. and Kulemina E.A. Bronchial asthma caused by inhaled toxic and allergic aerosols of polyvinyl chloride. *Pul'monologiya.* 2012; (1): 112–116 (in Russian).
34. Vasil'eva O.S., Kuz'mina L.P., Kulemina E.A., and Kolyaskina M.M. Clinical and molecular aspects of occupational asthma. *Pul'monologiya.* 2012; (3): 39–45 (in Russian).
35. Glanz S. *Medico-biological statistics.* Moscow: Praktika; 1999 (in Russian).
36. Global Initiative for Asthma – GINA 2016. Available at: <http://ginasthma.org/wp-content/uploads/2016/04/wms-GINA-2016-main-report-final.pdf>
37. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. 2016. Available at: <http://goldcopd.org/guidelines-global-strategy-for-diagnosis-management.html>
38. Buist A.S., McBurnie M.A., Vollmer W.M. et al. International variation in the prevalence of COPD (The BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet.* 2007; 370 (9589): 741–750. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)61377-4.
39. Eisner M.D., Blanc P.D., Omachi T.A. et al. Socioeconomic status, race and COPD health outcomes. *J. Epidemiol. Community Health.* 2011; 65 (1): 26–34. DOI: 10.1136/jech.2009.089722.
40. Dodd J., Patel B. COPD genetics and epidemiology. In: Maskell N., Millar A., eds. *Respiratory medicine.* Oxford: Oxford University Press; 2009: 90–104.

Received February 16, 2017

Динамика показателей функции внешнего дыхания у больных муковисцидозом после трансплантации легких

А.В.Черняк¹, С.А.Красовский^{1,2}, Ж.К.Науменко¹, Н.А.Карчевская¹, Е.А.Тарабрин³, Г.В.Неклюдова¹, Т.Э.Каллагов³, М.С.Кеворкова⁴, Т.Л.Пашкова¹, С.В.Головинский⁵, Н.А.Гусева¹, М.Ш.Хубутия³, А.Г.Чучалин¹

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 – Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени Д.Д.Плетнева Департамента здравоохранения города Москвы»: 105077, Москва, ул. 11-я Парковая, 32;

3 – Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В.Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы»: 129090, Москва, Большая Сухаревская площадь, 3;

4 – 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;

5 – Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И.Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 123182, Москва, Щукинская улица, 1

Информация об авторах

Черняк Александр Владимирович — к. м. н., заведующий лабораторией функциональных и ультразвуковых методов исследования Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства России»; тел.: (495) 465-53-84; e-mail: achi2000@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

Науменко Жанна Константиновна — к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории функциональных и ультразвуковых методов исследования Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства России»; тел.: (495) 465-53-84; e-mail: naumenko_janna@mail.ru

Карчевская Наталья Анатольевна — научный сотрудник лаборатории интенсивной терапии и дыхательной недостаточности Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства России»; тел.: (495) 465-74-15; e-mail: karchevskaia@mail.ru

Тарабрин Евгений Александрович — к. м. н., руководитель научного отделения неотложной торакоабдоминальной хирургии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В.Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы», главный внештатный специалист-торакальный хирург Департамента здравоохранения города Москвы; тел.: (495) 620-12-85; e-mail: t_evg_a@mail.ru

Неклюдова Галина Васильевна — д. м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории функциональных и ультразвуковых методов исследования Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства России»; тел.: (495) 465-53-84; e-mail: nekludova_gala@mail.ru

Каллагов Таймураз Эльбрусевич — научный сотрудник отделения неотложной торакоабдоминальной хирургии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В.Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (495) 620-12-85; e-mail: kallagtamik@mail.ru

Кеворкова Марина Семеновна — аспирант кафедры госпитальной терапии педиатрического факультета, Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства России»; тел.: (495) 465-74-15; e-mail: mskevorkova@gmail.com

Пашкова Татьяна Леонидовна — к. м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории функциональных и ультразвуковых методов исследования Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства России»; тел.: (495) 465-53-84; e-mail: achi2000@mail.ru

Головинский Сергей Владимирович — к. м. н., заведующий отделением торакальной хирургии, ведущий научный сотрудник центра лечения критической сердечной недостаточности (группа трансплантации легких) Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И.Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (до мая 2014 г. — младший научный сотрудник отделения неотложной торакоабдоминальной хирургии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В.Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы»); тел.: (963) 976-16-17; e-mail: lungtranspl@gmail.com

Гусева Надежда Андреевна — младший научный сотрудник лаборатории функциональных и ультразвуковых методов исследования Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства России»; тел.: (495) 465-53-84; e-mail: nadik_86@bk.ru

Хубутия Могели Шалвович — д. м. н., профессор, академик Российской академии наук, директор Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В.Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (495) 625-38-97; e-mail: sklifos@inbox.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

Цель. Оценка изменений вентилиционной (ВСЛ) и диффузионной (DL_{CO}) способности легких у больных муковисцидозом (МВ) в течение 1 года после трансплантации легких. **Материалы и методы.** Проанализированы результаты комплексного исследования функции внешнего дыхания (ФВД) больных МВ 19–37 лет ($n = 12$; средний возраст — $26,4 \pm 4,4$ года), которым проведена двусторонняя трансплантация легких (2012–2016) в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В.Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы», в настоящее время находящиеся под наблюдением специалистов Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства России». Медиана времени наблюдения после трансплантации легких составила 19 (12–57) мес. **Результаты.** После двусторонней трансплантации легких у больных МВ отмечалось стойкое улучшение ВСЛ и DL_{CO} уже через 3 мес. после операции, которое сохранялось в течение 1-го года наблюдения. Отношение показателей объема форси-

рованного выдоха за 1-ю секунду и форсированной жизненной емкости легких было выше нормы, а бронхиальное сопротивление — ниже порогового значения, что свидетельствовало об отсутствии бронхиальной обструкции. Общая емкость легких (ОЕЛ) снижалась до нормальных значений в соответствии с антропометрическими характеристиками реципиента. Однако установлено изменение структуры ОЕЛ — незначительное снижение жизненной емкости легких при увеличении функциональной остаточной емкости (ФОЕ), остаточного объема легких (ООЛ) и соотношения ООЛ / ОЕЛ. Стойкое повышение ФОЕ и ООЛ, по-видимому, обусловлено изменением формы грудной клетки и эластичности ее стенки. Показатели DL_{CO} улучшились, оставаясь незначительно сниженными. **Заключение.** Продемонстрировано улучшение ВСЛ и DL_{CO} в течение 1 года после двусторонней трансплантации легких. Отмечено, что в будущих исследованиях необходимо оценить значимость различных факторов, влияющих на послеоперационные показатели ФВД.

Ключевые слова: функция внешнего дыхания, вентиляционная способность легких, диффузионная способность легких, муковисцидоз, функция внешнего дыхания после двусторонней трансплантации легких.

Для цитирования: Черняк А.В., Красовский С.А., Науменко Ж.К., Карчевская Н.А., Тарабрин Е.А., Неклюдова Г.В., Каллагов Т.Э., Кеворкова М.С., Пашкова Т.Л., Головинский С.В., Гусева Н.А., Хубутия М.Ш., Чучалин А.Г. Динамика показателей функции внешнего дыхания у больных муковисцидозом после трансплантации легких. *Пульмонология*. 2017; 27 (2): 206–215. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-2-206-215

Change in lung function of patients with cystic fibrosis underwent lung transplantation

Aleksandr V. Chernyak^{1,2}, Stanislav A. Krasovskiy^{1,2}, Zhanna K. Naumenko¹, Natal'ya A. Karchevskaya¹, Evgeniy A. Tarabrin³, Galina V. Neklyudova¹, Taymuraz E. Kallagov³, Marina S. Kevorkova⁴, Tat'yana L. Pashkova¹, Sergey V. Golovinskiy⁵, Nadezhda A. Guseva¹, Mogeli Sh. Khubutiya³, Aleksandr G. Chuchalin¹

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

2 – D.D.Pletnev City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department: Odinnadstaya Parkovaya ul. 32, Moscow, 105077, Russia;

3 – N.V.Sklifosovskiy State Research Institute of Emergency Care, Moscow Healthcare Department: pl. Bol. Sukharevskaya 3, Moscow, 129010, Russia;

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

5 – V.I.Shumakov Federal Research Center of Transplantation and Artificial Organs, Healthcare Ministry of Russia: ul. Shchukinskaya 1, Moscow 123182, Russia

Author information

Aleksandr V. Chernyak, Candidate of Medicine, Head of Laboratory of Functional and Ultrasound Investigations; Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 465-53-84; e-mail: achi2000@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 2nd Pulmonology Department, D.D.Pletnev City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department; Senior Researcher at Research and Clinical Division of Cystic Fibrosis, Federal Medical Genetic Academic Center, Russian Academy of Medical Science; tel.: (495) 965-23-24; e-mail: sa_krasovskiy@mail.ru

Zhanna K. Naumenko, Candidate of Medicine, Senior Researcher at Laboratory of Functional and Ultrasound Investigations; Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 465-53-84; e-mail: naumenko_janna@mail.ru

Natal'ya A. Karchevskaya, Researcher at Laboratory of Intensive Therapy and Respiratory Failure, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 465-74-15; e-mail: karchevskaia@mail.ru

Evgeniy A. Tarabrin, Candidate of Medicine, Head of Research Department of Urgent Thoracoabdominal Surgery, N.V.Sklifosovskiy State Research Institute of Emergency Care, Moscow Healthcare Department; Chief Thoracic Surgeon of Moscow Healthcare Department; tel.: (495) 620-12-85; e-mail: t_evg_a@mail.ru

Galina V. Neklyudova, Doctor of Medicine, Chief Scientist at Laboratory of Functional and Ultrasound Investigations; Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 465-53-84; e-mail: neklyudova_gala@mail.ru

Taymuraz E. Kallagov, Researcher, Department of Urgent Thoracoabdominal Surgery, N.V.Sklifosovskiy State Research Institute of Emergency Care, Moscow Healthcare Department; tel.: (495) 620-12-85; e-mail: kallagtamik@mail.ru

Marina S. Kevorkova, Ph Student, Department of Hospital Internal Medicine, Pediatric Faculty, N.I.Pirogov Russian State National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 465-74-15; e-mail: mskevorkova@gmail.com

Tat'yana L. Pashkova, Candidate of Medicine, Leading Researcher; Laboratory of Functional and Ultrasound Investigations; Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 465-53-84; e-mail: achi2000@mail.ru

Sergey V. Golovinskiy, Candidate of Medicine, Head of Department of Thoracic Surgery, Leading Researcher; Center of Treatment of Critical Heart Failure (Lung Transplantation Group), V.I.Shumakov Federal Research Center of Transplantation and Artificial Organs, Healthcare Ministry of Russia (before 2014, May, Junior Researcher at Department of Urgent Thoracoabdominal Surgery, N.V.Sklifosovskiy State Research Institute of Emergency Care, Moscow Healthcare Department); tel.: (963) 976-16-17; e-mail: lungtranspl@gmail.com

Nadezhda A. Guseva, Junior Researcher, Laboratory of Functional and Ultrasound Investigations; Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 465-53-84; e-mail: nadik_86@bk.ru

Mogeli Sh. Khubutiya, Doctor of Medicine, Professor, Academician of Russian Academy of Medical Science, Director of N.V.Sklifosovskiy State Research Institute of Emergency Care, Moscow Healthcare Department; tel.: (495) 625-38-97; e-mail: sklifos@inbox.ru

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; Chairman of the Executive Board of Russian Respiratory Society; Chief Therapist of Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 465-52-64; e-mail: pulmo_fmha@mail.ru

Abstract

The aim of this study was to evaluate changes in lung ventilation and lung diffusing capacity (DL_{CO}) of cystic fibrosis (CF) patients during 1 year after lung transplantation. **Methods.** Complex lung function was monitored in CF patients underwent bilateral lung transplantation in 2012 – 2016. **Results.** CF patients ($n = 12$; mean age, 26.4 ± 4.4 years) were included in the study. Median follow-up after the lung transplantation was 19 (12–57) months. Consistent improvement in lung function parameters and DL_{CO} was observed in 3 months after lung transplantation and maintained during 1 year. The ratio of forced expiratory volume in 1 sec to forced vital capacity was higher the normal level and the bronchial resistance was lower the cut-off values, i.e. the patients did not have bronchial obstruction. The total lung capacity (TLC) decreased to normal according to the anthropometric characteristics of the recipient. Meanwhile, change in the TLC structure, such as non-significant reduction in the vital capacity (VC)

together with increase in the functional residual capacity (FRC), residual volume (RV) and RV/TLC ratio, have been developed. Consistent increase in FRC and RV could be explained by changes in the shape and the elasticity of the chest wall after the surgery. DL_{CO} also improved, but was still slightly decreased. **Conclusion.** The lung function and DL_{CO} improved in a year after bilateral lung transplantation in CF patients. Effects of different factors on postoperative lung function parameters need to be further investigated.

Key words: lung function, lung ventilation, lung diffusing capacity, cystic fibrosis, bilateral lung transplantation.

For citation: Chernyak A.V., Krasovskiy S.A., Naumenko Zh.K., Karchevskaya N.A., Tarabrin E.A., Neklyudova G.V., Kallagov T.E., Kevorkova M.S., Pashkova T.L., Golovinskiy S.V., Guseva N.A., Khubutiya M.Sh., Chuchalin A.G. Change in lung function of patients with cystic fibrosis underwent lung transplantation. *Russian Pulmonology*. 2017; 27 (2): 206–215 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-2-206-215

Увеличению продолжительности жизни больных муковисцидозом (МВ) способствовали значительные успехи в лечении этого орфанного заболевания. В результате ежегодно увеличивается доля взрослых пациентов, которая во многих странах Европы превосходит долю детей, а в России составляет примерно 25 % всех больных МВ [1]. Повышение продолжительности жизни при МВ от нескольких лет в середине XX в. до появления когорты пациентов пенсионного возраста в настоящее время – блестящее достижение современной медицины. Этому способствовало внедрение многокомпонентной терапии, работа центров МВ и накопление опыта по ведению таких пациентов. Несмотря на заметные успехи в лечении больных МВ, средняя продолжительность их жизни примерно в 2 раза ниже общепопуляционной, что диктует необходимость дальнейшей работы по оптимизации уже изученных и поиску новых путей медикаментозного и немедикаментозного контроля над заболеванием [2]. В странах Западной Европы и Северной Америки с успехом применяется патогенетическое лечение МВ, направленное на коррекцию функции хлорного канала при определенных мутациях [3]. Такая многообещающая терапия, прежде всего, направлена на предупреждение фатальных структурных изменений в органах-мишенях и малоприменима в случаях, когда дисфункция жизненно важных органов носит жизнеугрожающий характер [3].

Трансплантация легких (ТЛ) при МВ является методом последней помощи больному, когда все ресурсы медикаментозной и немедикаментозной терапии исчерпаны, т. к. именно поражение бронхолегочной системы определяет 95 % всей морбидности при МВ [4]. В России первая успешная ТЛ больной с буллезной эмфиземой легких проведена научным коллективом под руководством академика А.Г. Чучалина (2006). В 2011 г. стартовал совместный научный проект Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства России» (ФГБУ «НИИ пульмонологии ФМБА России») и Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В.Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы» (ГБУЗ г. Москвы «НИИ скорой помощи им. Н.В.Склифосовского ДЗМ») по ТЛ. С 2011 до конца 2016 г. в ГБУЗ г. Москвы «НИИ скорой помощи им. Н.В.Склифосовского ДЗМ» выполнены 44 двусторонние ТЛ – у пациентов

с МВ ($n = 13$), бронхоэктатической болезнью ($n = 2$), ХОБЛ и эмфиземой легких ($n = 7$), фиброзом ($n = 10$), лимфангиолойоматозом ($n = 2$), гистиоцитозом ($n = 2$), легочной гипертензией ($n = 3$), саркоидозом ($n = 2$), микролитиазом ($n = 1$), бронхиолитом ($n = 1$); 1 больному выполнена ретрансплантация.

Первая ТЛ больному МВ в России проведена в марте 2012 г. С тех пор совместной командой врачей ФГБУ «НИИ пульмонологии ФМБА России» и ГБУЗ г. Москвы «НИИ скорой помощи им. Н.В.Склифосовского ДЗМ» накоплен богатый опыт по подготовке пациентов к ТЛ и их ведения в послеоперационном периоде, однако исследования по оценке изменений функции внешнего дыхания (ФВД) у больных МВ до и после ТЛ в отечественной литературе отсутствуют.

Целью данной работы является оценка изменений вентилиционной (ВСЛ) и диффузионной (DL_{CO}) способности легких у больных МВ в течение 1 года после ТЛ.

Материалы и методы

В данном исследовании ретроспективно проанализированы результаты комплексного исследования ФВД пациентов с МВ, наблюдающихся в ФГБУ «НИИ пульмонологии ФМБА России», которым выполнена ТЛ в период 2012–2016 гг. в ГБУЗ г. Москвы «НИИ скорой помощи им. Н.В.Склифосовского ДЗМ». Диагноз МВ установлен на основании клинической картины заболевания, положительного потового теста и / или генетического исследования; средний возраст установления диагноза составил $13,8 \pm 10,5$ (0,7–37,1) года. Микробиологический профиль респираторного тракта представлен преимущественно грамотрицательной флорой, при этом в 11 случаях выявлены хроническое инфицирование *Pseudomonas aeruginosa* (в 1 случае – при микст-инфицировании выявлена *Achromobacter spp.*), а также хроническая инфекция *Burkholderia cepacia complex* ($n = 1$) и *methicillin-resistant Staphylococcus aureus* (MRSA) в монокультуре ($n = 1$).

Всем пациентам проводилась комплексная многокомпонентная терапия согласно международным и национальным рекомендациям – бронхолитическое, отхаркивающее, противовоспалительное, желчегонное лечение, у ряда больных – заместительная терапия панкреатическими ферментами. Кроме медикаментозного лечения, все пациенты получали кислородотерапию на дому. В связи с хронической гиперкапнией проводилась амбулаторная неинва-

живная вентиляция легких ($n = 8$), а также с целью улучшения питательного статуса в предоперационном периоде для проведения ночной гипералиментации в ГБУЗ г. Москвы «НИИ скорой помощи им. Н.В.Склифосовского ДЗМ» установлена чрескожная гастростома ($n = 4$).

Показанием для оперативного вмешательства явилось терминальное течение заболевания — сформированная дыхательная недостаточность и / или прогрессирующее течение бронхолегочного процесса. Двусторонняя ТЛ выполнялось по стандартной методике: операционный доступ выполнялся методом поперечной торакотомии (*clam shell*). Интраоперационно у больных ($n = 9$) применялась экстракорпоральная мембранная оксигенация. Редукция объема легочной ткани донорских легких проведена в 4 случаях. В связи с инфицированием полирезистентной грамотрицательной флорой и высокими рисками инфекционных осложнений индукционная иммуносупрессия у пациентов данной группы не применялась, а последующая основная иммуносупрессия базировалась на трехкомпонентной схеме, состоящей из такролимуса, мофетила микофенолата, метилпреднизолона.

Всем больным до и после ТЛ с помощью системы *MasterScreen-Body / Diff.* (Erich Jaeger GmbH, Германия) с соблюдением стандартов исследования Российского респираторного общества (РРО, 2014) и рекомендаций Американского торакального (ATS) и Европейского респираторного (ERS, 2005) обществ проводилось комплексное исследование ФВД — спирометрия, бодиплетизмография, диффузионный тест [5–8]. При форсированной спирометрии измерялись форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁), средняя объемная скорость на участке кривой «поток-объем» форсированного выдоха между 25 и 75 % ФЖЕЛ (СОС_{25–75}). При проведении бодиплетизмографии измерялось сопротивление дыхательных путей, статические легочные объемы и емкости: общая емкость легких (ОЕЛ), жизненная емкость легких (ЖЕЛ), емкость вдоха (Е_{вд.}), резервный объем выдоха (РО_{вд.}), остаточный объем легких (ООЛ) и внутригрудной объем воздуха в конце спокойного выдоха (ВГО). ВГО измерялось после установления стабильного дыхания (≥ 4 дыхательных циклов) в конце спокойного выдоха при крепком прижатии рук пациента к щекам. Частота дыхания составила < 1 Гц. Регистрировалось среднее значение ≥ 3 воспроизводимых измерений (разброс значений $< 5\%$) [7]. Вычисление ООЛ и ОЕЛ производилось при использовании среднего значения РО_{вд.} и максимального значения ЖЕЛ с помощью следующих формул:

$$\begin{aligned} \text{ООЛ} &= \text{ВГО}_{\text{ср.}} - \text{РО}_{\text{вд.ср.}}, \\ \text{ОЕЛ} &= \text{ООЛ} + \text{ЖЕЛ}_{\text{макс.}} \end{aligned}$$

Диффузионный тест проводился методом однократного вдоха газовой смеси, содержащей монооксид углерода (СО), с задержкой дыхания и коррекцией полученных данных по уровню гемоглобина, при этом измерялись DL_{CO}, альвеолярный объем (V_A) и отношение DL_{CO} / V_A.

Для анализа отобраны данные, полученные в течение 1 года до операции и приблизительно через 3, 6, 9 и 12 мес. после ТЛ. В послеоперационном периоде анализировались только данные ФВД при стабильном состоянии пациента, т. е. в период отсутствия респираторных симптомов, обострения бронхолегочной инфекции, отторжения (необратимое падение ОФВ₁ $> 20\%$ от максимальных послеоперационных значений или до 81–90 % от предыдущих измерений, или падение СОС_{25–75} $< 75\%$ от предыдущих измерений) [9, 10].

При анализе показателей, полученных при комплексном исследовании ФВД, использовались должные значения, рассчитанные по формулам, рекомендуемым ATS / ERS (2005) [11] с учетом антропометрических характеристик (пол, возраст и рост) реципиентов. Результаты выражены в процентах от должного значения (полученное значение / должное значение $\times 100\%$). Также вычислены ОЕЛ_{долж.} доноров с учетом их антропометрических характеристик, затем проведено сравнение полученных значений с должными соответствующих показателей для реципиентов.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета прикладных программ *Statistica 10.0* (StatSoft Inc., США). Данные анализировались на соответствие распределения значений изучаемого признака закону нормального распределения. Статистический анализ проводился с использованием рангового дисперсионного анализа по Фридмену с последующим парным сравнением групп с помощью непараметрического теста Уилкоксона (показатели комплексного исследования ФВД во времени), парного t -критерия Стьюдента для парных сравнений (должные значения легочных объемов для реципиентов в сравнении с донорами). Корреляционный анализ с использованием линейной регрессии проводился для выявления взаимосвязи между легочными объемами до операции и через 12 мес. после ТЛ с должными значениями для реципиента и донора. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Данные представлены как среднее значение (M) $\pm$ стандартное отклонение (SD) и медиана (Me) (интерквартильный размах).

Результаты и обсуждение

В 2012–2016 г. больным МВ ($n = 13$: 7 мужчин, 6 женщин; средний возраст — $26,1 \pm 4,3$ (19–37) года; средний индекс массы тела (ИМТ) — $17,0 \pm 2,0$ (13,8–20,7) кг / м²) проведена ТЛ. В раннем послеоперационном периоде отмечен 1 летальный исход. В течение 1-го года ни у кого из пациентов признаков синдрома облитерирующего бронхиолита не отмечено [9, 10]. Таким образом, в исследование включены больные МВ ($n = 12$: 6 мужчин; 6 женщин; средний возраст — $26,4 \pm 4,4$ (19–37) года; средний ИМТ — $17,1 \pm 2,1$ (13,8–20,7) кг / м²).

Me времени наблюдения после ТЛ составила 19 (12–57) мес. За период наблюдения после ТЛ в анализ данных функционального обследования включены

результаты 60 комплексных исследований ФВД больных МВ через 3 ($n = 10$), 6 ($n = 11$), 9 ($n = 7$), 12 ($n = 11$), 24 ($n = 5$), 36 ($n = 3$) и 48 ($n = 1$) мес. У всех пациентов продемонстрировано улучшение функциональных показателей в течение 12 мес. после операции. Функциональные и антропометрические показатели больных МВ до ТЛ и через 3, 6, 9 и 12 мес. после ТЛ представлены в таблице. Признаков синдрома облитерирующего бронхолита ни у кого из

больных в течение 1-го года наблюдения не выявлено.

Форсированная спирометрия

На протяжении 12 мес. наблюдения у всех пациентов отмечено улучшение показателей форсированного выдоха по сравнению с исходными значениями

Таблица
Функциональные и антропометрические показатели больных муковисцидозом до и через 3, 6, 9, 12 и 24 мес. после двусторонней трансплантации легких

Table
Functional and anthropometric parameters of CF patients before and in 3, 6, 9, 12 and 24 months after lung transplantation

Показатель	Исходно ($n = 12$)	Через 3 мес. ($n = 10$)	Через 6 мес. ($n = 11$)	Через 9 мес. ($n = 7$)	Через 12 мес. ($n = 11$)	Через 24 мес. ($n = 5$)
Рост, см	170 ± 6 171 (7)	170 ± 5 171 (6)	169 ± 5 170 (6)	168 ± 4 169 (10)	170 ± 6 172 (8)	167 ± 5 166 (10)
Масса тела, кг	49,6 ± 6,9 49,5 (12)	50,5 ± 4,3 50,5 (5,0)	49,9 ± 3,3 50,0 (3,0)	52,0 ± 5,4 54,0 (10,0)	55,4 ± 6,4 55,0 (5,0)	52,8 ± 5,1 55,0 (2,0)
ИМТ, кг / м ²	17,1 ± 2,1 16,8 (3,0)	17,6 ± 1,9 17,7 (3,0)	17,5 ± 1,5 17,5 (2,5)	18,6 ± 2,5 19,3 (4,7)	19,1 ± 2,0 19,3 (3,3)	19,1 ± 2,8 20,0 (3,0)
ФЖЕЛ, %долж.	38,8 ± 13,1 38,0 (16,6)	60,9 ± 7,6 60,8 (10,0)	68,7 ± 13,1 68,0 (24,6)	71,1 ± 7,4 70,2 (11,1)	72,8 ± 11,8 71,1 (18,3)	81,1 ± 15,1 80,8 (9,5)
ОФВ ₁ , %долж.	21,1 ± 5,3 20,4 (8,9)	63,6 ± 10,1 65,7 (15,0)	74,0 ± 14,4 73,0 (18,0)	76,3 ± 7,1 76,2 (10,2)	75,2 ± 15,2 73,9 (15,5)	87,8 ± 16,4 79,1 (18,3)
ОФВ ₁ / ФЖЕЛ, %	48,5 ± 11,1 46,4 (12,5)	89,7 ± 9,5 89,5 (14,2)	93,0 ± 5,3 94,0 (10,7)	92,3 ± 5,8 94,0 (10,1)	88,8 ± 11,5 95,8 (18,6)	93,7 ± 5,7 95,8 (2,9)
ОЕЛ, %долж.	124,9 ± 6,6 125,7 (6,6)	99,0 ± 4,7 100,5 (5,1)	104,2 ± 9,2 103,5 (12,1)	103,7 ± 8,1 105,6 (15,0)	103,0 ± 9,8 106,2 (16,6)	113,5 ± 13,9 106,7 (10,8)
ЖЕЛ, %долж.	35,7 ± 10,7 38,2 (16,8)	61,4 ± 7,0 61,3 (9,5)	68,5 ± 12,9 66,5 (18,9)	69,8 ± 8,0 69,7 (11,7)	71,8 ± 12,1 70,4 (16,9)	79,8 ± 15,6 77,4 (9,8)
ООЛ, %долж.	378,0 ± 45,7 362,2 (53,7)	199,6 ± 23,3 202,0 (42,0)	197,6 ± 26,5 201,0 (40,3)	191,5 ± 18,5 186,3 (30,8)	187,7 ± 23,6 198,0 (34,8)	196,0 ± 27,4 211,0 (32,5)
ООЛ / ОЕЛ, %долж.	297,6 ± 30,4 294,9 (29,1)	199,4 ± 23,4 199,5 (37,0)	188,2 ± 28,2 188,8 (52,7)	183,1 ± 20,8 182,7 (28,3)	180,7 ± 28,6 175,2 (49,9)	170,5 ± 20,1 164,7 (34,2)
ФОЕ, %долж.	209,0 ± 20,6 208,3 (26,4)	140,9 ± 7,8 141,0 (6,5)	140,4 ± 13,8 138,4 (20,7)	139,0 ± 18,4 138,0 (27,0)	132,8 ± 15,1 136,4 (13,9)	149,5 ± 16,2 148,0 (25,1)
Е _{вд.} , %долж.	40,5 ± 11,2 43,0 (25,4)	56,0 ± 9,3 56,4 (9,9)	75,3 ± 34,2 73,7 (44,8)	66,1 ± 18,0 73,4 (26,5)	71,3 ± 10,7 72,7 (12,9)	71,9 ± 15,5 68,1 (13,3)
РО _{вд.} , %долж.	26,1 ± 18,6 21,7 (25,1)	74,7 ± 21,2 68,8 (32,1)	65,4 ± 15,9 68,7 (21,9)	78,3 ± 31,0 69,0 (39,9)	71,2 ± 24,3 67,6 (37,9)	94,5 ± 16,6 91,9 (15,2)
R _{ав}	1,11 ± 0,40 1,04 (0,54)	0,29 ± 0,05 0,28 (0,05)	0,27 ± 0,08 0,27 (0,08)	0,26 ± 0,07 0,26 (0,16)	0,26 ± 0,04 0,25 (0,06)	0,24 ± 0,07 0,23 (0,11)
DL _{CO} , %долж.	33,1 ± 19,5 33,3 (26,5)	64,8 ± 14,6 68,3 (19,0)	66,4 ± 12,0 62,0 (15,6)	62,8 ± 8,8 61,5 (13,9)	55,4 ± 12,5 55,3 (19,4)	62,6 ± 15,8 60,8 (21,6)
DL _{CO} / V _A , %долж.	60,5 ± 31,7 63,5 (55,6)	81,0 ± 17,1 76,7 (31,3)	77,3 ± 11,1 74,3 (13,2)	75,9 ± 9,7 77,7 (15,8)	69,2 ± 11,5 66,9 (16,7)	69,8 ± 15,5 64,4 (13,9)

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ЖЕЛ – жизненная емкость легких; ООЛ – остаточный объем легких; ОЕЛ – общая емкость легких; ФОЕ – функциональная остаточная емкость легких; Е_{вд.} – емкость вдоха; РО_{вд.} – резервный объем выдоха; R_{ав} – сопротивление дыхательных путей; DL_{CO} – диффузионная способность легких по оксиду углерода; V_A – альвеолярный объем; данные представлены как среднее значение (M) ± стандартное отклонение (SD) и медиана (Me) (интерквартильный размах). Данные спирометрии ($n = 12$), бодиплетизмографии ($n = 10$) и DL_{CO} ($n = 6$) представлены исходно и через:

- 3 мес. (среднее значение периода наблюдения – 3,17 (2,03–4,70) мес.); данные спирометрии ($n = 10$), бодиплетизмографии ($n = 9$), DL_{CO} ($n = 8$);
- 6 мес. (среднее значение периода наблюдения – 6,76 (4,50–8,57) мес.); данные спирометрии ($n = 11$), бодиплетизмографии ($n = 10$), DL_{CO} ($n = 10$);
- 9 мес. (среднее значение периода наблюдения – 9,91 (8,03–10,97) мес.); данные спирометрии ($n = 7$), бодиплетизмографии ($n = 7$), DL_{CO} ($n = 7$);
- 12 мес. (среднее значение периода наблюдения – 12,54 (11,0–15,1) мес.); данные спирометрии ($n = 11$), бодиплетизмографии ($n = 11$), DL_{CO} ($n = 11$);
- 24 мес. (среднее значение периода наблюдения – 23,61 (17,27–26,20) мес.); данные спирометрии ($n = 5$), бодиплетизмографии ($n = 5$), DL_{CO} ($n = 5$).

Notes. Data are shown as mean (M) ± standard deviation (SD) or median (Me) and interquartile range. Spirometry ($n = 12$), body plethysmography ($n = 10$) and lung diffusing capacity ($n = 6$) data are shown at baseline and after

- 3 months (mean length of follow-up, 3.17 (2.03–4.70) months; spirometry, body plethysmography and lung diffusing capacity data are available for 10; 9 and 8 patients;
- 6 months (mean length of follow-up, 6.76 (4.50–8.57) months; spirometry, body plethysmography and lung diffusing capacity data are available for 11; 10 and 10 patients;
- 9 months (mean length of follow-up, 9.91 (8.03–10.97) months; spirometry, body plethysmography and lung diffusing capacity data are available for 7 patients each;
- 12 months (mean length of follow-up, 12.54 (11.0–15.1) months; spirometry, body plethysmography and lung diffusing capacity data are available for 11 patients each;
- 24 months (mean length of follow-up, 23.61 (17.27–26.20) months; spirometry, body plethysmography and lung diffusing capacity data are available for 5 patients each.

(см. таблицу). Однако через 12 мес. ФЖЕЛ и ОФВ₁ оставались ниже нормальных значений и составляли $72,8 \pm 11,8$ и $75,2 \pm 15,2$ %_{долж.} соответственно.

С помощью дисперсионного анализа выявлено достоверное различие показателей форсированного выдоха до и через 3, 6, 9 и 12 мес. после ТЛ (ФЖЕЛ – $p = 0,0013$; ОФВ₁ – $p = 0,0011$; ОФВ₁ / ФЖЕЛ – $p = 0,0033$; СОС_{25–75} – $p = 0,0151$). При применении непараметрического теста Уилкоксона для парного сравнения каждого из параметров продемонстрировано, что достоверное улучшение отмечалось уже через 3 мес. после операции и сохранялось в течение всего 12-месячного периода наблюдения. При этом показатель ФЖЕЛ достоверно увеличивался в течение всего 12-месячного периода наблюдения (рис. 1А), тогда как достоверное увеличение ОФВ₁ выявлено в течение первых 6 мес. и в дальнейшем этот показатель достоверно не изменялся (см. рис. 1В). Отношение ОФВ₁ / ФЖЕЛ и СОС_{25–75} через 3 мес. выходили на плато и в дальнейшем достоверных изменений не выявлено (см. рис. 1С, Д).

Бодиплетизмография

При сравнении расчетных значений ОЕЛ_{долж.} доноров и реципиентов, а также фактических показате-

лей ОЕЛ реципиентов до операции отмечено, что ОЕЛ_{долж.} донора составило $6,94 \pm 0,84$ л (медиана 7,06 (1,20) л), что достоверно выше ОЕЛ_{долж.} реципиента ($6,00 \pm 0,88$ л (медиана – 5,99 (1,58) л; $p = 0,0045$); достоверных различий ОЕЛ реципиента до операции ($7,55 \pm 0,95$ л (медиана – 7,22 (1,67) л; $p = 0,0045$) не выявлено ($p = 0,2358$). Корреляционной связи между ОЕЛ_{долж.} донора и реципиента, как и ОЕЛ реципиента до операции, не установлено ($r = 0,44$; $p = 0,178$ и $r = 0,43$; $p = 0,216$ соответственно) (рис. 2А, В).

После ТЛ у всех пациентов отмечалось улучшение показателей общей бодиплетизмографии в течение всего периода наблюдения по сравнению с исходными показателями (см. таблицу).

С помощью дисперсионного анализа выявлено достоверное различие статических легочных объемов и емкостей во временных группах (ОЕЛ – $p = 0,02449$; ФОЕ – $p = 0,00507$; ООЛ – $p = 0,02534$; ООЛ / ОЕЛ – $p = 0,00959$). При парном сравнении каждого параметра в этих группах достоверное улучшение отмечалось уже через 3 мес. после операции и сохранялось в течение всего 12-месячного периода наблюдения. При этом в послеоперационном периоде минимальные значения ОЕЛ определялись через 3 мес. (см. таблицу), затем незначительно увеличивались

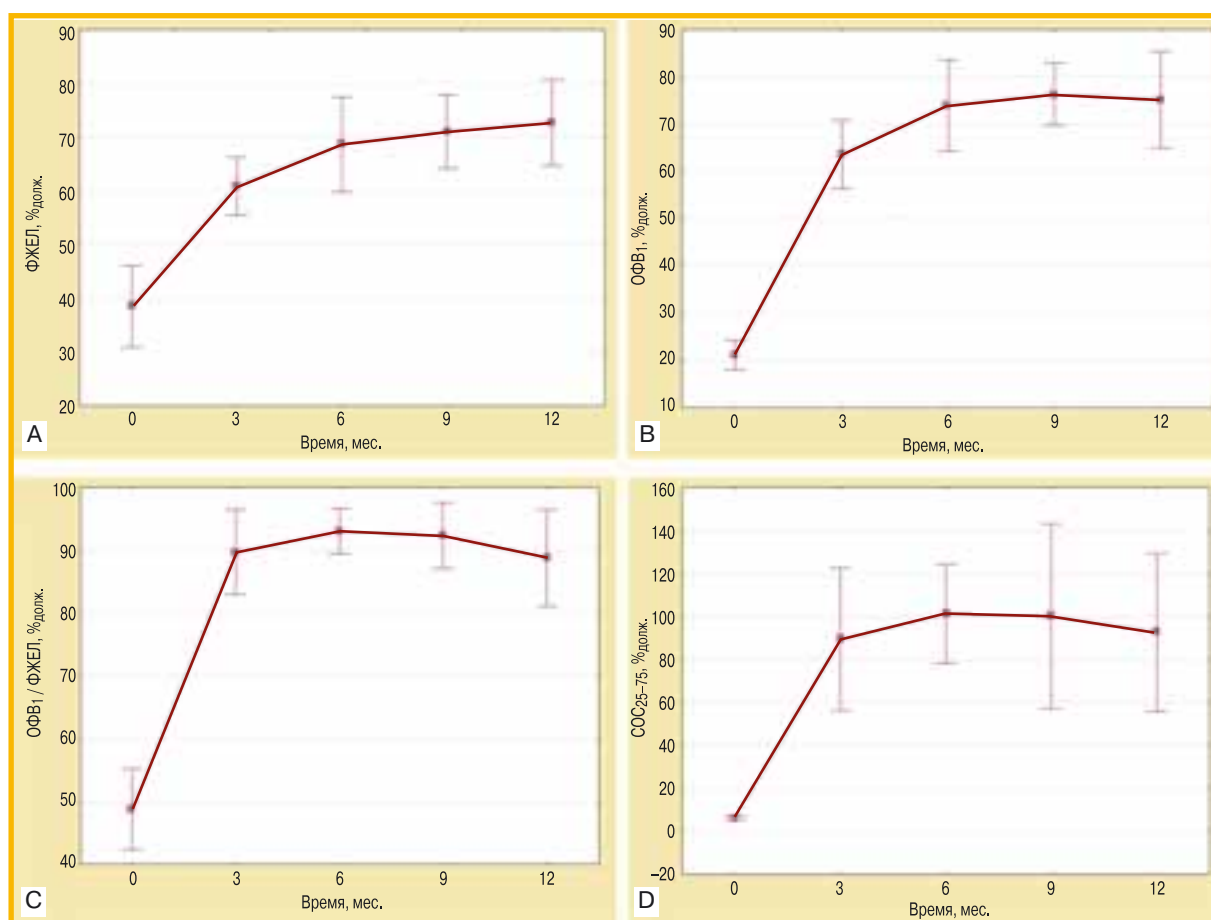


Рис. 1. Изменение показателей форсированного выдоха после трансплантации легких: А – форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ); В – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁); С – отношение ОФВ₁ / ФЖЕЛ; Д – среднеэкс-
пираторная объемная скорость на уровне 25–75 % ФЖЕЛ (СОС_{25–75})
Figure 1. Change in forced expiratory parameters after lung transplantation: A, forced vital capacity (FVC); B, forced expiratory volume for 1 sec (FEV₁); C, FEV₁ / FVC ratio; D, mean expiratory flow between 25% and 75% of FVC (MEF_{25–75%})

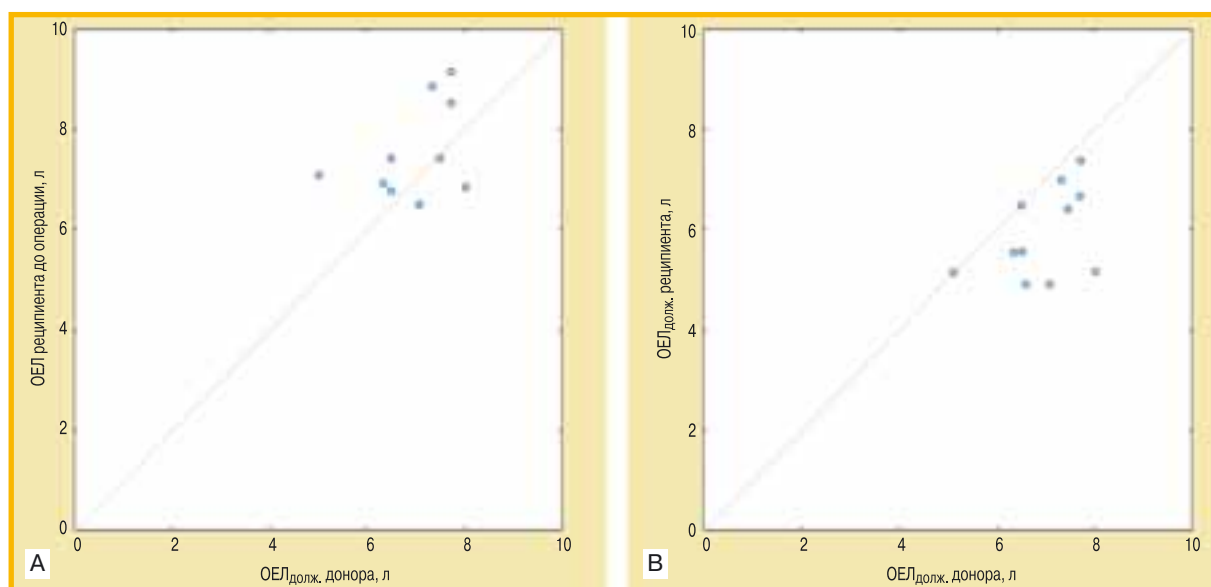


Рис. 2. Соответствие должного значения общей емкости легких ($OEL_{\text{долж.}}$) донора и: А – OEL реципиента до операции, В – $OEL_{\text{долж.}}$ реципиента

Figure 2. Correspondence of the reference value of the donor's total lung capacity and (A) the recipient's total lung capacity before the lung transplantation; (B), the reference value of the recipient's total lung capacity

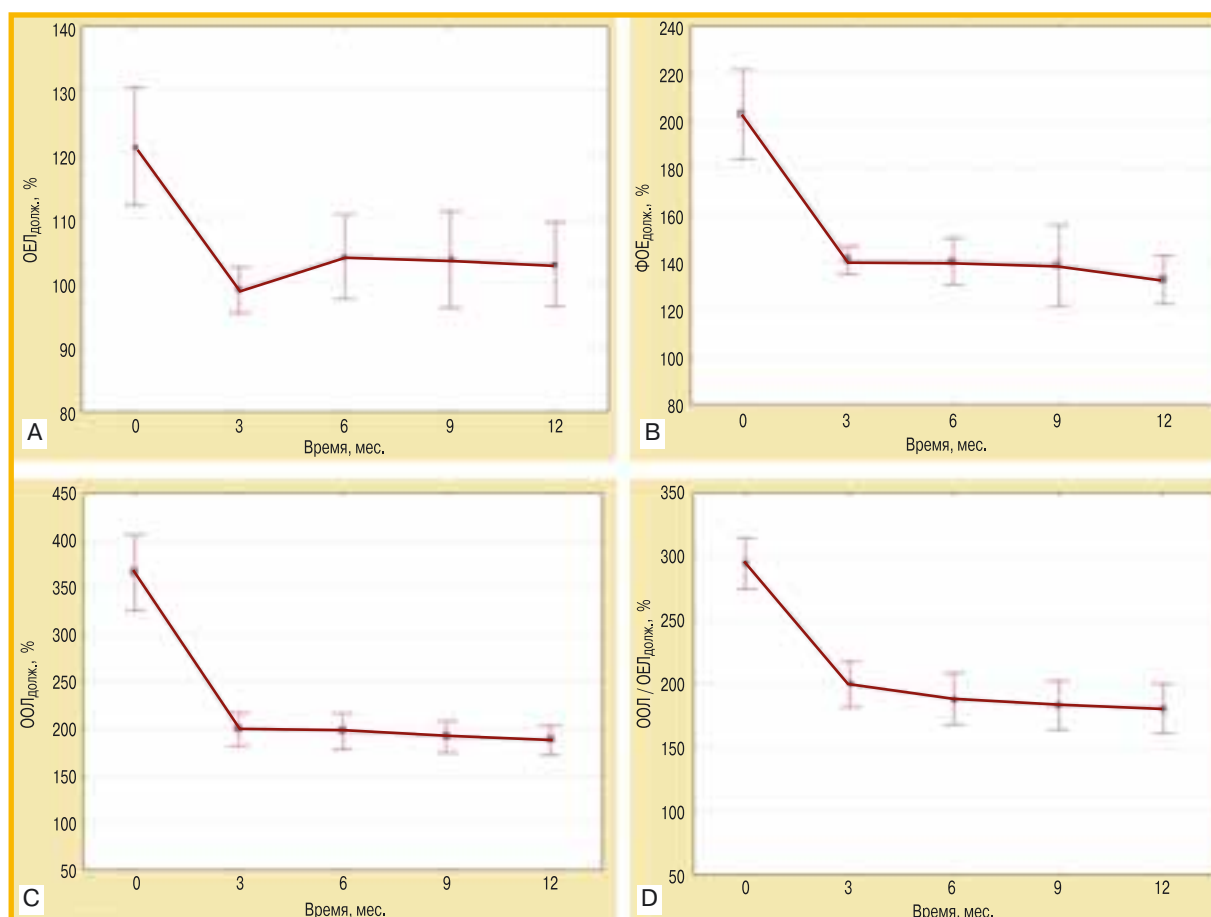


Рис. 3. Изменение показателей бодиплетизмографии у больных муковисцидозом после трансплантации легких: А – общая емкость легких; В – функциональная остаточная емкость легких – внутригрудной объем воздуха в конце спокойного выдоха; С – остаточный объем легких; Д – соотношение показателей общей емкости легких и остаточного объема легких

Примечание: OEL – общая емкость легких; ΦOE – функциональная остаточная емкость легких; $ООЛ$ – остаточный объем легких.

Figure 3. Change in body plethysmography parameters of CF patients after lung transplantation: A, the total lung capacity (TLC); B, functional residual capacity (the intrathoracic gas volume at the end of a normal expiration); C, residual volume (RV); D, RV / TLC ratio

и выходили на плато, оставаясь в последующем в пределах нормы (рис. 3А). Значения ФОЕ, как и ООЛ, ООЛ / ОЕЛ достоверно снижались через 3 мес. по сравнению с дооперационными и далее не претерпевали существенных изменений, оставаясь существенно выше нормы (см. рис. 3 В–D). Сопротивление дыхательных путей (R_{aw}) через 3 мес. достоверно снижалось до уровня нормальных значений и сохранялось с незначительной тенденцией к понижению в течение всего 12-месячного периода наблюдений (см. таблицы).

При сравнении исходных значений ОЕЛ пациентов через 12 мес. после ТЛ, а также с ОЕЛ_{долж.} донора и реципиента показано, что через 12 мес. после ТЛ ОЕЛ составила $6,12 \pm 0,78$ л (медиана – 5,98 (0,78) л), что было достоверно ниже дооперационного значения ОЕЛ ($p = 0,0003$) и ОЕЛ_{долж.} донора ($p = 0,0078$). Достоверных различий ОЕЛ_{долж.} реципиента не выявлено ($p = 0,4110$). Установлены достоверные корреляционные связи между ОЕЛ после ТЛ и исходной ОЕЛ ($r = 0,67$; $p = 0,049$), а также ОЕЛ_{долж.} реципиента ($r = 0,75$; $p = 0,008$).

Диффузионная способность легких

После ТЛ DL_{CO} улучшилась уже через 3 мес. и оставалась приблизительно на одном уровне в течение всего 12-месячного периода наблюдения (см. таблицу).

По результатам рангового дисперсионного анализа по Фридмену показано наличие достоверных различий между разными периодами наблюдений как для DL_{CO} ($p = 0,0434$), так и для DL_{CO} / V_A ($p = 0,0434$) (рис. 4А, В). При дальнейшем парном сравнении выявлены достоверные различия между исходным и послеоперационным значением DL_{CO} через 6 ($p = 0,0431$) и 12 мес. ($p = 0,0464$).

Впервые в России проведено исследование, посвященное комплексной оценке ФВД у больных МВ после двусторонней ТЛ, в котором показано, что улучшение ВСЛ и DL_{CO} отмечалось уже через 3 мес. после операции и сохранялось в течение 1-го года

наблюдения, причем улучшение ВСЛ у пациентов значительно менялось: прирост ФЖЕЛ и ОФВ₁ через 12 мес. после операции составил $33,9 \pm 17,7$ (5–57) и $54,2 \pm 15,5$ (34–80) %_{долж.} соответственно. Минимальный прирост отмечался при наличии хронической инфекции *B. cepacia complex*. Несмотря на различный прирост ОФВ₁ у обследованных, очевидна общая закономерность – значительное увеличение данного показателя в первые 3 мес. после операции с последующим более медленным приростом к 6 мес. и выходом на плато.

Кроме того, обращает на себя внимание отсутствие бронхиальной обструкции после ТЛ – снижения отношения ОФВ₁ / ФЖЕЛ и увеличения сопротивления дыхательных путей. Аналогичные результаты получены в ряде других исследований [12, 13]. Отношение ОФВ₁ / ФЖЕЛ даже было выше нормы, а бронхиальное сопротивление – ниже порогового значения. Также после ТЛ существенно изменялась форма кривой «максимальный экспираторный поток-объем» – вместо равномерного снижения скорости потока после достижения пиковой скорости выдоха на кривой после достижения пика на кривой у пациентов отмечалось небольшое плато с последующим резким падением потока. Такие изменения могут быть следствием денервации дыхательных путей и снижением бронхомоторного тонуса блуждающего нерва [14].

ОЕЛ_{долж.} донора был достоверно выше такового у реципиента, но достоверно не отличался от ОЕЛ до операции. Корреляционной связи между ними не выявлено, что указывает на неполное соответствие объемов легких донора и реципиента, поэтому проведена хирургическая редукция ($n = 4$) объема легких донора. Рестриктивных нарушений в послеоперационном периоде не выявлено: ОЕЛ находилась в пределах нормы в течение всего периода наблюдения (99–104 %_{долж.}). В первые несколько месяцев после оперативного вмешательства наблюдались рестриктивные нарушения легкой степени, связанные с торакотомией, в дальнейшем объем легких восстанавливался [15, 16]. По-видимому, этим обуслов-

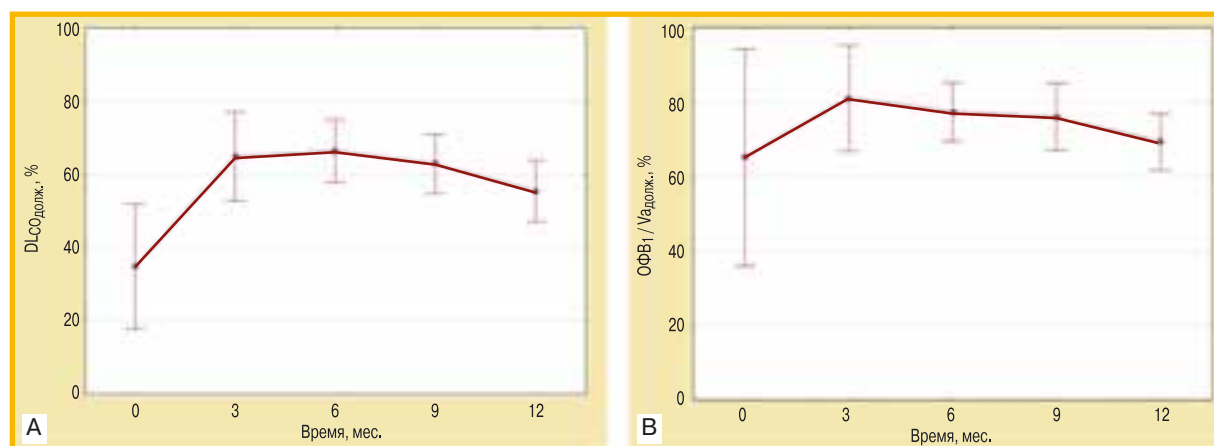


Рис. 4. Изменение показателей: А – диффузионная способность легких; В – отношение показателей диффузионной способности легких и альвеолярного объема

Примечание: DL_{CO} – диффузионная способность легких; V_A – альвеолярный объем

Figure 4. Change in the following parameters: A, lung diffusing capacity (DL_{CO}); B, DL_{CO} and the alveolar volume ratio

лены минимальные значения ОЕЛ, полученные через 3 мес. после операции. Несмотря на то, что в данном исследовании, как и в работе *M. Tamm et al.* [17], ОЕЛ после ТЛ соответствовала ОЕЛ_{долж.} реципиента и выявлена сильная корреляционная связь между этими показателями, ЖЕЛ все равно оставалась ниже нормы, при этом ФОЕ и ООЛ были стабильно увеличены в течение 12 мес. после ТЛ. Поскольку бронхиальной обструкции, нарушения эластичности трансплантированных легких [18] или слабости дыхательных мышц [12] не выявлено, то эти факторы не могут повлиять на изменение структуры ОЕЛ. Предположительно, данный феномен обусловлен изменением формы грудной клетки больных МВ до операции [18, 19] и сдвигом кривой «давление грудной стенки — объем» влево [12].

После ТЛ DL_{co} достоверно увеличивалась через 3 мес. до 65 %_{долж.} и оставалась практически постоянной в течение всего периода наблюдения. Достоверных различий между DL_{co} в разные временные периоды после операции не установлено. Кроме того, не выявлено нарушений распределения альвеолярной вентиляции [20] или газообмена [21]. Снижение DL_{co} легкой степени, вероятно, обусловлено неполным восстановлением ЖЕЛ.

Таким образом, в течение 12 мес. у больных МВ после ТЛ отмечалось достоверное стойкое улучшение ВСЛ и DL_{co}. При этом данных за бронхиальную обструкцию в послеоперационном периоде не выявлено. ОЕЛ возвращалась в нормальный диапазон значений в соответствии с антропометрическими характеристиками реципиента. Однако структура ОЕЛ изменилась: отмечено незначительное снижение ЖЕЛ при увеличении ФОЕ, ООЛ и ООЛ / ОЕЛ. Стойкое повышение ФОЕ и ООЛ, по-видимому, обусловлено изменением формы грудной клетки и эластичности ее стенки. DL_{co} достоверно улучшалась, но оставалась незначительно пониженной.

Ограничения исследования

В данном исследовании отобраны и проанализированы только показатели комплексного исследования ФВД у больных МВ в стабильном состоянии, а данные после пневмонии, обострения бронхолегочной инфекции из анализа исключены. К ограничениям данного исследования можно отнести малую выборку больных. Кроме того, у пациентов, направляемых на операцию, установлено терминальное течение заболевания, поэтому исходно (в течение 1 года до ТЛ) качественно выполнить исследование ФВД, особенно измерение DL_{co}, смогли не все. При анализе ОЕЛ_{долж.} донора у 4 больных не учтено выполнение редукции объема легких донора, поскольку определить объем редуцированной ткани не представлялось возможным.

Заключение

Двусторонняя ТЛ — современный эффективный метод лечения терминальной стадии МВ, при исполь-

зовании которого в течение 1 года после операции улучшаются показатели ВСЛ и DL_{co}. В будущих исследованиях должна быть поставлена задача — оценить значимость различных факторов, влияющих на послеоперационные показатели ФВД.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует. Исследование проводилось без участия спонсоров.

Conflict of interest

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

Литература

1. Красовский С.А., Черняк А.В., Каширская Н.Ю. и др. Муковисцидоз в России: создание национального регистра. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского*. 2014; 93 (4): 44–55.
2. Каширская Н.Ю., Красовский С.А., Черняк А.В. и др. Динамика продолжительности жизни больных муковисцидозом, проживающих в Москве, и ее связь с получаемой терапией: ретроспективный анализ за 1993–2013 гг. *Вопросы современной педиатрии*. 2015; 14 (4): 503–508. DOI: 10.15690/vsp.v14.i4.1390.
3. Кондратьева Е.И. Инновационные методы терапии муковисцидоза. *Врач*. 2016; 2: 77–81.
4. Stephenson A.L., MMath J.S., Berthiaume Y. et al. Clinical and demographic factors associated with post-lung transplantation survival in individuals with cystic fibrosis. *J. Heart Lung Transplant*. 2015; 34 (9): 1139–1145. DOI: 10.1016/j.healun.2015.05.003.
5. Miller M.R., Hankinson J., Brusasco V. et al. Standardisation of spirometry. *Eur. Respir. J.* 2005; 26 (2): 319–337. DOI: 10.1183/09031936.05.00034805.
6. Чучалин А.Г., Айсанов З.Р., Чикина С.Ю. и др. Федеральные клинические рекомендации Российского респираторного общества по использованию метода спирометрии. *Пульмонология*. 2014; (6): 11–23. DOI: 10.18093/0869-0189-2014-0-6-11-24.
7. Wanger J., Clausen J.L., Coates A. et al. Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur. Respir. J.* 2005; 26 (3): 511–522. DOI: 10.1183/09031936.05.00035005.
8. Macintyre N., Crapo R.O., Viegi G. et al. Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. *Eur. Respir. J.* 2005; 26 (4): 720–735. DOI: 10.1183/09031936.05.00034905.
9. Cooper J.D., Billingham M., Egan T. et al. A working formulation for the standardization of nomenclature and for clinical staging of chronic dysfunction in lung allografts. *J. Heart Lung Transplant*. 1993; 12 (5): 713–716.
10. Estenne M., Maurer J.R., Boehler A. et al. Bronchiolitis obliterans syndrome 2001: an update of the diagnostic criteria. *J. Heart Lung Transplant*. 2002; 21 (3): 297–310.
11. Pellegrino R., Viegi G., Brusasco V. et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur. Respir. J.* 2005; 26 (5): 948–968. DOI: 10.1183/09031936.05.00035205.
12. Chacon R.A., Corris P.A., Dark J.H., Gibson G.J. Respiratory mechanics after heart-lung and bilateral lung transplantation. *Thorax*. 1997; 52 (8): 718–722.
13. Arens R., McDonough J.M., Zhao H. et al. Altered lung mechanics after double-lung transplantation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 1998; 158 (5): 1403–1409. DOI: 10.1164/ajrccm.158.5.9711086.
14. Estenne M., Ketelbant P., Primo G., Yernault J.C. Human heart-lung transplantation: physiologic aspects of the denervated lung and post-transplant obliterative bronchiolitis.

- Am. Rev. Respir. Dis.* 1987; 135 (4): 976–978. DOI: 10.1164/arrd.1987.135.4.976.
15. Griffith B.P., Hardesty R.L., Trento A. et al. Heart-lung transplantation: lessons learned and future hopes. *Ann. Thorac. Surg.* 1987; 43: 6–16.
 16. Burke C.M., Theodore J., Baldwin J.C. et al. Twenty eight cases of human heart-lung transplantation. *Lancet.* 1986; 1 (8480): 517–519.
 17. Tamm M., Higenbottam T.W., Dennis C.M. et al. Donor and recipient predicted lung volume and lung size after heart-lung transplantation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 150 (2): 403–407. DOI: 10.1164/ajrccm.150.2.8049822.
 18. Guignon I., Cassart M., Gevenois P.A. et al. Persistent hyperinflation after heart-lung transplantation for cystic fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 151 (2, Pt 1): 534–540. DOI: 10.1164/ajrccm.151.2.7842217.
 19. Pinet C., Estenne M. Effect of preoperative hyperinflation on static lung volumes after lung transplantation. *Eur. Respir. J.* 2000; 16 (3): 482–485.
 20. van Muylem A., Paiva M., Estenne M. Involvement of peripheral airways during methacholine-induced bronchoconstriction after lung transplantation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164 (7): 1200–1203. DOI: 10.1164/ajrccm.164.7.2102113.
 21. Williams T.J., Patterson G.A., McClean P.A. et al. Maximal exercise testing in single and double lung transplant recipients. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992; 145 (1): 101–105. DOI: 10.1164/ajrccm/145.1.101.
 7. Wanger J., Clausen J.L., Coates A. et al. Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur. Respir. J.* 2005; 26 (3): 511–522. DOI: 10.1183/09031936.05.00035005.
 8. Macintyre N., Crapo R.O., Viegi G. et al. Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. *Eur. Respir. J.* 2005; 26 (4): 720–735. DOI: 10.1183/09031936.05.00034905.
 9. Cooper J.D., Billingham M., Egan T. et al. A working formulation for the standardization of nomenclature and for clinical staging of chronic dysfunction in lung allografts. *J. Heart Lung Transplant.* 1993; 12 (5): 713–716.
 10. Estenne M., Maurer J.R., Boehler A. et al. Bronchiolitis obliterans syndrome 2001: an update of the diagnostic criteria. *J. Heart Lung Transplant.* 2002; 21 (3): 297–310.
 11. Pellegrino R., Viegi G., Brusasco V. et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur. Respir. J.* 2005; 26 (5): 948–968. DOI: 10.1183/09031936.05.00035205.
 12. Chacon R.A., Corris P.A., Dark J.H., Gibson G.J. Respiratory mechanics after heart-lung and bilateral lung transplantation. *Thorax.* 1997; 52 (8): 718–722.
 13. Arens R., McDonough J.M., Zhao H. et al. Altered lung mechanics after double-lung transplantation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 158 (5): 1403–1409. DOI: 10.1164/ajrccm.158.5.9711086.
 14. Estenne M., Ketelbant P., Primo G., Yernault J.C. Human heart-lung transplantation: physiologic aspects of the denervated lung and post-transplant obliterative bronchiolitis. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1987; 135 (4): 976–978. DOI: 10.1164/arrd.1987.135.4.976.
 15. Griffith B.P., Hardesty R.L., Trento A. et al. Heart-lung transplantation: lessons learned and future hopes. *Ann. Thorac. Surg.* 1987; 43: 6–16.
 16. Burke C.M., Theodore J., Baldwin J.C. et al. Twenty eight cases of human heart-lung transplantation. *Lancet.* 1986; 1 (8480): 517–519.
 17. Tamm M., Higenbottam T.W., Dennis C.M. et al. Donor and recipient predicted lung volume and lung size after heart-lung transplantation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 150 (2): 403–407. DOI: 10.1164/ajrccm.150.2.8049822.
 18. Guignon I., Cassart M., Gevenois P.A. et al. Persistent hyperinflation after heart-lung transplantation for cystic fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 151 (2, Pt 1): 534–540. DOI: 10.1164/ajrccm.151.2.7842217.
 19. Pinet C., Estenne M. Effect of preoperative hyperinflation on static lung volumes after lung transplantation. *Eur. Respir. J.* 2000; 16 (3): 482–485.
 20. van Muylem A., Paiva M., Estenne M. Involvement of peripheral airways during methacholine-induced bronchoconstriction after lung transplantation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164 (7): 1200–1203. DOI: 10.1164/ajrccm.164.7.2102113.
 21. Williams T.J., Patterson G.A., McClean P.A. et al. Maximal exercise testing in single and double lung transplant recipients. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992; 145 (1): 101–105. DOI: 10.1164/ajrccm/145.1.101.

Поступила 05.02.17

References

1. Krasovskiy S.A., Chernyak A.V., Kashirskaya N.Yu. et al. Cystic fibrosis in Russia: development of the National Register. *Pediatrics. Zhurnal imeni G.N.Speranskogo.* 2014; 93 (4): 44–55 (in Russian).
2. Kashirskaya N.Yu., Krasovskiy S.A., Chernyak A.V. et al. Change in the life expectancy of cystic fibrosis patients in Moscow and a relationship with therapy: a retrospective analysis, 1993 – 2013. *Voprosy sovremennoy pediatrii.* 2015; 14 (4): 503–508. DOI: 10.15690/vsp.v14.i4.1390 (in Russian).
3. Kondrat'eva E.I. Innovative therapeutic methods for cystic fibrosis. *Vrach.* 2016; 2: 77–81 (in Russian).
4. Stephenson A.L., Math J.S., Berthiaume Y. et al. Clinical and demographic factors associated with post-lung transplantation survival in individuals with cystic fibrosis. *J. Heart Lung Transplant.* 2015; 34 (9): 1139–1145. DOI: 10.1016/j.healun.2015.05.003.
5. Miller M.R., Hankinson J., Brusasco V. et al. Standardisation of spirometry. *Eur. Respir. J.* 2005; 26 (2): 319–337. DOI: 10.1183/09031936.05.00034805.
6. Chuchalin A.G., Aysanov Z.R., Chikina S.Yu. et al. Federal Clinical Guidelines of Russian Respiratory Society on Spirometry. *Pul'monologiya.* 2014; (6): 11–23 (in Russian).

Received February 05, 2017

Идиопатическая легочная артериальная гипертензия: современный подход к диагностике и лекарственной терапии

Н.А.Царева

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

Царева Наталья Анатольевна — к. м. н., заведующая лабораторией интенсивной пульмонологии и дыхательной недостаточности Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства России»; тел.: (495) 465-74-15; e-mail: n_tsareva@mail.ru

Резюме

Рассматриваются современные аспекты диагностики, классификации и лечения легочной гипертензии (ЛГ). Представлена новая классификация, включающая все известные на сегодняшний день формы ЛГ. Приводится функциональная классификация данной патологии. Подробно изложена диагностическая программа, включающая как рутинные методы обследования больных, так и высокочувствительные и инновационные исследования (компьютерно-томографическая ангиография сосудов легких, перфузионная сцинтиграфия легких, катетеризация правых отделов сердца и т. д.) Отражены факторы прогноза 1-годовой выживаемости пациентов с ЛГ. Приводятся характеристики основных звеньев патогенеза. Рассматриваются эндотелиновый и простациклиновый пути патофизиологии ЛГ, а также роль оксида азота и стимуляторов растворимой гуанилатциклазы. Изложены традиционные подходы, используемые при терапии ЛГ, включающие применение антагонистов кальция, кислорода, антикоагулянтов и диуретиков. Приводится характеристика критериев проведения «острого» теста на вазореактивность. Представлены основные классы лекарственных препаратов (антагонисты рецепторов к эндотелину, простациклины, стимуляторы растворимой гуанилатциклазы, ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа, селективные агонисты рецепторов простациклина). Подробно рассматриваются современные пути патогенетической терапии ЛГ, а также основные направления поиска новых эффективных и безопасных лекарственных средств, способных улучшить прогноз, замедлить прогрессирование заболевания, а также повлиять на качество жизни пациентов.

Ключевые слова: идиопатическая легочная артериальная гипертензия, антагонисты эндотелиновых рецепторов, простациклины, стимуляторы растворимой гуанилатциклазы, ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа, селективные агонисты рецепторов простациклина.

Для цитирования: Царева Н.А. Идиопатическая легочная артериальная гипертензия: современный подход к диагностике и лекарственной терапии. *Пульмонология*. 2017; 27 (2): 216–231. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-2-216-231

Idiopathic pulmonary arterial hypertension: current approach to diagnosis and pharmacological treatment

Natal'ya A. Tsareva

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

Author information

Natal'ya A. Tsareva, Candidate of Medicine, Head of Laboratory of Intensive Pulmonology and Respiratory Failure, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 465-74-15; e-mail: n_tsareva@mail.ru

Abstract

Current aspects of diagnosis, classification and therapy of pulmonary hypertension (PH) were reviewed in the article. A new classification, including all known clinical variants of PH, and functional classification were presented. A diagnostic algorithm with routine diagnostic methods and highly sensitive innovative techniques (CT-angiography of the lungs, perfusion scintigraphy, the right heart catheterization, etc.) was shown. The author discussed prognostic factors of 1-year survival, general pathogenic mechanisms including endothelin and prostacyclin pathways and a role of nitric oxide and soluble guanylate cyclase stimulators. Assessment criteria of acute vasoreactivity test results were reviewed.

Typical therapeutic approaches including calcium channel blockers, oxygen, anticoagulants and diuretics were described. Main classes of specific drugs were listed such as endothelin receptor antagonists, prostacyclins, soluble guanylate cyclase stimulators, phosphodiesterase 5 inhibitors, selective prostacyclin receptor agonists. Current investigations are directed to searching new effective and safe drugs that could improve outcomes, slow down progression of the disease and improve quality of the patient's life.

Key words: idiopathic pulmonary arterial hypertension, endothelin receptor antagonists, prostacyclins, soluble guanylate cyclase stimulators, phosphodiesterase 5 inhibitors, selective prostacyclin receptor agonists.

For citation: Tsareva N.A. Idiopathic pulmonary arterial hypertension: current approach to diagnosis and pharmacological treatment. *Russian Pulmonology*. 2017; 27 (2): 216–231 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-2-216-231

Легочная гипертензия (ЛГ) — это общий синдром, включающий состояния разнообразной этиологии и патогенеза, характеризующийся постоянным увеличением легочного сосудистого сопротивления

(ЛСС), потенциально приводящим к нарастанию правожелудочковой недостаточности и смерти пациентов [1–5]. Гемодинамически ЛГ определяется как повышение среднего давления в легочной арте-

рии в покое > 25 мм рт. ст. [1, 6]. Для определения легочной артериальной гипертензии (ЛАГ), кроме указанных цифр среднего давления в легочной артерии, обязательно наличие нормального значения давления заклинивания легочных капилляров (< 15 мм рт. ст.) и повышение ЛСС > 3 единиц Вуда [7–12].

Классификация

По данным регистров разных стран, минимальная распространенность ЛАГ, особенно ее идиопатической формы (ИЛАГ), составляет 15, 0 и 5,9 случая на 1 млн взрослого населения соответственно [6, 10, 13]; что касается минимальной заболеваемости ЛАГ, то она составляет 15,0 и 2,4 случая на 1 млн взрослого населения в год соответственно. По совокупным европейским данным, полученным на основе регистров Шотландии и других стран, реальная распространенность ЛАГ сегодня колеблется в диапазоне 15–50 случаев на 1 млн общей популяции [14, 15].

Современная классификация ЛГ включает все возможные состояния, приводящие к развитию данной патологии и состоит из 5 основных групп, базирующихся на причине ее возникновения. Последняя классификация ЛГ (2008) утверждена на Международном симпозиуме по ЛГ (США, штат Калифорния, Дана Пойнт). Однако на последнем Всемирном симпозиуме по ЛГ, который состоялся в Ницце в феврале 2013 г., предложена новая версия классификации ЛГ [16–18]. Основные изменения косну-

лись подгруппы наследственной ЛАГ в связи с открытием новых генетических факторов, связанных с морфогенезом данной патологии (SMAD9, CAV1, KCNK3) [6, 19–23], а также ЛГ, ассоциированной с различными заболеваниями, в частности врожденными пороками сердца (синдром Эйзенменгера, послеоперационная ЛАГ) [8, 24, 25]. По новой версии классификации, к 5-й группе ЛГ отнесена хроническая гемолитическая анемия [18] (рис. 1).

Также ЛГ подразделяется Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) на 4 функциональных класса (ФК), в зависимости от степени влияния на качество жизни пациентов и толерантность к физическим нагрузкам (функциональная классификация). ЛГ I ФК не оказывает существенного влияния на повседневную жизнь пациентов. У пациентов II–IV ФК отмечаются изменения повседневной жизнедеятельности различной степени выраженности (от небольших ограничений физической активности до манифестации симптомов заболевания даже в состоянии покоя).

Основы патогенеза

Патофизиология ЛГ включает ряд изменений регуляции давления, которые приводят к дисбалансу между расширением и сокращением легочных артерий [26, 27]. Устойчивое повышение ЛСС, являющееся следствием ремоделирования легочной артериальной сосудистой сети, делает состояние ЛГ

V Международный симпозиум по ЛГ: классификация

1. Легочная артериальная гипертензия

- 1.1. Идиопатическая ЛАГ
- 1.2. Наследственная ЛАГ
 - 1.2.1. BMPR2
 - 1.2.2. ALK1, ENG, SMAD9, CAV1, KCNK3
 - 1.2.3. Неизвестные
- 1.3. ЛАГ, индуцированная лекарствами / токсинами
- 1.4. ЛАГ, ассоциированная с:
 - 1.4.1. Заболевания соединительной ткани
 - 1.4.2. ВИЧ-инфекция
 - 1.4.3. Портальная гипертензия
 - 1.4.4. Врожденные заболевания сердца
 - 1.4.5. Шистозомоз

1' Веноокклюзионная болезнь легких / легочный капиллярный гемангиоматоз

1'' Персистирующая ЛГ новорожденных

2. ЛГ, связанная с патологией левых отделов сердца

- 2.1. Систолическая дисфункция ЛЖ
- 2.2. Диастолическая дисфункция ЛЖ
- 2.3. Патология клапанного аппарата
- 2.4. Врожденная / приобретенная обструкция выносящего тракта ЛЖ

3. ЛГ, связанная с заболеваниями легких и / или гипоксией

- 3.1. ХОБЛ
- 3.2. Интерстициальные болезни легких
- 3.3. Другие болезни легких со смешанным рестриктивным и обструктивным паттерном
- 3.4. Нарушения дыхания во время сна
- 3.5. Синдром альвеолярной гиповентиляции
- 3.6. Хроническая высокогорная ЛГ
- 3.7. Пороки развития легких:
 - 3.7.1. Врожденные заболевания диафрагмы
 - 3.7.2. Бронхолегочная дисплазия

4. ХТЭЛГ

5. ЛГ, связанная с различными заболеваниями

- 5.1. Гематология: хроническая гемолитическая анемия, миелопролиферативные заболевания, спленэктомия
- 5.2. Системные заболевания: саркоидоз, гистиоцитоз X, лимфангиолейомиоматоз
- 5.3. Метаболические заболевания: болезни накопления гликогена, болезнь Гоше, заболевания щитовидной железы
- 5.4. Другие: опухоли средостения, фиброзирующий медиастинит, хроническая почечная недостаточность, изолированная ЛГ

Рис. 1. Клиническая классификация легочной гипертензии (Франция, Ницца, 2013; красным выделены изменения, внесенные в Классификацию в феврале 2013 г.)

Примечание: ЛГ – легочная гипертензия; ЛАГ – легочная артериальная гипертензия; ВИЧ – вирус иммунодефицита человека; ЛЖ – левый желудочек; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ХТЭЛГ – хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия.

Figure 1. Clinical classification of pulmonary hypertension (Nice, France, 2013). An update from February, 2013, is highlighted

постоянным. Эти изменения ведут к тяжелой правожелудочковой недостаточности [28, 29].

Эндотелиальные клетки являются основным регулятором тонуса мышечного слоя легочных артерий. Эти клетки продуцируют множество различных медиаторов, например, оксид азота (NO) и простаглицлин, а также имеют рецепторы к эндотелину [30–32]. Все указанные вещества регулируют тонус сосудов. В ряде многочисленных исследований показано, что у пациентов с ЛГ эндотелий подвергается серьезной перестройке и теряет способность к нормальной регуляции сосудистого тонуса [33]. Трансформация легочного артериального русла включает большое количество микроскопических повреждений сосудов, приводящих к пролиферации всех слоев сосудистой стенки, тем самым запуская каскад необратимых реакций со стороны многочисленных цитокинов и хемофакторов, приводящих к развитию ЛГ [18, 34] (рис. 2).

Диагностика

В группах риска, т. е. у лиц со склеродермией, портальной гипертензией, паренхиматозными заболеваниями легких, инфицированных вирусом иммунодефицита человека и т. п., обязательно должно проводиться обследование на наличие ЛГ [35, 36]. К сожалению, патогномичного признака для ЛГ не существует. Наиболее частым симптомом является одышка, усиливающаяся при физической нагрузке. При сочетании одышки, обморочных состояний и болей в груди значительно усиливается подозрение на наличие ЛГ, а в отсутствие четкой связи с другими заболеваниями чаще всего подразумевается идиопатическая форма болезни [33, 34, 37]. При физикальном обследовании у таких пациентов чаще всего выявляются усиление пульсовой волны на яремной вене (положительный венный пульс), акцент и расщепление II тона над легочной артерией и грубый систолический шум.

Полезные данные можно получить также при рутинном обследовании. При лабораторных исследованиях выявляются полицитемия, гиперкоагуляция или снижение функции тромбоцитов [38, 39]. На рентгенограмме грудной клетки видны увеличение

легочной артерии, дилатация ее ветвей и застойные явления в легких. При электрокардиографии визуализируются признаки гипертрофии правого желудочка, однако необходимо помнить, что этот метод не является чувствительным и специфичным для данного вида патологии. Следует проводить тщательное исследование функционального статуса легких с неперенным определением диффузионной способности, т. к. этот тест обладает высокой специфичностью при ЛГ [40, 41]. Допплер-эхокардиография лучше коррелирует с данными катетеризации сердца и является хорошим скрининговым инструментом для выявления ЛГ [42, 43]. Анализ скорости регургитации на трехстворчатом клапане позволяет оценить также выраженность ЛГ [44].

Особое место в диагностике ЛГ отводится методам имидж-диагностики, которые в обязательном порядке должны включать вентиляционно-перфузионное сканирование легких, прямую ангиопульмонографию, а в ряде случаев — компьютерную томографию легких с контрастированием легочных сосудов. Такой объемный диагностический алгоритм продиктован многообразием форм ЛГ и необходимостью точной верификации диагноза, особенно если речь идет о подозрении на тромбоэмболическую природу заболевания [33, 45, 46].

Однако «золотым стандартом» для точного определения уровня давления в легочной артерии остается катетеризация правых отделов сердца, которая должна обязательно выполняться перед принятием решения о тактике лечения пациентов с ЛАГ [47–49]. Кроме определения параметров легочной гемодинамики, которые имеют высокую степень корреляции с прогнозом пациентов с ИЛАГ, катетеризация сердца помогает исключить врожденные клапанные поражения сердца, оценить состояние левых отделов сердца и провести прямые «острые» тесты с лекарственными препаратами.

На сегодняшний день диагностический алгоритм при ЛГ хорошо отработан и включает комплекс клинических, функциональных и инструментальных методов исследования [50–53] (рис. 3).

В последнем руководстве по диагностике и терапии ЛГ (совместный документ Европейского общества кардиологов и Европейского респираторного

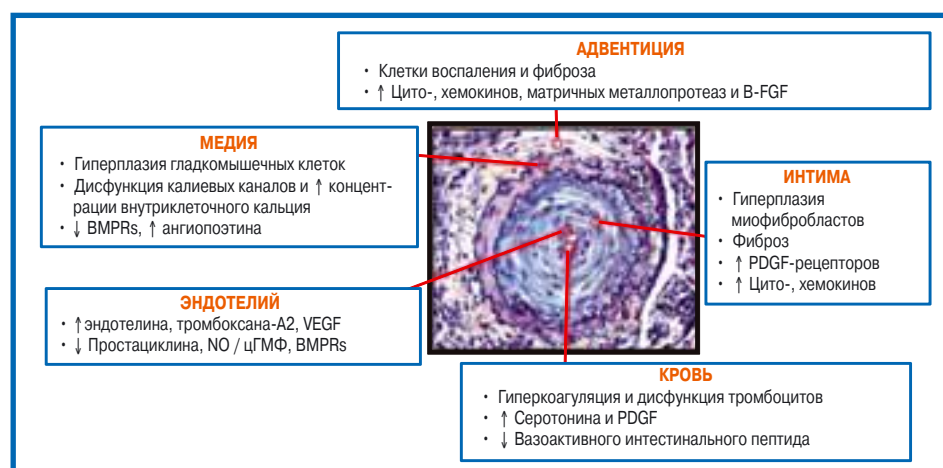


Рис. 2. Легочная артериальная гипертензия: морфологические и биохимические изменения
Примечание: B-FGF (*Basic fibroblast growth factor*) — фактор роста фибробластов B; NO — оксид азота; цГМФ — циклический гуанозинмонофосфат; BMPRs — рецептор костномозгового морфогенетического белка; VEGF (*Vascular endothelial growth factor*) — фактор роста эндотелия сосудов; PDGF (*Platelet-derived growth factor*) — фактор роста тромбоцитов.
Figure 2. Pulmonary arterial hypertension: morphological and biochemical abnormalities

общества, 2015) четко определены факторы риска 1-годовой выживаемости пациентов с ЛГ, основанные на ряде важнейших клинико-инструментальных показателей, а также биомаркеров [54–56] (см. таблицу).

Терапия

За последние 2 десятилетия интерес к исследованиям в области терапии ЛАГ значительно возрос. В течение последних 5 лет появились принципиально новые лечебные подходы. Цель лечения ЛАГ состоит в улучшении функционального статуса и выживаемости пациентов при использовании наименее агрессивных мер [1, 5, 28]. Учитывая широкий выбор терапевтических средств, важно понимать, какому пациенту подойдет то или иное лечение.

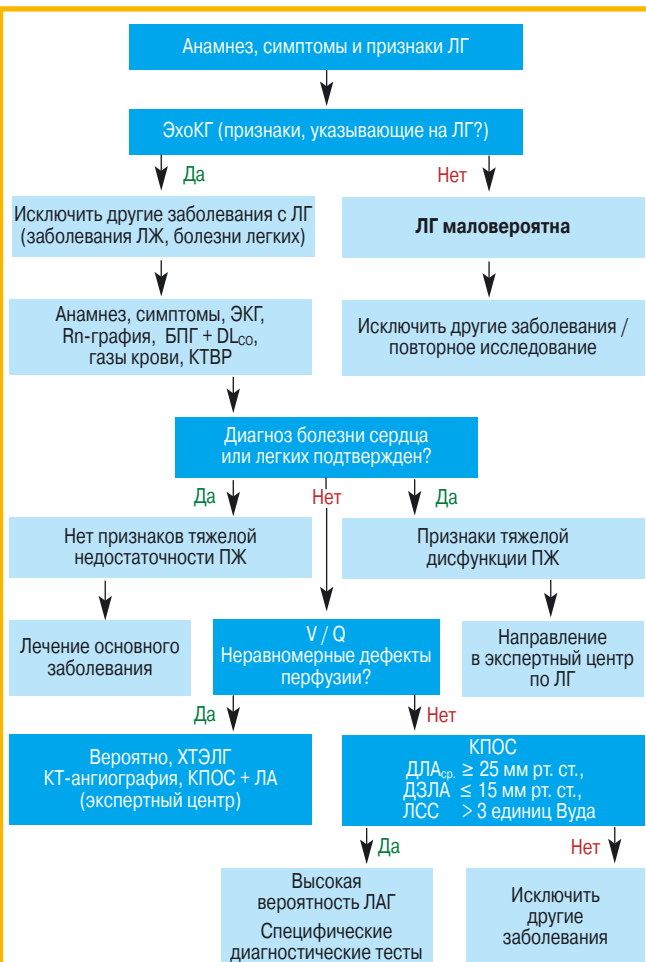


Рис. 3. Диагностический алгоритм при легочной гипертензии (по материалам 5-го Международного симпозиума по легочной гипертензии; Ницца, 2013)

Примечание: ЛГ – легочная гипертензия; ЭхоКГ – эхокардиография; ЭКГ – электрокардиография; ЛЖ – левый желудочек; БПГ – бодиплетизмография; DLco – диффузионная способность легких; КТВР – компьютерная томография высокого разрешения; ПЖ – правый желудочек; ХТЭЛГ – хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия; КТ – компьютерная томография; ЛА – легочная артерия; V / Q – вентиляционно-перфузионное сканирование; КПОС – катетеризация правых отделов сердца; DLAcp – среднее давление в легочной артерии; DЗЛА – давление заклинивания легочной артерии; ЛСС – легочное сосудистое сопротивление; ЛАГ – легочная артериальная гипертензия.

Figure 3. Diagnostic algorithm for pulmonary hypertension (the 5th International Symposium on pulmonary hypertension; Nice, France, 2013).

Поддерживающая терапия

Несмотря на появившиеся последние годы принципиально новые подходы к терапии ЛГ, по-прежнему широко применяется поддерживающее лечение. Речь идет о пероральных антикоагулянтах, антагонистах кальция (группы дилтиазема и нифедипина), диуретиках, кислороде, дигоксине и другой вспомогательной терапии [31, 38, 39]. Общие рекомендации для пациентов с ЛАГ сводятся к постоянному и адекватному приему фармакологических препаратов и стремлению к такому образу жизни, при котором было бы минимизировано прогрессирование болезни и снижалась смертность [20, 21]. Поскольку ЛАГ чаще болеют женщины детородного возраста, то следует настоятельно рекомендовать им избегать беременности, т. к. смертность при беременности у пациенток с ИЛАГ составляет 30–56 % [17]. Чтобы избежать полной детренированности, пациенты должны быть настроены на сохранение удовлетворительной физической активности, однако стоит предостеречь их от чрезмерных усилий при возникновении серьезной одышки, болей в грудной клетке или синкопе.

Таблица
Факторы прогноза годичной выживаемости
пациентов с легочной гипертензией
Table
Prognostic factors of 1-year survival of patients
with pulmonary hypertension

Предикторы прогноза (1-летняя летальность)	Низкий риск < 5 %	Риск 5–10 %	Высокий риск > 10 %
Симптомы, ПЖ недостаточность	Нет	Нет	Да
Прогрессирование симптомов	Нет	Медленное	Быстрое
Синкоп	Нет	Редко	Часто
ФК по ВОЗ	I, II	III	IV
Дистанция 6-МШТ, м	> 440	165–440	< 165
КРПТ:			
Peak VO ₂ , мл / мин / кг	> 15	> 11–15	< 11
VE / VCO ₂	< 36	36–44,9	≥ 45
NT-proBNP, нг / л:	< 300	300–1 400	> 1 400
BNP, нг / л	< 50	50–300	> 300
ЭхоКГ:			
ПП, см	< 18	18–26	> 26
Наличие выпота на КТВР	Нет	Нет / есть	Есть
Гемодинамика:			
ДПП, мм рт. ст.	< 8	8–14	> 14
ДИ, л / мин / м	≥ 2,5	2–2,4	< 2,0
SvO ₂ , %	> 65	60–65	< 60

Примечание: ПЖ – правый желудочек; ФК – функциональный класс; ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения; 6-МШТ – 6-минутный шаговый тест; КРПТ – кардиореспираторный нагрузочный тест; NT-proBNP (N-terminal pro-B type natriuretic peptide) – N-концевой фрагмент предшественника наутрийуретического пептида типа В (мозгового); ЭхоКГ – эхокардиография; КТВР – компьютерная томография высокого разрешения; Peak VO₂ – максимальный объем поглощенного кислорода; VE / VCO₂ – скорость потребления углекислого газа; BNP (B type natriuretic peptide) – наутрийуретический пептид типа В (мозгового) ПП – правое предсердие; ДПП – давление в правом предсердии; ДИ – доверительный интервал; SvO₂ – сатурация кислородом смешанной венозной крови.

Кислород

Терапия кислородом у пациентов с ЛАГ должна назначаться только в случае доказанной гипоксемии в покое и при нагрузке. В при проведении «острых» тестов показано, что при подаче 100%-ного кислорода снижаются среднее давление в легочной артерии и ЛСС и немного увеличивается сердечный индекс [6, 8]. Существует немного данных относительно долгосрочных ингаляций кислорода при этой патологии, но при экстраполировании положительного эффекта терапии кислородом на выживание пациентов с ХОБЛ кажется разумным применение этого вида лечения у пациентов с ЛАГ при наличии доказанной гипоксемии.

Антикоагулянты

Терапия антикоагулянтами (варфарином) у пациентов с ЛАГ в последнее время подвергается широкой дискуссии [8]. При ИЛАГ зачастую имеется большая вероятность развития тромбозов *in situ* и применение низкомолекулярных гепаринов в сочетании с варфарином наиболее оправданно. Пациенты, имеющие постоянный внутривенный катетер и внутрисердечный шунт справа налево, являются кандидатами на пожизненный прием антикоагулянтов.

Инотропная поддержка, диуретики

Чаше всего дигоксин добавляется к терапии у пациентов с правожелудочковой недостаточностью. При проведении «острого» теста во время катетеризации сердца у пациентов с ИЛАГ ($n = 17$) при воздействии дигоксина достоверно повышался сердечный выброс и снижался уровень норэпинефрина [16]. Однако долгосрочные исследования относительно эффективности дигоксина при ИЛАГ в настоящее время отсутствуют.

Для уменьшения одышки и снижения преднагрузки на правый желудочек при ИЛАГ широко используются диуретики.

При проведении «острых» тестов с вазодилататорами во время катетеризации правых отделов сердца показано, что вклад механизма вазоконстрикции в течение ЛГ не слишком велик [46]. Вазодилатирующие агенты, с которыми проводятся «острые» пробы, включают ингаляционный оксид азота, аденозин и простагландин. Показано, что ответом на вазодилатирующую терапию следует считать снижение ЛСС $> 20\%$. В данном исследовании 26 % пациентов с зафиксированным ответом в течение 5 лет получали терапию высокими дозами антагонистов кальция (нифедипин в средней суточной дозе 172 мг и дилтиазем — 720 мг), при этом 5-летняя выживаемость составила 94 % в отличие от 55 % — при отсутствии ответа [16]. В исследовании [45] у пациентов с ИЛАГ ($n = 91$) проводился «острый» тест, а в качестве вазодилататора применялся эпопростенол. Пациенты классифицировались по уровню снижения ЛСС и снижение этого показателя на $< 20\%$ рас-

ценивалось как отсутствие ответа на терапию вазодилататорами, снижение ЛСС на 20–50 % — как умеренный ответ, а $> 50\%$ — как высокий ответ. Двухлетняя выживаемость в этих группах составила 38, 47, и 62 % соответственно ($p < 0,05$).

Блокаторы кальциевых каналов

Применению блокаторов кальциевых каналов при ЛАГ должно быть определено свое место у определенной группы больных, у которых в «остром» тесте продемонстрирована нормализация давления в легочной артерии при сохраненном сердечном выбросе. Длительный клинический ответ при данном виде терапии сомнителен, при этом требуется постоянное наращивание доз антагонистов кальция. Таким образом, эти препараты имеют ограниченное применение и должны использоваться только у пациентов со значительным ответом при проведении «острого» теста. Также следует избегать назначения антагонистов кальция у пациентов с низким ответом. Препараты группы верапамила с выраженным отрицательным инотропным эффектом вообще должны быть исключены из терапии ЛАГ [47, 50]. Системная гипотензия, снижение ударной работы правого желудочка при использовании антагонистов кальция могут приводить к снижению кровенаполнения правого желудочка, что может быть причиной синкопе, болей в грудной клетке или даже смерти пациентов.

ЛАГ-специфичная терапия

Следует отметить, что ЛАГ (идиопатическая форма) включена в проект постановления Правительства Российской Федерации от 27.02.12, утверждающий перечень жизнеугрожающих и редких (орфанных) хронических заболеваний, приводящих к драматичному сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидизации. В связи с этим в настоящее время в фокусе — патогенетическое лечение ЛАГ, т. н. ЛАГ-специфичная терапия.

В настоящее время в России доступно несколько вариантов лекарственной терапии ЛГ, причем все они осуществляются при помощи оригинальных лекарственных средств всех известных классов патогенетического лечения ЛАГ — антагонисты эндотелиновых рецепторов (бозентан, амбризентан, мацитантан), ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа (ФДЭ-5) (силденафил), аналоги простагландина (илопрост), стимуляторы растворимой гуанилатциклазы (риоцигуат) (рис. 4).

Антагонисты рецепторов к эндотелину

Наиболее изученным и имеющим внушительную доказательную базу является класс антагонистов рецепторов к эндотелину [57–64]. Это «пионер» из группы ЛАГ-специфичной терапии, появившийся в России.

Механизм действия бозентана — первого представителя этой группы, основан на блокаде рецепторов

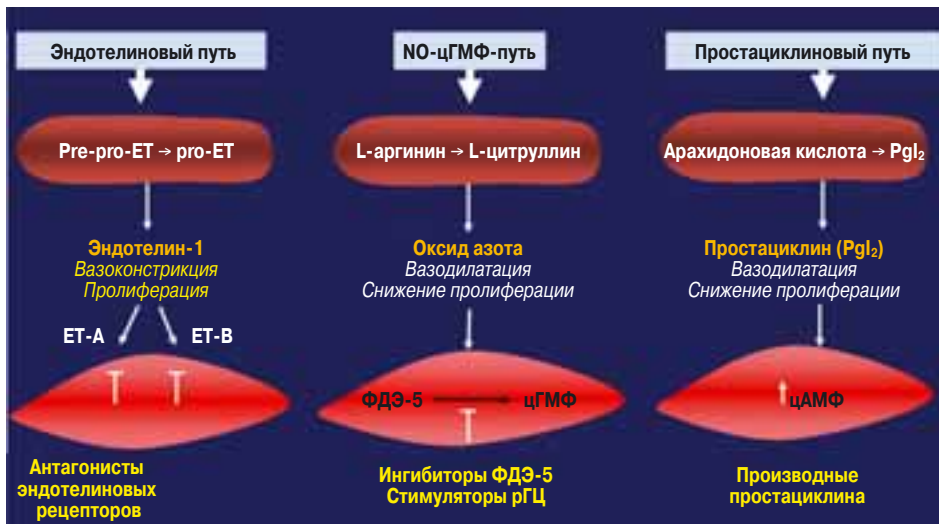


Рис. 4. Пути патогенетической терапии легочной гипертензии

Примечание: NO – оксид азота; цГМФ – циклический гуанозинмонофосфат; Pre-pro-ET – предшественник эндотелина; Pgl₂ – простагландин I₂; ET-A – эндотелин типа А; ET-B – эндотелин типа В; ФДЭ-5 – фосфодиэстераза 5-го типа; цГМФ – циклический гуанозинмонофосфат; цАМФ – циклический аденозинмонофосфат; АЭР – антагонисты эндотелиновых рецепторов; рГЦ – растворимая гуанилатциклаза.

Figure 4. Pathogenic treatment of pulmonary hypertension

эндотелина-1 (ET-1). ET-1 – пептид, состоящий из 21 аминокислоты, который вырабатывается преимущественно эндотелиальными клетками гладкомышечных сосудов и характеризуется мощным вазоконстрикторным и митогенным действием [65, 66] (рис. 5). ET-1 связывается с 2 типами рецепторов: к эндотелину типа А (ET-A) и эндотелину типа В (ET-B). Рецепторы ET-A находятся в гладкомышечных клетках, рецепторы ET-B – в эндотелиальных и гладкомышечных клетках.

Высокая активность системы ET-1 обнаружена как в плазме [64], так и в легочной ткани больных

ЛАГ. Хотя до конца неясно, является ли повышение уровня ET-1 в плазме крови человека причиной или следствием ЛАГ, в исследованиях функции системы тканевого ET-1 подтверждена значимая роль ET-1 в патогенезе ЛАГ [58] (рис. 6).

Бозентан – первый пероральный неселективный антагонист эндотелиновых рецепторов, вазодилатор. Данный препарат конкурентно блокирует рецепторы ET, не связываясь с другими рецепторами, снижает сопротивление системных и легочных сосудов, что ведет к повышению сердечного выброса без увеличения частоты сердечных сокращений [59].

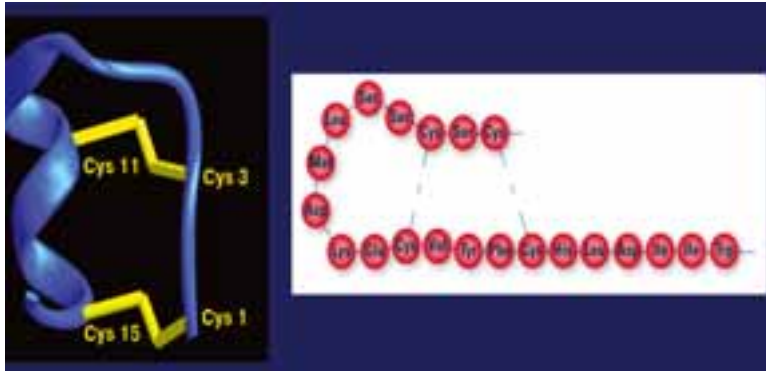


Рис. 5. Эндотелин-1 (идентифицирован в 1998 г.), обладающий мощным вазоконстрикторным эффектом (в 100 раз сильнее норэпинефрина и в 10 раз сильнее ангиотензина)

Примечание: аминокислоты: Cys – цистеин; Ser – серин; Leu – лейцин; Met – метионин; Asp – аспарагиновая кислота; Lys – лизин; Glu – глутаминовая кислота; Val – валин; Tyr – тирозин; Phe – фенилаланин; His – гистидин; Asp – аспарагиновая кислота; Ile – изолейцин; Trp – триптофан.

Figure 5. Endothelin-1 (was identified in 1998) with potent vasoconstrictor effect (100-fold more potent than that of epinephrine and 10-fold more potent than that of angiotensin)

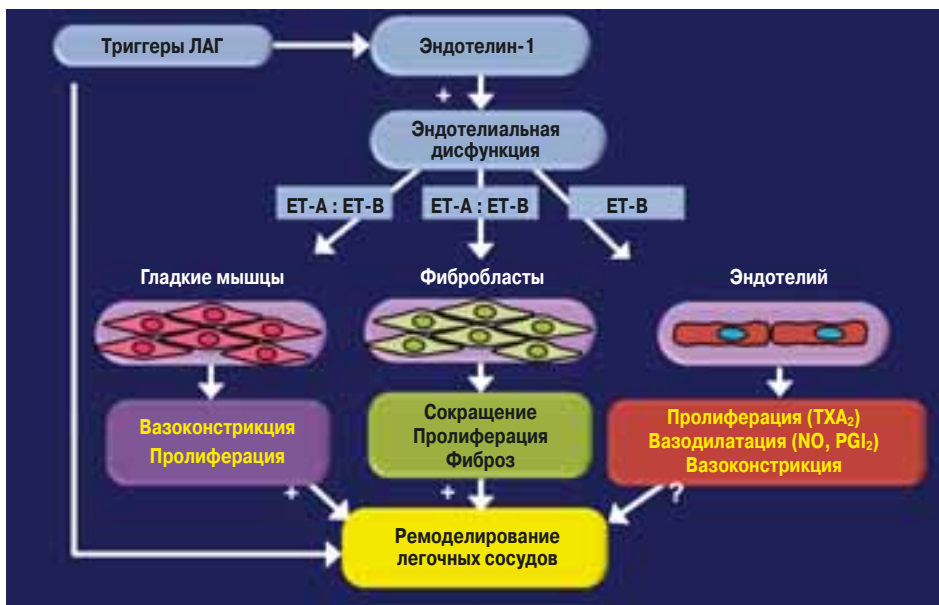


Рис. 6. Роль эндотелина-1 в ремоделировании легочных сосудов

Примечание: ЛАГ – легочная артериальная гипертензия; ET-A – эндотелин типа А; ET-B – эндотелин типа В; TXA₂ – тромбоксан А₂; NO – оксид азота; PGI₂ – простагландин I₂.

Figure 6. A role of endothelin-1 for pulmonary vessel remodeling

Эффективность терапии бозентаном при ЛАГ оценивалась в многочисленных как отечественных, так и зарубежных рандомизированных клинических исследованиях, по результатам которых показано, что при лечении данным препаратом повышается толерантность к физическим нагрузкам, улучшается не только функциональный статус пациентов, но и их эхокардиографические и гемодинамические показатели, а также увеличивается время до клинического ухудшения течения заболевания [61–63].

Пристальное внимание к препарату группы антагонистов рецепторов эндотелина объясняется также тем, что данный класс ЛАГ-специфичной терапии позволил изменить прогноз пациентов с ЛАГ. Эти результаты представлены в одном из последних масштабных исследований по выживаемости пациентов с ЛГ, основанном на анализе данных крупнейших регистров ЛАГ (американский регистр REVEAL и национальный французский регистр). Согласно полученным данным, 3-летняя выживаемость пациентов с ЛАГ с начала применения антагонистов рецепторов эндотелина составила около 75 %, тогда как до появления данного вида терапии она составляла всего лишь 47 %. Что касается такой важной прогностической составляющей, как 5-летняя выживаемость, то она возросла с 36 до 65 % [5] (рис. 7).

Еще один представитель класса антагонистов рецепторов к эндотелину — амбризентан — одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (*Food and Drug Administration* — FDA, США, 2007) и в России (2011) для лечения больных ЛАГ (II–III ФК) в дозах 5 и 10 мг в целях улучшения толерантности к физическим нагрузкам и предотвращения прогрессирования заболевания. Амбризентан — несульфонамидный селективный антагонист ЕТ-А, относящийся к классу пропановой кислоты. Эффективность и безопасность амбризентана убедительно показана в серии рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых многоцентровых исследований (ARIES) [67–69].

Амбризентан показан для лечения взрослых пациентов с ЛАГ с целью улучшения толерантности к физическим нагрузкам, облегчения симптомов ЛАГ и увеличения периода до ухудшения клиничес-

кой картины. Клинический профиль амбризентана (селективный антагонист рецепторов эндотелина в отношении ЕТ-А) у взрослых сопоставим с таковым у других пероральных препаратов направленного действия, однако он обладает потенциально важными преимуществами. Амбризентан принимается 1 раз в сутки, что способствует лучшей приверженности лечению. У амбризентана отсутствует значимый гепатотоксический эффект и отмечен низкий риск лекарственного взаимодействия. При терапии амбризентаном не требуется ежемесячно проводить аминотрансферазные тесты, вести мониторинг риска поражения печени. По результатам анализа базы данных TRAX (*the Tracleer Excellence database*) показано, что риск повышения уровня аминотрансфераз при применении бозентана у детей ниже по сравнению со взрослыми [68–70]. Тем не менее риск гепатотоксичности при использовании амбризентана у взрослых невысок и в случае подтверждения безопасности препарата у детей это может быть полезным с клинической точки зрения. Дети, как и взрослые с ЛАГ, часто нуждаются в применении масштабной сопутствующей терапии. Низкий риск лекарственного взаимодействия и удобный режим дозирования (1 раз за сутки) амбризентана являются важными факторами, облегчающими лечение этого сложного заболевания. В России амбризентан одобрен для лечения только взрослых больных, страдающих ЛАГ. Алгоритмы лечения ЛАГ у детей получены из клинических исследований взрослого населения и клинической практики, но опыт лечения детей ограничен.

Мацитентан, новый антагонист рецепторов ЕТ, пиримидин-пропилсульфамид, обладает ингибирующей активностью обоих рецепторов к ЕТ [71, 72]. Препарат обладает оптимизированными физико-химическими свойствами для улучшения проникновения в ткани, что приводит к продолжительной занятости рецептора и устойчивой фармакологической активности. Доказана улучшенная доклиническая фармакологическая эффективность *in vivo* в сравнении с другими антагонистами эндотелиновых рецепторов. У мацитентана отсутствуют не только взаимодействие с переносчиками солей желчных кислот (BSEP и NTCP), что приводит к повышению без-

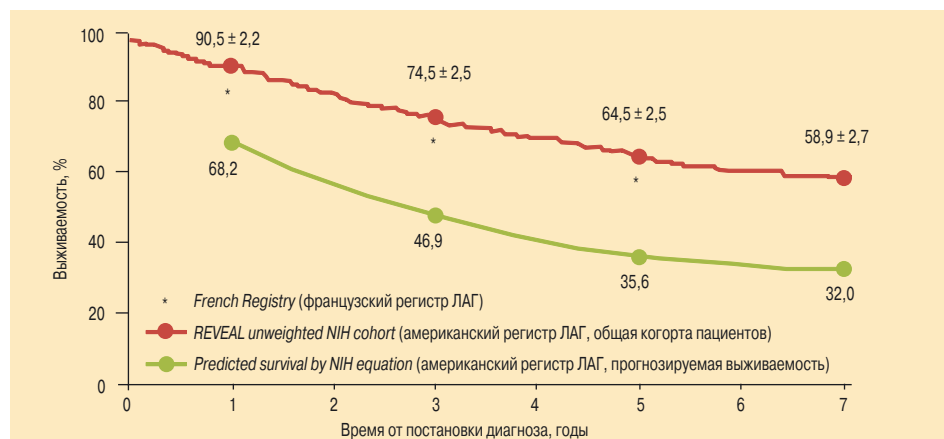


Рис. 7. Влияние терапии антагонистами рецепторов эндотелиновых рецепторов на выживаемость пациентов с легочной гипертензией
Figure 7. Effects of endothelin receptor antagonists on survival of patients with pulmonary hypertension

опасности со стороны печени, но и связи с полипептидным переносчиком органических анионов печени, что, в свою очередь, ведет к уменьшению возможности лекарственного взаимодействия. Поскольку период полудиссоциации мацитентана в 15 раз больше, чем у амризентана и бозентана, это приводит к устойчивой блокаде сигнализации ET-1 по сравнению с амбризентаном и бозентаном и дает возможность приема препарата 1 раз в сутки. По результатам клинических исследований также показано, что мацитентан имеет потенциал для обеспечения безопасности печени, а по данным клинических исследований I фазы показано, что мацитентан не имел существенного воздействия на общую концентрацию солей желчных кислот.

Особое внимание заслуживает исследование SERAPHIN (*Study with Endothelin Receptor Antagonist in Pulmonary arterial Hypertension to Improve clinical outcome*), в котором впервые первичной конечной точкой являлось время от начала лечения до наступления 1-го события заболеваемости или смертности на протяжении всего срока терапии. Вторичными конечными точками являлись изменения дистанции 6-минутного шагового теста и изменения ФК через 6 мес. терапии, смерть от ЛАГ или госпитализация по поводу ЛАГ, смерть от всех причин до конца лечения, смерть от всех причин до конца исследования, безопасность и переносимость мацитентана.

SERAPHIN — это многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое с параллельными группами исследование III фазы, определяемое событиями (с событийным дизайном), направленное

на оценку влияния мацитентана на заболеваемость и смертность у пациентов с симптомами ЛАГ. Пациенты, получавшие 3 или 10 мг мацитентана или плацебо 1 раз в день, рандомизированы в группы в соотношении 1 : 1 : 1. Пациенты, участвующие в исследовании SERAPHIN, получали мацитентан или плацебо в дополнение к текущему лечению ЛАГ (например, пероральными или ингаляционными простаноидами, пероральными ингибиторами ФДЭ-5, блокаторами кальциевых каналов или L-аргинином), если такое лечение назначено, по крайней мере за 3 мес. до рандомизации при стабильной дозе. Следовательно, мацитентан был единственным препаратом (у пациентов, не получавших фоновое лечение) или назначался в дополнение к другим видам лечения, в зависимости от состояния больного. Демографические и базовые характеристики пациентов были хорошо сбалансированы по всем 3 группам лечения [71].

По результатам исследования установлено, что при назначении мацитентана значительно снижался риск возникновения событий заболеваемости и смертности за период лечения по сравнению с плацебо на 45 % — в группе 10 мг ($p < 0,001$) и на 30 % — в группе 3 мг ($p = 0,01$) (рис. 8).

Аналоги простациклина

Второй класс ЛАГ-специфической терапии — аналоги простациклина. Простациклин вырабатывается в основном эндотелиальными клетками и вызывает мощную вазодилатацию всех сосудов. Также он

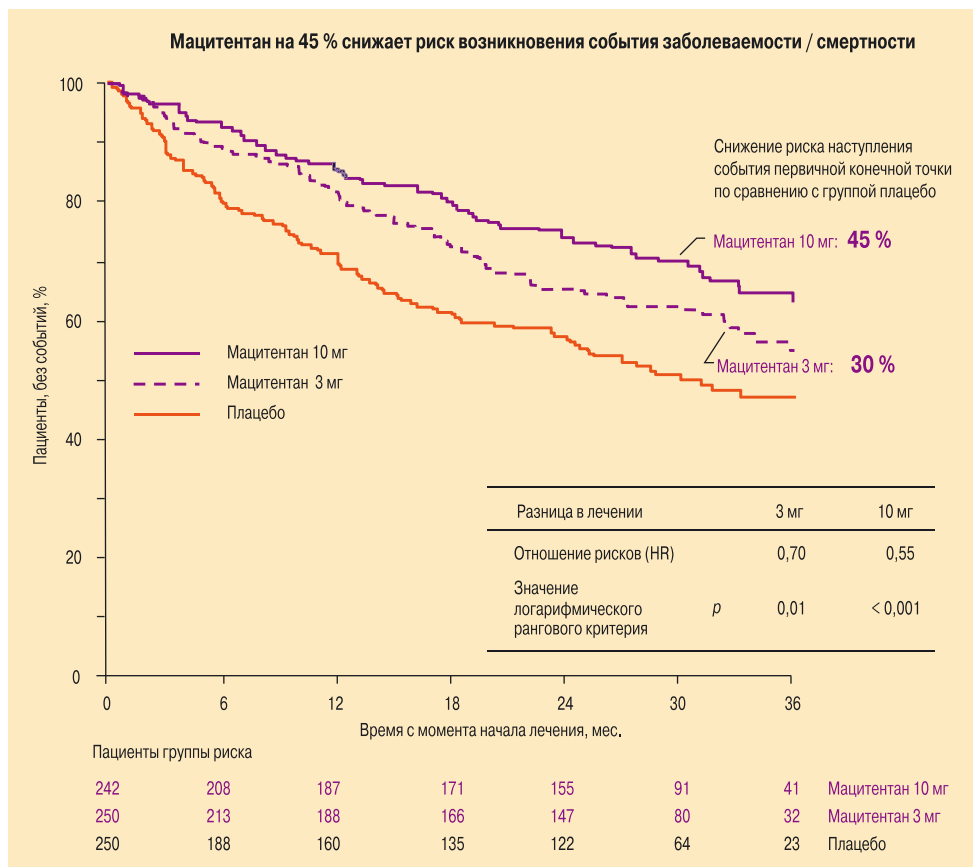


Рис. 8. Влияние мацитентана на заболеваемость и смертность
Figure 8. Effect of macitentan on morbidity /mortality

является наиболее сильным эндогенным ингибитором агрегации тромбоцитов и, по-видимому, обладает как цитопротективными, так и антипролиферативными свойствами [73–76]. При ЛАГ нарушается метаболизм простаглицина в виде снижения экспрессии простаглицинсинтетазы в легочных артериях и метаболитов простаглицина в моче. Несмотря на отсутствие ясности в вопросе, является ли нарушение регуляции метаболизма простаглицина причиной или следствием ЛГ, это остается убедительным поводом для терапевтического использования простаглицина у больных ЛАГ.

Первоначально клиническое применение простаглицина (эпопростенола) было основано на его вазодилатирующих свойствах, доказанных в кратковременных исследованиях, и этот «острый» эффект часто используется при исследовании реактивности сосудов малого круга кровообращения. С другой стороны, даже при отсутствии положительной реакции в «остром» тесте с эпопростенолом у больных при длительном лечении может наблюдаться клиническое и гемодинамическое улучшение [77].

Фактически при длительном внутривенном назначении эпопростенола ЛСС снижается ниже уровня, достигаемого в «остром» тесте на вазореактивность. Объяснение такого результата основано на ингибирующем влиянии простаглицина на рост, ремоделирование и облитерацию сосудов, что облегчает частичное восстановление нарушенных функций легочной микроциркуляции. Однако точный механизм эффектов простаглицина при ЛАГ неизвестен, вероятно, он является многофакторным и может включать релаксацию гладкомышечных клеток, подавление агрегации тромбоцитов, нормализацию агрегационных нарушений, фрагментацию тромбоцитарных агрегатов, восстановление поврежденных эндотелиальных клеток, а также торможение миграции и пролиферации сосудистых клеток, что способствует обратному развитию изменений легочных сосудов и улучшает легочный клиренс ЕТ-1 и потребление кислорода скелетными мышцами, оказывает прямой инотропный эффект, снижает гемодинамическую нагрузку.

Клиническое использование простаглицина у больных ЛАГ расширилось благодаря синтезу стабильных аналогов, обладающих различными фармакокинетическими свойствами, но с качественно сходными фармакодинамическими эффектами. Первоначальный опыт применения простаглицина у человека был накоплен при использовании эпопростенола, который представляет собой синтезированную соль простаглицина. Клиническое использование простаглицина у больных ЛАГ расширилось благодаря синтезу стабильных аналогов, обладающих различными фармакокинетическими свойствами, но с качественно сходными фармакодинамическими эффектами [78].

Эпопростенол является стабильным лиофилизированным препаратом, который растворяется вместе с щелочным буфером (глицином), что позволяет

вводить раствор внутривенно. В кровотоке эпопростенол быстро метаболизируется (через 3–5 мин). Препарат сохраняет стабильное состояние при комнатной температуре только около 8 ч, поэтому его необходимо вводить непрерывно с помощью инфузионной помпы (например, CADD®) и постоянного катетера Хикмана. Эпопростенол поддерживается в охлажденном состоянии с помощью охлаждающей упаковки. Применение подкожных катетеров с резервуаром и чрескожных игл, используемых для интриттирующей терапии, не рекомендуется.

Эффективность непрерывного внутривенного введения эпопростенола исследовалась в 3 открытых контролируемых клинических исследованиях у больных ИЛАГ и ЛАГ на фоне склеродермии и сходных с ней заболеваний [77]. При назначении эпопростенола улучшались клиническое состояние больных, переносимость физических нагрузок и гемодинамика в обоих клинических ситуациях. Эпопростенол является единственным лекарственным препаратом, при приеме которого, по данным рандомизированных клинических исследований, улучшается выживаемость больных ИЛАГ.

Трепростинил является трициклическим бензидиновым производным эпопростенола с удовлетворительной химической стабильностью, позволяющей вводить его в физиологическом растворе при температуре окружающего воздуха как внутривенно, так и подкожно [79]. Подкожное введение препарата можно проводить с помощью микроинфузионной помпы (Mini-Med®) и малых подкожных катетеров, аналогичных используемым для введения инсулина больным диабетом. В этих случаях устраняются проблемы, связанные с постоянным вмешательством в центральную венозную сеть, например инфекции; уход за системой несложен [80, 81].

Берапрост натрия является первым химически стабильным аналогом простаглицина, активным при пероральном приеме. Он быстро всасывается, пиковая концентрация достигается через 30 мин, период полувыведения составляет 35–40 мин после однократного перорального приема. Активный в пероральной форме аналог простаглицина берапрост исследовался у больных ЛАГ в 2 рандомизированных клинических исследованиях, проведенных в Европе и США. В 1-м исследовании препарат назначался перорально 4 раза в день в наивысшей переносимой дозе (медиана дозы — 80 мкг 4 раза в день) и привел к увеличению переносимости физических нагрузок у больных ИЛАГ через 3 мес. Во 2-м рандомизированном исследовании, продолжавшемся 12 мес., получено улучшение переносимости физических нагрузок через 3 и 6 мес., но не позднее. Гемодинамических улучшений не выявлено, а клинические проявления уменьшились только через 6 мес. Берапрост натрия для больных ИЛАГ разрешен в Японии и Южной Корее [82].

Илопрост представляет собой химически стабильный аналог простаглицина, имеющийся в форме для внутривенного, перорального и ингаляционного введения. Ингаляционная терапия ЛАГ

привлекает теоретической возможностью селективного воздействия на легочную микроциркуляцию. Поскольку интраацинарные легочные артерии тесно окружены альвеолами, фактически можно дилатировать эти сосуды, доставив лекарство в альвеолы. Важно, чтобы частицы аэрозоля были достаточно мелкими (диаметром 3–5 мкм) [83].

После однократной ингаляции илопроста наблюдалось снижение среднего давления в легочной артерии на 10–20 %, которое сохранялось в течение 45–60 мин. При таком коротком действии в случае длительного лечения для получения постоянного эффекта требуются частые ингаляции (от 6 до 12 раз в день). При использовании струйных небулайзеров каждая ингаляция занимает около 15 мин, при использовании альтернативных аппаратов, таких как ультразвуковые небулайзеры, длительность ингаляции уменьшается до 5 мин [84].

Ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа

Следующий класс – ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа (ФДЭ-5). Поскольку ФДЭ-5, ответственная за распад циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), содержится в сосудах легких, ингибиторы этого фермента увеличивают содержание цГМФ в гладкомышечных клетках легочных сосудов и вызывает их расслабление [85]. У пациентов с ЛГ прием препаратов этой группы приводит к расширению в первую очередь сосудов легких и в меньшей степени – других сосудов.

Силденафил, представитель указанной группы лекарственных средств, селективен в отношении ФДЭ-5 *in vitro*. Его активность выше такого изофермента, как ФДЭ-6, которая участвует в передаче светового сигнала в сетчатке глаза, в 10 раз. Активность силденафила в отношении ФДЭ-5 примерно в 4 000 раз превосходит его активность в отношении ФДЭ-3 – цАМФ-специфической ФДЭ, участвующей в сокращении сердца [86].

Стимуляторы растворимой гуанилатциклазы

Несомненный интерес в последнее время представляет принципиально новый класс препаратов для лечения ЛАГ – стимуляторы растворимой гуанилатциклазы (рГЦ).

Давно доказано, что ключевым механизмом развития стойкой ЛГ является механизм снижения синтеза эндогенного оксида азота (NO), в результате чего тормозится выработка цГМФ [87]. Также хорошо известно, что цГМФ под воздействием рГЦ вызывает в эндотелии гладкомышечных сосудов надежную вазодилатацию [88], следовательно этот фермент (рГЦ) играет важнейшую роль в нормальной регуляции тонуса легочных артерий [89] (рис. 9).

В этой связи особый интерес вызывают работы, посвященные инновационному механизму стимуляции рГЦ [90], который осуществляется за счет препарата риоцигуат. Уникальность данного лекарственного средства состоит в том, что он не только

повышает чувствительность рГЦ к эндогенному NO, стабилизируя тем самым соединение NO-рГЦ, но и напрямую стимулирует рГЦ за счет другого центра связывания, независимо от NO. Таким образом, риоцигуат восстанавливает метаболический путь $NO \rightarrow \text{рГЦ} \rightarrow \text{цГМФ}$ и вызывает увеличение продукции цГМФ, тем самым вызывая релаксацию гладкомышечных сосудов малого круга кровообращения. В настоящее время риоцигуат зарегистрирован для терапии пациентов с ЛАГ, а также при хронической тромбоэмболической легочной гипертензией у неоперабельных больных.

Селективные агонисты рецепторов простациклина

Селексипаг – первый представитель нового класса лекарственных препаратов для лечения ЛАГ – селективный агонист рецепторов простациклина (типа IP) для перорального применения. Этот дериват дифенилпиразина по химической структуре отличается от простациклина или его стабильных аналогов. В результате ферментативного гидролиза селексипаг превращается в активный, длительно действующий метаболит (АСТ-333679 или MRE-269) с периодом полувыведения около 8 ч [91]. В отличие от аналогов простациклина, метаболит селексипага обладает высокой селективностью в отношении рецепторов простациклина (IP). Селексипаг оказывает более выраженный вазодилатирующий эффект по сравнению с берапростом или илопростом, что, по-видимому, связано со структурными различиями, отсутствием тропности к рецепторам типа EP3, с активацией которых связана вазоконстрикция. На монокроталиновой модели ЛАГ показано благоприятное воздействие селексипага на функцию эндотелия, при его воздействии уменьшалась гипертрофия сосудистой стенки легочных артерий и правого желудочка, улучшалась выживаемость у крыс (45-дневная выживаемость у крыс, получавших селексипаг, составляла 73 % vs 33 % в группе плацебо и исходных значений). Терапия отличалась хорошей переносимостью [90]. В настоящее время действие селексипа-



Рис. 9. Механизм регуляции тонуса гладких мышц легочных артерий

Примечание: O_2 – кислород; NO_2 – двуокис азота; NO – окис азота; рГЦ – растворимая гуанилатциклаза; ГТФ – гуанозинтрифосфат; цГМФ – циклический гуанозинмонофосфат.

Figure 9. Mechanisms of pulmonary artery smooth muscle tone regulation

га рассматривается в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании III фазы GRIPHON (ACT-293987 in Pulmonary Arterial Hypertension). Первичной конечной точкой, так же, как в исследовании SERAPHIN, является время до развития 1-го клинического события. Предварительно продемонстрирована высокая эффективность и безопасность препарата [90].

Заключение

В настоящее время ведется активный поиск новых эффективных и безопасных лекарственных средств, способных улучшить прогноз, замедлить прогрессирование заболевания, а также повлиять на качество жизни пациентов с ИЛАГ.

Конфликт интересов

Настоящая статья не поддерживается ни одной фармацевтической компанией. Конфликта интересов нет.

Conflict of interest

This study was sponsored no one pharmaceutical company. The authors declare no conflict of interest.

Литература

- Galié N., Hoeper M.M., Humbert M. et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.* 2009; 34 (6): 1219–1263. DOI: 10.1183/09031936.00139009.
- Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., ред. Легочная гипертензия. М.: Практика; 2015.
- Vachieri J.-L., Gaine S. Challenges in the diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. *Eur. Respir. Rev.* 2012; 21 (126): 313–320. DOI: 10.1183/09059180.00005412.
- Chemla D., Castelain V., Hervé P. et al. Haemodynamic evaluation of pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.* 2002; 20 (5): 1314–1331. DOI: 10.1183/09031936.02.00068002.
- Benza R.L., Miller D.P., Gomberg-Maitland M. et al. Predicting survival in pulmonary arterial hypertension: insights from the Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL). *Circulation.* 2010; 122 (2): 164–172. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.898122.
- Badesch B.D., Champion H.C., Gomez-Sanchez M.A. et al. Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009; 54 (30): S55–S56. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.04.011.
- Berger R.M., Beghetti M., Humpl T. et al. Clinical features of paediatric pulmonary hypertension: a registry study. *Lancet.* 2012; 379 (9815): 537–546. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61621-8.
- Trulock E., Edwards L., Taylor D. et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation twenty fourth official adult lung and heart lung transplantation report 2007. *J. Heart Lung Transplant.* 2007; 26 (8): 782–795. DOI: 10.1016/j.healun.2007.06.003.
- Stehlik J., Edwards L.B., Kucheryavaya A.Y. et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-seventh official adult heart transplant report—2010. *J. Heart Lung Transplant.* 2010; 29 (10): 1089–1103. DOI: 10.1016/j.healun.2010.08.007.
- Sitbon O., Morrell N.W. Pathways in pulmonary arterial hypertension: the future is here. *Eur. Respir. Rev.* 2012; 21 (126): 321–327. DOI: 10.1183/09059180.00004812.
- Solomon J.J., Olson A.L., Fischer A. et al. Scleroderma lung disease. *Eur. Respir. Rev.* 2013; 22 (127): 6–19. DOI: 10.1183/09059180.00005512.
- Guazzi M., Galié N. Pulmonary hypertension in left heart disease. *Eur. Respir. Rev.* 2012; 21 (126): 338–346. DOI: 10.1183/09059180.00004612.
- Diller G.P., Dimopoulos K., Okonko D. et al. Exercise intolerance in adult congenital heart disease: comparative severity, correlates, and prognostic implication. *Circulation.* 2005; 112 (8): 828–835. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.529800.
- Peacock A.J., Murphy N.F., McMurray J.J.V. et al. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. *Eur. Respir. J.* 2007; 30 (1): 104–109. DOI: 10.1183/09031936.00092306.
- Galié N., Palazzini M., Manes A. Pulmonary arterial hypertension: from the kingdom of the near-dead to multiple clinical trial meta-analyses. *Eur. Heart J.* 2010; 31 (1): 2080–2086. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq152.
- Michelakis E.D. The role of the NO axis and its therapeutic implications in pulmonary arterial hypertension. *Heart Fail. Rev.* 2003; 8 (1): 5–21. DOI: 10.1023/A:1022150819223.
- Rubin L.J., Simonneau G., Badesch D. et al. The study of risk in pulmonary arterial hypertension. *Eur. Respir. Rev.* 2012; 21 (125): 234–238. DOI: 10.1183/09059180.00003712.
- Humbert M., Souza R., Galié N. et al. Pulmonary arterial hypertension: bridging the present to the future. *Eur. Respir. Rev.* 2012; 21 (126): 267–270. DOI: 10.1183/09059180.00005312.
- Simonneau G., Gatzolis G., Adatia I. et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 62 (25, Suppl.): D35–D41. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.10.029.
- Humbert M., Sitbon O., Yaici A. et al. Survival in incident and prevalent cohort of patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur. Respir. J.* 2010; 36 (3): 549–555. DOI: 10.1183/09031936.00057010.
- Galié N., Hoeper M., Torbicki A. et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur. Heart J.* 2009; 30 (20): 2493–2537. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr046.
- Nickel N., Golpon H., Greer M. et al. The prognostic impact of follow-up assessments in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur. Respir. J.* 2012; 39 (3): 589–596. DOI: 10.1183/09031936.00092311.
- Soubrier F., Chung W.K., Machado R. et al. Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 62 (25, Suppl.): D13–D21. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.10.035.
- Eyries M., Montani D., Girerd B. et al. EIF2AK4 mutations cause pulmonary veno-occlusive disease, a recessive form of pulmonary hypertension. *Nat. Genet.* 2014; 46 (1): 65–69. DOI: 10.1038/ng.2844.
- D'Alto M., Mahadevan V.S. Pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. *Eur. Respir. Rev.* 2012; 21(126): 328–337. DOI: 10.1183/09059180.00004712.
- Huang J.B., Liang J., Zhou L.Y. Eisenmenger Syndrome: Not Always Inoperable. *Respir. Care.* 2012; 57 (9): 1488–1495. DOI: 10.4187/respcare.01418.
- Rubin L.J. Primary pulmonary hypertension. *Chest.* 1993; 104 (1): 236–250.
- Rubin L.J., Badesch D.B. Evaluation and management of the patient with pulmonary arterial hypertension. *Ann. Intern. Med.* 2005; 143 (4): 282–292. DOI: 10.7326/0003-4819-143-4-200508160-00009.
- Galié N., Rubin L.J. Introduction: new insights into a challenging disease: A review of the third world symposium on pul-

- monary arterial hypertension. *Am. Coll. Cardiol. J.* 2004; 43 (12): S1. DOI: 10.1016/j.jacc.2004.03.003.
30. Galié N., Torbicki A., Barst R. et al. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. The Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart. J.* 2004; 25 (24): 2243–2278. DOI: 10.1016/j.ehj.2004.09.014.
 31. Hambly N., Alawfi F., Mehta S. Pulmonary hypertension: diagnostic approach and optimal management. *CMAJ.* 2016; 188 (11): 804–812. DOI: 10.1503/cmaj.151075.
 32. McLaughlin V.V., Archer S.L., Badesch D.B. et al. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association: developed in collaboration with the American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, Inc., and the Pulmonary Hypertension Association. *Circulation.* 2009; 119 (16): 2250–2294. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192230.
 33. Чазова И.Е., Жданов В.С., Веселова С.П., Мареев В.Ю. Патология первичной легочной гипертензии. *Архив патологии.* 1993; (3): 52–55.0
 34. Lowe B.S., Therrien J., Ionescu-Ittu R. et al. Diagnosis of pulmonary hypertension in the congenital heart disease adult population impact on outcomes. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011; 58 (5): 538–546. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.03.033.
 35. Raymond R.J., Hinderliter A.L., Willis P.W. et al. Echocardiographic predictors of adverse outcomes in primary pulmonary hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002; 39 (7): 1214–1219.
 36. Humbert M., Sitbon O., Chaouat A. et al. Survival in patients with idiopathic, familial, and anorexigen-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Circulation.* 2010; 122 (2): 156–163. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.911818.
 37. Humbert M., Sitbon O., Yaici A. et al. Survival in incident and prevalent cohort of patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur. Respir. J.* 2010; 36 (3): 549–555. DOI: 10.1183/09031936.00057010.
 38. Stenmark K.R., Davie N., Frid M. et al. Role of the adventitia in pulmonary vascular remodeling. *Physiology (Bethesda).* 2006; 21 (2): 134–145. DOI: 10.1152/physiol.00053.2005.
 39. Tuber R.M., Cool C.D., Yeager M. et al. The pathobiology of pulmonary hypertension. *Endothelium. Clin. Chest Med.* 2001; 22 (3): 405–418.
 40. Gossage J.R., Christman B.W. Mediators of acute and chronic pulmonary hypertension. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 15 (4): 453–462.
 41. Galié N., Manes A., Branzi A. New insights on pulmonary arterial hypertension. *Rev. Esp. Cardiol.* 2004; 57 (7): 603–607. DOI: 10.1016/S1885-5857(06)60282-X.
 42. Duong-Quy S. Physiopathology of pulmonary hypertension: from bio-molecular mechanism to target treatment. *J. Vasc. Med. Surg.* 2016; 22 (4): 294–299. DOI: 10.4172/2329-6925.1000294.
 43. Duplain H., Burcelin R., Sartori C. et al. Insulin resistance, hyperlipidemia, and hypertension in mice lacking endothelial nitric oxide synthase. *Circulation.* 2001; 104 (3): 342–345. DOI: 10.1161/01.CIR.104.3.342.
 44. Barst R.J., McGoon M., Torbicki A. et al. Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 43 (12, Suppl.): S40–S47. DOI: 10.1016/j.jacc.2004.02.032.
 45. McGoon M.D. The assessment of pulmonary hypertension. *Clin. Chest Med.* 2001; 22 (3): 493–508.
 46. McLaughlin V.V., McGoon M.D. Pulmonary arterial hypertension. *Circulation.* 2006; 114 (13): 1417–1431. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.503540.
 47. Trip P., Nossent E.J., de Man F.S. et al. Severely reduced diffusion capacity in idiopathic pulmonary arterial hypertension: patient characteristics and treatment responses. *Eur. Respir. J.* 2013; 42 (6): 1575–1585. DOI: 10.1183/09031936.00184412.
 48. Sun X.G., Hansen J.E., Oudiz R.J., Wasserman K. Pulmonary function in primary pulmonary hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 41 (6): 1028–1035. DOI: 10.1016/S0735-1097(02)02964-9.
 49. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Авдеев С.Н. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. *Терапевтический архив.* 2014; 86 (9): 4–23. DOI: terapevticheskij-arkhiv/2014/9/030040-3660201491.
 50. Rudski L.G., Lai W.W., Afilalo J. et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2010; 23 (7): 685–713. DOI: 10.1016/j.echo.2010.05.010.
 51. Lang R.M., Badano L.P., Mor-Avi V. et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.* 2015; 28 (1): 1–39. DOI: 10.1016/j.echo.2014.10.003.
 52. Lang I., Madani M. Update on Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Circulation.* 2014; 130 (6): 508–518. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.009309.
 53. Rajaram S., Swift A.J., Telfer A. et al. 3D contrast-enhanced lung perfusion MRI is an effective screening tool for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from the ASPIRE Registry. *Thorax.* 2013; 68 (7): 677–678. DOI: org/10.1136/thoraxjnl-2012-203020.
 54. Sitbon O., Badesch D., Channick R. Effects of the dual endothelinreceptor antagonist bosentan in patients with pulmonary arterial hypertension: a 1-year follow-up study. *Chest.* 2003; 124 (1): 247–254. DOI: 10.1378/chest.124.1_suppl.247S.
 55. Channick R.N., Simonneau G., Sitbon O. et al. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomized placebo-controlled study. *Lancet.* 2001; 358 (9288): 1119–1123. DOI: 10.1016/S0140-6736(01)06250-X.
 56. Galié N., Rubin L., Hoeper M. et al. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomized controlled trial. *Lancet.* 2008; 371 (2930): 2093–2100. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60919-8.
 57. Savarese G., Paolillo S., Costanzo P. et al. Do changes of 6-minute walk distance predict clinical events in patients with pulmonary arterial hypertension? A meta-analysis of 22 randomized trials. *JACC.* 2012; 60 (13): 1192–1201. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.01.083.
 58. Barst R.J., Maislin G., Fishman A.P. Vasodilator therapy for primary pulmonary hypertension in children. *Circulation.* 1999; 99 (9): 1197–1208. DOI: 10.1161/01.CIR.99.9.1197.
 59. Langleben D. Endothelin receptor antagonists in the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Clin. Chest Med.* 2007; 28 (1): 117–125.
 60. Мартынюк Т.В., Архипова О.А., Кобаль Е.А. и др. Применение неселективного антагониста рецепторов эндотелина бозентана у больных идиопатической легочной гипер-

- тензией: первый российский опыт и взгляд в будущее. *Системные гипертензии*. 2011; 8 (4): 51–56.
61. Provencher S., Sitbon O., Humbert M. et al. Long-term outcome with first-line bosentan therapy in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur. Heart J.* 2006; 27 (5): 589–595. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi728.
 62. Авдеев С.Н., Царева Н.А., Неклюдова Г.В., Чучалин А.Г. Первый клинический опыт применения антагониста рецепторов эндотелина бозентана у пациентов с легочной артериальной гипертензией: результаты 1-годового исследования. *Терапевтический архив*. 2013; 85 (3): 38–43.
 63. Rubin L., Badesch M., Barst R. et al. Randomized trial of endothelin antagonist therapy. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346 (12): 896–903. DOI: 10.1056/NEJMoa012212.
 64. Galié N., Olschewski H., Oudiz R.J. et al. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, efficacy (ARIES) study 1 and 2. *Circulation*. 2008; 117 (23): 3010–3019. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.742510.
 65. Oudiz R.J., Galié N., Olschewski H. et al. Long-term ambrisentan therapy for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009; 52 (21): 1971–1981. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.07.033.
 66. Badesch D.B., Feldman J., Keogh A. et al. ARIES3: ambrisentan therapy in a diverse population of patients with pulmonary hypertension. *Cardiovasc. Ther.* 2012; 30 (2): 93–99. DOI: 10.1111/j.1755-5922.2011.00279.x.
 67. Pulido T., Adzerikho I., Channick R.N. et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369 (9): 809–818. DOI: 10.1056/NEJMoa1213917.
 68. Galié N., Manes A. New treatment strategies for pulmonary arterial hypertension: hopes or hypes? *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 62 (12): 1101–1102. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.06.032.
 69. Rubin L.J., Mendoza J., Hood M. et al. Treatment of primary pulmonary hypertension with continuous intravenous prostacyclin (epoprostenol). Results of a randomized trial. *Ann. Intern. Med.* 1990; 112 (7): 485–491.
 70. Barst R.J., Rubin L.J., Long W.A. et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension [see comments]. *N. Engl. J. Med.* 1996; 334 (5): 296–302. DOI: 10.1056/NEJM199602013340504.
 71. Sitbon O., Humbert M., Nunes H. et al. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002; 40 (4): 780–788. DOI: 10.1016/S0735-1097(02)02012-0.
 72. McLaughlin V.V., Shillington A., Rich S. Survival in primary pulmonary hypertension: the impact of epoprostenol therapy. *Circulation*. 2002; 106 (12): 1477–1482. DOI: 10.1161/01.CIR.0000029100.82385.58.
 73. Sitbon O., Delcroix M., Bergot E. et al. EPITOME-2: an open-label study assessing the transition to a new formulation of intravenous epoprostenol in patients with pulmonary arterial hypertension. *Am. Heart J.* 2014; 167 (2): 210–217. DOI: 10.1016/j.ahj.2013.08.007.
 74. Galié N., Manes A., Branzi A. Prostanoids for pulmonary arterial hypertension. *Am. J. Respir. Med.* 2003; 2 (2): 123–137.
 75. Simonneau G., Barst R.J., Galié N. et al. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 165 (6): 800–804. DOI: 10.1164/ajrccm.165.6.2106079.
 76. Hiremath J., Thanikachalam S., Parikh K. et al. Exercise improvement and plasma biomarker changes with intravenous treprostinil therapy for pulmonary arterial hypertension: a placebo-controlled trial. *J. Heart Lung Transplant.* 2010; 29 (2): 137–149. DOI: 10.1016/j.healun.2009.09.005.
 77. Tapson V.F., Gomberg-Maitland M., McLaughlin V.V. et al. Safety and efficacy of IV treprostinil for pulmonary arterial hypertension: a prospective, multicenter, open-label, 12-week trial. *Chest*. 2006; 129 (3): 683–688. DOI: 10.1378/chest.129.3.683.
 78. Barst R.J., McGoan M., McLaughlin V.V. et al. Beraprost therapy for pulmonary arterial hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 41 (12): 2119–2125. DOI: 10.1016/S0735-1097(03)00463-7.
 79. Olschewski H., Simommeau G., Galié N. et al. Inhaled iloprost in severe pulmonary hypertension. *N. Engl. Med.* 2002; 347 (5): 322–329. DOI: 10.1056/NEJMoa020204.
 80. McLaughlin V.V., Oudiz R.J., Frost A. et al. Randomized study of adding inhaled iloprost to existing bosentan in pulmonary arterial hypertension. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 174 (11): 1257–1263. DOI: 10.1164/rccm.200603-358OC.
 81. Ghofrani H.A., Rose F., Schermuly R.T. et al. Oral sildenafil as long-term adjunct therapy to inhaled iloprost in severe pulmonary arterial hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 42 (1): 158–164. DOI: 10.1016/S0735-1097(03)00555-2.
 82. Michelakis E., Tymchak W., Lien D. et al. Oral sildenafil is an effective and specific pulmonary vasodilator in patients with pulmonary arterial hypertension: comparison with inhaled nitric oxide. *Circulation*. 2002; 105 (20): 2398–2403. DOI: 10.1161/01.CIR.0000016641.12984.DC.
 83. Evgenov O.V., Pacher P., Schmidt P.M. et al. NO-independent stimulators and activators of soluble guanylate cyclase: discovery and therapeutic potential. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2006; 5 (9): 755–768. DOI: 10.1038/nrd2038.
 84. Schermuly R.T., Stasch J.P., Pullamsetti S.S. et al. Expression and function of soluble guanylate cyclase in pulmonary arterial hypertension. *Eur. Respir. J.* 2008; 32 (4): 881–891. DOI: 10.1183/09031936.00114407.
 85. Stasch J.P., Evgenov O.V. Soluble guanylate cyclase stimulators in pulmonary hypertension. *Handb. Exp. Pharmacol.* 2013; 218 (1): 279–313. DOI: 10.1007/978-3-642-38664-0_12.
 86. Ghofrani H.A., Grimminger F. Soluble guanylate cyclase stimulation: an emerging option in pulmonary hypertension therapy. *Eur. Respir. Rev.* 2009; 18 (111): 35–41. DOI: 10.1183/09059180.00011112.
 87. Stasch J.P., Hobbs A. NO-independent, haem-dependent soluble guanylate cyclase stimulators. *Handb. Exp. Pharmacol.* 2009; (191): 277–308. DOI: 10.1007/978-3-540-68964-5_13.
 88. Ghofrani H.A., Galié N., Grimminger F. et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369 (4): 330–340. DOI: 10.1056/NEJMoa1209655.
 89. Ghofrani H.A., D'Armini A., Grimminger F. et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369 (4): 319–329. DOI: 10.1056/NEJMoa1209657.
 90. Царева Н.А., Авдеев С.Н., Неклюдова Г.В. Последовательная комбинированная терапия у больной идиопатической легочной артериальной гипертензией. *Кардиология*. 2016; 56 (3): 97–100. DOI: 10.18565/cardio.2016.3.97-100.
 91. McLaughlin V.V., Channik R., Chin K.M. et al. Effect of selexipag on morbidity/mortality in pulmonary arterial hypertension: results of the GRIPHON study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2015; 65 (10): 1538–1588. DOI: 10.1016/S0735-1097(15)61538-8.

Поступила 21.02.17

References

1. Galié N., Hoeper M.M., Humbert M. et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.* 2009; 34 (6): 1219–1263. DOI: 10.1183/09031936.00139009.
2. Chazova I.E., Martynyuk T.V., eds. Pulmonary Hypertension. Moscow: Praktika; 2015 (in Russian).
3. Vachieri J.-L., Gaine S. Challenges in the diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. *Eur. Respir. Rev.* 2012; 21 (126): 313–320. DOI: 10.1183/09059180.00005412.
4. Chemla D., Castelain V., Hervé P. et al. Haemodynamic evaluation of pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.* 2002; 20 (5): 1314–1331. DOI: 10.1183/09031936.02.00068002.
5. Benza R.L., Miller D.P., Gomberg-Maitland M. et al. Predicting survival in pulmonary arterial hypertension: insights from the Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL). *Circulation.* 2010; 122 (2): 164–172. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.898122.
6. Badesch B.D., Champion H.C., Gomez-Sanchez M.A. et al. Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009; 54 (30): S55–S56. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.04.011.
7. Berger R.M., Beghetti M., Humpl T. et al. Clinical features of paediatric pulmonary hypertension: a registry study. *Lancet.* 2012; 379 (9815): 537–546. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61621-8.
8. Trulock E., Edwards L., Taylor D. et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation twenty fourth official adult lung and heart lung transplantation report 2007. *J. Heart Lung Transplant.* 2007; 26 (8): 782–795. DOI: 10.1016/j.healun.2007.06.003.
9. Stehlik J., Edwards L.B., Kucheryavaya A.Y. et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-seventh official adult heart transplant report—2010. *J. Heart Lung Transplant.* 2010; 29 (10): 1089–1103. DOI: 10.1016/j.healun.2010.08.007.
10. Sitbon O., Morrell N.W. Pathways in pulmonary arterial hypertension: the future is here. *Eur. Respir. Rev.* 2012; 21 (126): 321–327. DOI: 10.1183/09059180.00004812.
11. Solomon J.J., Olson A.L., Fischer A. et al. Scleroderma lung disease. *Eur. Respir. Rev.* 2013; 22 (127): 6–19. DOI: 10.1183/09059180.00005512.
12. Guazzi M., Galié N. Pulmonary hypertension in left heart disease. *Eur. Respir. Rev.* 2012; 21 (126): 338–346. DOI: 10.1183/09059180.00004612.
13. Diller G.P., Dimopoulos K., Okonko D. et al. Exercise intolerance in adult congenital heart disease: comparative severity, correlates, and prognostic implication. *Circulation.* 2005; 112 (8): 828–835. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.529800.
14. Peacock A.J., Murphy N.F., McMurray J.J.V. et al. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. *Eur. Respir. J.* 2007; 30 (1): 104–109. DOI: 10.1183/09031936.00092306.
15. Galié N., Palazzini M., Manes A. Pulmonary arterial hypertension: from the kingdom of the near-dead to multiple clinical trial meta-analyses. *Eur. Heart J.* 2010; 31 (1): 2080–2086. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq152.
16. Michelakis E.D. The role of the NO axis and its therapeutic implications in pulmonary arterial hypertension. *Heart Fail. Rev.* 2003; 8 (1): 5–21. DOI: 10.1023/A:1022150819223.
17. Rubin L.J., Simonneau G., Badesch D. et al. The study of risk in pulmonary arterial hypertension. *Eur. Respir. Rev.* 2012; 21 (125): 234–238. DOI: 10.1183/09059180.00003712.
18. Humbert M., Souza R., Galié N. et al. Pulmonary arterial hypertension: bridging the present to the future. *Eur. Respir. Rev.* 2012; 21 (126): 267–270. DOI: 10.1183/09059180.00005312.
19. Simonneau G., Gatzolis G., Adatia I. et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 62 (25, Suppl.): D35–D41. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.10.029.
20. Humbert M., Sitbon O., Yaici A. et al. Survival in incident and prevalent cohort of patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur. Respir. J.* 2010; 36 (3): 549–555. DOI: 10.1183/09031936.00057010.
21. Galié N., Hoeper M., Torbicki A. et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur. Heart J.* 2009; 30 (20): 2493–2537. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr046.
22. Nickel N., Golpon H., Greer M. et al. The prognostic impact of follow-up assessments in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur. Respir. J.* 2012; 39 (3): 589–596. DOI: 10.1183/09031936.00092311.
23. Soubrier F., Chung W.K., Machado R. et al. Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 62 (25, Suppl.): D13–D21. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.10.035.
24. Eyries M., Montani D., Girerd B. et al. EIF2AK4 mutations cause pulmonary veno-occlusive disease, a recessive form of pulmonary hypertension. *Nat. Genet.* 2014; 46 (1): 65–69. DOI: 10.1038/ng.2844.
25. D'Alto M., Mahadevan V.S. Pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. *Eur. Respir. Rev.* 2012; 21(126): 328–337. DOI: 10.1183/09059180.00004712.
26. Huang J.B., Liang J., Zhou L.Y. Eisenmenger Syndrome: Not Always Inoperable. *Respir. Care.* 2012; 57 (9): 1488–1495. DOI: 10.4187/respcare.01418.
27. Rubin L.J. Primary pulmonary hypertension. *Chest.* 1993; 104 (1): 236–250.
28. Rubin L.J., Badesch D.B. Evaluation and management of the patient with pulmonary arterial hypertension. *Ann. Intern. Med.* 2005; 143 (4): 282–292. DOI: 10.7326/0003-4819-143-4-200508160-00009.
29. Galié N., Rubin L.J. Introduction: new insights into a challenging disease: A review of the third world symposium on pulmonary arterial hypertension. *Am. Coll. Cardiol. J.* 2004; 43 (12): S1. DOI: 10.1016/j.jacc.2004.03.003.
30. Galié N., Torbicki A., Barst R. et al. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. The Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* 2004; 25 (24): 2243–2278. DOI: 10.1016/j.ehj.2004.09.014.
31. Hambly N., Alawfi F., Mehta S. Pulmonary hypertension: diagnostic approach and optimal management. *CMAJ.* 2016; 188 (11): 804–812. DOI: 10.1503/cmaj.151075.
32. McLaughlin V.V., Archer S.L., Badesch D.B. et al. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association: developed in collaboration with the American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, Inc., and the Pulmonary Hypertension Association. *Circulation.* 2009; 119 (16): 2250–2294. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192230.
33. Chazova I.E., Zhdanov V.S., Veselova S.P., Mareev V.Yu. Pathology in the primary pulmonary hypertension. *Arkhiv patologii.* 1993; (3): 52–55 (in Russian).
34. Lowe B.S., Therrien J., Ionescu-Ittu R. et al. Diagnosis of pulmonary hypertension in the congenital heart disease adult pop-

- ulation impact on outcomes. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011; 58 (5): 538–546. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.03.033.
35. Raymond R.J., Hinderliter A.L., Willis P.W. et al. Echocardiographic predictors of adverse outcomes in primary pulmonary hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002; 39 (7): 1214–1219.
 36. Humbert M., Sitbon O., Chaouat A. et al. Survival in patients with idiopathic, familial, and anorexigen-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Circulation.* 2010; 122 (2): 156–163. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.911818.
 37. Humbert M., Sitbon O., Yaici A. et al. Survival in incident and prevalent cohort of patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur. Respir. J.* 2010; 36 (3): 549–555. DOI: 10.1183/09031936.00057010.
 38. Stenmark K.R., Davie N., Frid M. et al. Role of the adventitia in pulmonary vascular remodeling. *Physiology (Bethesda).* 2006; 21 (2): 134–145. DOI: 10.1152/physiol.00053.2005.
 39. Tuber R.M., Cool C.D., Yeager M. et al. The pathobiology of pulmonary hypertension. *Endothelium. Clin. Chest Med.* 2001; 22 (3): 405–418.
 40. Gossage J.R., Christman B.W. Mediators of acute and chronic pulmonary hypertension. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 15 (4): 453–462.
 41. Galié N., Manes A., Branzi A. New insights on pulmonary arterial hypertension. *Rev. Esp. Cardiol.* 2004; 57 (7): 603–607. DOI: 10.1016/S1885-5857(06)60282-X.
 42. Duong-Quy S. Physiopathology of pulmonary hypertension: from bio-molecular mechanism to target treatment. *J. Vasc. Med. Surg.* 2016; 22 (4): 294–299. DOI: 10.4172/2329-6925.1000294.
 43. Duplain H., Burcelin R., Sartori C. et al. Insulin resistance, hyperlipidemia, and hypertension in mice lacking endothelial nitric oxide synthase. *Circulation.* 2001; 104 (3): 342–345. DOI: 10.1161/01.CIR.104.3.342.
 44. Barst R.J., McGoon M., Torbicki A. et al. Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 43 (12, Suppl.): S40–S47. DOI: 10.1016/j.jacc.2004.02.032.
 45. McGoon M.D. The assessment of pulmonary hypertension. *Clin. Chest Med.* 2001; 22 (3): 493–508.
 46. McLaughlin V.V., McGoon M.D. Pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2006; 114 (13): 1417–1431. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.503540.
 47. Trip P., Nossent E.J., de Man F.S. et al. Severely reduced diffusion capacity in idiopathic pulmonary arterial hypertension: patient characteristics and treatment responses. *Eur. Respir. J.* 2013; 42 (6): 1575–1585. DOI: 10.1183/09031936.00184412.
 48. Sun X.G., Hansen J.E., Oudiz R.J., Wasserman K. Pulmonary function in primary pulmonary hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 41 (6): 1028–1035. DOI: 10.1016/S0735-1097(02)02964-9.
 49. Chazova I.E., Martynyuk T.V., Avdeev S.N. et al. Clinical guidelines for diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2014; 86 (9): 4–23. DOI: terapevticheskiy-arkhiv/2014/9/030040-3660201491 (in Russian).
 50. Rudski L.G., Lai W.W., Afilalo J. et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2010; 23 (7): 685–713. DOI: 10.1016/j.echo.2010.05.010.
 51. Lang R.M., Badano L.P., Mor-Avi V. et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.* 2015; 28 (1): 1–39. DOI: 10.1016/j.echo.2014.10.003.
 52. Lang I., Madani M. Update on Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Circulation.* 2014; 130 (6): 508–518. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.009309.
 53. Rajaram S., Swift A.J., Telfer A. et al. 3D contrast-enhanced lung perfusion MRI is an effective screening tool for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from the ASPIRE Registry. *Thorax.* 2013; 68 (7): 677–678. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2012-203020.
 54. Sitbon O., Badesch D., Channick R. Effects of the dual endothelinreceptor antagonist bosentan in patients with pulmonary arterial hypertension: a 1-year follow-up study. *Chest.* 2003; 124 (1): 247–254. DOI: 10.1378/chest.124.1_suppl.247S.
 55. Channick R.N., Simonneau G., Sitbon O. et al. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomized placebo-controlled study. *Lancet.* 2001; 358 (9288): 1119–1123. DOI: 10.1016/S0140-6736(01)06250-X.
 56. Galié N., Rubin L., Hoeper M. et al. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomized controlled trial. *Lancet.* 2008; 371 (2930): 2093–2100. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60919-8.
 57. Savarese G., Paolillo S., Costanzo P. et al. Do changes of 6-minute walk distance predict clinical events in patients with pulmonary arterial hypertension? A meta-analysis of 22 randomized trials. *JACC.* 2012; 60 (13): 1192–1201. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.01.083.
 58. Barst R.J., Maislin G., Fishman A.P. Vasodilator therapy for primary pulmonary hypertension in children. *Circulation.* 1999; 99 (9): 1197–1208. DOI: 10.1161/01.CIR.99.9.1197.
 59. Langleben D. Endothelin receptor antagonists in the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Clin. Chest Med.* 2007; 28 (1): 117–125.
 60. Martynyuk T.V., Arkhipova O.A., Kobal' E.A. et al. Use of the non-selective endothelin receptor antagonist bosentan in patients with idiopathic pulmonary hypertension: the first Russian experience and a glance to the future. *Sistemnye gipertenzii.* 2011; 8 (4): 51–56 (in Russian).
 61. Provencher S., Sitbon O., Humbert M. et al. Long-term outcome with first-line bosentan therapy in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur. Heart J.* 2006; 27 (5): 589–595. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi728.
 62. Avdeev S.N., Tsareva N.A., Neklyudova G.V., Chuchalin A.G. The first clinical experience of treatment with endothelin receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary arterial hypertension: results of 1-year trial. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2013; 85 (3): 38–43 (in Russian).
 63. Rubin L., Badesch M., Barst R. et al. Randomized trial of endothelin antagonist therapy. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346 (12): 896–903. DOI: 10.1056/NEJMoa012212.
 64. Galié N., Olschewski H., Oudiz R.J. et al. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, efficacy (ARIES) study 1 and 2. *Circulation.* 2008; 117 (23): 3010–3019. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.742510.
 65. Oudiz R.J., Galié N., Olschewski H. et al. Long-term ambrisentan therapy for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009; 52 (21): 1971–1981. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.07.033.
 66. Badesch D.B., Feldman J., Keogh A. et al. ARIES3: ambrisentan therapy in a diverse population of patients with pulmonary

- hypertension. *Cardiovasc. Ther.* 2012; 30 (2): 93–99. DOI: 10.1111/j.1755-5922.2011.00279.x.
67. Pulido T., Adzerikho I., Channick R.N. et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369 (9): 809–818. DOI: 10.1056/NEJMoa1213917.
 68. Galié N., Manes A. New treatment strategies for pulmonary arterial hypertension: hopes or hypes? *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 62 (12): 1101–1102. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.06.032.
 69. Rubin L.J., Mendoza J., Hood M. et al. Treatment of primary pulmonary hypertension with continuous intravenous prostacyclin (epoprostenol). Results of a randomized trial. *Ann. Intern. Med.* 1990; 112 (7): 485–491.
 70. Barst R.J., Rubin L.J., Long W.A. et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension [see comments]. *N. Engl. J. Med.* 1996; 334 (5): 296–302. DOI: 10.1056/NEJM199602013340504.
 71. Sitbon O., Humbert M., Nunes H. et al. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002; 40 (4): 780–788. DOI: 10.1016/S0735-1097(02)02012-0.
 72. McLaughlin V.V., Shillington A., Rich S. Survival in primary pulmonary hypertension: the impact of epoprostenol therapy. *Circulation.* 2002; 106 (12): 1477–1482. DOI: 10.1161/01.CIR.0000029100.82385.58.
 73. Sitbon O., Delcroix M., Bergot E. et al. EPITOME-2: an open-label study assessing the transition to a new formulation of intravenous epoprostenol in patients with pulmonary arterial hypertension. *Am. Heart J.* 2014; 167 (2): 210–217. DOI: 10.1016/j.ahj.2013.08.007.
 74. Galié N., Manes A., Branzi A. Prostanoids for pulmonary arterial hypertension. *Am. J. Respir. Med.* 2003; 2 (2): 123–137.
 75. Simonneau G., Barst R.J., Galié N. et al. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 165 (6): 800–804. DOI: 10.1164/ajrccm.165.6.2106079.
 76. Hiremath J., Thanikachalam S., Parikh K. et al. Exercise improvement and plasma biomarker changes with intravenous treprostinil therapy for pulmonary arterial hypertension: a placebo-controlled trial. *J. Heart Lung Transplant.* 2010; 29 (2): 137–149. DOI: 10.1016/j.healun.2009.09.005.
 77. Tapsos V.F., Gomberg-Maitland M., McLaughlin V.V. et al. Safety and efficacy of IV treprostinil for pulmonary arterial hypertension: a prospective, multicenter, open-label, 12-week trial. *Chest.* 2006; 129 (3): 683–688. DOI: 10.1378/chest.129.3.683.
 78. Barst R.J., McGoon M., McLaughlin V.V. et al. Beraprost therapy for pulmonary arterial hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 41 (12): 2119–2125. DOI: 10.1016/S0735-1097(03)00463-7.
 79. Olschewski H., Simommeau G., Galié N. et al. Inhaled iloprost in severe pulmonary hypertension. *N. Engl. Med.* 2002; 347 (5): 322–329. DOI: 10.1056/NEJMoa020204.
 80. McLaughlin V.V., Oudiz R.J., Frost A. et al. Randomized study of adding inhaled iloprost to existing bosentan in pulmonary arterial hypertension. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 174 (11): 1257–1263. DOI: 10.1164/rccm.200603-358OC.
 81. Ghofrani H.A., Rose F., Schermuly R.T. et al. Oral sildenafil as long-term adjunct therapy to inhaled iloprost in severe pulmonary arterial hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 42 (1): 158–164. DOI: 10.1016/S0735-1097(03)00555-2.
 82. Michelakis E., Tymchak W., Lien D. et al. Oral sildenafil is an effective and specific pulmonary vasodilator in patients with pulmonary arterial hypertension: comparison with inhaled nitric oxide. *Circulation.* 2002; 105 (20): 2398–2403. DOI: 10.1161/01.CIR.0000016641.12984.DC.
 83. Evgenov O.V., Pacher P., Schmidt P.M. et al. NO-independent stimulators and activators of soluble guanylate cyclase: discovery and therapeutic potential. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2006; 5 (9): 755–768. DOI: 10.1038/nrd2038.
 84. Schermuly R.T., Stasch J.P., Pullamsetti S.S. et al. Expression and function of soluble guanylate cyclase in pulmonary arterial hypertension. *Eur. Respir. J.* 2008; 32 (4): 881–891. DOI: 10.1183/09031936.00114407.
 85. Stasch J.P., Evgenov O.V. Soluble guanylate cyclase stimulators in pulmonary hypertension. *Handb. Exp. Pharmacol.* 2013; 218 (1): 279–313. DOI: 10.1007/978-3-642-38664-0_12.
 86. Ghofrani H.A., Grimminger F. Soluble guanylate cyclase stimulation: an emerging option in pulmonary hypertension therapy. *Eur. Respir. Rev.* 2009; 18 (111): 35–41. DOI: 10.1183/09059180.00011112.
 87. Stasch J.P., Hobbs A. NO-independent, haem-dependent soluble guanylate cyclase stimulators. *Handb. Exp. Pharmacol.* 2009; (191): 277–308. DOI: 10.1007/978-3-540-68964-5_13.
 88. Ghofrani H.A., Galié N., Grimminger F. et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369 (4): 330–340. DOI: 10.1056/NEJMoa1209655.
 89. Ghofrani H.A., D'Armini A., Grimminger F. et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369 (4): 319–329. DOI: 10.1056/NEJMoa1209657.
 90. Tsareva N.A., Avdeev S.N., Neklyudova G.V. Sequential combination therapy of a female patient with idiopathic pulmonary hypertension. *Kardiologiya.* 2016; 56 (3): 97–100. DOI: 10.18565/cardio.2016.3.97-100 (in Russian).
 91. McLaughlin V.V., Channik R., Chin K.M. et al. Effect of selexipag on morbidity/mortality in pulmonary arterial hypertension: results of the GRIPHON study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2015; 65 (10): 1538–1588. DOI: 10.1016/S0735-1097(15)61538-8.

Received February 21, 2017

Неинвазивная вентиляция легких у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в стационаре и домашних условиях

С.Н.Авдеев

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

Информация об авторе

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

Резюме

Существенное улучшение ведения пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) как при обострении, так и в стабильный период обусловлено широким применением в течение 2 последних десятилетий неинвазивной вентиляции легких (НВЛ). В настоящее время НВЛ рассматривается как терапия первой линии у пациентов с обострением ХОБЛ при развитии гиперкапнической острой дыхательной недостаточности. Данный метод респираторной поддержки также оказался эффективным у больных после экстубации: при его использовании не только облегчается процесс отлучения от респиратора, но и установлено положительное влияние при профилактике и лечении постэкстубационной дыхательной недостаточности. НВЛ также успешно применяется при сочетаниях ХОБЛ и синдрома апноэ сна, ХОБЛ и пневмонии, а также в раннем послеоперационном периоде после вмешательств в области грудной клетки. НВЛ также может использоваться у пациентов с ХОБЛ при хронической дыхательной недостаточности. Наиболее обоснованными показаниями для назначения длительной НВЛ в домашних условиях при ХОБЛ является гиперкапния в дневное время. По-видимому, наиболее эффективной стратегией респираторной поддержки при ХОБЛ является снижение парциального давления углекислого газа в артериальной крови — т. н. высокоинтенсивная НВЛ. Применение недавно разработанных переносных портативных аппаратов НВЛ позволяет значительно повысить физическую активность пациентов с ХОБЛ тяжелого течения.

Ключевые слова: неинвазивная вентиляция легких, хроническая обструктивная болезнь легких, острая дыхательная недостаточность, хроническая дыхательная недостаточность.

Для цитирования: Авдеев С.Н. Неинвазивная вентиляция легких у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в стационаре и домашних условиях. *Пульмонология*. 2017; 27 (2): 232–249. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-2-232-249

Non-invasive ventilation in patients with chronic obstructive pulmonary disease in a hospital and at home

Sergey N. Avdeev

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

Abstract

Last two decades, active use of non-invasive ventilation (NIV) has provided a significant improvement in the management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD), both in patients with acute exacerbation and in stable patients. Currently, NIV is the first-line treatment for patients with acute exacerbation of COPD and acute hypercapnic respiratory failure. This method of respiratory support is also effective after extubation, as it could facilitate weaning from the ventilator and affects positively prevention and treatment of postextubation respiratory failure. Also, NIV has been successfully used in co-morbidity of COPD and sleep apnea syndrome, COPD and pneumonia, and in early postoperative period after thoracic surgery. NIV can be used in COPD patients with chronic respiratory failure. Long-term NIV at home is more reasonable in patients with daytime hypercapnia. The most effective strategy of respiratory support in COPD is thought to be decrease in the partial pressure of carbon dioxide in the arterial blood, i.e. high-intensity NIV. Currently available portable non-invasive ventilators could improve significantly physical activity of patients with severe COPD.

Key words: non-invasive ventilation, chronic obstructive pulmonary disease, acute respiratory failure, chronic respiratory failure.

For citation: Avdeev S.N. Non-invasive ventilation in patients with chronic obstructive pulmonary disease in a hospital and at home. *Russian Pulmonology*. 2017; 27 (2): 232–249 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-2-232-249

С момента появления первых сообщений об успешном использовании масочной неинвазивной вентиляции легких (НВЛ) при обострении хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) прошло более 25 лет [1, 2]. Попытки применения НВЛ с поло-

жительным давлением при ХОБЛ предпринимались и ранее — в 1970–80-х гг., но в целом такой опыт оказался не очень удачным, т. к. в то время обычно использовались устройства для **интермиттирующего дыхания с положительным давлением** (*intermittent posi-*



Рис. 1. Неинвазивная вентиляция легких при обострении хронической обструктивной болезни легких в отделении реанимации и интенсивной терапии
Figure 1. Non-invasive ventilation in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in an intensive care unit

tive-pressure breathing), которые плохо переносились пациентами и обычно предназначались для аэрозольной терапии [3]. Появление удобных масок для проведения ночной терапии с постоянным положительным давлением (*continuous positive airway pressure* — СРАР) и новых режимов респираторной поддержки (особенно режима поддержки давлением — *pressure support*) дало толчок к широкому внедрению НВЛ в клиническую практику у больных с обострением ХОБЛ [4–6]. В 1990–2000 гг. накопление опыта применения НВЛ и обнадеживающие положительные результаты данного метода в нескольких исследованиях позволили закрепить за НВЛ место терапии первой линии при острой дыхательной недостаточности (ОДН) у больных с обострением ХОБЛ (рис. 1) [7–9].

Эффективность НВЛ, исходно доказанная в условиях отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) также стимулировала интерес к использованию масочной вентиляции в условиях стационара и в амбулаторной практике (для длительной терапии в домашних условиях). В данной статье представлен обзор применения НВЛ у больных ХОБЛ как во время обострений, так и в стабильный период.

Патофизиология хронической обструктивной болезни легких

С точки зрения понимания эффектов респираторной поддержки важно подчеркнуть, что основной проблемой при ХОБЛ является легочная гиперинфляция, т. е. увеличение легочных объемов, что приводит к уплотнению основной дыхательной мышцы — диафрагмы, т. е. перемещению ее в менее эффективную позицию на кривой «длина-напряжение», следствием чего является снижение силы и выносливости диафрагмы [10]. Кроме того, у пациентов с ХОБЛ легочная гиперинфляция ведет к созданию внутреннего положительного давления в конце выдоха (*intrinsic positive end-expiratory pressure* — ИРЕЕР), что в свою очередь повышает нагрузку на аппарат дыхания и приводит к повышению респираторного уси-

лия. У пациентов с тяжелой ХОБЛ компенсаторные резервы серьезно ограничены, и любые факторы, которые приводят к повышению нагрузки на дыхательную мускулатуру (ДМ) во время обострения (бронхоспазм, задержка бронхиального секрета, усиление гиперинфляции легких), вызывают дальнейшее снижение силы и выносливости дыхательных мышц, приводя к развитию их утомления, снижению альвеолярной вентиляции и нарастанию гиперкапнии (задержка CO_2). При НВЛ используется положительное давление, способное разгрузить ДМ и увеличить альвеолярную вентиляцию, при этом снижаются респираторное усилие, работа дыхания, одышка, тахипноэ и уровень парциального давления углекислого газа в артериальной крови (PaCO_2) [11–15].

При сочетании НВЛ и других методов консервативной терапии (кислорода, бронходилататоров, глюкокортикостероидов, антибактериальных препаратов) происходит более быстрое разрешение ОДН, в т. ч. в тяжелых случаях, уменьшается продолжительность пребывания пациентов с ХОБЛ в ОРИТ и стационаре [11, 14, 16, 17].

Наиболее важным преимуществом НВЛ при обострении ХОБЛ является снижение уровня летальности, что может быть связано со снижением риска развития нозокомиальных пневмоний и других госпитальных инфекций (рис. 2) [18]. Кроме того, по сравнению с инвазивной респираторной поддержкой, проведение НВЛ сопряжено с меньшим риском повреждения и последующего ремоделирования ткани легких, т. е. лучшим функциональным резервом больных после респираторной поддержки [19–21].

Селекция пациентов для неинвазивной вентиляции легких

Перед использованием НВЛ необходимо обратить внимание на некоторые важные аспекты метода. Эффективность НВЛ зависит от правильной оценки

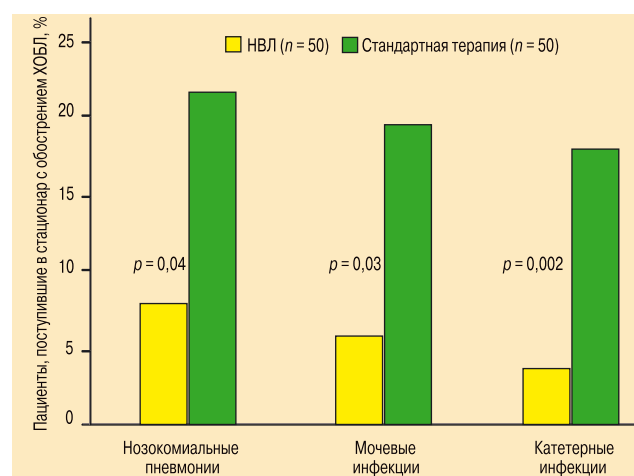


Рис. 2. Неинвазивная вентиляция легких и нозокомиальные инфекции: исследование «случай–контроль» [18]

Примечание: ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких; НВЛ — неинвазивная вентиляция легких.

Figure 2. Non-invasive ventilation and nosocomial infections: a case-control study [18]

ее возможностей и ограничений, при этом во избежание задержки использования других методов респираторной поддержки (обычно — интубация трахеи (ИТ) и искусственная вентиляция легких (ИВЛ)), в свою очередь, требуются выбор подходящего пациента, участие подготовленного персонала и своевременное выявление неудачи НВЛ [5, 19–21].

НВЛ является методом респираторной поддержки, при котором основной интерфейс (маска) может быть легко наложен и также легко отсоединен от дыхательных путей пациента. Однако такая особенность НВЛ не должна рассматриваться как метод, который может быть использован в любых ситуациях. В жизнеугрожающих ситуациях (остановка дыхания, кровообращения, шок) у больных ХОБЛ применяется традиционная респираторная поддержка — ИТ и ИВЛ. Кроме того, ИВЛ лучше подходит и для таких ситуаций, как развитие желудочно-кишечного кровотечения, обструкция верхних дыхательных путей (например, опухоль, ангионевротический отек) и невозможность обеспечения защиты дыхательных путей (например, при тяжелых нейромышечных заболеваниях, передозировке наркотиков) (табл. 1).

Правильная селекция пациентов является ключевым фактором для достижения успеха НВЛ. При обострении ХОБЛ наиболее подходящими являются больные с гиперкапнией и умеренно выраженным респираторным ацидозом, хотя сочетание респираторного и метаболического ацидоза также хорошо поддается терапии НВЛ [22]. Тяжелый респираторный ацидоз значительно повышает шансы интубации больного, особенно при $pH < 7,20$ [23–26], но в рутинной практике, как показывает опыт, у некоторых пациентов НВЛ может быть успешно проведена также и при низких цифрах pH — $7,10$ [27]. Состо-

яние комы также является противопоказанием к НВЛ, хотя здесь тоже есть свои исключения, например больных с гиперкапнической комой (или CO_2 -наркозом) в некоторых экспертных центрах успешно ведут с помощью НВЛ [28–29]. Эти и другие факторы селекции пациентов представлены в табл. 1.

Как правило, ни один из данных факторов не является абсолютным противопоказанием к НВЛ, но они должны учитываться при принятии решения об инициации НВЛ, а также при констатации неэффективности метода и необходимости проведения ИТ. К числу известных предикторов успеха / неудачи НВЛ относятся неврологический статус пациента (по шкале Глазго), общая тяжесть заболевания (по шкале APACHE II) и высокое тахипноэ [23, 30].

Технические аспекты неинвазивной вентиляции легких

Профессиональная подготовка и опыт медицинского персонала являются важными факторами при подготовке к проведению НВЛ. Как и при многих видах терапии, операций и технологий, по мере накопления опыта использования НВЛ можно ожидать улучшения результатов данного метода [6]. Исходно НВЛ преимущественно использовалась в условиях ОРИТ, т. к. в случае неудачи терапии НВЛ именно там в первую очередь обеспечивался доступ к проведению ИТ и ИВЛ. Однако по мере накопления опыта и тренировки использование НВЛ может быть без всякого риска перемещено на ступень ниже, т. е. в отделения, располагающие меньшими возможностями мониторинга и меньшим соотношением числа медсестер и пациентов — в т. н. отделения промежуточной помощи (*intermediate care*) или в спе-

Таблица 1
Показания и противопоказания к неинвазивной вентиляции легких при острой дыхательной недостаточности у больных хронической обструктивной болезнью легких
Table 1
Indications and contraindications for non-invasive ventilation in patients with chronic obstructive pulmonary disease and acute respiratory failure

Показания	
A	Симптомы и признаки ОДН
a	Выраженная одышка в покое
b	ЧДД > 25 в минуту, участие в дыхании вспомогательной ДМ, абдоминальный парадокс
B	Признаки нарушения газообмена
a	$PaCO_2 > 45$ мм рт. ст., $pH < 7,35$
b	$PaO_2 / FiO_2 < 200$ мм рт. ст.
Противопоказания	
A	Остановка дыхания
B	Нестабильная гемодинамика (гипотония, неконтролируемые аритмии или ишемия миокарда)
C	Невозможность обеспечить защиту дыхательных путей (нарушения кашля и глотания)
D	Избыточная бронхиальная секреция
E	Признаки нарушения сознания (ажитация или угнетение), неспособность пациента к сотрудничеству с медицинским персоналом
F	Лицевая травма, ожоги, анатомические нарушения, препятствующие наложению маски

Примечание: ОДН — острая дыхательная недостаточность; ЧДД — частота дыхательных движений; ДМ — дыхательная мускулатура; $PaCO_2$ — парциальное давление углекислого газа в артериальной крови; FiO_2 — фракция кислорода во вдыхаемой смеси.

специализированные палаты [14, 24, 31, 32]. Кроме того, сегодня использование НВЛ в острых ситуациях не ограничивается только госпитальными условиями, но с успехом применяется и на более ранних этапах, например, в отделениях неотложной терапии (приемных отделениях) [33].

Даже несмотря на то, что НВЛ может быть эффективным методом респираторной поддержки у больных с гиперкапнической комой, «идеальный» пациент должен быть достаточно кооперативным для обеспечения условий наложения и подгонки маски и синхронизации с респиратором. Ажитированные и некомплаентные больные обычно плохо переносят процедуру НВЛ. Чаще всего в клинической практике используются назальные или лицевые (ороназальные) маски. Тяжесть состояния пациентов может являться фактором, определяющим подходящий тип маски: так, пациенты с меньшей выраженностью дыхательной недостаточности (ДН) лучше адаптируются к назальным маскам, при использовании которых утечка выражена больше, в то время как при более тяжелых ситуациях лучше подходят ороназальные маски [34]. С другой стороны, при современном выборе различных моделей масок учитываются индивидуальные особенности и предпочтения больных. К другим менее часто используемым интерфейсам при обострении ХОБЛ относятся полнолицевые маски, загубники и шлемы [35]. Плотная подгонка маски к лицу больного позволяет минимизировать утечку и улучшить синхронизацию пациента с респиратором. В то же время при чрезмерно плотном контакте маски с кожей больного возможно развитие изъязвлений и некрозов. У пациентов с ажитацией, тревогой, высоким тахипноэ для улучшения синхронизации возможно назначение седативных препаратов, однако следует помнить о риске чрезмерной седации и ухудшении альвеолярной вентиляции [19, 36, 37].

Другим важным аспектом при проведении НВЛ является выбор респираторов. В первых исследованиях обычно использовались обычные реанимационные респираторы, предназначенные для проведения ИВЛ с помощью интубационной трубки [11, 27, 38, 39], однако они плохо компенсировали утечку, в связи с чем возникали сложности переключения с фазы вдоха на фазу выдоха [40].

Другой тип — портативные респираторы, специально созданные для НВЛ, в которых используется одиночный контур, а эвакуация выдыхаемого дыхательного объема осуществляется через специальные отверстия в маске или контуре (порт утечки). Одна из наиболее популярных моделей такого респиратора — ViPAP, в которой обеспечиваются 2 уровня давления в дыхательных путях (*bi-level*), стала синонимом НВЛ [41]. В таком респираторе создается инспираторное (IPAP) и экспираторное (EPAP) положительное давление, а различие между ними соответствует уровню поддержки давлением (*pressure support*). Общими чертами портативных респираторов является их относительно невысокая стоимость и возможность эффективно компенсировать даже

высокую утечку, однако данные аппараты, как правило, не обладают возможностями мониторинга и тревог, имеющимися у реанимационных респираторов. Благодаря усовершенствованию технологий современные реанимационные респираторы также способны уверенно компенсировать выраженную утечку, они используются в условиях ОРИТ для проведения НВЛ у наиболее тяжелых пациентов.

Инициация неинвазивной вентиляции легких

Большинство пациентов, которым проводится НВЛ, относительно неплохо переносят данную процедуру уже на начальном этапе. Однако у ряда больных в течение первых минут или часов НВЛ улучшения состояния (клинических показателей и газообмена) не наблюдается или процедура плохо переносится, доля таких больных обычно составляет около 15–20 % [9, 11, 42, 43]. Обычно для предсказания успеха НВЛ или ответа на НВЛ достаточно использование сеанса респираторной поддержки в течение 1–2 ч. В обычной практике эффективность терапии НВЛ очевидна и при простом осмотре — наблюдается уменьшение частоты дыхательных движений (ЧДД) и работы вспомогательных дыхательных мышц. Объективными маркерами эффективности масочной вентиляции являются изменения показателей газов артериальной крови: повышение pH и снижение PaCO₂. Короткий сеанс НВЛ позволяет выявить не только пациентов, которых в дальнейшем можно эффективно вести с помощью НВЛ, но и больных с плохим ответом, у которых впоследствии потребуются проведение ИТ и ИВЛ [15, 44, 45]. Более длительные попытки использования НВЛ без достижения заметного улучшения лишь отодвигают по времени момент применения ИТ и ИВЛ, что значительно повышает риск утяжеления ДН и неблагоприятного исхода.

Неудачи терапии НВЛ в большинстве случаев выявляются довольно рано — в первые часы от инициации респираторной поддержки, однако у некоторых пациентов неудача терапии НВЛ проявляется позже — через 24–48 ч и даже в более поздние сроки после первоначального улучшения [11, 46, 47]. Отсутствие улучшения в сфере сознания или респираторного ацидоза через 24 ч от начала НВЛ является еще одним предиктором неудачи НВЛ. Данные рекомендации могут быть использованы у большинства больных ХОБЛ при планировании НВЛ.

Неинвазивная вентиляция легких у госпитализированных больных

Обострение хронической обструктивной болезни легких

Как уже подчеркивалось, подходящими кандидатами для проведения НВЛ являются больные с обострением ХОБЛ и развитием ОДН. На сегодня это наиболее частое показание для НВЛ в госпитальных условиях, и именно при данном состоянии накоплен наибольший опыт использования НВЛ в мире [6].

Несмотря на то, что общее число пациентов, включенных в рандомизированные клинические исследования (РКИ), посвященные эффективности НВЛ при обострении ХОБЛ, относительно невелико ($n < 1\,000$), эффективность метода подтверждена в масштабных когортных исследованиях, крупных метаанализах и поддерживается многими профессиональными обществами и организациями [8, 47, 48]. В настоящее время общепризнанно, что при НВЛ в случае обострения ХОБЛ снижаются потребность в ИТ, число осложнений, связанных с ИТ и ИВЛ, длительность пребывания больных в стационаре и летальность. По результатам одного из метаанализов 14 РКИ, использование НВЛ ассоциируется со снижением числа ИТ (относительный риск (ОР) — 0,39; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) — 0,28–0,54) и госпитальной летальности (ОР — 0,52; 95%-ный ДИ — 0,36–0,70) [9]. По данным другого метаанализа, особенно высокая эффективность НВЛ продемонстрирована у пациентов с обострением ХОБЛ и респираторным ацидозом с $pH < 7,30$: снижение риска ИТ на 34 % (95%-ный ДИ — 22–46), летальности — на 12 % (95%-ный ДИ — 6–18), абсолютное снижение продолжительности госпитализации — на 5,6 дней (95%-ный ДИ — 3,7–7,5) [43]. Другими словами, при использовании НВЛ число больных, которых необходимо пролечить (*number needed to treat*) для того чтобы избежать неудачи терапии и предотвратить ИТ, составляет всего 5, а для предотвращения летального исхода — всего 8 пациентов [49]. Однако польза от применения НВЛ у пациентов с относительно легкими обострениями ХОБЛ без развития респираторного ацидоза с исходным $pH > 7,35$ не показана [49]. Кроме того, госпитальная летальность довольно высока у пациентов с обострением ХОБЛ, у которых НВЛ оказалась неуспешной (27 %), в то время как при использовании только НВЛ летальность составляет 9 %, а при использовании только ИВЛ — 23 % [50].

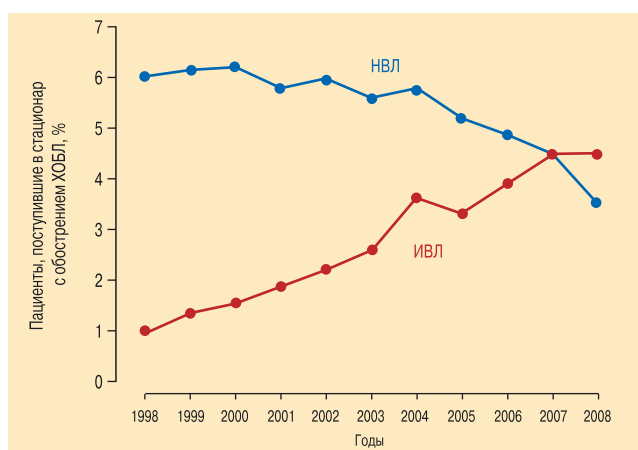


Рис. 3. Анализ госпитализаций больных ($n = 7\,511\,267$) с обострением хронической обструктивной болезни легких (США, 1998–2008): объемы использования неинвазивной и инвазивной вентиляции легких [50]

Примечание: ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких; НВЛ — неинвазивная вентиляция легких; ИВЛ — искусственная вентиляция легких. Figure 3. An analysis of 7,511,267 hospitalizations of patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (USA, 1998–2008): use of non-invasive vs mechanical ventilation [50]

Также в некоторых проспективных исследованиях показано, что использование НВЛ в период ОДН позволяет в дальнейшем уменьшить число последующих госпитализаций больных и улучшить долгосрочный прогноз больных ХОБЛ [51].

Использование НВЛ при обострении ХОБЛ с респираторным ацидозом постоянно увеличивается с течением времени, и этот тренд хорошо документирован в крупных обсервационных исследованиях (рис. 3) [6, 7, 50, 52–54]. Однако имеются большие различия по практике использования НВЛ между разными странами. Например, в странах Европы сегодня НВЛ занимает приблизительно 50 % случаев всей респираторной поддержки у больных ХОБЛ, а в США этот показатель составляет около 15 % [6].

Существенная вариабельность по применению НВЛ отмечается также в пределах одной страны, например, во Франции, или даже региона, как продемонстрировано на примере американского штата Массачусетс [54, 55]. Тренировки, приобретение опыта и образование являются важными факторами, которыми объясняются различия по использованию и результатам НВЛ. Тем не менее можно уверенно констатировать, что опыт использования НВЛ при обострении ХОБЛ в реальной жизни подтверждает результаты клинических исследований о снижении числа ИТ, длительности госпитализации и летальности больных.

Использование неинвазивной вентиляции легких у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких после экстубации

НВЛ может рассматриваться не только как метод респираторной поддержки, позволяющий избежать ИТ, но и использоваться для более раннего отлучения от респиратора больных ХОБЛ, которым уже проводится инвазивная респираторная поддержка. Постэкстубационная ОДН возникает приблизительно у > 20 % больных ХОБЛ, а повторные ИТ являются хорошо документированным фактором риска неблагоприятного прогноза [56]. Повышение нагрузки на ДМ, застойная сердечная недостаточность и отек верхних дыхательных путей являются наиболее частыми причинами развития постэкстубационной ОДН, и бороться с ними можно с помощью НВЛ [57].

Можно определить 3 различные ситуации, при которых возможно использование НВЛ у больных ХОБЛ в постэкстубационный период:

- 1-я ситуация — несколько попыток отлучения от респиратора оказались неудачными. В данном случае возможно экстубировать пациента и сразу перевести его на НВЛ, которая продолжает обеспечивать респираторную поддержку, но в то же время пациент приобретает способность разговаривать, принимать пищу, восстанавливается ротоглоточная функция, и, что особенно важно, можно избежать осложнений, связанных с длительной ИВЛ, например, вентилятор-ассоциированной пневмонии. Данный подход явился предметом изучения нескольких РКИ и признан успешным именно у пациентов с ХОБЛ (но не

при другой патологии) [58, 59]. В метаанализе, основанном на данных 16 исследований ($n = 1\,000$; в основном пациенты с ХОБЛ), подтверждена эффективность использования НВЛ как инструмента для раннего отлучения от респиратора [60] и продемонстрировано значительное снижение летальности (ОР — 0,53; 95%-ный ДИ — 0,38–0,80), уменьшение неудачных попыток отлучения (ОР — 0,63; 95%-ный ДИ — 0,42–0,96) и длительности пребывания в ОРИТ на 5,6 дня (95%-ный ДИ — 3,3–7,9), а в стационаре — на 6,0 дней (95%-ный ДИ — 2,9–9,2), длительности ИВЛ — на 5,6 дня (95%-ный ДИ — 1,8–9,5). Кроме того, отмечено снижение частоты развития вентилятор-ассоциированной пневмонии (ОР — 0,25; 95%-ный ДИ — 0,15–0,43), трахеотомий (ОР — 0,19; 95%-ный ДИ — 0,08–0,47) и повторных ИТ (ОР — 0,65; 95%-ный ДИ — 0,44–0,97) [60];

- 2-я ситуация — НВЛ используется у пациентов после экстубации при развитии потэкстубационной ОДН и повторной ИТ. Это ситуация полностью отличается от первой, т. к. здесь больной уже успешно экстубирован, а затем при ухудшении его состояния применяется НВЛ. Эффективность НВЛ у больных ХОБЛ с постэкстубационной ОДН изучена G. Hilbert *et al.* в исследовании «случай—контроль» [61]. В исследование включены больные ХОБЛ, у которых в течение 72 ч после экстубации возникли признаки ОДН (ЧДД > 25 в минуту, повышение PaCO_2 как минимум на 20 % по сравнению с постэкстубационными значениями; $\text{pH} < 7,35$). В группе НВЛ реже требовалась повторная ИТ (20 % vs 67 %; $p < 0,001$), отмечены меньшие общая продолжительность респираторной поддержки (6 ± 4 дня vs 11 ± 8 дней; $p < 0,01$) и время нахождения больных в ОРИТ (8 ± 4 дня vs 14 ± 8 дней; $p < 0,01$);
- 3-я ситуация — НВЛ используется для профилактики развития постэкстубационной ОДН [62–64], факторами риска которой могут быть хроническая сердечная недостаточность, PaCO_2 после экстубации > 45 мм рт. ст., слабые кашлевые толчки и стридор после экстубации [64]. При использовании НВЛ у таких больных с высоким риском отмечено снижение числа повторных ИТ (ОР — 0,42; 95%-ный ДИ — 0,25–0,70) и летальности в ОРИТ (ОР — 0,35; 95%-ный ДИ — 0,16–0,78) [64].

Пневмония и хроническая обструктивная болезнь легких

Внебольничная пневмония является одной из наиболее частых инфекционных причин смерти у пациентов в ОРИТ, а использование НВЛ при внебольничной пневмонии в ряде исследований сопровождалось снижением числа ИТ и длительности пребывания пациентов в стационаре [65]. Однако по данным субгруппового анализа продемонстрировано, что положительные результаты НВЛ при тяжелой пневмонии в основном отмечены у пациентов

с фоновым заболеванием ХОБЛ и развитием гиперкапнической ДН ($\text{pH} \approx 7,28$; $\text{PaCO}_2 \approx 73$ мм рт. ст.) [65]. В целом эти данные отражают опыт многих исследований, в которых НВЛ не всегда была эффективной при тяжелой пневмонии. В одном из наиболее крупных исследований [66] результаты использования НВЛ при внебольничной пневмонии, осложнившейся ОДН, были намного хуже, чем у пациентов с тяжелой внебольничной пневмонией и сопутствующими сердечно-сосудистыми или респираторными заболеваниями. В данном исследовании при развитии ОДН *de novo* неудачи терапии НВЛ составили 46 %, а при развитии ОДН у больных ХОБЛ — 26 % ($p < 0,01$); отмечена очень высокая летальность при неудаче терапии НВЛ (> 80 %) [66]. Поэтому в настоящее время к использованию НВЛ при тяжелой пневмонии без сопутствующей ХОБЛ отношение достаточно сдержанное.

Резекция легких у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких

Благоприятные эффекты НВЛ продемонстрированы у пациентов с ХОБЛ после операций на грудной клетке, в основном резекций легких, когда существует довольно высокий риск развития ателектазов, увеличения работы дыхания и развития ОДН [67]. Однако и здесь получены неоднозначные результаты. При НВЛ как профилактической процедуре, назначаемой в течение 1 нед. до и после хирургической операции, отмечено уменьшение числа постоперационных ателектазов и длительности госпитализации [68]. НВЛ оказалась также эффективной у пациентов с ХОБЛ только в постоперационный период. В недавно проведенном исследовании раннее послеоперационное использование НВЛ не привело к изменению прогноза у больных ХОБЛ по сравнению с обычной практикой, однако в группе НВЛ установлено достоверно меньшее число случаев ОДН (19 % vs 25 %) [69]. По результатам субгруппового анализа выявлено, что у более тяжелых больных ХОБЛ риск развития респираторных событий был значительно выше (ОР — 1,50; 95%-ный ДИ — 1,03–2,20).

Синдром обструктивного апноэ во время сна и хроническая обструктивная болезнь легких

Синдром обструктивного апноэ во время сна (СОАС) и ХОБЛ являются очень распространенными заболеваниями, поэтому нет ничего удивительного, что больные, у которых эти состояния сочетаются, могут быть госпитализированы по поводу развития гиперкапнической ОДН. Данное сочетание обычно называется перекрестным синдромом (*overlap syndrome*) [70–72]. В острых ситуациях нередко бывает очень сложно выявить первичную причину, ответственную за развитие декомпенсации респираторного состояния, особенно у больных с гиперкапнией и снижением уровня сознания. Часто у таких пациентов также обнаруживаются признаки легочной гипертензии и правожелудочковой недостаточности.

К счастью, и при ХОБЛ, и при СОАС наиболее эффективной стратегией терапии является НВЛ [73]. В крупном исследовании [73] у пациентов ($n > 700$) с перекрестным синдромом и гиперкапнической ОДН ($pH \approx 7,22$; $PaCO_2 \approx 86$ мм рт. ст.) успех НВЛ составил 88 %, а ИТ потребовалась 4 % больных. Отмечены достоверно лучшие результаты терапии НВЛ в подгруппе лиц с ожирением (выживаемость в стационаре — 96 % vs 11 %; $p < 0,001$), однако у них также чаще требовалось применение НВЛ в домашних условиях (20 % vs 9 %).

Неинвазивная вентиляция легких во время эндоскопических процедур

Использование НВЛ может существенно облегчить проведение эндоскопических процедур, особенно у пациентов, которые не рассматриваются как кандидаты для ИТ. Данный неинвазивный подход позволяет избежать рисков анестезии и глубокой седации больных. НВЛ с успехом может применяться для проведения как диагностических (взятие эндобронхиального материала для анализов), так и терапевтических (удаление бронхиального секрета) процедур [74]. Чаще всего в качестве пособия эндоскопических процедур НВЛ выполняется через ороназальную маску, хотя описаны случаи использования шлемов и назальных масок [75]. Кроме бронхоскопии, НВЛ может быть также использована при выполнении транспищеводной эхокардиографии и постановки перкутанной гастростомии [76, 77]. Однако использование НВЛ не рекомендовано при проведении эзофагогастроскопии, т. к. эта процедура часто используется во время желудочно-кишечных кровотечений, которые сами по себе являются противопоказанием к НВЛ.

Неинвазивная вентиляция легких в домашних условиях

Длительное использование (ночной) неинвазивной вентиляции легких у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких

При успешном использовании НВЛ у больных ХОБЛ во время ОДН появилась идея применять неинвазивную респираторную поддержку у больных ХОБЛ с хронической ДН (ХДН). На лечение данных больных обычно тратятся значительные средства, кроме того, прогноз у таких лиц после госпитализации крайне неблагоприятный [78–80]. Как правило, НВЛ у тяжелых пациентов с ХОБЛ начинается во время обострения заболевания в стационаре, а затем продолжается на постоянной основе в домашних условиях, длительно. По результатам многочисленных исследований продемонстрировано, что при длительной домашней респираторной поддержке при ХОБЛ улучшается газообмен, в частности снижается $PaCO_2$, улучшается качество сна и снижается риск последующих госпитализаций [81–84].

Как и в ситуации с ОДН, правильная селекция пациентов для НВЛ являются ключом успеха данно-

го метода у больных ХОБЛ при ХДН. Наибольшую эффективность терапии НВЛ можно ожидать у наиболее тяжелых пациентов с выраженными нарушениями механики дыхания и газообмена, у которых уже используются другие доступные методы медикаментозной и немедикаментозной терапии.

В то время как исследования в области НВЛ у пациентов с ХОБЛ при ХДН продолжаются более 2 десятилетий, следует признать, что проводить такие работы очень сложно, т. к. набор больных в РКИ обычно проходит с большим трудом. Кроме того, в данных исследованиях использовались довольно разнообразные временные схемы терапии НВЛ, что затрудняет сопоставление результатов поведенных работ между собой. В дополнение к этому следует отметить, что в исследованиях часто включаются достаточно гетерогенные группы пациентов с ХОБЛ, например, различия касаются сочетаний ХОБЛ с ночными нарушениями дыхания во время сна, СОАС, что опять же затрудняет интерпретацию результатов исследований.

При определении показаний к длительной НВЛ у больных ХОБЛ обычно используются рекомендации Согласительной конференции, посвященной использованию НВЛ при ХДН [85]. Кроме тяжести заболевания, показаниями для инициации НВЛ являются выраженные симптомы, связанные с альвеолярной гиповентиляцией, такие как одышка, утренние головные боли, сонливость, утомляемость. К газометрическим показаниям НВЛ относятся гиперкапния с исходным дневным $PaCO_2 \geq 55$ мм рт. ст. или $PaCO_2$ 50–54 мм рт. ст. в сочетании с ночной десатурацией или ≥ 2 госпитализациями в предшествующий год. В табл. 2 представлены основные показания к длительной НВЛ у больных ХОБЛ.

Таблица 2
Показания и противопоказания к длительной неинвазивной вентиляции легких у больных хронической обструктивной болезнью легких
Table 2
Indications and contraindications for non-invasive ventilation in patients with chronic obstructive pulmonary disease

Показания
Наличие симптомов – слабость, одышка, утренние головные боли и физиологические критерии (один из следующих):
$PaCO_2 > 55$ мм рт. ст.
$PaCO_2 = 50–54$ мм рт. ст. и эпизоды ночных десатураций ($SpO_2 < 88\%$ в течение > 5 мин во время кислородотерапии 2 л в минуту)
$PaCO_2 = 50–54$ мм рт. ст. и частые госпитализации вследствие развития повторных обострений (≥ 2 госпитализаций за 12 мес.)
Противопоказания
Тяжелые расстройства глотания и неспособность контролировать откашливание (для масочной вентиляции)
Плохая мотивация и неадекватный комплаенс больных
Ажитация
Тяжелые когнитивные расстройства
Потребность в постоянной (около 24 ч в сутки) респираторной поддержке
Недостаток финансовых или страховых ресурсов
Отсутствие поддержки больного медицинскими учреждениями

Благоприятные эффекты НВЛ у больных с ХДН могут быть связаны с разными механизмами, включающими:

- улучшение функции дыхательных мышц;
- снижение нагрузки на аппарат дыхания;
- восстановление чувствительности хеморецепции дыхательного центра;
- улучшение качества сна.

Одна из возможностей длительной НВЛ — обеспечение отдыха ДМ, находящейся в состоянии хронического утомления [86, 87]. Однако данное положение основано на исследованиях, при проведении которых повышение функции ДМ после использования НВЛ зарегистрировано с помощью методов, зависящих от кооперации с больными (как правило, измерение максимального инспираторного давления). В ряде исследований отмечено улучшение показателей газообмена у больных ХОБЛ после проведения масочной НВЛ, но при этом показатели силы дыхательных мышц остались неизменными. В исследовании *B.Schönhofer et al.* при использовании одного из наиболее точных методов оценки силы ДМ — магнитной стимуляции диафрагмальных нервов (метод не требует кооперации с больным) показано, что использование НВЛ в течение 2 мес. у больных ХОБЛ с гиперкапнической ХДН не приводило к повышению силы ДМ [88].

Снижение нагрузки на аппарат дыхания может быть связано с благоприятным влиянием НВЛ на легочную гиперинфляцию. В относительно небольшом исследовании *M.W.Elliott et al.* продемонстрировано, что НВЛ у больных ХОБЛ приводит к небольшому улучшению динамического комплаенса грудной клетки и уменьшению воздушной ловушки [81]. Снижение уровня PaCO_2 хорошо коррелировало с уменьшением объема воздушной ловушки ($r = 0,85$; $p < 0,05$). В РКИ [89] при длительной НВЛ у больных ХОБЛ отмечено улучшение газообмена (повышение PaO_2 , снижение PaCO_2) и снижение объемов легких — функциональной остаточной емкости — на 25 %, остаточного объема — на 36 %. Достигнутое с помощью НВЛ уменьшение уровня PaCO_2 у больных ХОБЛ коррелировало с величиной снижения функциональной остаточной емкости ($r = 0,56$, $p < 0,001$).

Предполагается, что при длительной НВЛ снижается активность дыхательного центра, что ведет за собой изменение дыхательного паттерна. Не исключено, что уменьшение легочной гиперинфляции под действием НВЛ может быть связано с улучшением клиренса бронхиального секрета и снижением бронхиального сопротивления, а также со снижением числа и тяжести обострений ХОБЛ, которые способны на длительное время усугубить имеющуюся легочную гиперинфляцию.

Результаты, полученные в ряде исследований, поддерживают гипотезу о восстановлении центральной инспираторной активности у больных ХОБЛ во время НВЛ. *M.W.Elliott et al.* отмечено, что после 6 мес. НВЛ у больных ХОБЛ происходит снижение уровня бикарбонатов и избытка оснований, кроме

того, достигалось восстановление вентиляционного ответа больных на CO_2 на более низком уровне (т. е. происходит переключение — ресеттинг дыхательного центра) [90]. С другой стороны, *L.Appendini et al.* выявлены высокие значения окклюзионного давления ($P_{0,1}$) (мера центральной инспираторной активности) у больных с терминальными стадиями ХОБЛ, хронически зависящих от респиратора, что предполагает лишь небольшое значение восстановления активности дыхательного центра как механизма, обуславливающего благоприятные эффекты НВЛ [91].

НВЛ больным с ХДН проводится преимущественно в ночное время, исторически это связано с желанием повысить общее время респираторной поддержки в течение суток. Однако с патофизиологической точки зрения ночная респираторная поддержка имеет весомые преимущества перед дневной: НВЛ позволяет корректировать ночную гиповентиляцию и эпизоды десатурации, возникающие у больных ХОБЛ преимущественно в REM-фазу сна [91, 92]. В настоящее время одним из главных критериев эффективности НВЛ является ее способность уменьшить выраженность ночной гиповентиляции и уменьшить PaCO_2 [91, 92].

Улучшение качества сна во время НВЛ у больных ХОБЛ показано в нескольких исследованиях. Доказательства о важности коррекции сна при помощи длительной НВЛ вытекают из исследований, в которых предпринимались попытки отмены респираторной поддержки на короткий период. *N.S.Hill et al.* отмечено, что при отмене НВЛ на 1 нед. у больных с ХДН возобновляются дневная сонливость и утренние головные боли, усиливается одышка, ухудшается ночная сатурация, но показатели дневной оксигенации и максимальное давление в полости рта практически не меняются [93]. У пациентов с ХОБЛ и СОАС при использовании вентиляции с СРАР увеличиваются показатели выживаемости и снижается риск госпитализации [94].

Однако есть данные, что в случае достаточно длительной респираторной поддержки в дневные часы также улучшаются функциональные показатели и улучшается качество сна у больных ХОБЛ. *B.Schönhofer et al.* проведено сравнение НВЛ у больных с ХДН в дневное и ночное время в течение 1 мес. [95]. Оказалось, что при обоих режимах НВЛ улучшались газовый состав артериальной крови, сила ДМ, снижалось $P_{0,1}$, при этом различий между группами не отмечено, а к концу исследования у больных 2 групп также улучшились ночная сатурация, транскутанное напряжение CO_2 и качество сна. Снижение $P_{0,1}$ и повышение силы ДМ предполагает, что наиболее важным механизмом действия НВЛ является улучшение функции ДМ, а не восстановление центральной инспираторной активности. Проведение длительной НВЛ в дневное время может быть использовано у больных, не способных спать во время респираторной поддержки.

На основании имеющихся данных можно сделать вывод, что наиболее подходящими кандидатами для

длительной НВЛ являются больные ХОБЛ с высоким уровнем PaCO_2 и нарушением качества сна.

Практически все указанные исследования [87, 96–101] продолжались недолго (дни-месяцы) и в них были включены относительно небольшое число пациентов (≤ 100), т. е. с точки зрения получения доказательств значительной эффективности НВЛ при ХДН у пациентов с ХОБЛ данным исследованиям не хватало статистической мощности. По результатам проведенных метаанализов и систематических обзоров также не были разрешены вопросы об эффективности и оптимальных подходах к НВЛ при ХОБЛ [102, 103]. Данные обстоятельства явились стимулом для планирования и проведения нескольких крупных РКИ, посвященных изучению длительной НВЛ у пациентов с ХОБЛ [104–107].

В исследовании, проведенном в Австралии, в течение 1 года проводилось сравнение сочетания у больных ХОБЛ НВЛ и кислородотерапии с только кислородотерапии ($n = 144$; объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ_1) $< 50\%$; $\text{PaCO}_2 > 46$ мм рт. ст.) [104]. В среднем НВЛ использовалась в течение 4,5 ч в сутки, а уровень респираторной поддержки был относительно невысок ($\text{IPAP} / \text{EPAP} = 13 / 5$ см вод. ст.). В данном исследовании при терапии НВЛ по сравнению с кислородотерапией отмечено снижение летальности больных ХОБЛ ($\text{ОР} = 0,63$; 95%-ный ДИ $= 0,40\text{--}0,99$), улучшение качества сна, однако гиперкапния не снижалась. Кроме того, в данном исследовании НВЛ не оказывала положительного влияния на качество жизни (КЖ) пациентов с ХОБЛ. Вполне возможно, что в приведенном исследовании применялись неадекватные инструменты оценки КЖ больных с ХДН, т. к. в других работах при использовании более чувствительных инструментов продемонстрированы прямо противоположные результаты [108].

В другое крупное одногодичное РКИ (Нидерланды) были включены больные ХОБЛ с персистирующей гиперкапнической ХДН ($n = 201$; $\text{PaCO}_2 > 45$ мм рт. ст.) после перенесенного эпизода ОДН. Установлена одинаковая летальность в группах пациентов, получающих НВЛ или стандартную терапию (22 %), но в группе НВЛ наблюдалось достоверное снижение PaCO_2 (на 3,75 мм рт. ст.; 95%-ный ДИ $= 0,03\text{--}6,75$ мм рт. ст.) и тенденция к улучшению КЖ ($p = 0,054$) [105]. Однако по другим параметрам, включая обострения, госпитализации, легочную функцию, никаких различий не выявлено. Респираторная поддержка была более интенсивной по сравнению с ранее выполненными исследованиями ($\text{IPAP} / \text{EPAP} = 20 / 5$ см вод. ст.; продолжительность ≥ 5 ч в ночное время). В данном исследовании подтверждается лишь умеренная эффективность НВЛ при тяжелой ХОБЛ, но существуют подходы по оптимизации данного метода респираторной поддержки. Чаше в исследованиях, посвященных длительной НВЛ, основное внимание уделялось изменению качества сна и параметрам респираторной поддержки, удобным для пациента, в то время как снижение PaCO_2 как задача терапии НВЛ не рассматривалась.

Обращает на себя внимание довольно низкий уровень выбранных параметров инспираторного давления во многих исследованиях (IPAP около 10–15 см вод. ст.), что легко объясняет скромные результаты НВЛ. В некоторых работах внимание акцентируется на улучшении выживаемости у пациентов с ХДН, у которых на фоне НВЛ достигнуто снижение PaCO_2 [109]. Однако при снижении гиперкапнии до почти нормальных значений PaCO_2 у больных ХОБЛ может потребоваться применение более высоких уровней инспираторного давления по сравнению с привычными или общепринятыми значениями [110].

W. Windisch et al. показано, что при использовании высоких уровней IPAP (24–36 см вод. ст., в среднем $= 30 \pm 4$ см вод. ст.) PaCO_2 нормализуется практически у всех больных ХОБЛ (через 8,8 дня PaCO_2 снизилось на $195 \pm 7,0$ мм рт. ст.; $p < 0,001$), при этом в процессе постепенной адаптации респираторная поддержка довольно хорошо переносилась больными [111]. Возможность длительного использования высоких уровней IPAP при длительной НВЛ у больных ХОБЛ подтверждена в открытых проспективных исследованиях [112, 113], при этом в одном из них отмечена рекордная на сегодня выживаемость больных ХОБЛ на фоне НВЛ — 86 % через 2 года от начала терапии [112].

В недавно завершенном исследовании NoT-NMV UK ($n = 116$) в течение 1 года проводилось сравнение длительной НВЛ и кислородотерапии у больных ХОБЛ с гиперкапнической ОДН [107] (средний $\text{PaCO}_2 = 59 \pm 7$ мм рт. ст.; $\text{ОФВ}_1 = 0,6 \pm 0,2$ л). Во время НВЛ также использовались достаточно высокие уровни IPAP (в среднем 24 см вод. ст.). У пациентов группы НВЛ показано достоверное увеличение периода, свободного от госпитализаций — 4,3 мес. vs 1,4 мес. ($\text{ОР} = 0,49$; 95%-ный ДИ $= 0,31\text{--}0,77$; $p = 0,002$).

В мультицентровое (36 респираторных центров Германии и Австрии) проспективное РКИ *Th. Köhnelein et al.* [106] были включены больные ХОБЛ и гиперкапнической ХДН ($n = 195$; $\text{PaCO}_2 \geq 52$ мм рт. ст.; $\text{pH} > 7,35$). После 4-недельного обследования пациенты были госпитализированы и рандомизированы в соотношении 1 : 1 в группы НВЛ и контроля (без НВЛ). НВЛ настраивалась для снижения исходного уровня PaCO_2 на $\geq 20\%$ или его уменьшения < 48 мм рт. ст. (параметры вентиляции: режим *pressure support*, среднее $\text{IPAP} = 21,6$ см вод. ст.; среднее $\text{EPAP} = 4,8$ см вод. ст.; средняя ЧДД — 16 в минуту; НВЛ использовалась в среднем 5,9 ч в сутки). В течение 1 года после рандомизации в группе контроля скончался 31 (33 %) больной из 93, в группе НВЛ — 12 (12 %) из 102 ($p = 0,0004$; $\text{ОР} = 0,24$, 95%-ный ДИ $= 0,11\text{--}0,49$) (рис. 4). В группе НВЛ по сравнению с группой контроля отмечено достоверное улучшение значений PaCO_2 , pH , SaO_2 , HCO_3^- и ОФВ_1 . При оценке КЖ с помощью шкалы *General Health Perception* показано улучшение в группе НВЛ ($p = 0,0133$). Таким образом, при использовании длительной НВЛ в домашних условиях с целью значительного уменьше-

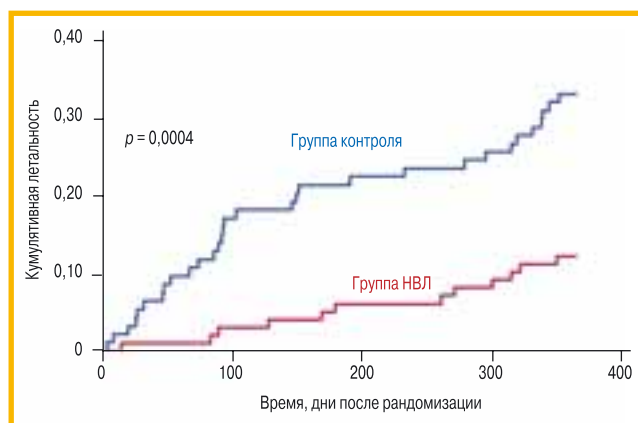


Рис. 4. Кривые Каплана–Майера общей летальности пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в группах неинвазивной вентиляции легких и контроля [106]

Примечание: НВЛ – неинвазивная вентиляция легких.

Figure 4. Caplan–Meyer curves of all-cause mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease, NIV group vs control group [106]

ния уровня PaCO_2 в комбинации со стандартным лечением улучшается выживаемость больных ХОБЛ с гиперкапнической ХДН.

Также необходимо указать и на определенные особенности данного высокоинтенсивного подхода к НВЛ у больных ХОБЛ. Для обеспечения такого высокого инспираторного давления во время НВЛ требовалась госпитализация пациентов в стационар, где с ними в экспертных центрах работал обученный медицинский персонал с большим клиническим опытом. В проведенных РКИ не использовался слепой дизайн (этого практически невозможно достичь в клинических условиях), что, конечно, может также модифицировать конечные результаты. Наконец, при высоком уровне давления во время вдоха может

снижаться сердечный выброс [114], что опасно для пациентов с ХОБЛ с сопутствующими заболеваниями сердца. Общий обзор наиболее важных исследований длительной НВЛ у больных ХОБЛ представлен в табл. 3.

Неинвазивная вентиляция легких для активных пациентов с хронической обструктивной болезнью легких

В набор необходимого оборудования для проведения НВЛ, как правило, включены респиратор и источник кислорода (концентратор), поэтому сама процедура неинвазивной респираторной поддержки обычно проводится в течение ночи и нескольких часов в дневное время в условиях проживания пациентов (квартира, дом). Однако в нескольких исследованиях, посвященных легочной реабилитации, продемонстрированы положительные эффекты НВЛ у пациентов с ХОБЛ во время выполнения физических нагрузок [115, 116].

Переносной аппарат для НВЛ должен быть легким, портативным и способным функционировать вместе с источником кислорода. Последние достижения в области технологий позволили создать аппарат для НВЛ весом всего около 400 г, работающий от энергии сжатого кислорода (рис. 5) [117, 118]. По результатам первых пилотных исследований продемонстрировано, что у пациентов с ХОБЛ физическая активность в повседневной жизни при использовании переносного портативного респиратора повышается на 85 % по сравнению с кислородотерапией, при этом значительно уменьшается одышка и утомляемость, увеличивается SpO_2 , снижается нагрузка на ДМ [117, 118]. Однако для получения данных о влиянии указанного переносного аппарата для

Таблица 3

Показатели объема форсированного выдоха за 1-ю секунду и парциального давления углекислого газа в артериальной крови (по данным основных рандомизированных клинических исследований, посвященных изучению эффектов длительной неинвазивной вентиляции легких у больных хронической обструктивной болезнью легких)

Table 3

Data of randomized clinical trials of long-term non-invasive ventilation in patients with chronic obstructive pulmonary disease (the forced expiratory volume for 1 sec and the partial pressure of carbon dioxide in the arterial blood)

Исследование	Дизайн	n	Продолжительность НВЛ, мес.	ОФВ ₁	PaCO_2 , мм рт. ст.	IPAP / EPAP, см вод. ст.	Эффекты
[96]	Перекрестное	19	3	0,54 [0,46–0,88] л	49 [35–67]	15 / 2	↑НПФ
[99]	Перекрестное	18	3	0,86 [0,33–1,70] л	56 [52–65]	18 / 2	↑ГАК, ↑КЖ, ↑эффективности сна
[98]	Параллельные группы	13	3	0,68 [0,50–1,10] л	55 [45–89]	10 / 2	Нет эффекта
[97]	Перекрестное	12	2	33 %	51 ± 4	12 / 2	↑ГАК и ночной оксигенации
[87]	Параллельные группы	17	5	0,75 [0,45–1,05] л	–	15–20 / 2	↓Одышки, ↑6-МШТ
[100]	Параллельные группы	52	12	0,85 [0,44–1,28] л	51 [37–66]	12–14 / 4	↓Одышки, ↑НПФ
[101]	Параллельные группы	90	24	0,70 [0,30–1,35] л	55 [50–75]	14 / 2	↓Одышки, ↑КЖ
[104]	Параллельные группы	144	60	0,55 [0,51–0,59] л	54 [53–56]	13 / 5	↑Выживаемости, ↑качества сна, ↓КЖ
[105]	Параллельные группы	201	12	0,67 ± 0,23 л	59 ± 9	20 / 5	↓ PaCO_2
[106]	Параллельные группы	195	12	26 ± 11 %	58 ± 5	22 / 5	↑Выживаемости, ↑ГАК, ↑КЖ
[107]	Параллельные группы	116	12	0,60 ± 0,20 л	59 ± 7	24 / 4	↓Госпитализаций

Примечание: НВЛ – неинвазивная вентиляция легких; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; PaCO_2 – парциальное давление углекислого газа в артериальной крови; НПФ – нейропсихические функции, ГАК – газовый анализ артериальной крови, КЖ – качество жизни, 6-МШТ – 6-минутный шаговый тест; IPAP – инспираторное давление в дыхательных путях, EPAP – экспираторное давление в дыхательных путях.



Рис. 5. Портативный аппарат для неинвазивной вентиляции легких (Noninvasive Open Ventilation System)
Figure 5. A portable ventilator for non-invasive ventilation (Noninvasive Open Ventilation System)

НВЛ на КЖ и прогноз больных ХОБЛ необходимы дальнейшие исследования.

Заключение

В последние 2 десятилетия при широком использовании НВЛ ведение пациентов с ХОБЛ существенно улучшилось как в период обострений, так и в стабильный период. В настоящее время НВЛ рассматривается как терапия первой линии у пациентов с обострением ХОБЛ и развитием гиперкапнической ОДН. Данный метод респираторной поддержки также оказался эффективным у больных после экстубации — как при облегчении процесса отлучения от респиратора, так и для профилактики и лечения постэкстубационной ДН. НВЛ также успешно применяется при сочетании ХОБЛ и СОАС, ХОБЛ и пневмонии, а также в ранний послеоперационный период после операций на грудной клетке.

НВЛ также может использоваться при ХДН у пациентов с ХОБЛ. Наиболее обоснованными показаниями для назначения длительной НВЛ в домашних условиях при ХОБЛ является гиперкапния в дневное время.

По-видимому, для наиболее эффективной респираторной поддержки при ХОБЛ нужна стратегия, направленная на снижение PaCO_2 , — т. н. высокоинтенсивная НВЛ. Недавно разработанные переносные портативные аппараты НВЛ позволяют значительно повысить физическую активность пациентов с ХОБЛ тяжелого течения.

Конфликт интересов

Конфликт интересов автором не заявлен. Работа выполнена без участия спонсора.

Conflict of interest

The author declare no conflict of interest. This study was not sponsored.

Литература

1. Brochard L., Isabey D., Piquet J. et al. Reversal of acute exacerbations of chronic obstructive lung disease by inspiratory assistance with a face mask. *N. Engl. J. Med.* 1990; 323 (22): 1523–1530. DOI: 10.1056/NEJM199011293232204.
2. Meduri G.U., Conoscenti C.C., Menashe P., Nair S. Noninvasive face mask ventilation in patients with acute respiratory failure. *Chest.* 1989; 95 (4): 865–870.
3. Intermittent positive pressure breathing therapy of chronic obstructive pulmonary disease. A clinical trial. *Ann. Intern. Med.* 1983; 99: 612–620.
4. Авдеев С.Н., Третьяков А.В. Использование неинвазивной вентиляции легких с двумя уровнями положительного давления у больных с острой дыхательной недостаточностью. *Пульмонология.* 1996; (4): 33–37.
5. Авдеев С.Н., Чучалин А.Г. Неинвазивная вентиляция легких при острой дыхательной недостаточности у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Терапевтический архив.* 2000; 72 (3): 59–65.
6. Soo Hoo G.W. The Role of Noninvasive Ventilation in the Hospital and Outpatient Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2015; 36 (4): 616–629. DOI: 10.1055/s-0035-1556074.
7. Walkey A.J., Wiener R.S. Use of noninvasive ventilation in patients with acute respiratory failure, 2000–2009: a population-based study. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2013; 10 (1): 10–17. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201206-034OC.
8. Demoule A., Girou E., Richard J.C. et al. Increased use of noninvasive ventilation in French intensive care units. *Intensive Care Med.* 2006; 32 (11): 1747–1755. DOI: 10.1007/s00134-006-0229-z.
9. Keenan S.P., Sinuff T., Burns K.E. et al. Clinical practice guidelines for the use of noninvasive positive-pressure ventilation and noninvasive continuous positive airway pressure in the acute care setting. *CMAJ.* 2011; 183 (3): E195–E214. DOI: 10.1503/cmaj.100071.
10. Tobin M.J. Respiratory muscles in disease. *Clin. Chest Med.* 1988; 9 (2): 263–286.
11. Brochard L., Mancebo J., Wysocki M. et al. Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 1995; 333 (13): 817–822. DOI: 10.1056/NEJM199509283331301.
12. Carrey Z., Gottfried S.B., Levy R.D. Ventilatory muscle support in respiratory failure with nasal positive pressure ventilation. *Chest.* 1990; 97 (1): 150–158.
13. Belman M.J., Soo Hoo G.W., Kuei J.H., Shadmehr R. Efficacy of positive vs negative pressure ventilation in unloading the respiratory muscles. *Chest.* 1990; 98 (4): 850–856.
14. Bott J., Carroll M.P., Conway J.H. et al. Randomised controlled trial of nasal ventilation in acute ventilatory failure due to chronic obstructive airways disease. *Lancet.* 1993; 341 (8860): 1555–1557.
15. Авдеев С.Н. Сравнительное контролируемое исследование применения неинвазивной вентиляции легких при острой дыхательной недостаточности на фоне обострения хронического обструктивного заболевания легких. *Пульмонология.* 1997; (4): 30–31.
16. Kramer N., Meyer T.J., Meharg J. et al. Randomized, prospective trial of noninvasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 151 (6): 1799–1806.
17. Авдеев С.Н., Третьяков А.В., Григорьянц Р.А. и др. Исследование применения неинвазивной вентиляции легких при острой дыхательной недостаточности на фоне обострения хронического обструктивного заболевания легких. *Анестезиология и реаниматология.* 1998; (3): 45–51.
18. Girou E., Schortgen F., Delclaux C. et al. Association of noninvasive ventilation with nosocomial infections and survival in critically ill patients. *JAMA.* 2000; 284 (18): 2361–2367.
19. Nava S., Hill N. Non-invasive ventilation in acute respiratory failure. *Lancet.* 2009; 374 (9685): 250–259. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60496-7.

20. Авдеев С.Н. Неинвазивная вентиляция легких при острой дыхательной недостаточности. *Пульмонология*. 2005; (6): 37–54.
21. Авдеев С.Н. Неинвазивная вентиляция легких при острой дыхательной недостаточности у больных с хронической обструктивной болезнью легких. *Пульмонология*. 2008; (6): 5–14.
22. Terzano C., Di Stefano F., Conti V. et al. Mixed acid-base disorders, hydroelectrolyte imbalance and lactate production in hypercapnic respiratory failure: the role of noninvasive ventilation. *PLoS ONE*. 2012; 7 (4): e35245. DOI: 10.1371/journal.pone.0035245.
23. Confalonieri M., Garuti G., Cattaruzza M.S. et al. A chart of failure risk for noninvasive ventilation in patients with COPD exacerbation. *Eur. Respir. J.* 2005; 25 (2): 348–355. DOI: 10.1183/09031936.05.00085304.
24. Plant P.K., Owen J.L., Elliott M.W. Early use of non-invasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease on general respiratory wards: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2000; 355 (9219): 1931–1935.
25. Soo Hoo G.W., Hakimian N., Santiago S.M. Hypercapnic respiratory failure in COPD patients: response to therapy. *Chest*. 2000; 117 (1): 169–177.
26. Scala R., Naldi M., Archinucci I. et al. Noninvasive positive pressure ventilation in patients with acute exacerbations of COPD and varying levels of consciousness. *Chest*. 2005; 128 (3): 1657–1666. DOI: 10.1378/chest.128.3.1657.
27. Soo Hoo G.W., Santiago S., Williams A.J. Nasal mechanical ventilation for hypercapnic respiratory failure in chronic obstructive pulmonary disease: determinants of success and failure. *Crit. Care Med.* 1994; 22 (8): 1253–1261.
28. Díaz G.G., Alcaraz A.C., Talavera J.C. et al. Noninvasive positive-pressure ventilation to treat hypercapnic coma secondary to respiratory failure. *Chest*. 2005; 127 (3): 952–960. DOI: 10.1378/chest.127.3.952.
29. Попова К.А., Авдеев С.Н. Возможность использования неинвазивной вентиляции легких при гиперкапнической коме у больных ХОБЛ с острой дыхательной недостаточностью. *Пульмонология*. 2013; (1): 108–111.
30. Avdeev S., Chuchalin A., Grigoriants R. et al. Factors predicting outcome of noninvasive positive pressure ventilation. *Eur. Respir. J.* 1997; 10: 185s.
31. McLaughlin K.M., Murray I.M., Thain G., Currie G.P. Ward-based noninvasive ventilation for hypercapnic exacerbations of COPD: a 'real-life' perspective. *QJM*. 2010; 103 (7): 505–510. DOI: 10.1093/qjmed/hcq063.
32. Paus-Jenssen E.S., Reid J.K., Cockcroft D.W. et al. The use of noninvasive ventilation in acute respiratory failure at a tertiary care center. *Chest*. 2004; 126 (1): 165–172. DOI: 10.1378/chest.126.1.165.
33. Hess D.R., Pang J.M., Camargo C.A. Jr. A survey of the use of noninvasive ventilation in academic emergency departments in the United States. *Respir. Care*. 2009; 54 (10): 1306–1312.
34. Kwok H., McCormack J., Cece R. et al. Controlled trial of oronasal versus nasal mask ventilation in the treatment of acute respiratory failure. *Crit. Care Med.* 2003; 31 (2): 468–473. DOI: 10.1097/01.CCM.0000045563.64187.20.
35. Pisani L., Carlucci A., Nava S. Interfaces for noninvasive mechanical ventilation: technical aspects and efficiency. *Minerva Anestesiol.* 2012; 78 (10): 1154–1161.
36. Devlin J.W., Nava S., Fong J.J. et al. Survey of sedation practices during noninvasive positive-pressure ventilation to treat acute respiratory failure. *Crit. Care Med.* 2007; 35 (10): 2298–2302.
37. Devlin J.W., Al-Qadheeb N.S., Chi A. et al. Efficacy and safety of early dexmedetomidine during noninvasive ventilation for patients with acute respiratory failure: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Chest*. 2014; 145 (6): 1204–1212. DOI: 10.1378/chest.13-1448.
38. Marino W. Intermittent volume cycled mechanical ventilation via nasalmask in patients with respiratory failure due to COPD. *Chest*. 1991; 99 (3): 681–684.
39. Meduri G.U., Abou-Shala N., Fox R.C. et al. Noninvasive face mask mechanical ventilation in patients with acute hypercapnic respiratory failure. *Chest*. 1991; 100 (2): 445–454.
40. Schonhofer B., Sortor-Leger S. Equipment needs for non-invasive mechanical ventilation. *Eur. Respir. J.* 2002; 20 (4): 1029–1036.
41. Strumpf D.A., Carlisle C.C., Millman R.P. et al. An evaluation of the respironics BiPAP Bi-Level CPAP device for delivery of assisted ventilation. *Respir. Care*. 1990; 35 (5): 415–422.
42. Confalonieri M., Calderini E., Terraciano S. et al. Noninvasive ventilation for treating acute respiratory failure in AIDS patients with *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Intensive Care Med.* 2002; 28 (9): 1233–1238.
43. Keenan S.P., Sinuff T., Cook D.J., Hill N.S. Which patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease benefit from noninvasive positive-pressure ventilation? A systematic review of the literature. *Ann. Intern. Med.* 2003; 138 (11): 861–870.
44. Ambrosino N., Foglio K., Rubini F. et al. Noninvasive mechanical ventilation in acute respiratory failure due to chronic obstructive pulmonary disease: correlates for success. *Thorax*. 1995; 50 (7): 755–757.
45. Antón A., Güell R., Gómez J. et al. Predicting the result of noninvasive ventilation in severe acute exacerbations of patients with chronic airflow limitation. *Chest*. 2000; 117 (3): 828–833.
46. Moretti M., Cilione C., Tampieri A. et al. Incidence and causes of non-invasive mechanical ventilation failure after initial success. *Thorax*. 2000; 55 (10): 819–825.
47. Organized Jointly by the American Thoracic Society, the European Respiratory Society, the European Society of Intensive Care Medicine, and the Société de Réanimation de Langue Française, and approved by the ATS Board of Directors, December 2000. International Consensus Conferences in Intensive Care Medicine: Noninvasive Positive Pressure Ventilation in Acute Respiratory Failure. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163: 283–291.
48. British Thoracic Society Standards of Care Committee. Noninvasive ventilation in acute respiratory failure. *Thorax*. 2002; 57 (3): 192–211.
49. Lightowler J.V., Wedzicha J.A., Elliott M.W., Ram F.S. Non-invasive positive pressure ventilation to treat respiratory failure resulting from exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: Cochrane systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2003; 326 (7382): 185.
50. Chandra D., Stamm J.A., Taylor B. et al. Outcomes of noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease in the United States, 1998–2008. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 185 (2): 152–159. DOI: 10.1164/rccm.201106-1094OC.
51. Avdeev S., Kutsenko M., Tretyakov A. et al. Posthospital survival in COPD patients after noninvasive positive pressure ventilation (NIPPV). *Eur. Respir. J.* 1998; 11: 312s.

52. Dres M., Tran T.C., Aegerter P. et al. Influence of ICU case-volume on the management and hospital outcomes of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Crit. Care Med.* 2013; 41 (8): 1884–1892. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31828a2bd8.
53. Tsai C.L., Lee W.Y., Delclos G.L. et al. Comparative effectiveness of noninvasive ventilation vs invasive mechanical ventilation in chronic obstructive pulmonary disease patients with acute respiratory failure. *J. Hosp. Med.* 2013; 8 (4): 165–172. DOI: 10.1002/jhm.2014.
54. Carpe-Carpe B., Hernando-Arizaleta L., Ibáñez-Pérez M.C. et al. Evolution of the use of noninvasive mechanical ventilation in chronic obstructive pulmonary disease in a Spanish region, 1997–2010. *Arch. Bronconeumol.* 2013; 49 (8): 330–336. DOI: 10.1016/j.arbres.2013.04.006.
55. Ozsancak Ugurlu A., Sidhom S.S., Khodabandeh A. et al. Use and outcomes of noninvasive positive pressure ventilation in acute care hospitals in Massachusetts. *Chest.* 2014; 145 (5): 964–971. DOI: 10.1378/chest.13-1707.
56. Epstein S.K. Etiology of extubation failure and the predictive value of the rapid shallow breathing index. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 152 (2): 545–549.
57. Esteban A., Frutos-Vivar F., Ferguson N.D. et al. Noninvasive positive-pressure ventilation for respiratory failure after extubation. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350 (24): 2452–2460. DOI: 10.1056/NEJMoa032736.
58. Ferrer M., Esquinas A., Leon M. et al. Noninvasive ventilation in severe hypoxemic respiratory failure: a randomized clinical trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 168 (12): 1438–1444.
59. Nava S., Ambrosino N., Clini E. et al. Noninvasive mechanical ventilation in the weaning of patients with respiratory failure due to chronic obstructive pulmonary disease. A randomized, controlled trial. *Ann. Intern. Med.* 1998; 128 (9): 721–728.
60. Burns K.E., Meade M.O., Premji A., Adhikari N.K. Noninvasive ventilation as a weaning strategy for mechanical ventilation in adults with respiratory failure: a Cochrane systematic review. *CMAJ.* 2014; 186 (3): E112–E122. DOI: 10.1503/cmaj.130974.
61. Hilbert G., Gruson D., Portel L. et al. Noninvasive pressure support ventilation in COPD patients with postextubation hypercapnic respiratory insufficiency. *Eur. Respir. J.* 1998; 11: 1349–1353. DOI: 10.1183/09031936.98.11061349.
62. Ferrer M., Valencia M., Nicolas J.M. et al. Early noninvasive ventilation averts extubation failure in patients at risk: a randomized trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 173 (2): 164–170.
63. Ferrer M., Sellarés J., Valencia M. et al. Non-invasive ventilation after extubation in hypercapnic patients with chronic respiratory disorders: randomised controlled trial. *Lancet.* 2009; 374 (9695): 1082–1088.
64. Nava S., Gregoret C., Fanfulla F. et al. Noninvasive ventilation to prevent respiratory failure after extubation in high-risk patients. *Crit. Care Med.* 2005; 33 (11): 2465–2470.
65. Confalonieri M., Potena A., Carbone G. et al. Acute respiratory failure in patients with severe community-acquired pneumonia. A prospective randomized evaluation of noninvasive ventilation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160 (5, Pt 1): 1585–1591.
66. Carrillo A., Gonzalez-Diaz G., Ferrer M. et al. Non-invasive ventilation in community-acquired pneumonia and severe acute respiratory failure. *Intensive Care Med.* 2012; 38 (3): 458–466. DOI: 10.1007/s00134-012-2475-6.
67. Auriant I., Jallot A., Hervé P. et al. Noninvasive ventilation reduces mortality in acute respiratory failure following lung resection. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164 (7): 1231–1235.
68. Perrin C., Jullien V., Vénissac N. et al. Prophylactic use of noninvasive ventilation in patients undergoing lung resectional surgery. *Respir. Med.* 2007; 101 (7): 1572–1578. DOI: 10.1016/j.rmed.2006.12.002.
69. Lorut C., Lefebvre A., Planquette B. et al. Early postoperative prophylactic noninvasive ventilation after major lung resection in COPD patients: a randomized controlled trial. *Intensive Care Med.* 2014; 40 (2): 220–227.
70. Ioachimescu O.C., Teodorescu M. Integrating the overlap of obstructive lung disease and obstructive sleep apnoea: OLDOSA syndrome. *Respirology.* 2013; 18 (3): 421–431. DOI: 10.1111/resp.12062.
71. Owens R.L., Malhotra A. Sleep-disordered breathing and COPD: the overlap syndrome. *Respir. Care.* 2010; 55 (10): 1333–1344.
72. Flenley D.C. Sleep in chronic obstructive lung disease. *Clin. Chest Med.* 1985; 6 (4): 651–661.
73. Carrillo A., Ferrer M., Gonzalez-Diaz G. et al. Noninvasive ventilation in acute hypercapnic respiratory failure caused by obesity hypoventilation syndrome and chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 186 (12): 1279–1285.
74. Scala R., Naldi M., Maccari U. Early fiberoptic bronchoscopy during non-invasive ventilation in patients with decompensated chronic obstructive pulmonary disease due to community-acquired pneumonia. *Critical Care.* 2010; 14 (2): R80. DOI: 10.1186/cc8993.
75. Esquinas A., Zuñil M., Scala R., Chiner E. Bronchoscopy during noninvasive mechanical ventilation: a review of techniques and procedures. *Arch. Bronconeumol.* 2013; 49 (3): 105–112. DOI: 10.1016/j.arbr.2013.01.007.
76. Ambrosino N., Guarracino F. Unusual applications of noninvasive ventilation. *Eur. Respir. J.* 2011; 38 (2): 440–449. DOI: 10.1183/09031936.00192810.
77. Benditt J.O. Novel uses of noninvasive ventilation. *Respir. Care.* 2009; 54 (2): 212–219.
78. Batzloff C.M., Karpman C., Afessa B., Benzo R.P. Predicting 1-year mortality rate for patients admitted with an acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease to an intensive care unit: an opportunity for palliative care. *Mayo Clin. Proc.* 2014; 89 (5): 638–643.
79. Connors A.F. Jr, Dawson N.V., Thomas C. et al. Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung disease. The SUPPORT investigators (Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatments). *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 154 (4, Pt 1): 959–967.
80. Chu C.M., Chan V.L., Lin A.W. et al. Readmission rates and life threatening events in COPD survivors treated with non-invasive ventilation for acute hypercapnic respiratory failure. *Thorax.* 2004; 59 (12): 1020–1025.
81. Elliott M.W., Mulvey D.A., Moxham J. et al. Domiciliary nocturnal nasal intermittent positive pressure ventilation in COPD: mechanisms underlying changes in arterial blood gas tensions. *Eur. Respir. J.* 1991; 4 (9): 1044–1052.
82. Hill N.S., Eveloff S.E., Carlisle C.C., Goff S.G. Efficacy of nocturnal nasal ventilation in patients with restrictive thoracic disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992; 145 (2, Pt 1): 365–371.
83. Leger P., Bedicam J.M., Cornette A. et al. Nasal intermittent positive pressure ventilation. Long-term follow-up in

- patients with severe chronic respiratory insufficiency. *Chest*. 1994; 105 (1): 100–105.
84. Simonds A.K., Elliott M.W. Outcome of domiciliary nasal intermittent positive pressure ventilation in restrictive and obstructive disorders. *Thorax*. 1995; 50 (6): 604–609.
 85. Clinical indications for noninvasive positive pressure ventilation in chronic respiratory failure due to restrictive lung disease, COPD, and nocturnal hypoventilation – a consensus conference report. *Chest*. 1999; 116 (2): 521–534.
 86. Braun N., Marino W.D. Effect of daily intermittent rest of respiratory muscle in patients with severe chronic airflow obstruction. *Chest*. 1984; 85 (6, Suppl): 595S.
 87. Renston J.P., DiMarco A.F., Supinski G.S. Respiratory muscle rest using nasal BiPAP ventilation in patients with stable severe COPD. *Chest*. 1994; 105 (4): 1053–1060.
 88. Schönhofer B., Polkey M.I., Suchi S., Köhler D. Effect of home mechanical ventilation on inspiratory muscle strength in COPD. *Chest*. 2006; 130 (6): 1834–1838. DOI: 10.1378/chest.130.6.1834.
 89. Diaz O., Begin P., Torrealba B. et al. Effects of noninvasive ventilation on lung hyperinflation in stable hypercapnic COPD. *Eur. Respir. J.* 2002; 20 (6): 1490–1498.
 90. Elliott M.W., Simonds A.K., Carroll M.P. et al. Domiciliary nocturnal nasal intermittent positive pressure ventilation in hypercapnic respiratory failure due to chronic obstructive lung disease: effects on sleep and quality of life. *Thorax*. 1992; 47 (5): 342–348.
 91. Appendini L., Patessio A., Zanaboni S. et al. Physiologic effects of positive end-expiratory pressure and mask pressure support during exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 149 (5): 1069–1076. DOI: 10.1164/ajrccm.149.5.8173743.
 92. Clini E., Sturani C., Porta R. et al. Outcome of COPD patients performing nocturnal non-invasive mechanical ventilation. *Respir. Med.* 1998; 92 (10): 1215–1222.
 93. Hill N.S., Eveloff S.E., Carlisle C.C., Goff S.G. Efficacy of nocturnal nasal ventilation in patients with restrictive thoracic disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992; 145: 365–371. DOI: 10.1164/ajrccm/145.2_Pt_1.365.
 94. Marin J.M., Soriano J.B., Carrizo S.J. et al. Outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea: the overlap syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 182 (3): 325–331. DOI: 10.1164/rccm.200912-1869OC.
 95. Schönhofer B., Geibel M., Sonnerborn M. et al. Daytime mechanical ventilation in chronic respiratory insufficiency. *Eur. Respir. J.* 1997; 10 (12): 2840–2846.
 96. Strumpf D.A., Millman R.P., Carlisle C.C. et al. Nocturnal positive pressure ventilation via nasal mask in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1991; 144 (6): 1234–1239.
 97. Lin C.C. Comparison between nocturnal nasal positive pressure ventilation combined with oxygen therapy and oxygen monotherapy in patients with severe COPD. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 154 (2, Pt 1): 353–358.
 98. Gay P.C., Hubmayr R.D., Stroetz R.W. Efficacy of nocturnal nasal ventilation in stable, severe chronic obstructive pulmonary disease during a 3-month controlled trial. *Mayo Clin. Proc.* 1996; 71 (6): 533–542.
 99. Meecham Jones D.J., Paul E.A., Jones P.W., Wedzicha J.A. Nasal pressure support ventilation plus oxygen compared with oxygen therapy alone in hypercapnic COPD. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 152 (2): 538–544.
 100. Casanova C., Celli B.R., Tost L. et al. Long-term controlled trial of nocturnal nasal positive pressure ventilation in patients with severe COPD. *Chest*. 2000; 118 (6): 1582–1590.
 101. Clini E., Sturani C., Rossi A. et al. The Italian multicentre study on noninvasive ventilation in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Eur. Respir. J.* 2002; 20 (3): 529–538.
 102. Kolodziej M.A., Jensen L., Rowe B., Sin D. Systematic review of noninvasive positive pressure ventilation in severe stable COPD. *Eur. Respir. J.* 2007; 30 (2): 293–306. DOI: 10.1183/09031936.00145106.
 103. Wijkstra P.J., Lacasse Y., Guyatt G.H. et al. A meta-analysis of nocturnal noninvasive positive pressure ventilation in patients with stable COPD. *Chest*. 2003; 124 (1): 337–343.
 104. McEvoy R.D., Pierce R.J., Hillman D. et al. Nocturnal non-invasive nasal ventilation in stable hypercapnic COPD: a randomised controlled trial. *Thorax*. 2009; 64 (7): 561–566.
 105. Struik F.M., Sprooten R.T., Kerstjens H.A. et al. Nocturnal non-invasive ventilation in COPD patients with prolonged hypercapnia after ventilatory support for acute respiratory failure: a randomised, controlled, parallel-group study. *Thorax*. 2014; 69 (9): 826–834. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2014-205126.
 106. Köhnlein T., Windisch W., Köhler D. et al. Non-invasive positive pressure ventilation for the treatment of severe stable chronic obstructive pulmonary disease: a prospective, multicentre, randomised, controlled clinical trial. *Lancet Respir. Med.* 2014; 2 (9): 698–705. DOI: 10.1016/S2213-2600(14)70153-5.
 107. Murphy P., Arbane G., Bourke S. et al. Improving admission free survival with home mechanical ventilation (HMFV) and home oxygen therapy (HOT) following life threatening COPD exacerbations: HoT-HMFV UK Trial NCT00990132. *Eur. Respir. J.* 2016; 48: OA3527.
 108. Windisch W. Impact of home mechanical ventilation on health-related quality of life. *Eur. Respir. J.* 2008; 32 (5): 1328–1336. DOI: 10.1183/09031936.00066407.
 109. Leger P., Bedicam J.M., Cornette A. et al. Nasal intermittent positive pressure ventilation. Long-term follow-up in patients with severe chronic respiratory insufficiency. *Chest*. 1994; 105: 100–105.
 110. Авдеев С.Н., Баймаканова Г.Е. Подбор режимов неинвазивной вентиляции легких у больных ХОБЛ: Методические рекомендации. М.: ФГУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России; 2011.
 111. Windisch W., Vogel M., Sorichter S. et al. Normocapnia during nIPPV in chronic hypercapnic COPD reduces subsequent spontaneous PaCO₂. *Respir. Med.* 2002; 96 (8): 572–579.
 112. Windisch W., Kostic S., Dreher M. et al. Outcome of patients with stable COPD receiving controlled noninvasive positive pressure ventilation aimed at a maximal reduction of Pa(CO₂). *Chest*. 2005; 128 (2): 657–662. DOI: 10.1378/chest.128.2.657.
 113. Windisch W., Haenel M., Storre J.H., Dreher M. High-intensity noninvasive positive pressure ventilation for stable hypercapnic COPD. *Int. J. Med. Sci.* 2009; 6 (2): 72–76.
 114. Lukácsovits J., Carlucci A., Hill N. et al. Physiological changes during low- and high-intensity noninvasive ventilation. *Eur. Respir. J.* 2012; 39 (4): 869–875. DOI: 10.1183/09031936.00056111.
 115. Dreher M., Storre J.H., Windisch W. Noninvasive ventilation during walking in patients with severe COPD: a randomised cross-over trial. *Eur. Respir. J.* 2007; 29 (5): 930–936. DOI: 10.1183/09031936.00075806.

116. Dreher M., Doncheva E., Schwoerer A. et al. Preserving oxygenation during walking in severe chronic obstructive pulmonary disease: noninvasive ventilation versus oxygen therapy. *Respiration*. 2009; 78 (2): 154–160. DOI: 10.1159/000187717.
117. Porszasz J., Cao R., Morishige R. et al. Physiologic effects of an ambulatory ventilation system in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 188 (3): 334–342. DOI: 10.1164/rccm.201210-1773OC.
118. Carlin B.M., Wiles K.S., McCoy R.W. et al. Effects of a highly portable noninvasive open ventilation system on activities of daily living in patients with COPD. *J. COPD F.* 2015; 2 (1): 35–47. DOI: 10.15326/jcopdf.2.1.2014. 0116.

Поступила 17.02.17

References

1. Brochard L., Isabey D., Piquet J. et al. Reversal of acute exacerbations of chronic obstructive lung disease by inspiratory assistance with a face mask. *N. Engl. J. Med.* 1990; 323 (22): 1523–1530. DOI: 10.1056/NEJM199011293232204.
2. Meduri G.U., Conoscenti C.C., Menashe P., Nair S. Noninvasive face mask ventilation in patients with acute respiratory failure. *Chest*. 1989; 95 (4): 865–870.
3. Intermittent positive pressure breathing therapy of chronic obstructive pulmonary disease. A clinical trial. *Ann. Intern. Med.* 1983; 99: 612–620.
4. Avdeev S.N. and Tret'yakov A.V. Non-invasive ventilation with two levels of positive airway pressure in patients with acute respiratory failure. *Pul'monologiya*. 1996; (4): 33–37. (in Russian).
5. Avdeev S.N. and Chuchalin A.G. Non-invasive ventilation in patients with chronic obstructive pulmonary disease and acute respiratory failure. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2000; 72 (3): 59–65 (in Russian).
6. Soo Hoo G.W. The Role of Noninvasive Ventilation in the Hospital and Outpatient Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2015; 36 (4): 616–629. DOI: 10.1055/s-0035-1556074.
7. Walkey A.J., Wiener R.S. Use of noninvasive ventilation in patients with acute respiratory failure, 2000–2009: a population-based study. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2013; 10 (1): 10–17. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201206-034OC.
8. Demoule A., Girou E., Richard J.C. et al. Increased use of noninvasive ventilation in French intensive care units. *Intensive Care Med.* 2006; 32 (11): 1747–1755. DOI: 10.1007/s00134-006-0229-z.
9. Keenan S.P., Sinuff T., Burns K.E. et al. Clinical practice guidelines for the use of noninvasive positive-pressure ventilation and noninvasive continuous positive airway pressure in the acute care setting. *CMAJ*. 2011; 183 (3): E195–E214. DOI: 10.1503/cmaj.100071.
10. Tobin M.J. Respiratory muscles in disease. *Clin. Chest Med.* 1988; 9 (2): 263–286.
11. Brochard L., Mancebo J., Wysocki M. et al. Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 1995; 333 (13): 817–822. DOI: 10.1056/NEJM199509283331301.
12. Carrey Z., Gottfried S.B., Levy R.D. Ventilatory muscle support in respiratory failure with nasal positive pressure ventilation. *Chest*. 1990; 97 (1): 150–158.
13. Belman M.J., Soo Hoo G.W., Kuei J.H., Shadmehr R. Efficacy of positive vs negative pressure ventilation in unloading the respiratory muscles. *Chest*. 1990; 98 (4): 850–856.
14. Bott J., Carroll M.P., Conway J.H. et al. Randomised controlled trial of nasal ventilation in acute ventilatory failure due to chronic obstructive airways disease. *Lancet*. 1993; 341 (8860): 1555–1557.
15. Avdeev S.N. A comparative controlled trial of non-invasive ventilation in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease and acute respiratory failure. *Pul'monologiya*. 1997; (4): 30–31 (in Russian).
16. Kramer N., Meyer T.J., Meharg J. et al. Randomized, prospective trial of noninvasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 151 (6): 1799–1806.
17. Avdeev S.N., Tret'yakov A.V., Grigor'yants R.A. et al. Use of non-invasive ventilation in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease and acute respiratory failure. *Anesteziologiya i reanimatologiya*. 1998; (3): 45–51 (in Russian).
18. Girou E., Schortgen F., Delclaux C. et al. Association of noninvasive ventilation with nosocomial infections and survival in critically ill patients. *JAMA*. 2000; 284 (18): 2361–2367.
19. Nava S., Hill N. Non-invasive ventilation in acute respiratory failure. *Lancet*. 2009; 374 (9685): 250–259. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60496-7.
20. Avdeev S.N. Non-invasive ventilation in acute respiratory failure. *Pul'monologiya* 2005; (6): 37–54 (in Russian).
21. Avdeev S.N. Non-invasive ventilation in patients with acute respiratory failure due to chronic obstructive pulmonary disease. *Pul'monologiya*. 2008; (6): 5–14 (in Russian).
22. Terzano C., Di Stefano F., Conti V. et al. Mixed acid-base disorders, hydroelectrolyte imbalance and lactate production in hypercapnic respiratory failure: the role of noninvasive ventilation. *PLoS ONE*. 2012; 7 (4): e35245. DOI: 10.1371/journal.pone.0035245.
23. Confalonieri M., Garuti G., Cattaruzza M.S. et al. A chart of failure risk for noninvasive ventilation in patients with COPD exacerbation. *Eur. Respir. J.* 2005; 25 (2): 348–355. DOI: 10.1183/09031936.05.00085304.
24. Plant P.K., Owen J.L., Elliott M.W. Early use of non-invasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease on general respiratory wards: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2000; 355 (9219): 1931–1935.
25. Soo Hoo G.W., Hakimian N., Santiago S.M. Hypercapnic respiratory failure in COPD patients: response to therapy. *Chest*. 2000; 117 (1): 169–177.
26. Scala R., Naldi M., Archinucci I. et al. Noninvasive positive pressure ventilation in patients with acute exacerbations of COPD and varying levels of consciousness. *Chest*. 2005; 128 (3): 1657–1666. DOI: 10.1378/chest.128.3.1657.
27. Soo Hoo G.W., Santiago S., Williams A.J. Nasal mechanical ventilation for hypercapnic respiratory failure in chronic obstructive pulmonary disease: determinants of success and failure. *Crit. Care Med.* 1994; 22 (8): 1253–1261.
28. Díaz G.G., Alcaraz A.C., Talavera J.C. et al. Noninvasive positive-pressure ventilation to treat hypercapnic coma secondary to respiratory failure. *Chest*. 2005; 127 (3): 952–960. DOI: 10.1378/chest.127.3.952.
29. Popova K.A. and Avdeev S.N. Opportunities of non-invasive ventilation in patients with acute respiratory failure and hypercapnic coma caused by chronic obstructive pulmonary disease. *Pul'monologiya*. 2013; (1): 108–111 (in Russian).

30. Avdeev S., Chuchalin A., Grigoriants R. et al. Factors predicting outcome of noninvasive positive pressure ventilation. *Eur. Respir. J.* 1997; 10: 185s.
31. McLaughlin K.M., Murray I.M., Thain G., Currie G.P. Ward-based noninvasive ventilation for hypercapnic exacerbations of COPD: a 'real-life' perspective. *QJM.* 2010; 103 (7): 505–510. DOI: 10.1093/qjmed/hcq063.
32. Paus-Jenssen E.S., Reid J.K., Cockcroft D.W. et al. The use of noninvasive ventilation in acute respiratory failure at a tertiary care center. *Chest.* 2004; 126 (1): 165–172. DOI: 10.1378/chest.126.1.165.
33. Hess D.R., Pang J.M., Camargo C.A. Jr. A survey of the use of noninvasive ventilation in academic emergency departments in the United States. *Respir. Care.* 2009; 54 (10): 1306–1312.
34. Kwok H., McCormack J., Cece R. et al. Controlled trial of oronasal versus nasal mask ventilation in the treatment of acute respiratory failure. *Crit. Care Med.* 2003; 31 (2): 468–473. DOI: 10.1097/01.CCM.0000045563.64187.20.
35. Pisani L., Carlucci A., Nava S. Interfaces for noninvasive mechanical ventilation: technical aspects and efficiency. *Minerva Anesthesiol.* 2012; 78 (10): 1154–1161.
36. Devlin J.W., Nava S., Fong J.J. et al. Survey of sedation practices during noninvasive positive-pressure ventilation to treat acute respiratory failure. *Crit. Care Med.* 2007; 35 (10): 2298–2302.
37. Devlin J.W., Al-Qadheeb N.S., Chi A. et al. Efficacy and safety of early dexmedetomidine during noninvasive ventilation for patients with acute respiratory failure: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Chest.* 2014; 145 (6): 1204–1212. DOI: 10.1378/chest.13-1448.
38. Marino W. Intermittent volume cycled mechanical ventilation via nasal mask in patients with respiratory failure due to COPD. *Chest.* 1991; 99 (3): 681–684.
39. Meduri G.U., Abou-Shala N., Fox R.C. et al. Noninvasive face mask mechanical ventilation in patients with acute hypercapnic respiratory failure. *Chest.* 1991; 100 (2): 445–454.
40. Schonhofer B., Sortor-Leger S. Equipment needs for non-invasive mechanical ventilation. *Eur. Respir. J.* 2002; 20 (4): 1029–1036.
41. Strumpf D.A., Carlisle C.C., Millman R.P. et al. An evaluation of the respironics BiPAP Bi-Level CPAP device for delivery of assisted ventilation. *Respir. Care.* 1990; 35 (5): 415–422.
42. Confalonieri M., Calderini E., Terraciano S. et al. Noninvasive ventilation for treating acute respiratory failure in AIDS patients with *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Intensive Care Med.* 2002; 28 (9): 1233–1238.
43. Keenan S.P., Sinuff T., Cook D.J., Hill N.S. Which patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease benefit from noninvasive positive-pressure ventilation? A systematic review of the literature. *Ann. Intern. Med.* 2003; 138 (11): 861–870.
44. Ambrosino N., Foglio K., Rubini F. et al. Noninvasive mechanical ventilation in acute respiratory failure due to chronic obstructive pulmonary disease: correlates for success. *Thorax.* 1995; 50 (7): 755–757.
45. Antón A., Güell R., Gómez J. et al. Predicting the result of noninvasive ventilation in severe acute exacerbations of patients with chronic airflow limitation. *Chest.* 2000; 117 (3): 828–833.
46. Moretti M., Cilione C., Tampieri A. et al. Incidence and causes of non-invasive mechanical ventilation failure after initial success. *Thorax.* 2000; 55 (10): 819–825.
47. Organized Jointly by the American Thoracic Society, the European Respiratory Society, the European Society of Intensive Care Medicine, and the Société de Réanimation de Langue Française, and approved by the ATS Board of Directors, December 2000. International Consensus Conferences in Intensive Care Medicine: Noninvasive Positive Pressure Ventilation in Acute Respiratory Failure. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163: 283–291.
48. British Thoracic Society Standards of Care Committee. Noninvasive ventilation in acute respiratory failure. *Thorax.* 2002; 57 (3): 192–211.
49. Lightowler J.V., Wedzicha J.A., Elliott M.W., Ram F.S. Non-invasive positive pressure ventilation to treat respiratory failure resulting from exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: Cochrane systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2003; 326 (7382): 185.
50. Chandra D., Stamm J.A., Taylor B. et al. Outcomes of noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease in the United States, 1998–2008. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 185 (2): 152–159. DOI: 10.1164/rccm.201106-1094OC.
51. Avdeev S., Kutsenko M., Tretyakov A. et al. Posthospital survival in COPD patients after noninvasive positive pressure ventilation (NIPPV). *Eur. Respir. J.* 1998; 11: 312s.
52. Dres M., Tran T.C., Aegerter P. et al. Influence of ICU case-volume on the management and hospital outcomes of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Crit. Care Med.* 2013; 41 (8): 1884–1892. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31828a2bd8.
53. Tsai C.L., Lee W.Y., Delclos G.L. et al. Comparative effectiveness of noninvasive ventilation vs invasive mechanical ventilation in chronic obstructive pulmonary disease patients with acute respiratory failure. *J. Hosp. Med.* 2013; 8 (4): 165–172. DOI: 10.1002/jhm.2014.
54. Carpe-Carpe B., Hernando-Arizaleta L., Ibáñez-Pérez M.C. et al. Evolution of the use of noninvasive mechanical ventilation in chronic obstructive pulmonary disease in a Spanish region, 1997–2010. *Arch. Bronconeumol.* 2013; 49 (8): 330–336. DOI: 10.1016/j.arbres.2013.04.006.
55. Ozsancak Ugurlu A., Sidhom S.S., Khodabandeh A. et al. Use and outcomes of noninvasive positive pressure ventilation in acute care hospitals in Massachusetts. *Chest.* 2014; 145 (5): 964–971. DOI: 10.1378/chest.13-1707.
56. Epstein S.K. Etiology of extubation failure and the predictive value of the rapid shallow breathing index. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 152 (2): 545–549.
57. Esteban A., Frutos-Vivar F., Ferguson N.D. et al. Noninvasive positive-pressure ventilation for respiratory failure after extubation. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350 (24): 2452–2460. DOI: 10.1056/NEJMoa032736.
58. Ferrer M., Esquinas A., Leon M. et al. Noninvasive ventilation in severe hypoxemic respiratory failure: a randomized clinical trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 168 (12): 1438–1444.
59. Nava S., Ambrosino N., Clini E. et al. Noninvasive mechanical ventilation in the weaning of patients with respiratory failure due to chronic obstructive pulmonary disease. A randomized, controlled trial. *Ann. Intern. Med.* 1998; 128 (9): 721–728.
60. Burns K.E., Meade M.O., Premji A., Adhikari N.K. Noninvasive ventilation as a weaning strategy for mechanical ventilation in adults with respiratory failure: a Cochrane systematic review. *CMAJ.* 2014; 186 (3): E112–E122. DOI: 10.1503/cmaj.130974.
61. Hilbert G., Gruson D., Portel L. et al. Noninvasive pressure support ventilation in COPD patients with postextu-

- bation hypercapnic respiratory insufficiency. *Eur. Respir. J.* 1998; 11: 1349–1353. DOI: 10.1183/09031936.98.1106.1349.
62. Ferrer M., Valencia M., Nicolas J.M. et al. Early noninvasive ventilation averts extubation failure in patients at risk: a randomized trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 173 (2):164–170.
63. Ferrer M., Sellarés J., Valencia M. et al. Non-invasive ventilation after extubation in hypercapnic patients with chronic respiratory disorders: randomised controlled trial. *Lancet.* 2009; 374 (9695): 1082–1088.
64. Nava S., Gregoretti C., Fanfulla F. et al. Noninvasive ventilation to prevent respiratory failure after extubation in high-risk patients. *Crit. Care Med.* 2005; 33 (11): 2465–2470.
65. Confalonieri M., Potena A., Carbone G. et al. Acute respiratory failure in patients with severe community-acquired pneumonia. A prospective randomized evaluation of noninvasive ventilation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160 (5, Pt 1): 1585–1591.
66. Carrillo A., Gonzalez-Diaz G., Ferrer M. et al. Non-invasive ventilation in community-acquired pneumonia and severe acute respiratory failure. *Intensive Care Med.* 2012; 38 (3): 458–466. DOI: 10.1007/s00134-012-2475-6.
67. Auriant I., Jallot A., Hervé P. et al. Noninvasive ventilation reduces mortality in acute respiratory failure following lung resection. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164 (7): 1231–1235.
68. Perrin C., Jullien V., Vénissac N. et al. Prophylactic use of noninvasive ventilation in patients undergoing lung resectional surgery. *Respir. Med.* 2007; 101 (7): 1572–1578. DOI: 10.1016/j.rmed.2006.12.002.
69. Lorut C., Lefebvre A., Planquette B. et al. Early postoperative prophylactic noninvasive ventilation after major lung resection in COPD patients: a randomized controlled trial. *Intensive Care Med.* 2014; 40 (2): 220–227.
70. Ioachimescu O.C., Teodorescu M. Integrating the overlap of obstructive lung disease and obstructive sleep apnoea: OLDOSA syndrome. *Respirology.* 2013; 18 (3): 421–431. DOI: 10.1111/resp.12062.
71. Owens R.L., Malhotra A. Sleep-disordered breathing and COPD: the overlap syndrome. *Respir. Care.* 2010; 55 (10): 1333–1344.
72. Flenley D.C. Sleep in chronic obstructive lung disease. *Clin. Chest Med.* 1985; 6 (4): 651–661.
73. Carrillo A., Ferrer M., Gonzalez-Diaz G. et al. Noninvasive ventilation in acute hypercapnic respiratory failure caused by obesity hypoventilation syndrome and chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 186 (12): 1279–1285.
74. Scala R., Naldi M., Maccari U. Early fiberoptic bronchoscopy during non-invasive ventilation in patients with decompensated chronic obstructive pulmonary disease due to community-acquired pneumonia. *Critical Care.* 2010; 14 (2): R80. DOI: 10.1186/cc8993.
75. Esquinas A., Zuñil M., Scala R., Chiner E. Bronchoscopy during noninvasive mechanical ventilation: a review of techniques and procedures. *Arch. Bronconeumol.* 2013; 49 (3): 105–112. DOI: 10.1016/j.arbr.2013.01.007.
76. Ambrosino N., Guarracino F. Unusual applications of noninvasive ventilation. *Eur. Respir. J.* 2011; 38 (2): 440–449. DOI: 10.1183/09031936.00192810.
77. Benditt J.O. Novel uses of noninvasive ventilation. *Respir. Care.* 2009; 54 (2): 212–219.
78. Batzloff C.M., Karpman C., Afessa B., Benzo R.P. Predicting 1-year mortality rate for patients admitted with an acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease to an intensive care unit: an opportunity for palliative care. *Mayo Clin. Proc.* 2014; 89 (5): 638–643.
79. Connors A.F. Jr, Dawson N.V., Thomas C. et al. Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung disease. The SUPPORT investigators (Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatments). *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 154 (4, Pt 1): 959–967.
80. Chu C.M., Chan V.L., Lin A.W. et al. Readmission rates and life threatening events in COPD survivors treated with non-invasive ventilation for acute hypercapnic respiratory failure. *Thorax.* 2004; 59 (12): 1020–1025.
81. Elliott M.W., Mulvey D.A., Moxham J. et al. Domiciliary nocturnal nasal intermittent positive pressure ventilation in COPD: mechanisms underlying changes in arterial blood gas tensions. *Eur. Respir. J.* 1991; 4 (9): 1044–1052.
82. Hill N.S., Eveloff S.E., Carlisle C.C., Goff S.G. Efficacy of nocturnal nasal ventilation in patients with restrictive thoracic disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992; 145 (2, Pt 1): 365–371.
83. Leger P., Bedicam J.M., Cornette A. et al. Nasal intermittent positive pressure ventilation. Long-term follow-up in patients with severe chronic respiratory insufficiency. *Chest.* 1994; 105 (1): 100–105.
84. Simonds A.K., Elliott M.W. Outcome of domiciliary nasal intermittent positive pressure ventilation in restrictive and obstructive disorders. *Thorax.* 1995; 50 (6): 604–609.
85. Clinical indications for noninvasive positive pressure ventilation in chronic respiratory failure due to restrictive lung disease, COPD, and nocturnal hypoventilation – a consensus conference report. *Chest.* 1999; 116 (2): 521–534.
86. Braun N., Marino W.D. Effect of daily intermittent rest of respiratory muscle in patients with severe chronic airflow obstruction. *Chest.* 1984; 85 (6, Suppl.): 595S.
87. Renston J.P., DiMarco A.F., Supinski G.S. Respiratory muscle rest using nasal BiPAP ventilation in patients with stable severe COPD. *Chest.* 1994; 105 (4): 1053–1060.
88. Schönhofer B., Polkey M.I., Suchi S., Köhler D. Effect of home mechanical ventilation on inspiratory muscle strength in COPD. *Chest.* 2006; 130 (6): 1834–1838. DOI: 10.1378/chest.130.6.1834.
89. Diaz O., Begin P., Torrealba B. et al. Effects of noninvasive ventilation on lung hyperinflation in stable hypercapnic COPD. *Eur. Respir. J.* 2002; 20 (6): 1490–1498.
90. Elliott M.W., Simonds A.K., Carroll M.P. et al. Domiciliary nocturnal nasal intermittent positive pressure ventilation in hypercapnic respiratory failure due to chronic obstructive lung disease: effects on sleep and quality of life. *Thorax.* 1992; 47 (5): 342–348.
91. Appendini L., Patessio A., Zanaboni S. et al. Physiologic effects of positive end-expiratory pressure and mask pressure support during exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 149 (5): 1069–1076. DOI: 10.1164/ajrccm.149.5.8173743.
92. Clini E., Sturani C., Porta R. et al. Outcome of COPD patients performing nocturnal non-invasive mechanical ventilation. *Respir. Med.* 1998; 92 (10): 1215–1222.
93. Hill N.S., Eveloff S.E., Carlisle C.C., Goff S.G. Efficacy of nocturnal nasal ventilation in patients with restrictive thoracic disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992; 145: 365–371. DOI: 10.1164/ajrccm/145.2_Pt_1.365.
94. Marin J.M., Soriano J.B., Carrizo S.J. et al. Outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea: the overlap syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 182 (3): 325–331. DOI: 10.1164/rccm.200912-1869OC.

95. Schonhofer B., Geibel M., Sonnerborn M. et al. Daytime mechanical ventilation in chronic respiratory insufficiency. *Eur. Respir. J.* 1997; 10 (12): 2840–2846.
96. Strumpf D.A., Millman R.P., Carlisle C.C. et al. Nocturnal positive pressure ventilation via nasal mask in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1991; 144 (6): 1234–1239.
97. Lin C.C. Comparison between nocturnal nasal positive pressure ventilation combined with oxygen therapy and oxygen monotherapy in patients with severe COPD. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 154 (2, Pt 1): 353–358.
98. Gay P.C., Hubmayr R.D., Stroetz R.W. Efficacy of nocturnal nasal ventilation in stable, severe chronic obstructive pulmonary disease during a 3-month controlled trial. *Mayo Clin. Proc.* 1996; 71 (6): 533–542.
99. Meecham Jones D.J., Paul E.A., Jones P.W., Wedzicha J.A. Nasal pressure support ventilation plus oxygen compared with oxygen therapy alone in hypercapnic COPD. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 152 (2): 538–544.
100. Casanova C., Celli B.R., Tost L. et al. Long-term controlled trial of nocturnal nasal positive pressure ventilation in patients with severe COPD. *Chest.* 2000; 118 (6): 1582–1590.
101. Clini E., Sturani C., Rossi A. et al. The Italian multicentre study on noninvasive ventilation in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Eur. Respir. J.* 2002; 20 (3): 529–538.
102. Kolodziej M.A., Jensen L., Rowe B., Sin D. Systematic review of noninvasive positive pressure ventilation in severe stable COPD. *Eur. Respir. J.* 2007; 30 (2): 293–306. DOI: 10.1183/09031936.00145106.
103. Wijkstra P.J., Lacasse Y., Guyatt G.H. et al. A meta-analysis of nocturnal noninvasive positive pressure ventilation in patients with stable COPD. *Chest.* 2003; 124 (1): 337–343.
104. McEvoy R.D., Pierce R.J., Hillman D. et al. Nocturnal non-invasive nasal ventilation in stable hypercapnic COPD: a randomised controlled trial. *Thorax.* 2009; 64 (7): 561–566.
105. Struik F.M., Sprooten R.T., Kerstjens H.A. et al. Nocturnal non-invasive ventilation in COPD patients with prolonged hypercapnia after ventilatory support for acute respiratory failure: a randomised, controlled, parallel-group study. *Thorax.* 2014; 69 (9): 826–834. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2014-205126.
106. Köhnlein T., Windisch W., Köhler D. et al. Non-invasive positive pressure ventilation for the treatment of severe stable chronic obstructive pulmonary disease: a prospective, multicentre, randomised, controlled clinical trial. *Lancet Respir. Med.* 2014; 2 (9): 698–705. DOI: 10.1016/S2213-2600(14)70153-5.
107. Murphy P., Arbane G., Bourke S. et al. Improving admission free survival with home mechanical ventilation (HMFV) and home oxygen therapy (HOT) following life threatening COPD exacerbations: HoT-HMFV UK Trial NCT00990132. *Eur. Respir. J.* 2016; 48: OA3527.
108. Windisch W. Impact of home mechanical ventilation on health-related quality of life. *Eur. Respir. J.* 2008; 32 (5): 1328–1336. DOI: 10.1183/09031936.00066407.
109. Leger P., Bedicam J.M., Cornette A. et al. Nasal intermittent positive pressure ventilation. Long-term follow-up in patients with severe chronic respiratory insufficiency. *Chest.* 1994; 105: 100–105.
110. Avdeev S.N., Baymakanova G.E. Selection of non-invasive ventilation regimens in patients with COPD. Methodological guidelines. Moscow: FGU «NII pulmonologii» FMBA Rossii; 2011 (in Russian).
111. Windisch W., Vogel M., Sorichter S. et al. Normocapnia during nIPPV in chronic hypercapnic COPD reduces subsequent spontaneous PaCO₂. *Respir. Med.* 2002; 96 (8): 572–579.
112. Windisch W., Kostic S., Dreher M. et al. Outcome of patients with stable COPD receiving controlled noninvasive positive pressure ventilation aimed at a maximal reduction of Pa(CO₂). *Chest.* 2005; 128 (2): 657–662. DOI: 10.1378/chest.128.2.657.
113. Windisch W., Haenel M., Storre J.H., Dreher M. High-intensity noninvasive positive pressure ventilation for stable hypercapnic COPD. *Int. J. Med. Sci.* 2009; 6 (2): 72–76.
114. Lukácsovits J., Carlucci A., Hill N. et al. Physiological changes during low- and high-intensity noninvasive ventilation. *Eur. Respir. J.* 2012; 39 (4): 869–875. DOI: 10.1183/09031936.00056111.
115. Dreher M., Storre J.H., Windisch W. Noninvasive ventilation during walking in patients with severe COPD: a randomised cross-over trial. *Eur. Respir. J.* 2007; 29 (5): 930–936. DOI: 10.1183/09031936.00075806.
116. Dreher M., Doncheva E., Schwoerer A. et al. Preserving oxygenation during walking in severe chronic obstructive pulmonary disease: noninvasive ventilation versus oxygen therapy. *Respiration.* 2009; 78 (2): 154–160. DOI: 10.1159/000187717.
117. Porszasz J., Cao R., Morishige R. et al. Physiologic effects of an ambulatory ventilation system in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 188 (3): 334–342. DOI: 10.1164/rccm.201210-1773OC.
118. Carlin B.M., Wiles K.S., McCoy R.W. et al. Effects of a highly portable noninvasive open ventilation system on activities of daily living in patients with COPD. *J. COPD F.* 2015; 2 (1): 35–47. DOI: 10.15326/jcopdf.2.1.2014.0116.

Received February 17, 2017

Гранулематозные заболевания легких

М.В. Самсонова^{1, 2}, А.Л. Черняев^{1, 3, 4}

- 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 – Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С.Логина» Департамента здравоохранения города Москвы: 111123, Москва, Шоссе Энтузиастов, 86;
- 3 – Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт морфологии человека»: 117418, Москва, ул. Цюрипы, 3;
- 4 – 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

Информация об авторах

Самсонова Мария Викторовна – д. м. н., заведующая лабораторией патологической анатомии и иммунологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства России», старший научный сотрудник лаборатории патоморфологии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С.Логина» Департамента здравоохранения города Москвы; тел.: (495) 465-53-84; e-mail: samary@mail.ru

Черняев Андрей Львович – д. м. н., профессор, заведующий отделом патологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства России», ведущий научный сотрудник лаборатории клинической морфологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт морфологии человека», профессор кафедры патологической анатомии и клинической морфологии лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 465-53-84; e-mail: cheral12@gmail.com

Резюме

Гранулематозные болезни – это гетерогенная группа заболеваний различной этиологии, проявляющихся разнообразными клиническими синдромами и вариантами тканевых изменений, неоднородной чувствительностью к терапии и преобладанием общего доминирующего гистологического признака – наличия гранулем, которые определяют клинико-морфологическую сущность каждой болезни. Целью настоящей работы является привлечение внимания читателей к разнообразию гранулематозных заболеваний, а также описание ключевых моментов патологоанатомических проявлений различных болезней инфекционной и неинфекционной природы и определение подхода к дифференциальной диагностике гранулематозов. Гранулема является хронической воспалительной реакцией, в которой принимают участие клетки макрофагальной системы и другие клетки воспаления. После воздействия антигена происходит активация Т-лимфоцитов, макрофагов, эпителиоидных клеток и гигантских многоядерных клеток, приводящая к образованию гранулемы. Гранулема включает также внеклеточный матрикс, продуцируемый фибробластами, позволяющий отграничить и изолировать антиген. Гранулематозные заболевания по этиологии классифицируются на инфекционные и неинфекционные. Однако согласно последним исследованиям, патогенные микроорганизмы могут быть причиной развития гранулем при заболеваниях, ранее считавшихся неинфекционными. В ряде случаев классифицировать гранулематозный процесс как инфекционный и неинфекционный представляется затруднительным.

Ключевые слова: гранулематозные заболевания, инфекция.

Для цитирования: Самсонова М.В., Черняев А.Л. Гранулематозные заболевания легких. *Пульмонология*. 2017; 27 (2): 250–261. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-2-250-261

Granulomatous lung diseases

Mariya V. Samsonova^{1, 2}, Andrey L. Chernyaev^{1, 3, 4}

- 1 – Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia: Odinnadtsataya Parkovaya ul. 32, build. 4, Moscow, 105077, Russia;
- 2 – A.S.Loginov Moscow State Clinical and Research Center, Moscow Healthcare Department: Shosse Entuziastov 86, Moscow, 111123, Russia;
- 3 – Federal Research Institute of Human Morphology: ul. Tsyurupy 3, Moscow, 117418, Russia;
- 4 – N.I.Pirogov Russian State National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Ostrovityanova 1, Moscow, 117997, Russia

Author information

Mariya V. Samsonova, Doctor of Medicine, Head of Laboratory of Pathology and Immunology, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; Senior Researcher, Laboratory of Pathomorphology, A.S.Loginov Moscow State Clinical and Research Center, Moscow Healthcare Department; tel.: (495) 465-53-84; e-mail: samary@mail.ru

Andrey L. Chernyaev, Doctor of Medicine, Professor, Head of Division of Pathology, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; Leading Researcher, Laboratory of Clinical Morphology, Federal Research Institute of Human Morphology; Professor at Department of Pathology and Clinical Morphology, Therapeutic Faculty, N.I.Pirogov Russian State National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 465-53-84; e-mail: cheral12@gmail.com

Abstract

Granulomatous lung disease is a heterogeneous group of diseases with different etiology, clinical symptoms and tissue damage, and different response to therapy. The prevalent histological sign of granulomatous lung disease is granuloma which is the clinical and morphological entity of this disease. The aim of this review was to describe a diversity of granulomatous diseases, key morphological features of infectious and non-infectious granulomatosis, and a diagnostic approach. Granuloma is a result of chronic inflammation involving cells of macrophage system and other inflammatory cells. Antigens activate T-lymphocytes, macrophages, epithelioid cells and polynuclear giant cells which form granuloma. Also, granuloma contains

the extracellular matrix that is produced by fibroblasts and is intended to isolate the antigen. Granulomas could be infectious and non-infectious but, according to recent findings, microorganisms could cause granuloma formation in cases considered as non-infectious diseases. Therefore, sometimes it is difficult to estimate infectious or non-infectious origin of the disease.

Key words: granulomatous diseases, infection, sarcoid granuloma, Wegener's granulomatosis.

For citation: Samsonova M.V., Chernyaev A.L. Granulomatous lung diseases. *Russian Pulmonology*. 2017; 27 (2): 250–261 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-2-250-261

Название гранулема происходит от латинского слова *granulum*, означающее «зерно», греческое окончание *-oma* используется для обозначения узелкового образования. Таким образом, гранулема представляет собой узелковое очерченное образование. При микроскопической оценке термин используется для обозначения компактных агрегатов клеток. Микроскопически гранулемы могут состоять из гистиоцитов и / или эпителиоидных клеток, гигантских многоядерных клеток и других клеток воспаления (лимфоцитов, нейтрофилов, эозинофилов). Эпителиоидные и гигантские многоядерные клетки являются производными моноцитов / макрофагов, причем первые являются дифференцированными секреторными клетками, тогда как последние специализированы на функции фагоцитоза [1]. Гигантские многоядерные клетки образуются путем слияния или неполного клеточного деления, что было доказано в экспериментальных исследованиях [2], причем раньше образуются гигантские клетки инородных тел, затем — клетки Пирогова–Лангханса. Лимфоциты располагаются преимущественно по периферии гранулемы и представляют собой популяцию Т-клеток, тогда как В-лимфоциты разрозненно лежат вне гранулемы. В зависимости от заболевания Т-лимфоциты представлены преимущественно Т-хелперами-1 и -2 или же цитотоксическими Т-супрессорами.

Гранулематозные болезни — это гетерогенная группа заболеваний различной этиологии, проявляющихся разнообразными клиническими синдромами и вариантами тканевых изменений, неоднородной чувствительностью к терапии и преобладанием общего доминирующего гистологического признака — наличия гранул, определяющих клинкоморфологическую сущность каждой болезни [3]. Целью данной публикации является привлечение внимания читателей к разнообразию гранулематозных заболеваний, описание ключевых моментов патологоанатомических проявлений различных заболеваний инфекционной и неинфекционной природы, а также определение подхода к дифференциальной диагностике гранулематозов.

В первую очередь следует рассмотреть гранулематозные заболевания неинфекционной природы и гранулемы при этих болезнях, за некоторыми исключениями, о которых будет сказано далее и которые не приводят к развитию некроза.

Саркоидоз

Поражение легких при саркоидозе описано в 90 % наблюдений. Морфологическим субстратом сарко-

идоза является эпителиоидноклеточная гранулема — компактное скопление мононуклеарных фагоцитов — макрофагов и эпителиоидных клеток. При развитии саркоидной гранулемы выделяются несколько стадий:

- 1) ранняя, или макрофагальная, гранулема, иногда с примесью гистиоцитов, лимфоцитов, нейтрофилов (рис. 1);
- 2) гранулема со скоплением эпителиоидных клеток в центре и макрофагов по периферии;
- 3) эпителиоидно-лимфоцитарная гранулема;
- 4) появление гигантских многоядерных клеток (сначала клетки «инородных тел», а затем — клетки Пирогова–Лангханса);
- 5) ранний клеточный некроз в центре гранулемы за счет пикноза ядер, появление апоптотических телец, некроза эпителиальных клеток;
- 6) центральный фибриноидный, гранулярный, коагуляционный ишемический некроз — как правило, мелкие фокусы;
- 7) гранулема с парциальным фиброзом (или гиалинозом; при окраске серебром выявляются ретикулиновые волокна);
- 8) гиалинизированная гранулема.

Процесс организации гранул начинается с периферии, что придает им четко очерченный, «штампованный» вид (рис. 2). Зачастую при саркоидозе в одном и том же материале можно встретить гранулемы разного «возраста», нередко гранулемы располагаются в виде конгломератов (рис. 3) [4].

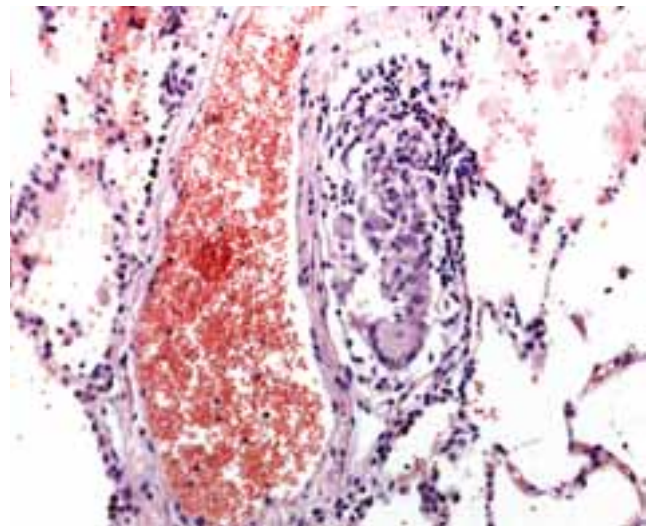


Рис. 1. Ранняя фаза саркоидной гранулемы: периваскулярная лимфогистиоцитарная, нечетко очерченная гранулема с единичной многоядерной клеткой. Окраска гематоксилином и эозином; × 200

Figure 1. An early-stage sarcoid granuloma: perivascular poorly demarcated lymphohistiocytic granuloma with a single polynuclear cell. Hematoxylin and eosin staining (magnification 200×)

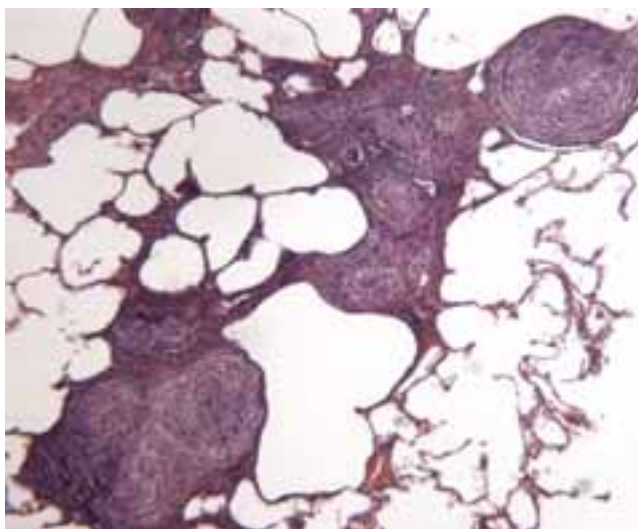


Рис. 2. Множественные, четко очерченные эпителиоидно-клеточные саркоидные гранулемы в виде конгломератов. Окраска гематоксилином и эозином; $\times 40$

Figure 2. Multiple well-demarcated epithelioid-cell sarcoid granulomas forming conglomerates. Hematoxylin and eosin staining (magnification 40 $\times$)

Значительное число лимфоцитов в ткани легких при саркоидозе представлено преимущественно Т-клетками. При дифференциальной диагностике саркоидоза полезно оценивать бронхиолоальвеолярный смыв, в котором при этом заболевании преобладают Т-хелперы. Гигантские клетки в составе гранул могут содержать в цитоплазме включения, такие как астероидные тельца, тельца Шауманна или кристаллоидные структуры. Эти включения характерны для саркоидоза, однако не являются патогномоничными, т. к. могут выявляться и при других гранулематозных заболеваниях [5].

При исследовании биоптатов бронхов и легких при гранулематозных заболеваниях, как правило, обнаруживаются диссеминированное поражение с васкулитом, периваскулитом, перибронхитом; гранулемы чаще всего локализуются в межальвеолярных перегородках. Гранулематозное поражение бронхов и бронхиол при саркоидозе встречается часто и описывается у 15–55 % пациентов. Нередко

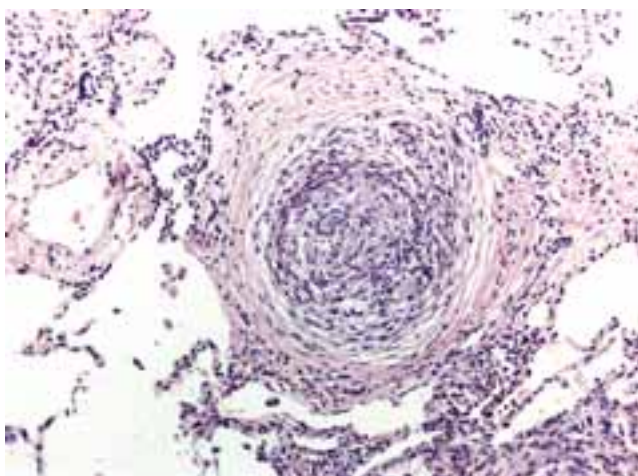


Рис. 3. Типичная «штампованная» саркоидная гранулема. Окраска гематоксилином и эозином; $\times 100$

Figure 3. A typical punched out sarcoid granuloma. Hematoxylin and eosin staining (magnification 100 $\times$)

гранулемы располагаются в стенке сосуда, частота гранулематозного васкулита может достигать 69 %. В этих наблюдениях следует дифференцировать саркоидоз с некротизирующим саркоидным гранулематозом (НСГ), который некоторыми исследователями относится к узловым формам саркоидоза [6], однако для последнего характерно развитие некрозов.

Помимо саркоидоза, встречается т. н. неспецифическая саркоидная реакция в виде эпителиоидно-клеточного гранулематоза. Она обычно наблюдается в регионарных лимфатических узлах, но может встречаться и в ткани легких при псевдоопухолях, злокачественных новообразованиях, паразитарных заболеваниях, экзогенном аллергическом альвеолите, туберкулезе. Гистологически саркоидная реакция отличается ограниченностью и топической связью с указанными патологическими процессами.

Гиперсенситивный пневмонит

В основе патогенеза гиперсенситивного пневмонита лежит развитие иммунологической реакции легочной ткани по 3-му (иммунокомплексному) и 4-му типам при ингаляции аллергена. Этиологическим фактором болезни обычно являются термофильные бактерии, грибы, животные протеины. Другие бактерии и их продукты, амёбы и некоторые химические вещества значительно реже являются причиной развития заболевания. При гиперсенситивном пневмоните гранулемы нечетко организованы, более «рыхлые», состоят из гистиоцитов, лимфоцитов, многоядерных клеток, иногда — эозинофилов (рис. 4) [7]. В отличие от саркоидоза, характерна перибронхиолярная локализация гранул. При диагностике гиперсенситивного пневмонита следует выявить триаду признаков: неспецифическую интерстициальную пневмонию в перибронхиолярных зо-

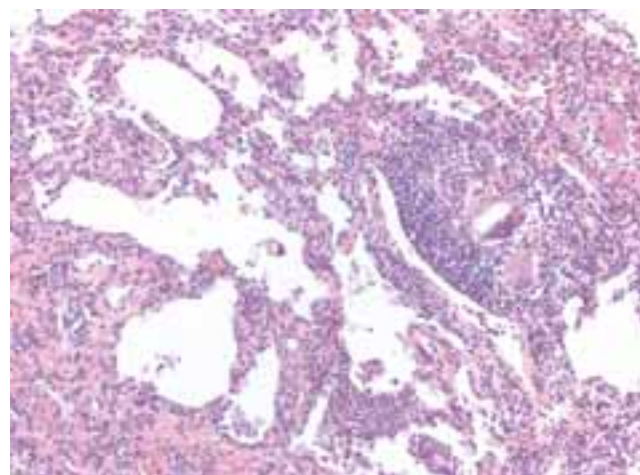


Рис. 4. Гиперсенситивный пневмонит: нечетко очерченная гранулема, состоящая из гигантских многоядерных клеток с игольчатыми структурами, окруженных лимфоцитами, лимфоцитарная инфильтрация межальвеолярных перегородок. Окраска гематоксилином и эозином; $\times 100$

Figure 4. Hypersensitive pneumonitis: a poorly demarcated granuloma consisted of polynuclear giant cells with acicular structures and surrounded by lymphocytes; lymphocytic infiltration of interalveolar septa. Hematoxylin and eosin staining (magnification 100 $\times$)

нах, ненекротизирующие гистиоцитарные (гиганто-клеточная гранулема) и фокусы облитерирующего бронхиолита. При гиперсенситивном пневмоните в гигантских клетках в зонах гранулем и внутриальвеолярно часто встречаются игольчатые включения. В поздней (фиброзной) стадии заболевания гистологические проявления сходны с таковыми при обычной интерстициальной пневмонии, при гиперсенситивном пневмоните можно обнаружить лишь единичные гигантские многоядерные клетки в участках фиброза или в «сотовых» структурах [8].

Хроническая аллергическая болезнь, вызванная металлами

Хронический беррилиз представляет собой аллергический гранулематоз. Гранулемы сходны с таковыми при саркоидозе, но могут быть несколько крупнее. Такой же вариант гранулематоза может развиваться в результате действия циркония. Диагностику следует основывать на данных анамнеза и тесте трансформации лимфоцитов [9].

Особую сложность представляет **дифференциальная диагностика некротических гранулематозных процессов**. Инфекционные заболевания как одну из наиболее частых причин некротических гранулематозных процессов следует дифференцировать прежде всего с гранулематозом Вегенера, аспирационной пневмонией, реже — с узелковой формой ревматоидного артрита, НСГ, инфарктом легкого и лимфоматозидным гранулематозом [10]. Несмотря на специфические гистологические изменения при этих заболеваниях, существует перекрест, и сформулировать окончательный диагноз позволяет лишь комбинация множества гистологических особенностей. **Инфекционная некротическая гранулема** обычно имеет ровные контуры, как правило, эозинофильный некроз, окруженный валом гистиоцитов и гигантских многоядерных клеток. Напротив, при **гранулематозе Вегенера** зоны некроза — обычно с неровными контурами, напоминающими географическую карту, с большим количеством клеточного детрита, что придает некрозу «грязный» вид (рис. 5). Зоны некроза также окружены гистиоцитарным валом, однако гигантские клетки обычно немногочисленны и лежат разрозненно. Характерной чертой гранулематоза Вегенера является наличие некротического васкулита с фибриноидным некрозом мышечной оболочки (рис. 6). Некротический васкулит часто можно встретить в зоне некроза и при инфекционном процессе, поэтому для подтверждения диагноза гранулематоз Вегенера необходимо внимательно оценить сосуды вне зон некроза, желательно при этом использовать дополнительные окраски для выявления эластической ткани (по Верхофф—ван Гизону и т. д.). Кроме того, для гранулематоза Вегенера, в отличие от инфекционного гранулематоза, нехарактерно вовлечение в процесс лимфатических узлов [11].

Некротические гранулемы могут формироваться в легком и **при ревматоидном артрите**, однако диагноз

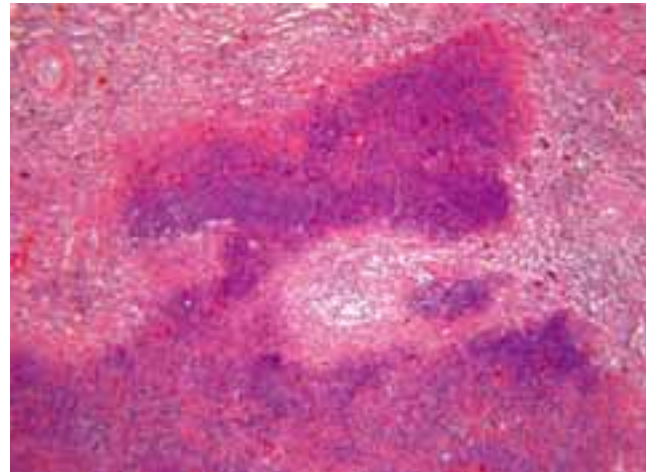


Рис. 5. Гранулематоз Вегенера: некроз с клеточным детритом в виде географической карты. Окраска гематоксилином и эозином; $\times 40$
Figure 5. Wegener's granulomatosis: necrosis with cellular detritus of geographic distribution. Hematoxylin and eosin staining (magnification 40 $\times$)

в этом случае следует формулировать с осторожностью. Прежде всего следует учитывать клинические данные, поскольку узелковые формы ревматоидного артрита развиваются только в активной фазе заболевания у серопозитивных пациентов с наличием выраженного суставного синдрома. При этом заболевании некроз, как правило, окрашен эозинофильно, клеточный детрит располагается обычно между некрозом и окружающим его гистиоцитарным валом, может сочетаться с васкулитом, однако некротический васкулит нехарактерен (рис. 7) [12]. Описанные гистологические изменения практически неотличимы от инфекционного гранулематоза, кроме того, описаны редкие наблюдения сочетания ревматоидного артрита и туберкулеза, поэтому необходимо исключить наличие инфекции!

Инфекционный гранулематоз следует также дифференцировать с НСГ. Последний имеет также некоторое сходство с гранулематозом Вегенера, но для НСГ характерно развитие интерстициального

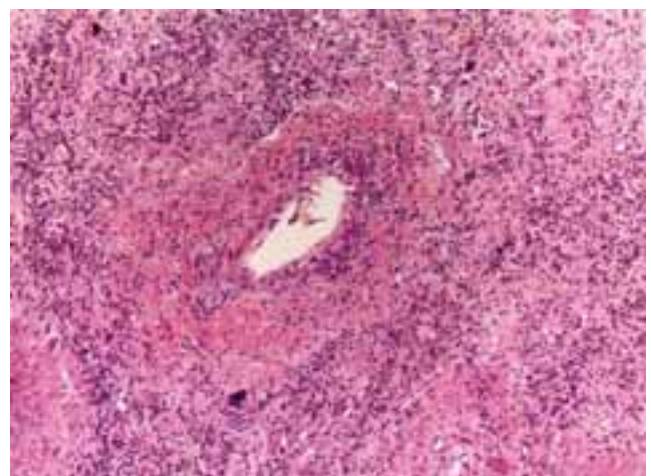


Рис. 6. Гранулематоз Вегенера: фибриноидный некроз стенки сосуда с лимфолейкоцитарной инфильтрацией. Окраска гематоксилином и эозином; $\times 100$
Figure 6. Wegener's granulomatosis: fibrinoid necrosis of the vascular wall with lymphocytic infiltration. Hematoxylin and eosin staining (magnification 100 $\times$)

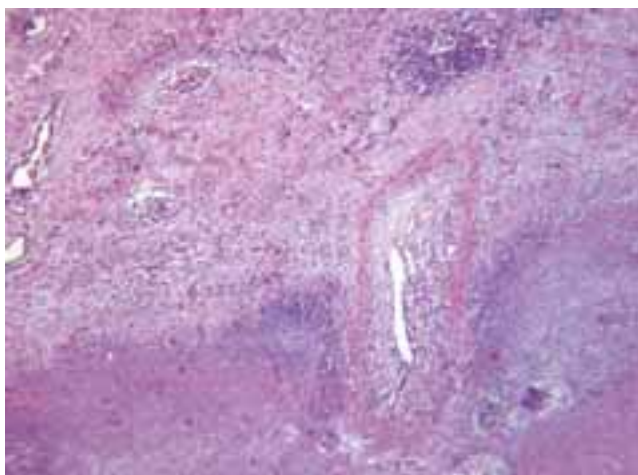


Рис. 7. Ревматоидный артрит: обширная зона некроза с гистиоцитарным валом по периферии, лимфоидная инфильтрация стенок сосудов с обтурацией просветов. Окраска гематоксилином и эозином; $\times 40$

Figure 7. Rheumatoid arthritis: extensive necrosis surrounded by histiocytic cuffs; lymphoid infiltration of the vascular wall occluding the lumen. Hematoxylin and eosin staining (magnification 40 $\times$)

некроза, чаще эозинофильного, который, однако, может также быть «грязным» — содержащим клеточный детрит. Некроз при НСГ сочетается с наличием некротизирующих гранул саркоидного типа, состоящих преимущественно из эпителиоидных и гигантских многоядерных клеток с небольшим числом лимфоцитов, эти гранулемы имеют тенденцию к слиянию, часто располагаются вблизи кровеносных сосудов или в их стенке, не приводя к развитию васкулита (рис. 8) [6].

Поскольку некроз при инфекционном гранулематозе может быть коагуляционного типа, его также следует дифференцировать с **инфарктом легкого**. В стадии организации инфаркты могут быть окружены фибробластами и клетками воспаления, напоминающая гранулематозное воспаление. В резецированных кусочках легкого при инфаркте, как правило, можно обнаружить тромбы в ветвях легочной артерии, явившихся причиной развития инфаркта [13].

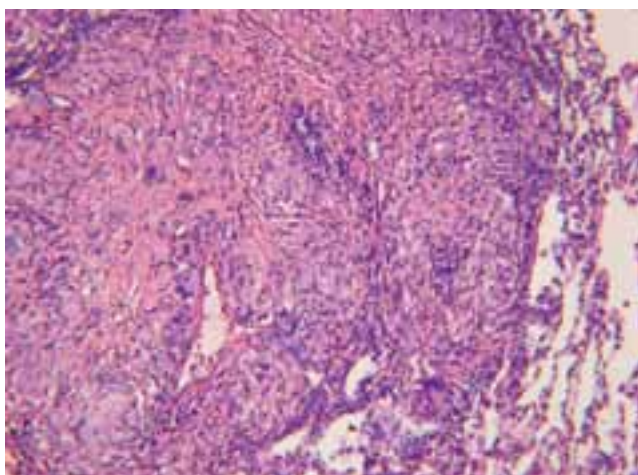


Рис. 8. Некротизирующий саркоидный гранулематоз: гранулематозный васкулит. Окраска гематоксилином и эозином; $\times 100$

Figure 8. Necrotizing sarcoid granulomatosis: granulomatous vasculitis. Hematoxylin and eosin staining (magnification 100 $\times$)

Грибы

Грибы, вызывающие глубокие микозы, как правило, не формируют гранулематозное воспаление в легких. В большинстве наблюдений такие грибы, как *Aspergillus*, *Candida* и некоторые другие вызывают локальную мицетому, диффузный инвазивный микоз или аллергические реакции (аллергический бронхолегочный аспергиллез / микоз). Развитие гранулематозных реакций при этих грибах происходит редко [14].

Гистоплазмоз

Вызывается *Histoplasma capsulatum* (встречается в долинах рек Северной Америки) и *H. duboisii* (встречается в Африке), представляющие собой почкующиеся дрожжевые клетки диаметром 2–4 мкм. Микроорганизмы обнаруживаются в цитоплазме макрофагов и гистиоцитов, но также в некротическом детрите. Капсулы организма окрашиваются по Гимзе или ШИК-реакции (PAS-reaction). Формирование эпителиоидно-клеточных гранул вызывают оба организма, однако некротизирующий гранулематоз чаще описан при *H. capsulatum* [15].

Криптококкоз (европейский бластомикоз)

Cryptococcus neoformans встречается повсеместно — в почве, голубином помете, размножается почкованием; размер клетки 4–7 мкм; окрашивается гематоксилином и эозином, муцикармином, при ШИК-реакции. Криптококки вызывают спектр различных изменений в легких. Типичная гранулематозная реакция представляет собой сливающиеся некротические гранулемы с множеством гигантских многоядерных клеток и нерезко выраженной воспалительной реакцией, гигантские клетки располагаются преимущественно вне гранул и содержат клетки криптококков. Эти грибы можно также обнаружить внутри некротических гранул (криптококкома), напоминающих таковые при микобактериальной инфекции и других видах грибов (рис. 9). У иммунокомпрометированных лиц клетки криптококка можно обнаружить внутри альвеол, в их стенках и интерстиции при отсутствии выраженной воспалительной реакции; могут встречаться также разрозненные гигантские многоядерные клетки [9].

Кокцидиоз

Coccidioides наиболее часто приводит к образованию некротической гранулемы, при этом эозинофильная реакция может быть выраженной или отсутствовать, нейтрофилы могут быть многочисленными. Как и при других инфекциях, гранулемы располагаются перибронхиоларно или сообщаются с разрушенными бронхиолами. Процесс сопровождается формированием по периферии мелких некротизирующих гранул. *Coccidioides* обычно находятся в центре некротических гранул, они состоят из больших сферических структур (сферул), содержащих дрожжеподобные структуры (эндоспоры),

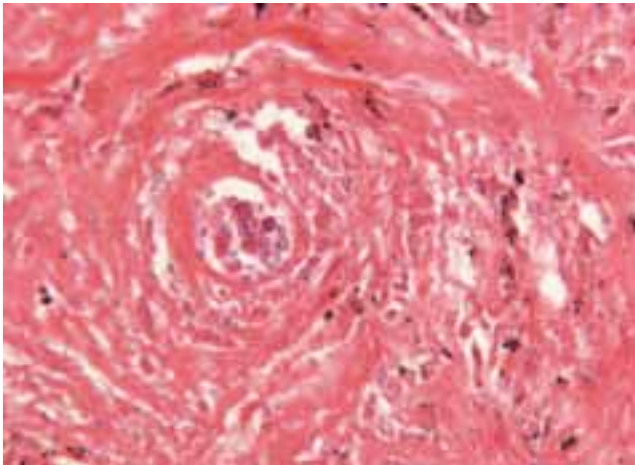


Рис. 9. Фрагмент некротической гранулемы с округлыми образованиями диаметром 10–20 мкм (клетки криптококка). Окраска гематоксилином и эозином; $\times 400$
Figure 9. A fragment of necrotic granuloma with rounded structures of 10 – 20 mm in diameter (cryptococcal cells). Hematoxylin and eosin staining (magnification 400 $\times$)

эндоспоры различного размера могут располагаться в некрозе или клеточном детрите, напоминая другие грибы. Наличие сферул и эндоспор свидетельствует в пользу кокцидиоза. Как и *Histoplasma*, *Coccidioides* не растут в культуре, таким образом, диагноз может быть установлен только при гистологическом исследовании [15].

Бластомикоз

Встречается редко, такой диагноз может быть заподозрен при наличии гранулематоза или гигантоклеточной реакции в сочетании с выраженным острым воспалением. Как правило, описывается базофильный, богатый клеточным детритом некроз, в отличие от эозинофильного или слегка «грязного» при других инфекционных некротических гранулемах. Часто процесс бронхиолоцентричный. Крупные, толстостенные дрожжеподобные клетки *Blastomyces* обнаруживаются при окраске гематоксилином и эозином, они также окрашиваются муцикармином. Отличительной чертой микроорганизма является активное почкование, внутри клеток также обнаруживается ядерный материал (множественные ядрышки), однако эти признаки наблюдаются не всегда. По сравнению с клетками *Histoplasma* и *Cryptococcus* и эндоспорами *Coccidioides* клетки *Blastomyces* крупнее, но мельче сферул *Coccidioides* [15].

Пневмоциста

Большинство патологов знакомы с обычной картиной пневмонии, вызванной *Pneumocystis*, однако в 5–17 % случаев описано формирование нечетко очерченных внутриальвеолярных эпителиоидных или гистиоцитарных гранул вокруг эозинофильного экссудата, иногда без такового, возможно формирование даже четко очерченных гранул с / без центрального некроза (рис. 10). [16, 17].

Туберкулез

Туберкулезное воспаление вызывают члены семейства *Mycobacterium tuberculosis*, а именно — *M. tubercu-*

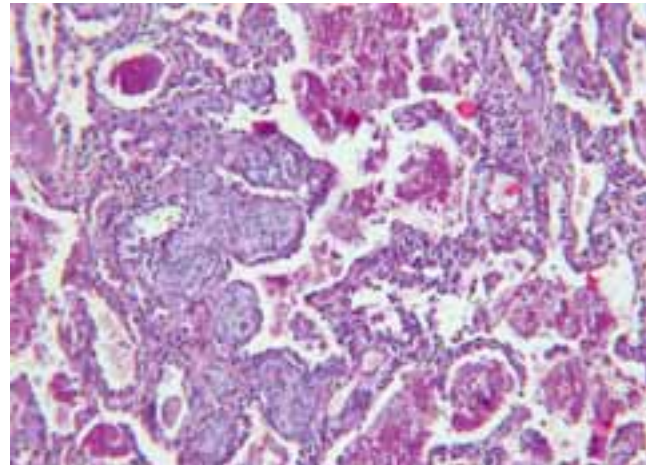


Рис. 10. Гранулематозная реакция при пневмоцистной пневмонии. Окраска гематоксилином и эозином; $\times 100$
Figure 10. Granulomatous response to *Pneumocystis pneumonia*. Hematoxylin and eosin staining (magnification 100 $\times$)

losis, *M. bovis*, *M. africanum*, принадлежащие к группе быстрорастущих микобактерий. Вирулентность этих микобактерий видоизменяется при ШИК-реакции от умеренных до высоковирулентных штаммов. Изменения в легких при туберкулезе могут быть самыми разнообразными — от распространенных некротических гранул, милиарных некротических гранул, некротических гранул, туберкулом, зажившей фиброзированной гранулемы (в зависимости от вирулентности микобактерии — с одной стороны, и состояния иммунной защиты — с другой) (рис. 11) [18]. Гранулемы при туберкулезе локализуются обычно бронхиолоцентрично, но следует помнить, что они могут быть таковыми при любом инфекционном гранулематозе и даже при саркоидозе. Гистологические изменения при туберкулезе неотличимы от таковых при нетуберкулезном гранулематозе. Это подтверждено в исследовании *R.F. Corpe* и *I. Stergus* (1963), в котором патологам, специалистам в диагностике микобактериальных заболеваний

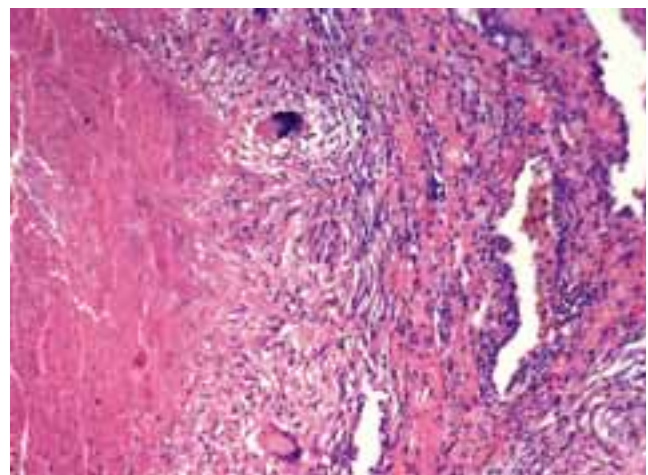


Рис. 11. Туберкулезная гранулема с лимфогистиоцитарным валом и гигантскими многоядерными клетками Пирогова–Лангханса по периферии. Окраска гематоксилином и эозином; $\times 100$
Figure 11. Tuberculous granuloma with lymphohistiocytic cuffs and Langhans giant cells peripherally. Hematoxylin and eosin staining (magnification 100 $\times$)

($n = 27$) предлагалось оценить 25 гистологических препаратов без информации о культурально подтвержденной инфекции. В большинстве случаев различить туберкулез или микобактериоз или не представлялось возможным, или сформулированный диагноз являлся ошибочным. [19].

Таким образом, диагностика туберкулеза **должна быть основана на выявлении и последующем определении вида микобактерии!** Сталкиваясь в процессе консультационной работы с пациентами, которые несколько месяцев (а иногда и не один год!) получали эмпирически назначенное лечение противотуберкулезными препаратами без подтверждения микобактериальной инфекции, авторы данной работы полагают, что при таком подходе в нашей стране повышается число наблюдений с мультирезистентными штаммами микобактерий или штаммами с множественной лекарственной устойчивостью.

Нетуберкулезный микобактериоз

Нетуберкулезный микобактериоз — воспаление, вызываемое микобактериями, не относящимися к семейству микобактерий туберкулеза — *M. avium*, *M. fortuitum*, *M. gordonae*, *M. kansasii*, *M. xenopi* и *M. marinum*, определяемых как *Mycobacterium avium complex* (MAC). В отличие от микобактерий туберкулеза, эти микобактерии могут быть обнаружены внутриклеточно в макрофагах (гистиоцитах). У иммунокомпromетированных лиц они могут быть многочисленными. Диагностируются при проведении окраски на кислотоустойчивость, культуральных или молекулярно-биологических исследований. Зачастую гистологические изменения сходны с таковыми при туберкулезе. Могут быть также выявлены некротические гранулемы, гистиоцитарные гранулемы, гранулемы, состоящие из пенистых, зернистых макрофагов, содержащих микобактерии. *И.П.Соловьевой и соавт.* описан следующий спектр гистологических изменений при микобактериозах: туберкулезная гранулема — эпителиоидно-клеточная, число клеток Лангханса и интенсивность некроза меняются, микобактерий немного; ареактивная, некротическая мультибациллярность — воспалительный ответ представлен слабо, в зоне некроза — обилие микобактерий; мультибациллярный гистиоцитоз — диффузная макрофагальная инфильтрация с внутриклеточным обилием микобактерий, некрозы отсутствуют; мультибациллярный минимальный гистиоцитоз — слабая воспалительная реакция с внутриклеточным обилием микобактерий; гистиоидное поражение — узелковые скопления веретенообразных макрофагов с обилием микобактерий; неспецифическая грануляционная ткань; острый гнойный абсцесс [20].

Описана также MAC-гиперсенситивноподобная болезнь (в англоязычной литературе чаще встречается *Hot tub lung*), вызываемая микобактериями MAC и связанная ингаляционным аэрозольным воздействием при использовании саун, душевых кабин и т. п. Гистологические проявления при этом заболевании сходны с изменениями при гиперсенситивном пневмоните.

Одним из важных моментов в дифференциальной диагностике гранулематозных процессов, особенно саркоидоза и туберкулеза, является возможность исследования эндоскопических биопсий и их диагностической ценности. В работе *D.Edvardas* и *Ž.Edvardas* [21] проведена оценка диагностической значимости таких биопсий. По результатам анализа наблюдений ($n = 105$), при которых в эндоскопических биопсиях выявлены эпителиоидно-клеточные гранулемы (66 % — без некрозов и 34 % — некротических), в 79 % подтвержден диагноз саркоидоз или туберкулез, причем диагноз туберкулез во всех наблюдениях подтвержден по результатам культурального исследования. В результате исследования подсчитано, что обнаружение в бронхоскопических биопсиях некротических гранул позволяет диагностировать саркоидоз с чувствительностью 94 % и специфичностью 60 %, при этом положительный и отрицательный уровень предсказания составляют 68 и 92 % соответственно. Напротив, выявление некротических гранул в эндоскопических биопсиях позволяет установить туберкулез с чувствительностью 76 % и специфичностью 85 %, а положительный и отрицательный уровень предсказания составляют при этом 69 и 88 % соответственно. Таким образом, чувствительность диагностики саркоидоза при обнаружении в эндоскопических биопсиях гранул без некрозов относительно низка. В ряде работ рекомендуется проводить биопсию из нескольких сегментов легкого, что позволяет повысить чувствительность метода до 85 % [22].

Исследование открытых биопсий легкого позволяет обнаружить гранулемы в легком при саркоидозе в 100 % наблюдений даже при I стадии [23]. Эпителиоидные гранулемы с некрозом высокоспецифичны для туберкулеза, тем не менее следует помнить, что отсутствие некротических гранул не исключает туберкулез.

Разнообразие заболеваний, приводящих к развитию гранулематозного воспаления, обуславливает определенные трудности в проведении дифференциальной диагностики даже при выполнении резекционных (операционных, видеоассистированных) биопсий, позволяющих получить достаточное количество материала для гистологического исследования [24]. Тем не менее установить причину гранулематозного воспаления удается не всегда. По данным анализа 86 одиночных гранул легкого, выявленных *T.M.Ulbricht* и *A.-L.Katzenstein* при рентгенологическом исследовании, инфекционный процесс, вызванный кислотоустойчивыми микобактериями или грибами, подтвержден в 70 %. В 25 наблюдениях инфекционная этиология не доказана, при этом в 2 из них диагностирована гиалинизированная гранулема, в 1 — гранулематоз Вегенера, в 22 случаях классифицировать процесс не удалось. При этом обнаружено значительное сходство гистологических изменений при инфекционных гранулемах и гранулематозе Вегенера, поэтому вполне возможно, что последний явился отражением нарушений иммунного ответа на инфекционный агент, который уже не

мог быть обнаружен в ткани. Это означает, что диагностировать гранулематоз Вегенера и другие ангииты легких в случаях солитарных узлов при отсутствии поражения других органов следует с крайней осторожностью. В таких случаях рекомендуется тщательное обследование и динамическое наблюдение [25].

S. Mukhopadhyay et al. (университетская клиника г. Сиракузы, США) проведено мультицентровое ретроспективное исследование 500 биопсий при гранулематозе легких из 10 клиник США, Великобритании, Австрии, Бразилии, Японии, Турции и Индии [26]. При анализе биопсий специфический диагноз установлен в 58 % наблюдений, наиболее часто выявлялись саркоидоз (27 %) и микобактериальная инфекция (25 %) (табл. 1), причем последняя выявлена в 18 % случаев вне США vs 8 % случаев — в США. Напротив, грибковая инфекция (чаще всего — гистоплазмоз) составила 19 % в США vs 4 % в других странах. При гистологическом исследовании чаще всего выявлялись грибы, тогда как при культуральном — микобактериальная инфекция. В 42 % наблюдений этиологический фактор гранулематоза не установлен (табл. 2).

Исследование [26] представляется крайне интересным, поскольку свидетельствует прежде всего о преобладании саркоидоза и инфекционного гранулематозного воспаления в структуре гранулематозных заболеваний по данным гистологических исследований, проведенных в разных странах и географических регионах. Грибковая инфекция чаще являлась причиной гранулематозного воспаления, тогда как в других странах чаще диагностировалась микобактериальная инфекция, что является отражением эндемичности этих инфекций. Для улучшения качества этиологической диагностики следует обязательно направлять материал одновременно в гистологическую и микробиологическую лаборатории во всех случаях наблюдений, в которых подозревается гранулематозное заболевание. По данным [26], причина гранулематозного воспаления не установлена в $> 1/3$ наблюдений даже после гистологического исследования [26].

Поскольку опыт работы лаборатории связан прежде всего с консультативным материалом, спектр исследуемых нозологических форм можно в большей степени отнести к редким заболеваниям. Чаще всего это наблюдения, в которых патологоанатомы не смогли дать определенную нозологическую характеристику по результатам гистологического исследования, а ограничились общими определениями, например «хронический воспалительный процесс». Значительную долю материала, поступающего в лабораторию патологической анатомии и иммунологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства России», представляют наблюдения, в которых пульмонолога или в ряде ситуаций — хирурга, выполнявшего биопсию, не устраивают ответы на гистологическое исследование. Таким обра-

зом, чаще всего приходится встречаться с наблюдениями, которые представляют сложность для диагностики. При анализе архивных записей в указанной лаборатории, начиная с 2010 г., обнаружено, что гранулематозные болезни составили практически $1/3$ общего объема биопсийного материала. Спектр заболеваний представлен в табл. 3.

Частота инфекционного гранулематоза велика, за исключением других процессов, в диагностике которых существенную помощь оказывают данные анам-

Таблица 1
Частота выявления различных причин гранулематозного воспаления в легких по данным биопсий ($n = 500$); n (%) [26]

Table 1
Frequency of different causes of lung granulomatosis according to biopsy [26]

Инфекция	США ($n = 200$)	Вне США ($n = 300$)	Всего ($n = 500$)
Специфический диагноз	133 (67)	157 (52)	290 (58)
Саркоидоз	61 (31)	75 (25)	136 (27)
Инфекция	55 (28)	70 (23)	125 (25)
Гиперсенситивный пневмонит	11 (6)	6 (2)	17 (3,4)
Гранулематоз Вегенера	2 (1)	3 (1)	5 (1)
Аспирационная пневмония	2 (1)	0 (0)	2 (0,4)
Лимфома или лимфоидная интерстициальная пневмония	1 (0,5)	1 (0,3)	2 (0,4)
Синдром Чарджа–Стросс	0 (0)	1 (0,3)	1 (0,2)
ANCA-ассоциированные болезни*	1 (0,5)	0 (0)	1 (0,2)
Ревматоидные узелки	0 (0)	1 (0,3)	1 (0,2)
Неизвестная этиология	67 (33)	143 (48)	210 (42)

Примечание: ANCA – антинейтрофильные цитоплазматические антитела; * – ANCA-позитивные заболевания, не укладывающиеся в картину гранулематоза Вегенера и синдрома Чарджа–Стросс.

Таблица 2
Частота встречаемости специфических гранулематозных инфекций [26]

Table 2
Prevalence of specific granulomatous infections [26]

Инфекция	США ($n = 55$)	Вне США ($n = 70$)	Всего ($n = 125$)
Микобактерия	16	56	72
<i>M. tuberculosis</i>	1	27	28
Нетуберкулезные микобактерии	13	8	21
Микобактерия неустановленная*	2	21	23
Грибы	38	13	51
<i>Histoplasma</i>	18	0	18
<i>Coccidioides</i>	13	0	13
<i>Cryptococcus</i>	4	2	6
<i>Paracoccidioides</i>	0	6	6
<i>Aspergillus</i>	0	4	4
<i>Pneumocystis</i>	2	0	2
Грибы неклассифицируемые	1	1	2
2 организма	1	1	2

Примечание: * – микобактерия, выявленная при окраске на кислотоустойчивость в срезах при отрицательном или невыполненном культуральном исследовании.

Note. *, *Mycobacterium* was detected in acid-fast staining in culture-negative cases or in cases when microbiological study was not done.

Таблица 3
Частота гранулематозных заболеваний
(на 1 тыс. наблюдений) по данным лаборатории
патологической анатомии и иммунологии
Федерального государственного бюджетного
учреждения «Научно-исследовательский институт
пульмонологии Федерального медико-биологического
агентства России»

Table 3
Prevalence of granulomatous inflammation
(per 1,000 of cases) according to data of Federal
Pulmonology Research Institute, Federal Medical
and Biological Agency of Russia

Гранулематозные заболевания	n (%)
Неинфекционные заболевания	
Саркоидоз	80 (24,8)
Гиперсенситивный пневмонит	32 (10)
Гистиоцитоз Х	32 (10)
Гранулематоз Вегенера	18 (5,6)
Синдром Чарджа–Стросс	5 (1,6)
Болезнь Крона	2 (0,6)
Гранулематоз пылевой*	14 (4,3)
Лимфатоидный гранулематоз	1 (0,3)
Инфекционные гранулемы	
Грибы	21 (6,5)
Туберкулез	14 (4,3)
Неидентифицированная инфекция	40 (12,4)
Неклассифицируемый гранулематоз	63 (20)
Всего	322

Примечание: * – в т. ч. силикоз – 10 (3,2), силикотуберкулез – 1 (0,3) и др.

Note: * – including: silicosis – 10 (3,2), silicotuberculosis – 1 (0,3)

неза, клинических проявлений лабораторных исследований и специфических морфологических изменений, которые обсуждались в данной работе, остальные гранулематозные заболевания с наибольшей вероятностью следует отнести к инфекционным.

Важным вопросом при дифференциальной диагностике инфекционных гранулематозов является выявление в срезах инфекционного агента. Для этого необходимо и обязательно выполнять дополнительные окраски. Для выявления грибковой инфекции прежде всего следует внимательно оценивать срезы, окрашенные гематоксилином и эозином, в этом случае можно увидеть большинство грибов – *Cryptococcus*, *Blastomyces*, *Coccidioides* и *Aspergillus*, чаще в зонах некроза, нежели в окружающей ткани. При проведении дополнительных окрасок следует выбирать срезы, в которых присутствует некроз. Как правило, для диагностики грибковой инфекции наиболее часто используются окраска серебрением по Грокотту, ШИК-реакция, предлагаются также окраски альциановым синим (по Моури), основным коричневым (по методу Шубича) или комбинированная окраска – ШИК-реакция с обработкой альциановым синим с докраской гематоксилином (рис. 12) [14].

Для диагностики микобактериальной инфекции используется окраска по Цилю–Нильсену, однако микобактерии, как правило, немногочисленны, их поиск трудоемок, при использовании альтернатив-

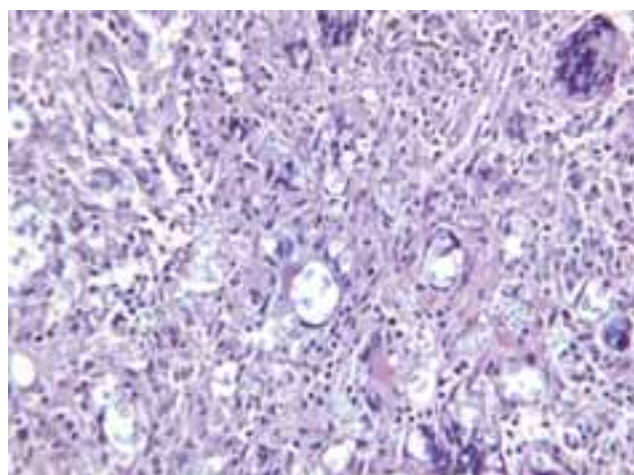


Рис. 12. Клетки криптококка в гигантских многоядерных клетках в грануле. Комбинированная окраска альциановым синим, реактивом Шиффа и гематоксилином; × 200

Figure 12. *Cryptococcus* cells into polynuclear giant cells of granuloma. Combined alcian blue, Schiff's reagent and hematoxylin staining (magnification 200×)

ных окрасок аурамин или аурамин / родамином повышается чувствительность метода, однако требуется флуоресцентный микроскоп (рис. 13А, В). Для повышения выявляемости микобактерий *T.M. Ulbright, A.-L. Katzenstein* рекомендуется проводить окрашивание по крайней мере с 2 блоков [25].

При диагностике сифилиса рекомендуется проводить серебрение по Гомори или по Вартину–Старри [9].

До сих пор не найден ответ на вопрос: существуют ли дополнительные возможности, современные методы диагностики инфекций при гранулематозах? Иммуногистохимическое исследование является доступным, однако имеет несколько ограничений, а именно – перекрестная реактивность, а также доступность антител, особенно для редко встречающихся микроорганизмов. *In situ* гибридизация может быть полезна, однако не для выявления, а для идентификации грибов, обнаруженных в срезах, окра-

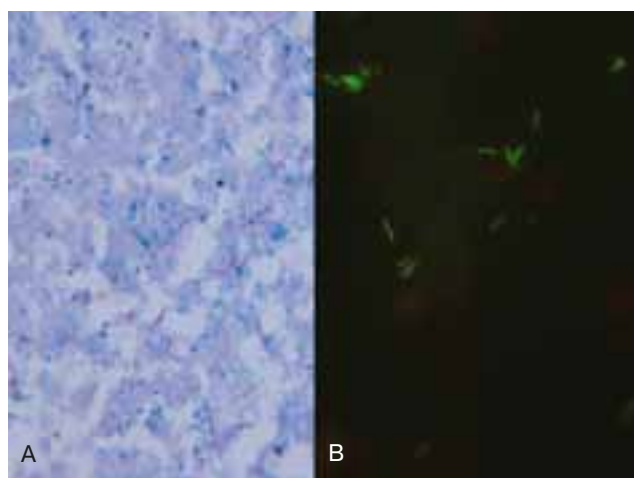


Рис. 13. Кислотоустойчивые микобактерии. Окраска по: А – Цилю–Нильсену, В – аурамин / родамином (флуоресценция); × 1 000

Figure 13. Acid-fast mycobacteria. A, Ziehl–Neelsen staining; B, auramine-rhodamine staining (fluorescence); (magnification 1 000×)

шенных традиционно. Для диагностики туберкулеза проводится полимеразная цепная реакция в реальном времени на парафиновых срезах, при этом специфичность метода составляет 99 %, а чувствительность — лишь 65 %. В то же время при использовании этого метода для обнаружения микобактерий туберкулеза в спинномозговой жидкости, моче или бронхоальвеолярном смыве чувствительность составляет > 90 %. Таким образом, этот метод является полезным: в случае выявления микобактерий при его применении туберкулез подтверждается, а при отрицательном результате — не исключается. Однако он не позволяет выявить нетуберкулезные микобактерии. По данным *М.-С. Aubry*, «золотым стандартом» для диагностики нетуберкулезных микобактериозов остается культуральное исследование, их анализ свидетельствует о том, что в > 75 % наблюдений единственным методом, позволившим подтвердить микобактериоз, явилось исследование культуры ткани [10].

Несмотря на полную гистологическую оценку препаратов легкого, а также проведение корреляций с клиническими, микробиологическими и серологическими данными, этиологический фактор инфекционных гранулематозов в 30–40 % случаев остается невыясненным даже в ведущих университетских клиниках США. В России на долю таких наблюдений приходится > 60 %. В связи с этим возникает вопрос о диагностической значимости таких заболеваний. В работе [25] *T.M. Ulbright, A.-L. Katzenstein* полагают, что в таких наблюдениях представлены инфекционные гранулемы, в которых микроорганизм был уничтожен и / или удален посредством развившегося воспалительного процесса. По результатам ретроспективного анализа наблюдений, в которых были диагностированы некротические гранулемы, показано, что пациенты, не получавшие в дальнейшем специфической терапии, по-прежнему оставались живы при отсутствии клинических симптомов. То же подтверждено и *М.-С. Aubry*, отметившей, что

даже в случае появления новых очагов неблагоприятных исходов заболевания не выявлено [10].

При подозрении на гранулематозное заболевание и проведении резекции ткани необходимо оставлять часть ткани нефиксированной для возможного проведения культурального исследования, а если доступно — использовать метод быстрой заморозки при -70°C для последующего проведения ДНК- и РНК-диагностики. При дифференциальной диагностике гранулематозных заболеваний следует прежде всего определить, является ли гранулема инфекционной, определяются ли признаки других заболеваний, в т. ч. гранулематоза Вегенера. Если специфический диагноз исключен, необходимо выполнение специальных окрасок для обнаружения микроорганизмов, при этом желательно окрашивать срезы как минимум с 2 блоков, убедившись при этом, что в материале присутствуют очаги некроза. Если на первый взгляд выявить микроорганизмы не удалось, рекомендуется просмотреть срезы еще раз при большем увеличении, а также использовать для окраски дополнительный блок. При отрицательном результате и клинических данных, свидетельствующих в пользу туберкулеза или других инфекций, рекомендуется проведение полимеразной цепной реакции. Если опять получен отрицательный результат, следует рекомендовать дополнительные культуральные и серологические исследования, исключающие инфекционный процесс (рис. 14). Тем не менее даже при применении этого алгоритма этиология определенной части гранулематозных заболеваний оказывается невыясненной.

Заключение

Таким образом, дифференциальная диагностика гранулематозных заболеваний легких сложна для патологоанатомов, для достижения успеха желательно не только соблюдать правила исследования материала, приведенные в предложенном алгоритме, необ-



Рис. 14. Алгоритм диагностики некротических гранулематозных заболеваний [10]

Figure 14. A diagnostic algorithm for necrotic granulomatous diseases [10]

ходим коллегиальный подход, определенное взаимодействие врачей — пульмонолога, хирурга, выполняющего биопсию. В данном обзоре отсутствует описание других, достаточно редко встречающихся заболеваний, таких как лингергансокеточный гистиоцитоз, лимфоматозный гранулематоз и ряд других. Надеемся, что это будет темой следующего обзора.

Конфликт интересов

Потенциальных и явных конфликтов интересов, связанных с публикацией, авторы не имеют. При написании данной публикации спонсоры участия не принимали.

Conflict of interest

The authors declare no potential or evident conflict of interest. This study was sponsored no one pharmaceutical company.

Литература

- Muller H., Kruger S. Immunohistochemical analysis of cell composition and in situ cytokine expression in HIV- and non-HIV-associated tuberculosis lymphadenitis. *Immunobiol.* 1994; 191: 354–368.
- Enelow R.I., Sullivan G.W., Carper H.T., Mandell G.L. Induction of multinucleated giant cell formation from in vitro culture of human monocytes with interleukin-3 and interferon-gamma: comparison with other stimulating factors. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 1992; 6: 57–62.
- Струков А.И., Кауфман О.Я. Гранулематозное воспаление и гранулематозные болезни. М.: Медицина; 1989.
- Statement on sarcoidosis. Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS), the European Respiratory Society (ERS) and the World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG) adopted by the ATS Board of Directors and by the ERS Executive Committee, February 1999. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160 (2): 736–755. DOI: 10.1164/ajrccm.160.2.ats4-99.
- Gal A.A., Koss M.N. The pathology of sarcoidosis. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2002; 8 (5): 445–451.
- Popper H.H., Klemen H., Churg A., Colby T.V. Necrotizing sarcoid granulomatosis. *Sarcoidosis.* 1997; 14 (Suppl. 1): 33.
- Coleman A., Colby T.V. Histologic diagnosis of extrinsic allergic alveolitis. *Am. J. Surg. Pathol.* 1988; 12 (7): 514–518.
- Barrios R.J. Hypersensitivity pneumonitis: histopathology. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2008; 132 (2): 199–203.
- Popper H.H. Epithelioid cell granulomatosis of the lung: new insights and concepts. *Sarcoidosis. Vasc. Diffuse Lung Dis.* 1999; 16 (1): 32–46.
- Aubry M.-C. Necrotizing granulomatous inflammation: what does it mean if your special stains are negative? *Modern Pathology.* 2012; 25: S31–S38. DOI: 10.1038/modpathol.2011.155.
- Godman G., Churg J. Wegener's granulomatosis. *AMA Arch. Pathol.* 1954; 58 (6): 533–553.
- Yousem S.A., Colby T.V., Carrington C.B. Lung biopsy in rheumatoid arthritis. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1985; 131 (5): 770–777. DOI: 10.1164/arrd.1985.131.5.770.
- Yousem S.A. The surgical pathology of pulmonary infarcts: diagnostic confusion with granulomatous disease, vasculitis, and neoplasia. *Mod. Pathol.* 2009; 22 (5): 679–685. DOI: 10.1038/modpathol.2009.20.
- Хмельницкий О.К., Хмельницкая Н.М. Патоморфология микозов человека. СПб: Издательский дом СПб МАПО; 2005.
- Mukhopadhyay S., Gal A.A. Granulomatous lung disease: an approach to the differential diagnosis. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2010; 134 (5): 667–690. DOI: 10.1043/1543-2165-134.5.667.
- Travis W.D., Pittaluga S., Lipschik G.Y. et al. Atypical pathologic manifestations of *Pneumocystis carinii* pneumonia in the acquired immune deficiency syndrome: review of 123 lung biopsies from 76 patients with emphasis on cysts, vascular invasion, vasculitis, and granulomas. *Am. J. Surg. Pathol.* 1990; 14 (7): 615–625.
- Weber W.R., Askin F.B., Dehner L.P. Lung biopsy in *Pneumocystis carinii* pneumonia: a histopathologic study of typical and atypical features. *Am. J. Clin. Pathol.* 1977; 67 (1): 11–19.
- Струков А.И., Соловьева И.П. Морфология туберкулеза в современных условиях. М.: Медицина; 1976.
- Corpe R.F., Stergus I. Is the histopathology of nonphotochromogenic mycobacterial infections distinguishable from that caused by *Mycobacterium tuberculosis*? *Am. Rev. Respir. Dis.* 1963; 87: 289–291.
- Соловьева И.П., Батыров Ф.А., Пономарев А.Б., Федоров Д.Н. Патологическая анатомия туберкулеза и дифференциальная диагностика гранулематозных заболеваний. М.; 2005. Доступно на: http://webirbis.kgmu.kz/irbis64r_11/books/Патологическая_анатомия_туберкулеза...И.Соловьева_и_др.pdf
- Danila E., Zurauskas E. Diagnostic value of epithelioid cell granulomas in bronchoscopic biopsies. *Intern. Med.* 2008; 47 (24): 2121–2126.
- Iannuzzi M.C., Rybicki B.A., Teirstein A.S. Sarcoidosis. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357 (21): 2153–2165. DOI: 10.1056/NEJMra071714.
- Rosen Y., Amorosa J.K., Moon S. et al. Occurrence of lung granulomas in patients with stage I sarcoidosis. *Am. J. Roentgenol.* 1977; 129 (6): 1083–1085. DOI: 10.2214/ajr.129.6.1083.
- Myers J.L., Tazelaar H.D. Challenges in pulmonary fibrosis: Problematic granulomatous lung disease. *Thorax.* 2008; 63 (1): 78–84. DOI: 10.1136/thx.2004.031047.
- Ulbright T.M., Katzenstein A.L. Solitary necrotizing granulomas of the lung: differentiating features and etiology. *Am. J. Surg. Pathol.* 1980; 4 (1): 13–28.
- Mukhopadhyay S., Farver C.F., Vaszar L.T. et al. Causes of pulmonary granulomas: a retrospective study of 500 cases from seven countries. *J. Clin. Pathol.* 2012; 65 (1): 51–57. DOI: 10.1136/jclinpath-2011-200336.

Поступила 28.02.17

References

- Muller H., Kruger S. Immunohistochemical analysis of cell composition and in situ cytokine expression in HIV- and non-HIV-associated tuberculosis lymphadenitis. *Immunobiol.* 1994; 191: 354–368.
- Enelow R.I., Sullivan G.W., Carper H.T., Mandell G.L. Induction of multinucleated giant cell formation from in vitro culture of human monocytes with interleukin-3 and interferon-gamma: comparison with other stimulating factors. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 1992; 6: 57–62.
- Strukov A.I. and Kaufman O.Ya. Granulomatous inflammation and granulomatous disease. Moscow: Meditsina; 1989 (in Russian).
- Statement on sarcoidosis. Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS), the European Respiratory Society (ERS) and the World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG) adopted by the ATS Board of Directors and by the ERS Executive Committee,

- February 1999. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160 (2): 736–755. DOI: 10.1164/ajrccm.160.2.ats4-99.
5. Gal A.A., Koss M.N. The pathology of sarcoidosis. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2002; 8 (5): 445–451.
 6. Popper H.H., Klemen H., Churg A., Colby T.V. Necrotizing sarcoid granulomatosis. *Sarcoidosis.* 1997; 14 (Suppl. 1): 33.
 7. Coleman A., Colby T.V. Histologic diagnosis of extrinsic allergic alveolitis. *Am. J. Surg. Pathol.* 1988; 12 (7): 514–518.
 8. Barrios R.J. Hypersensitivity pneumonitis: histopathology. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2008; 132 (2): 199–203.
 9. Popper H.H. Epithelioid cell granulomatosis of the lung: new insights and concepts. *Sarcoidos. Vasc. Diffuse Lung Dis.* 1999; 16 (1): 32–46.
 10. Aubry M.-C. Necrotizing granulomatous inflammation: what does it mean if your special stains are negative? *Modern Pathology.* 2012; 25: S31–S38. DOI: 10.1038/modpathol.2011.155.
 11. Godman G., Churg J. Wegener's granulomatosis. *AMA Arch. Pathol.* 1954; 58 (6): 533–553.
 12. Yousem S.A., Colby T.V., Carrington C.B. Lung biopsy in rheumatoid arthritis. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1985; 131 (5): 770–777. DOI: 10.1164/arrd.1985.131.5.770.
 13. Yousem S.A. The surgical pathology of pulmonary infarcts: diagnostic confusion with granulomatous disease, vasculitis, and neoplasia. *Mod. Pathol.* 2009; 22 (5): 679–685. DOI: 10.1038/modpathol.2009.20.
 14. Khmel'nitskiy O.K., Khmel'nitskaya N.M. Pathomorphology of human mycoses. Saitn-Petersburg: Izdatel'skiy dom SPb MAPO; 2005 (in Russian).
 15. Mukhopadhyay S., Gal A.A. Granulomatous lung disease: an approach to the differential diagnosis. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2010; 134 (5): 667–690. DOI: 10.1043/1543-2165-134.5.667.
 16. Travis W.D., Pittaluga S., Lipschik G.Y. et al. Atypical pathologic manifestations of *Pneumocystis carinii* pneumonia in the acquired immune deficiency syndrome: review of 123 lung biopsies from 76 patients with emphasis on cysts, vascular invasion, vasculitis, and granulomas. *Am. J. Surg. Pathol.* 1990; 14 (7): 615–625.
 17. Weber W.R., Askin F.B., Dehner L.P. Lung biopsy in *Pneumocystis carinii* pneumonia: a histopathologic study of typical and atypical features. *Am. J. Clin. Pathol.* 1977; 67 (1): 11–19.
 18. Strukov A.I., Solov'eva I.P. Current morphology of tuberculosis. Moscow: Meditsina; 1976 (in Russian).
 19. Corpe R.F., Stergus I. Is the histopathology of nonphotochromogenic mycobacterial infections distinguishable from that caused by *Mycobacterium tuberculosis*? *Am. Rev. Respir. Dis.* 1963; 87: 289–291.
 20. Solov'eva I.P., Batyrov F.A., Ponomarev A.B., Fedorov D.N. Pathology in tuberculosis and differential diagnosis of granulomatosis. Moscow; 2005. Available at: http://webirbis.kgtmu.kz/irbis64r_11/books/Патологическая_анатомия_туберкулеза...И.Соловьева_у_др.pdf (in Russian).
 21. Danila E., Zurauskas E. Diagnostic value of epithelioid cell granulomas in bronchoscopic biopsies. *Intern. Med.* 2008; 47 (24): 2121–2126.
 22. Iannuzzi M.C., Rybicki B.A., Teirstein A.S. Sarcoidosis. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357 (21): 2153–2165. DOI: 10.1056/NEJMra071714.
 23. Rosen Y., Amorosa J.K., Moon S. et al. Occurrence of lung granulomas in patients with stage I sarcoidosis. *Am. J. Roengenol.* 1977; 129 (6): 1083–1085. DOI: 10.2214/ajr.129.6.1083.
 24. Myers J.L., Tazelaar H.D. Challenges in pulmonary fibrosis: Problematic granulomatous lung disease. *Thorax.* 2008; 63 (1): 78–84. DOI: 10.1136/thx.2004.031047.
 25. Ulbright T.M., Katzenstein A.L. Solitary necrotizing granulomas of the lung: differentiating features and etiology. *Am. J. Surg. Pathol.* 1980; 4 (1): 13–28.
 26. Mukhopadhyay S., Farver C.F., Vaszar L.T. et al. Causes of pulmonary granulomas: a retrospective study of 500 cases from seven countries. *J. Clin. Pathol.* 2012; 65 (1): 51–57. DOI: 10.1136/jclinpath-2011-200336.

Received February 28, 2017

Нитрозивный и оксидативный стресс при заболеваниях органов дыхания

С.К.Соодаева^{1,2}, И.А.Климанов¹, Л.Ю.Никитина³

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

2 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

3 – Бюджетное учреждение высшего образования «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия»: 628007, Ханты-Мансийск, ул. Мира, 40

Информация об авторах

Соодаева Светлана Келдибековна — д. м. н., профессор, заведующая лабораторией клинической и экспериментальной биофизики Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России, профессор кафедры патологии человека Института профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 465-52-64; e-mail: soodaeva@mail.ru

Климанов Игорь Александрович — к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории клинической и экспериментальной биофизики Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России; тел.: (495) 465-52-64; e-mail: igorklimanov@yandex.ru

Никитина Лидия Юрьевна — д. м. н., заведующая кафедрой терапии факультета дополнительного профессионального образования Бюджетного учреждения высшего образования «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия»; тел.: (908) 882-86-20; e-mail: lidiya_nikitina@mail.ru

Резюме

Заболевания органов дыхания сопровождаются интенсификацией свободнорадикальных процессов на разных уровнях биологической организации организма с одновременным напряжением и последующим угнетением различных звеньев антиоксидантной защиты, что приводит к развитию оксидативного (ОС) и нитрозивного (НС) стресса. Рассмотрены основные механизмы развития и инициации ОС и НС при патологии легких. Охарактеризованы системы антиоксидантной защиты респираторного тракта. Представлены результаты исследования маркеров НС и ОС при различных заболеваниях респираторного тракта. Показано, что НС и ОС являются многоуровневыми сложнорегулируемыми процессами, существующими и развивающимися в нераздельной связи с рядом физиологических и патофизиологических процессов. Изучение механизмов НС и ОС способствует улучшению качества диагностики и побуждает к разработке новых терапевтических подходов и агентов, воздействующих на отдельные звенья патогенеза.

Ключевые слова: нитрозивный и оксидативный стресс, свободнорадикальные процессы, активные формы кислорода, активные формы азота, системы антиоксидантной защиты, метаболиты оксида азота, конденсат выдыхаемого воздуха, хроническая обструктивная болезнь легких, антиоксидантная терапия.

Для цитирования: Соодаева С.К., Климанов И.А., Никитина Л.Ю. Нитрозивный и оксидативный стресс при заболеваниях органов дыхания. *Пульмонология*. 2017; 27 (2): 262–273. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-2-262-273

Nitrosative and oxidative stresses in respiratory diseases

Svetlana K. Soodaeva^{1,2}, Igor' A. Klimanov¹, Lidiya Yu. Nikitina³

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 – Khanty-Mansiyskaya State Medical Academy: ul. Mira 40, Khanty-Mansiysk, 628007, Russia

Author information

Svetlana K. Soodaeva, Doctor of Medicine, Professor, Head of Laboratory of Clinical and Experimental Biophysics, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; Professor at Department of Human Pathology, Institute of Professional Education, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 465-52-64; e-mail: soodaeva@mail.ru

Igor' A. Klimanov, Candidate of Medicine, Senior Researcher at Laboratory of Clinical and Experimental Biophysics, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 465-52-64; e-mail: igorklimanov@yandex.ru

Lidiya Yu. Nikitina, Doctor of Medicine, Head of Department of Therapy, Faculty of Postgraduate Physician Training, Khanty Mansiysk State Medical Academy; tel.: (908) 882-86-20; e-mail: lidiya_nikitina@mail.ru

Abstract

Respiratory diseases are accompanied by activation of free radical-related processes with enhancement and subsequent suppression of different parts of antioxidant defense. This could result in development of oxidative and nitrosative stresses. General mechanisms of development of oxidative and nitrosative stresses in respiratory diseases as well as antioxidant defense of respiratory system have been described in this review. Markers of oxidative and nitrosative stresses in different respiratory pathology were investigated. Oxidative and nitrosative stresses are multi-level processes with intricate regulation which are closely related to other physiological and pathophysiological processes. Investigation of mechanisms of oxidative and nitrosative stresses could improve diagnostics and contribute to development of new therapeutic approaches and agents.

Key words: oxidative and nitrosative stresses, free radical processes, reactive oxygen species, reactive nitrogen species, antioxidant defense, nitric oxide metabolites, exhaled breath condensate, chronic obstructive pulmonary disease, antioxidant therapy.

For citation: Soodaeva S.K., Klimanov I.A., Nikitina L.Yu. Nitrosative and oxidative stresses in respiratory diseases. *Russian Pulmonology*. 2017; 27 (2): 262–273 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-2-262-273

Большинство заболеваний респираторного тракта (РТ) сопровождаются интенсификацией свободно-радикальных процессов на разных уровнях биологической организации организма с одновременным напряжением и последующим угнетением различных звеньев антиоксидантной (АО) защиты, что приводит к развитию оксидативного стресса (ОС) — дисбаланса в системе активных форм кислорода (АФК) и АО-защиты организма [1–3].

В последнее десятилетие большое внимание уделяется изучению молекулярных механизмов развития как ОС, так и нитрозивного стресса (НС) — дисбаланса между активными формами азота (АФА) и АО-системой при заболеваниях легких, выявлению прогностических и диагностических маркеров в различных биологических средах, выяснению возможностей терапевтического влияния на различные звенья ОС и НС. Эти процессы неотъемлемо связаны с развитием и течением воспалительных и других физиологических и патофизиологических механизмов, являющихся патогенетическими звеньями развития заболевания. Иницирование ОС и НС может происходить экзогенным и / или эндогенным путями [2, 4–7].

Активация оксидативного и нитрозивного стресса в респираторном тракте

Для органов дыхания экзогенный путь инициации ОС и НС является наиболее актуальным. Так, ежедневно через легкие человека проходит около 8 000 л воздуха, содержащего различные газы (кислород, летучие оксиды), инфекционные агенты (бактерии, вирусы, грибы), поллютанты, аллергены, которые обладают прооксидантными эффектами. Основные аэрополлютанты городской атмосферы — взвешенные частицы, представляющие собой вариативную композицию органических и неорганических соеди-

нений с углеродным ядром. Индуцированный аэрополлютантами ОС и повреждение РТ происходит с участием металлов переменной валентности, следовые количества которых входят в состав взвешенных частиц. Помимо возможности инициации ОС и НС прооксидантами, во вдыхаемом воздухе могут содержаться в значительных количествах свободные радикалы. В газовой фазе 1 затяжки табачного дыма содержится около 10^{15} свободных радикалов, включая супероксид-анион и гидроксильные радикалы. Среди экзогенных факторов инициации окислительных процессов в организме следует также рассматривать коротковолновое электромагнитное излучение (ультрафиолетовое, рентгеновское и т. п.) [8–10].

Эндогенный путь инициации ОС и НС представлен большим разнообразием механизмов. Огромное число биохимических процессов в живой клетке сопровождаются окислительно-восстановительными реакциями. Одним из основных внутриклеточных источников свободнорадикальных форм является митохондриальное дыхание: 1–2 % электронов могут «утекать» из дыхательной цепи [10]. В живых системах радикалы и другие высокоактивные оксиданты образуются различными путями. Выделяются т. н. первичные радикалы, которые образуются ферментативным путем — это супероксид-анион радикал и оксид азота (NO), которые дают начало 2 пулам высокоактивных групп молекул, получивших название АФА и АФК [11]. Деление на АФА и АФК достаточно условное, т. к. в ходе биохимических процессов радикальные и нерадикальные формы этих групп соединений реагируют друг с другом. Первичные радикалы, взаимодействуя с различными соединениями из своего микроокружения, образуют вторичные, третичные и т. д. радикальные формы, высокоактивные нерадикальные формы, стабильные продукты (рис. 1). К АФК относятся

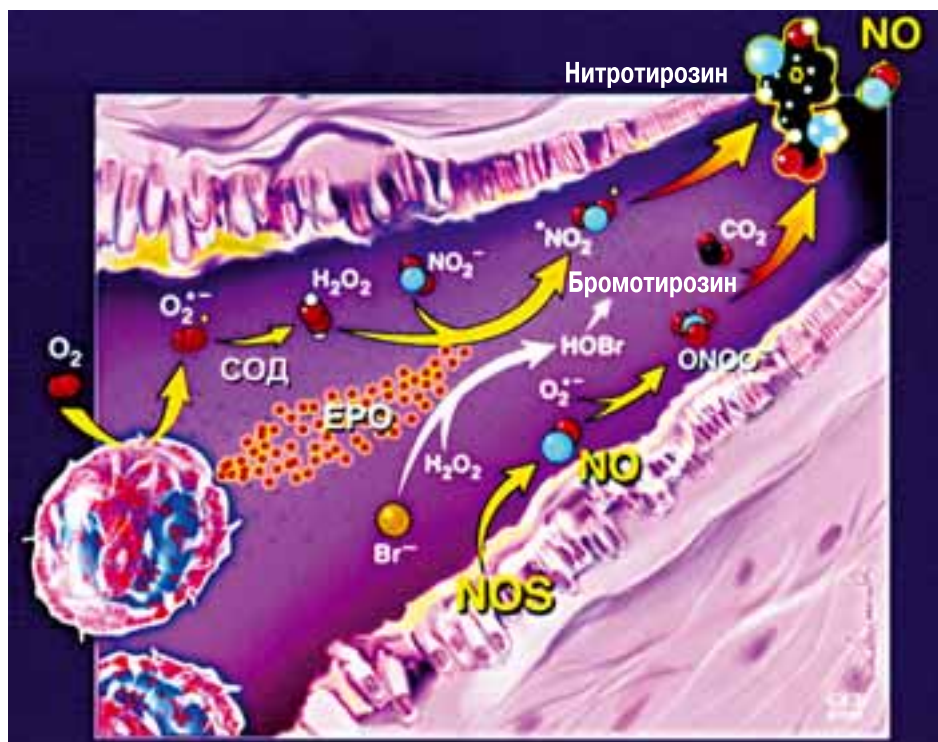


Рис. 1. Образование активных форм азота и активных форм кислорода в легких

Примечание: СОД — супероксиддисмутаза; NOS — NO-синтаза; EPO — эритропоэтин.

Figure 1. Production of reactive oxygen species and reactive nitrogen species in the lungs

супероксид-анион радикал (O_2^-), гидроксильный радикал (OH), пероксильный радикал (HO_2) и алкоксильный радикал (RO). В процессе реакций образуются производные АФК, каковыми являются пероксид водорода (H_2O_2) и липопероксиды ($ROOH$). К АФА относятся NO, другие высшие оксиды азота, нитриты и пероксинитрит ($ONOO^-$). В генерации супероксид-анион радикала участвуют оксидазы: никотинамидадениндинуклеотидфосфат (НАДФН)-оксидаза, ксантинооксидаза, цитохром P-450-оксидаза и т. п. [2, 11, 12]. Образование NO происходит при помощи ферментов NO-синтаз (NOS) в NO-синтазной составляющей цикла NO и при участии нитрит / нитрат-редуктазных систем в NO-синтаза-независимой составляющей цикла [13].

Широкоизвестна также физиологическая роль NO в РТ (рис. 2): регуляция базального тонуса и проницаемости сосудов, модуляция реактивности бронхов, антимикробная защита [14, 15]. Изучена способность NO регулировать секрецию бронхиальной слизи, основным источником которой служат железы, располагающиеся в подслизистом слое бронхов. В работе *M.Nagaki et al.* эффект ингибиторов NO-синтазы L-NAME и L-NMMA на секрецию гликопротеинов муцина изучался при помощи определения осаждаемых трихлоруксусной кислотой гликоконъюгатов при исследовании эксплантов и изолированных подслизистых желез человека [14, 15]. При этом ингибиторы NO-синтазы не оказывали непосредственного влияния на секрецию гликопротеинов, подавляя метахолин и брадикинин-индуцированную секрецию в изолированных железах [14, 15]. Кроме того, изосорбид динитрат как источник NO способствовал значимому повышению секреции муцина. Результаты приведенного исследования свидетельствуют о стимулирующем эффекте эндогенного NO на выработку муцина подслизистыми железами РТ [14, 15].

Ингибиторы NO-синтазы обладают способностью замедлять частоту биения ресничек эпителиоцитов РТ коров, стимулированных изопротеренолом, брадикинином, субстанцией Р. Данный эффект полностью обратим при добавлении предшественника NO L-аргинина, что свидетельствует об NO-зависимом механизме стимуляции двигательной активности ресничек названными соединениями. Цилиарная моторика также активируется под действием фактора некроза опухоли- α и интерлейкина- 1β , вырабатываемых альвеолярными макрофагами под действием индуцибельной NO-синтазы [14, 15]. Это стимулирующее воздействие блокируется L-NMMA и восстанавливается при добавлении L-аргинина, подтверждая регулирующую роль индуцибельной NO-синтазы в его реализации [14, 15].

Помимо активности моторики ресничек, эффективность мукоцилиарного клиренса определяется и свойствами жидкости, покрывающей респираторный эпителий, состав и объем которой, в свою очередь, зависит от транспорта электролитов. Функциональная активность ионных каналов также в значительной степени подвержена модулирующему действию NO. Молекула NO активирует как апикальные анионные каналы, так и базолатеральные калиевые каналы по циклическому гуанозинмонофосфат ($cGMP$)-зависимому пути, выступая в качестве физиологического регулятора трансэпителиального ионного обмена [14, 15].

Экспериментально подтверждена способность эндогенного NO оказывать модулирующее влияние на бронхиальную гиперреактивность (БГР), индуцируемую различными медиаторами. Так, *P.Nijkamp et al.* (1993) выявлена гистамин-индуцированная бронхоконстрикция у морских свинок под действием ингибитора NO-синтазы *in vivo*, а также дозозависимое сокращение гладкой мускулатуры трахеаль-

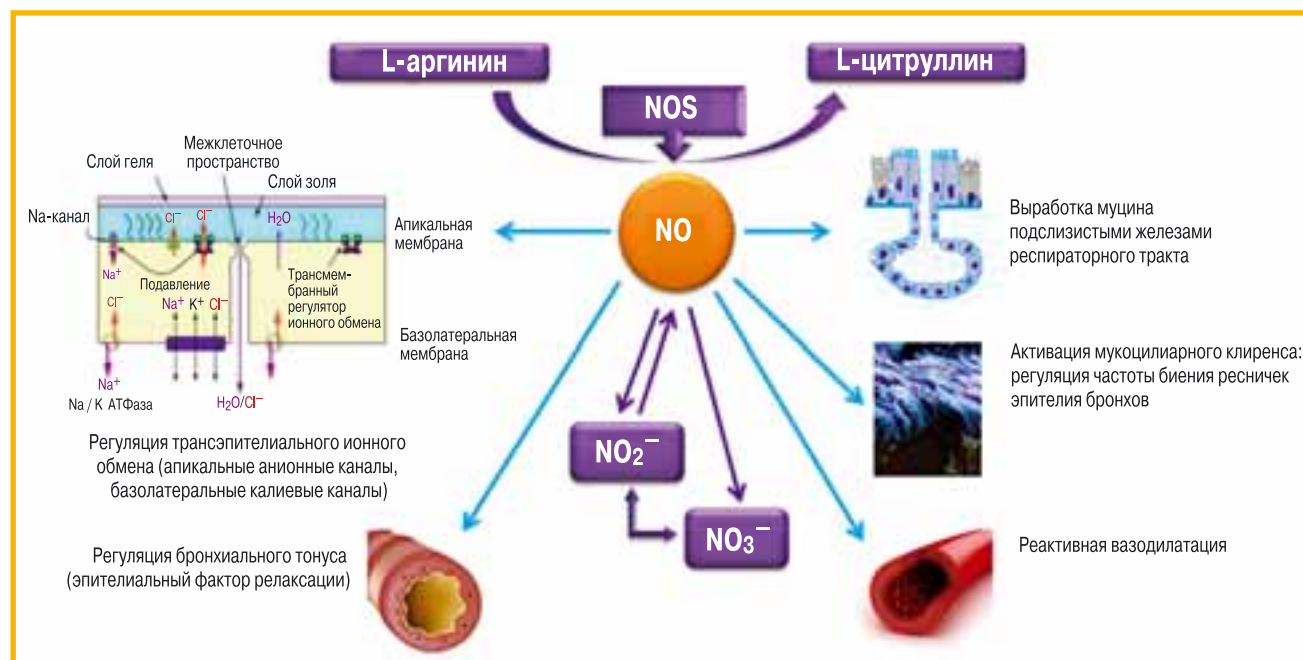


Рис. 2. Бронхопротективные свойства оксида азота
Примечание: NOS – NO-синтаза; АТФаза – аденозинтрифосфатаза.
Figure 2. Lung protective properties of nitric oxide

ной трубки морской свинки под действием гистамина *in vitro* [14, 15]. В исследовании *F.L.Ricciardolo et al.* продемонстрирована NO-зависимая регуляция бронхоконстрикции, индуцированной брадикинином, лимонной кислотой, селективным агонистом тахикинина NK1 и протеаз-активируемым рецептором-2 у морских свинок [14, 15].

Внутрипросветная перфузия препаратов интактной трахеальной трубки морских свинок брадикинином, эндотелином-1, субстанцией Р, аденозином и кальцитонин-ген-связанным белком приводила к дозозависимой релаксации [14, 15]. При этом добавление ингибитора NO-синтазы сопровождалось сокращением трахеальной трубки, что подтверждает NO-зависимый механизм расслабления дыхательных путей. Этот же эффект воспроизводился при удалении респираторного эпителия. Следовательно, эпителий РТ является основным источником эндогенного NO, препятствующего бронхоконстрикции под действием различных триггеров. Приведенные результаты исследований подчеркивают значимую роль респираторного эпителия в регуляции БГР, он является не просто физиологическим барьером между бронхоконстрикторными стимулами и гладкими миоцитами, а модулятором бронхиального тонуса посредством высвобождения эпителиальных факторов расслабления.

В дальнейших исследованиях продемонстрировано быстрое (в пределах 2 с) высвобождение NO в респираторном эпителии морских свинок, индуцированное брадикинином. Данный феномен отсутствовал в собственном слое, свободном от ионов кальция [14, 15]. Следовательно, эндогенное высвобождение NO с целью бронхопротекции происходит при участии кальций-зависимой конститутивной NO-синтазы.

Дополнительным механизмом реализации бронхопротективных свойств NO в дыхательных путях является цГМФ-зависимый эффект гладких миоцитов бронхов. Так, продемонстрировано индуцированное брадикинином увеличение содержания цГМФ в дыхательных путях морских свинок. Данный эффект блокировался при добавлении ингибиторов NO-синтазы, что свидетельствует о роли цГМФ в качестве конечного медиатора NO-зависимой эпителиальной бронхопротекции [14, 15].

По результатам исследований, проведенных *in vitro* и *in vivo*, показано, что БГР, вызванная экспозицией аллергенов, не усиливается при предварительном добавлении ингибиторов NO-синтазы. Вирус-индуцированная БГР полностью блокируется при экспозиции L-аргинина, что демонстрирует взаимосвязь данного синдрома с дефицитом эндогенного NO. Также установлено, что дефицит выработки NO конститутивной NO-синтазой у морских свинок ведет к прогрессированию БГР в рамках ранней аллергической реакции (4–6 ч после экспозиции аллергена), а восстановление уровня NO при помощи индуцибельной NO-синтазы способствует обратному развитию БГР в более поздние сроки (24–48 ч). Такие выводы сделаны на основании отсутствия эф-

фекта от ингаляции специфического ингибитора индуцибельной NO-синтазы аминогуанидина на гистамин-индуцированную БГР после ранней аллергической реакции и значимой активации снижающейся БГР при ингаляции препарата в фазу позднего аллергического ответа [14, 15].

Кроме того, установлено, что при ингаляции липополисахаридов морскими свинками подавлялась продукция NO со снижением его содержания в РТ, что совпадало с увеличением гистамин-индуцированной гиперреактивности (через 1 ч после экспозиции). Через 48 ч после ингаляции БГР к гистамину уменьшалась одновременно с повышением уровня метаболитов NO в бронхоальвеолярном лаваже, предполагая возобновление синтеза NO при активации экспрессии гена индуцибельной NO-синтазы под действием ядерного транскрипционного фактора- κ B (NF- κ B) [14, 15].

Продemonстрированные NO-зависимые механизмы бронходилатации, активации мукоцилиарного клиренса, бронхопротективные свойства NO в отношении БГР приобретают решающее значение в условиях повышенной нагрузки на РТ.

Вместе с тем в последние десятилетия накоплена значительная доказательная база о вкладе NO в патогенез многих заболеваний РТ. Так, суммарная концентрация нитратов и нитритов в конденсате выдыхаемого воздуха (КВВ) статистически значимо отличается от контроля при всех степенях тяжести течения бронхиальной астмы (БА). Отмечено повышение уровня суммарной концентрации нитратов и нитритов в КВВ при обострении БА легкой степени, его снижение в ходе проводимой терапии и отсутствие статистически значимых различий между указанными параметрами у взрослых и детей [16].

Концентрация 3-нитротирозина в КВВ при БА увеличивается при легкой степени у пациентов, не получающих глюкокортикостероиды (ГКС), но снижена по сравнению с контрольной группой при средней и тяжелой БА на фоне лечения ингаляционными ГКС. Уровень 3-нитротирозина коррелирует с уровнем выдыхаемого NO только при легкой БА [16, 17]. Уровень нитрозотиолов изучался при БА легкой и средней степени тяжести течения. Отмечено увеличение этого параметра при БА средней степени тяжести в сравнении с контролем и легкой БА [16, 18].

При хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) результаты исследований уровня выдыхаемого NO противоречивы. Вместе с тем установлено, что курение и тяжесть течения заболевания являются наиболее важными факторами, влияющими на данный показатель. У активных курильщиков с тяжелой ХОБЛ (особенно в сочетании с легочным сердцем) продемонстрированы более низкие уровни выдыхаемого NO по сравнению с таковыми у бывших курильщиков с нетяжелой ХОБЛ. Увеличение выдыхаемого NO зарегистрировано у пациентов, госпитализированных с обострением ХОБЛ. Следует отметить, что показатель возвращался к контрольным значениям только месяцы спустя после выпис-

ки из стационаров пациентов, получавших курсы системных ГКС. Этот факт подтверждает различные механизмы воспаления при ХОБЛ и чувствительной к ГКС БА. Ацидоз, часто сопровождающий острую вентиляционную респираторную недостаточность, связанную с обострением ХОБЛ, также может способствовать увеличению выдыхаемого NO [19].

Другие нарушения, связанные с активацией НС, включают бронхоэктазы, активный легочный саркоидоз, активный фиброзирующий альвеолит и реакцию отторжения аллотрансплантата легких [19].

При муковисцидозе в стадии ремиссии происходит увеличение содержания нитрит-аниона в КВВ [20], в отличие от содержания NO в выдыхаемом воздухе [21]. Так, в работе *W. Formanek et al.* [20] показано увеличение содержания в мокроте пациентов с муковисцидозом нитрат-аниона и нитроглицерина при нормальном уровне NO в выдыхаемом воздухе. При увеличенной продукции NO и супероксид-анион-радикала увеличения содержания NO в КВВ может и не произойти, т. к. константа реакции супероксида с NO выше, чем константа его реакции с супероксиддисмутазой (СОД) [22, 23].

В настоящее время [13] концепция цикла оксида азота, включающая и NO-синтазную, и NO-синтаза-независимую составляющую его синтеза, и сопутствующий каскад окислительно-восстановительных, в разной степени обратимых реакций, расширена, показана роль не NO-синтазных составляющих цикла (рис. 3).

Определена роль микробиоты человека в цикле оксида азота, роль значимых компонентов нитрит- и нитрат-редуктазных систем в цикле оксида азота, механизмы их активации и дезактивации (участие ферментов, кофакторов, гомеостатических показателей и др.) при различных условиях, что позволяет детализировать механизмы регулирования цикла NO для таргетного воздействия терапевтических агентов [13].

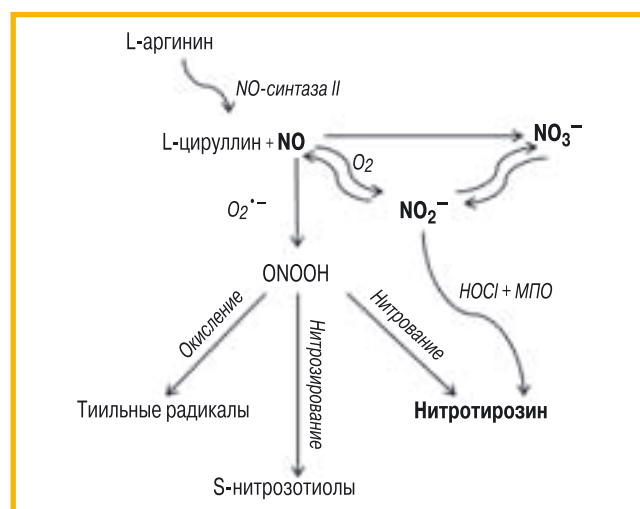


Рис. 3. Метаболизм оксида азота, синтез активных форм азота
Примечание: NO_2^- — нитрит-анион; NO_3^- — нитрат-анион; ONOOH — пероксизотистая кислота; МПО — миелопероксидаза; HOCl — хлорноватистая кислота.
Figure 3. Metabolism of nitric oxide and synthesis of reactive nitrogen species

Маркеры оксидативного и нитрозивного стресса при заболеваниях легких

Изучение динамики концентраций АФА и АФК в живом организме и в клинической практике в особенности, является весьма проблематичным в связи со спецификой регистрируемых соединений. Время жизни большинства АФА и АФК составляет сотые доли секунды и менее. Соответственно, как к методам, так и к биосредам, в которых происходит мониторинг динамической концентрации оксидантов, предъявляется ряд требований практического свойства, отличающихся простотой использования и воспроизводимостью результатов. В этой связи преимущественно обладают неинвазивные методики и биосреды для изучения ОС и НС в РТ — КВВ и сам выдыхаемый воздух. КВВ представляет собой жидкость, образующуюся в результате охлаждения и последующей конденсации выдыхаемого воздуха, поэтому ее состав определяется составом выдыхаемого воздуха. Для определения ОС в РТ используются показатели крови, которые, как правило, являются отражением системного изменения редокс-статуса в организме. Маркеры в КВВ и выдыхаемом воздухе способствуют выявлению напряженности оксидативного и нитрозивного статуса непосредственно в РТ и жидкости, выстилающей эпителий РТ, являющейся, по сути, первой линией защиты легких и организма от экзогенных оксидантов. Неинвазивные методы исследования ОС и НС позволяют оптимизировать диагностику и лечение, а также способствуют выяснению молекулярных механизмов патогенеза заболеваний легких [2, 16, 24].

Среди определяемых маркеров ОС наиболее популярными в клинической практике являются условно стабильные АФА и АФК и продукты их метаболизма, продукты окисления АФА и АФК других соединений, ионы переменной валентности и ряд других [2, 16, 24].

Несмотря на существующие трудности при определении концентрации тех или иных соединений в КВВ, в настоящее время все больший интерес исследователей вызывает определение в нем молекул, в той или иной степени вовлеченных в реакции ОС и НС, являющихся ключевыми звеньями в развитии большинства легочных патологий, что позволяет неинвазивно оценить состояние РТ. Концентрации практически всех этих молекул в КВВ изменяются от микромолярных до наномолярных, что их и объединяет, а это, в свою очередь, требует использования высокочувствительных методик определения. Несмотря на высокую вариабельность исследуемых параметров в группах, путем увеличения выборок достигаются статистически значимые отличия между группами при таких заболеваниях, как БА, ХОБЛ, муковисцидоз. Среди наиболее интенсивно исследуемых молекул особое место занимают маркеры ОС и НС — АФК и АФА. Однако с учетом особенностей сбора КВВ, а именно — продолжительности процедуры от 10 до 20 мин и возможным в течение этого времени изменении концентрации определяе-

мых молекул, наиболее перспективная роль отводится стабильным метаболитам кислорода и азота [2, 16, 24].

Из АФК наиболее стабильной и изученной формой является пероксид водорода (H_2O_2). Пероксид водорода в живом организме является продуктом дисмутации супероксид-анион-радикала (O_2^-). В биологических системах источниками таких радикалов служат реакции с участием ксантиноксидазы, митохондриальных и микросомальных цепей переноса электронов. Особенно велика концентрация H_2O_2 в очагах воспаления, благодаря чему изменение содержания H_2O_2 в биологических жидкостях служит одним из маркеров наличия и течения воспаления [16]. Однако конечная концентрация H_2O_2 в той или иной ткани зависит от многих параметров. Так, концентрация любого вещества, в т. ч. пероксида водорода, в организме в данный момент складывается из скорости синтеза и скорости распада этого соединения. При образовании H_2O_2 в реакции дисмутации супероксида с участием СОД, константа скорости реакции ниже, чем при взаимодействии супероксида и оксида азота, что говорит о конкуренции NO и СОД [25]. Поэтому в присутствии NO, содержание которого увеличивается в очаге воспаления по данным многих исследований, концентрация пероксида водорода в ткани может снижаться. Так, в работе *P.Latzin et al.* (2002) [26] выявлена отрицательная достоверная корреляция между уровнем атмосферного NO, а по сути — вдыхаемого NO, и содержанием перекиси водорода в КВВ у здоровых детей ($n = 102$). В случае присутствия в среде ионов металлов переменных валентностей, таких как железо, медь и марганец, также может снизиться содержание H_2O_2 даже при высокой скорости его образования. Это связано с высокой скоростью распада H_2O_2 в реакции Фентона с образованием чрезвычайно реакционно-способного гидроксильного радикала [16].

Изменения в концентрации H_2O_2 могут наблюдаться и при изменении АО-статуса, а именно — содержания в среде каталазы, пероксидазы, перокси-редоксинов и других ферментов, имеющих высокое сродство к пероксиду водорода. Такая высокая зависимость от концентрации других молекул, присутствующих в среде, вызывает необходимость измерять наряду с пероксидом водорода ряд параметров: концентрацию ионов металлов переменной валентности (железо, медь, марганец), уровень синтеза оксида азота (NO), АО-статус организма [16].

В настоящее время изучена динамика изменения H_2O_2 в КВВ при многих патологиях РТ. Показано, при БА любой степени тяжести течения содержание H_2O_2 в КВВ увеличивается, что коррелировало с увеличением количества эозинофилов в мокроте и усилением бронхиальной обструкции (снижением объема форсированного выдоха за 1-ю секунду), содержанием эозинофильного катионного протеина в сыворотке крови [27, 28]. Сообщается, что значительное повышение содержания H_2O_2 в КВВ, наблюдаемое при средней и тяжелой БА, может служить информативным маркером степени тяжести воспа-

ления, в отличие от уровня NO в выдыхаемом воздухе, который очень сильно зависит от проводимой терапии (в частности, приема ГКС) [28]. Показана возможность мониторинга течения БА в ходе проводимой терапии по уровню H_2O_2 в КВВ. При других воспалительных заболеваниях РТ, таких как ХОБЛ [29–31] и бронхоэктазы [32], также наблюдается увеличение содержания H_2O_2 в КВВ. У пациентов с пневмонией также отмечается увеличение концентрации пероксида водорода. Выявлена положительная достоверная корреляция между уровнем H_2O_2 и содержанием активных продуктов тиобарбитуровой кислоты (ТБК) в КВВ в 1-й и 3-й дни течения болезни, а также между уровнем H_2O_2 в КВВ, концентрацией С-реактивного белка и уровнем лейкоцитов в крови на 1-й день. В ходе проводимой терапии выявлено снижение показателей ОС в КВВ [33].

Подобная динамика содержания H_2O_2 в КВВ при указанных заболеваниях может свидетельствовать об увеличении генерации супероксида клетками, вовлеченными в процесс воспаления [34, 35] и / или о снижении АО-активности клеток и тканей при прогрессировании этих патологий. Однако в группе больных муковисцидозом в стадии ремиссии не обнаружено статистически значимого изменения указанного параметра в сравнении с группой практически здоровых людей [36].

Оксид азота и его активные метаболиты

Помимо непосредственной регистрации в выдыхаемом воздухе, продукцию NO в РТ можно определить по концентрации его более стабильных метаболитов, таких как нитрат- и нитрит-анионы, 3-нитротирозин, нитрозотиолы в КВВ. Нитрат- и нитрит-анионы являются наиболее стабильными из указанных метаболитов. Метаболизм оксида азота и кислородных радикалов имеют общие точки соприкосновения, поэтому следует подчеркнуть важность одновременной оценки нескольких показателей молекулярного обмена в КВВ для более объективной трактовки и интерпретации результатов.

Антиоксидантные системы защиты респираторного тракта

В связи с огромным количеством реакций, протекающих в живых клетках и образованием при этом АФА, АФК и других высокоактивных соединений, для регуляции окислительно-восстановительного баланса существуют АО-системы. Компоненты этих систем различным образом распределены как в клетке, так и на органотканевом уровне. РТ, представляющий собой первую линию защиты организма от воздействия атмосферных поллютантов [2], содержит большое количество АО-систем. АО-защиту легких и воздухоносных путей осуществляют многие низкомолекулярные АО, однако основную роль в защите эпителия трахеи, бронхов и альвеол от оксидативного повреждения играют АО-ферменты. К наи-

более важным АО-ферментам относятся СОД, каталаза, глутатион-пероксидазы (GPxs), глутатион-S-трансфераза (GSTs), глутамилцистеин-синтазы (GCSs), глутаредоксины (Grxs), тиоредоксины (Trxs) и пероксиредоксины (Prxs). Показано, у человека все эти АО-ферменты экспрессируются в воздухоносных путях [2, 37–39].

СОД являются одними из основных АО-ферментов, которые экспрессируются практически во всех клетках организма человека [39]. Белки этого семейства осуществляют реакцию дисмутации $O_2^{\cdot-}$ в H_2O_2 . Активный центр СОД содержит ион переходного металла, для цитоплазмы эукариот — это ионы меди и цинка (Cu / Zn-SOD) [40, 41]. Например для митохондрий характерен другой тип СОД, который в активном центре содержит марганец (MnSOD) [42]. Скорость ферментативной дисмутации $O_2^{\cdot-}$ очень высока (константа скорости составляет около $109 M^{-1} s^{-1}$) и необходима для быстрого регулирования образования $O_2^{\cdot-}$. Однако реакция дисмутации $O_2^{\cdot-}$ может протекать более медленно и спонтанным образом, без участия фермента. Избыточный $O_2^{\cdot-}$ при этом может прореагировать с самыми разными клеточными мишенями и нарушить их функции. Например фермент цикла трикарбоновых кислот аконитаза инактивируется $O_2^{\cdot-}$, что может вызвать существенные сдвиги в метаболизме клетки [43]. Образующийся H_2O_2 в результате реакции дисмутации $O_2^{\cdot-}$ так же, как и другие АФК, может быть токсичным для клеток и его концентрация в клетках также контролируется АО-системами.

Каталазы — гемсодержащие ферменты, которые катализируют реакцию разложения H_2O_2 до H_2O и молекулярного кислорода. Глутатионпероксидазы (GPx) являются еще одной группой белков, участвующих в удалении H_2O_2 . Реакция восстановления H_2O_2 до H_2O , осуществляемая этой группой ферментов, сопряжена с окислением глутатиона. Помимо H_2O_2 , GPx могут взаимодействовать и с другими пероксидами, встречающимися в клетках [44].

Тиоредоксиновая система включает собственно тиоредоксин (Trx) и тиоредоксинредуктазу (TrxR). Тиоредоксины образуют семейство небольших по размеру белков, обладающих оксидоредуктазной активностью. Trx восстанавливает окисленные дисульфиды пептидов при ОС. Восстановление окисленных Trx, в свою очередь, осуществляется НАДФН-зависимыми тиоредоксинредуктазами (TrxR) [45]. Помимо тиоредоксина, TrxR могут восстанавливать большое количество других соединений. Так, TrxR1 участвует в восстановлении H_2O_2 и гидроперекисей липидов, образующихся в большой концентрации при ОС. Функции тиоредоксиновой системы перекликаются с глутаредоксин-зависимой системой, которая также имеет огромное значение для АО-защиты. Компонентами этой системы являются глутаредоксин (Grx), который участвует в реакциях тиол / дисульфидного обмена. Окисленный Grx восстанавливается неферментативным путем благодаря пулу восстановленного глутатиона (GSH). Окисленный глутатион (GSSG) восстанавливает специальный

фермент глутатионредуктаза (GR). GR имеет некоторое сходство с TrxR и представляет собой флавионадениндинуклеотид-содержащий фермент, использующий восстановительные эквиваленты НАДФН для восстановления GSSG [46].

В деградации H_2O_2 участвуют также пероксиредоксины — семейство АО-белков с пероксидазной активностью. Впервые они были обнаружены в дрожжах, а затем и в других организмах [38, 39]. У млекопитающих различают 6 типов пероксиредоксинов (Prx1–Prx6) и их большая часть идентифицирована в базах данных сравнительно недавно. В клетке пероксиредоксины находятся в основном в цитозоле, а также в митохондриях, пероксисомах, хлоропластах. Две изоформы пероксиредоксинов (Prx4 и Prx6) являются секреторными белками [38]. Концентрация пероксиредоксинов во многих клетках необыкновенно высока — от 0,1 до 1 % общего водорастворимого клеточного белка в зависимости от вида ткани, что делает их редокс-буфером, контролирующим уровень внутриклеточных перекисей. Пероксиредоксины катализируют восстановление H_2O_2 и органических перекисей до воды и спирта соответственно. Кроме того, некоторые изоформы пероксиредоксинов способны разрушать пероксинитрит. Впервые пероксинитритредуктазная активность обнаружена у бактериальных пероксиредоксинов, а затем подтверждена и для пероксиредоксинов эукариот [38]. Нейтрализация перекисей и пероксинитрита пероксиредоксинами происходит по одному и тому же каталитическому механизму. Уровень экспрессии генов различных типов пероксиредоксинов существенно повышен при многих патологических состояниях, сопровождаемых ОС. Эта корреляция указывает на то, что клетки увеличивают АО-защиту пероксиредоксинами для нейтрализации повышенного содержания АФК. Одним из типов пероксиредоксинов, выполняющих особую функцию в органах дыхания, является пероксиредоксин-6 (Prx6) (рис. 4). Секреторный водорастворимый Prx6 впервые выделен в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки «Институт биофизики клетки» Российской академии наук из обонятельного эпителия крысы [38, 39]. По результатам биохимических исследований показано, что Prx6 в присутствии некоторых тиолов обладает способностью нейтрализовать как органические, так и неорганические перекиси и его протекторная активность определяется в основном пероксидазной активностью [38, 39]. Так, согласно результатам иммуногистохимических исследований, проведенных на световом и электронно-микроскопическом уровнях, и экспериментов по гибридизации *in situ*, показано, что Prx6 в основном локализован в обонятельном эпителии, бронхах и эпидермисе кожи. В трахее и бронхах он синтезируется бокаловидными клетками и клетками Клара и секретируется в слизь, где является мажорным среди водорастворимых белков слизи. Показано, что вклад Prx6 в нейтрализацию АФК в трахее и бронхах достигает 70 % [38, 39].



Рис. 4. Локализация пероксиредоксина-6 в легких
Figure 4. Location of peroxiredoxin-6 in the lungs

Выявление важной роли Prx6 в защитных механизмах эпителиальных тканей органов дыхания, которые, в первую очередь, включают в себя активацию экспрессии Prx6 в клетках при различных патологических состояниях, позволило предположить, что использование экзогенного Prx6 может существенно ускорить процессы восстановления пораженного эпителия в органах дыхания. Данная гипотеза проверена на моделях острого воспалительного процесса в трахее крысы, вызванного бактериальными эндотоксинами, и термического ожога верхних дыхательных путей [38, 39].

Изучению АО-ферментов при патологии легких у человека препятствует ряд объективных факторов: невозможность оценки *in vivo* экспрессии белков иммуногистохимическими методами, отсутствие крупных молекул в неинвазивных биосредах, инвазивность процедур получения биоптата тканей легких, отсутствие стандартизации для оценки АО-ферментов в бронхоальвеолярном лаваже и индуцированной мокроте. Изучение роли ферментных АО-систем оценивается в настоящее время либо в крови, либо изучается в модельных системах и на животных. В связи с тем, что работа АО-систем зачастую происходит сайт-специфично (непосредственно в месте развития ОС или НС), оценка АО-систем по крови дает противоречивые результаты.

В роли АО могут выступать различные низкомолекулярные вещества. К их числу, помимо глутатиона, относятся аскорбиновая кислота (АК), α -токоферол и некоторые другие [47–50].

Молекула α -токоферола (витамин Е) состоит из бензольного ядра с гидроксильной группой (способной отдавать электрон, выполняя АО-функцию) [18, 19] и боковой фитильной цепи, осуществляющей гидрофобное взаимодействие АО с мембранными структурами. Витамин Е способен гасить АФК, взаимодействовать с гидроксильным радикалом и восстанавливать липидные радикалы структуры $R^{\cdot}$ и $ROO^{\cdot}$. Наиболее активно в липидном бислое α -токоферол восстанавливает пероксильные радикалы.

Образующийся радикал α -токоферола относительно малоактивен в силу делокализации неспаренного электрона по ароматическому кольцу. Считается, что в присутствии водорастворимых АО, например восстановленной формы АК, витамин Е способен восстанавливать свой АО-потенциал посредством прямого рециклирования. Ретинол (витамин А) в комплексе с α -токоферолом также участвует в защите биологических мембран от повреждения их прооксидантами [47–50].

АК — важный представитель водорастворимых АО. Наличие в структуре молекулы АК двухенольных групп позволяет ей участвовать в окислительно-восстановительных превращениях, выступая в качестве донора и акцептора электронов и протонов. АК обладает чрезвычайно широким набором АО-свойств в отношении гипогалоидов, $O_2^{\cdot-}$, $HO_2^{\cdot}$, $RO_2^{\cdot}$, IO_2 , $HO^{\cdot}$, $NO^{\cdot}$, $ONOO^-$, нитрозаминов, а также восстанавливает окисленную форму α -токоферола. В присутствии катионов металлов переменной валентности АК становится мощным прооксидантом, что обуславливает необходимость надежной регуляции концентрации ионов переходных металлов [47–50].

N-ацетилцистеин (NAC), ацетилированная аминокислота, L-цистеин инактивируют свободные радикалы и АФК путем прямой реакции с ними (прямое АО-действие), а также, поставляя цистеин, способствует синтезу глутатиона (непрямой АО-эффект). В свою очередь, глутатион — важный компонент системы детоксикации ксенобиотиков, перекисных соединений, свободных радикалов, оказывающий защитное действие на клеточном уровне [51, 52].

Из 3 аминокислот, входящих в структуру глутатиона (глутамат, глицин, цистеин), цистеин имеет самую низкую внутриклеточную концентрацию. При этом основной механизм пополнения глутатиона — синтез *de novo*. Следовательно, дефицит цистеина может ограничить скорость синтеза глутатиона в условиях ОС.

NAC используется в клинической практике > 50 лет. Установлено положительное влияние NAC на состояния, характеризующиеся пониженной продукцией глутатиона (GSH) или активацией перекисного окисления липидов — табакокурение, сердечно-сосудистые заболевания [53], отравления ацетаминофеном (парацетамолом) [54] и тяжелыми металлами, инфицирование вирусом иммунодефицита человека и т. п. [51, 52]. Предварительно продемонстрированы эффективность NAC как химиопрофилактического агента при химиотерапии злокачественных новообразований, а также дополнительная роль препарата в эрадикации *Helicobacter pylori* и профилактике гентамицин-индуцированной потери слуха у пациентов, находящихся на гемодиализе [55–57].

Предотвращение истощения резервов глутатиона под действием NAC, а также прямой нейтрализующий эффект препарата в отношении АФК и АФА (OH , H_2O_2 , $ONOO^-$ и $O_2^{\cdot-}$) способствует снижению

интенсивности реакций ОС и НС, что на тканевом уровне приводит к подавлению воспаления при ХОБЛ, гриппе, идиопатическом легочном фиброзе [51, 52].

ХОБЛ является ведущей причиной смерти и заболеваемости в мире и характеризуется персистирующим ограничением воздушного потока, гиперсекрецией и увеличением вязкости мокроты, ОС, хроническим воспалением дыхательных путей и внелегочными проявлениями. В настоящее время собрана значительная доказательная база о положительном влиянии НАС на течение ХОБЛ. Антиоксидантные и противовоспалительные свойства препарата связаны с его способностью регулировать редокс-статус, а также активность NF- κ B [58–60].

Прогрессирующее снижение емкости вдоха при физической нагрузке отражает динамическую гиперинфляцию и является значимым маркером физической детренированности у пациентов с ХОБЛ. На модели лабораторных животных продемонстрирована способность НАС модифицировать дыхательные пути малого диаметра и связанные с ними процессы легочной гиперинфляции. По результатам рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования *D.Stav et al.* с участием пациентов ($n = 24$) со среднетяжелым и тяжелым стабильным течением ХОБЛ выявлено повышение емкости вдоха и форсированной жизненной емкости легких после 6-недельного курса терапии НАС в суточной дозе 1 200 мг. Также отмечено повышение отношения остаточного объема легких и общей емкости легких. Преодолеваемая дистанция в тесте с физической нагрузкой также была достоверно больше в группе НАС по сравнению с плацебо [58–61].

Эффект НАС в отношении выраженности симптомов ХОБЛ оценен в рамках систематического обзора рандомизированных клинических исследований. Установлено статистически значимое уменьшение интенсивности симптомов заболевания в группах НАС во всех проанализированных в обзоре работах в сравнении с пациентами, принимавшими плацебо. По результатам метаанализа сделан вывод, что у 26 из 100 пациентов с ХОБЛ при терапии НАС уменьшается выраженность клинических проявлений (число пациентов, которых необходимо пролечить, чтобы предотвратить 1 дополнительный эпизод заболевания по сравнению с контрольной группой (*number-needed-to-treat*) – 3,8) [62].

Заключение

НС и ОС являются многоуровневыми процессами, существующими и развивающимися в нераздельной связи с рядом физиологических и патофизиологических процессов. Они сопровождают практически все заболевания РТ. Изучение тонких механизмов НС и ОС способствует улучшению качества диагностики и побуждают к разработке терапевтических подходов и агентов, воздействующих на отдельные звенья патогенеза.

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. Ricciardolo F.L.M., Caramori G., Ito K. et al. Nitrosative stress in the bronchial mucosa of severe chronic obstructive pulmonary disease. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005; 116 (5): 1028–1035. DOI: 10.1016/j.jaci.2005.06.034.
2. Соодаева С.К. Свободнорадикальные механизмы повреждения при болезнях органов дыхания. *Пульмонология.* 2012; (1): 5–10.
3. Sugiura H., Ichinose M. Nitrate stress in inflammatory lung diseases. *Nitric Oxide.* 2011; 25 (2): 138–144. DOI: 10.1016/j.niox.2011.03.079.
4. Dozor A.J. The role of oxidative stress in the pathogenesis and treatment of asthma. *Ann. New York Academy of Sciences.* 2010; 1203: 133–137. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2010.05562.x.
5. Kirkham P.A., Barnes P.J. Oxidative stress in COPD. *Chest.* 2013; 144 (1): 266–273. DOI: 10.1378/chest.12-2664.
6. Antus B., Kardos Z. Oxidative stress in COPD: molecular background and clinical monitoring. *Curr. Med. Chemistry.* 2015; 22 (5): 627–650.
7. Соодаева С.К., Климанов И.А. Нарушения окислительного метаболизма при заболеваниях респираторного тракта и современные подходы к антиоксидантной терапии. *Практическая пульмонология.* 2009; (1): 34–38.
8. Соодаева С.К., Никитина Л.Ю., Климанов И.А. Механизмы развития оксидативного стресса под воздействием аэрополлютантов окружающей среды: потенциал средств антиоксидантной защиты. *Пульмонология.* 2015; 25 (6): 736–742. DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-6-736-742.
9. Berend N. Contribution of air pollution to COPD and small airway dysfunction. *Respirology.* 2016; 21 (2): 237–244. DOI: 10.1111/resp.12644.
10. BiaBas A.J., Sitarek P.B., Mibkowska-Dymanowska J. et al. The role of mitochondria and oxidative/antioxidative imbalance in pathobiology of chronic obstructive pulmonary disease. *Oxid. Med. Cell. Long.* 2016; 2016: 1–15. DOI: 10.1155/2016/7808576.
11. Владимиров Ю.А. Физико-химические основы патологии клетки: Курс лекций. М.; 2001.
12. Thomasi A., Ozden T., Sculachev V. Free radicals, nitric oxide, and inflammation: molecular, biochemical, and clinical aspects. In: NATO: Life and behavioural sciences. 344. Amsterdam: IOS Press; 2003: 71–88.
13. Соодаева С.К., Климанов И.А., Никитина Л.Ю. Особенности цикла оксида азота при респираторных заболеваниях. *Пульмонология.* 2016; 26 (6): 753–759. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-6-753-759.
14. Ricciardolo F.L.M., Sterk P.J., Gaston B., Folkerts G. Nitric oxide in health and disease of the respiratory system. *Physiol. Rev.* 2004; 84 (3): 731–765. DOI: 10.1152/physrev.00034.2003.
15. Ricciardolo F.L. Multiple roles of nitric oxide in the airways. *Thorax.* 2003; 58 (2): 175–182.
16. Климанов И.А., Соодаева С.К. Механизмы формирования конденсата выдыхаемого воздуха и маркеры оксидативного стресса при патологиях респираторного тракта. *Пульмонология.* 2009; (2): 113–119.

17. Hanazawa T., Kharitonov S., Barnes P.J. Increased nitrotyrosine in exhaled breath condensate of patients with asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 162 (4): 1273–1276. DOI: 10.1164/ajrccm.162.4.9912064.
18. Corradi M., Montuschi P., Donnelly L.E. et al. Increased nitrosothiols in exhaled breath condensate in inflammatory airway diseases. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163 (4): 854–858. DOI: 10.1164/ajrccm.163.4.2001108.
19. Malerba M., Radaeli A., Olivini A. et al. Exhaled nitric oxide as a biomarker in COPD and related comorbidities. *Biomed. Res. Int.* 2014; 2014: 271918. DOI: 10.1155/2014/271918.
20. Formanek W., Inci D., Lauener R.P. et al. Elevated nitrite in breath condensates of children with respiratory disease. *Eur. Respir. J.* 2002; 19 (3): 487–491.
21. Ho L.P., Innes J.A., Greening A.P. Nitrite levels in breath condensate of patients with cystic fibrosis is elevated in contrast to exhaled nitric oxide. *Thorax.* 1998; 53 (8): 680–684.
22. Kharitonov S.A., Barnes P.J. Exhaled markers of inflammation. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2001; 1 (3): 217–224.
23. McCafferty J.B., Bradshaw T.A., Tate S. et al. Effects of breathing pattern and inspired air conditions on breath condensate volume, pH, nitrite, and protein concentration. *Thorax.* 2004; 59: 694–698. DOI: 10.1136/thx.2003.016949.
24. Климанов И.А., Соодаева С.К., Лисица А.В. и др. Стандартизация преаналитического этапа исследования конденсата выдыхаемого воздуха. *Пульмонология.* 2006; (2): 53–55.
25. Millar T., Kanczler J., Bodamyali T. et al. Nitric Oxide. Its generation, reactions and role in physiology. In: NATO Conference Proceedings. 2001; 10–11.
26. Latzin P., Griesse M. Exhaled hydrogen peroxide, nitrite and nitric oxide in healthy children: decrease of hydrogen peroxide by atmospheric nitric oxide. *Eur. J. Med. Res.* 2002; 7 (8): 353–358.
27. Emelyanov A., Fedoseev G., Abulimity A. et al. Elevated concentrations of exhaled hydrogen peroxide in asthmatic patients. *Chest.* 2001; 120 (4): 1136–1139.
28. Horvath I., Donnelly L., Kiss A., Kharitonov S. Combined use of exhaled hydrogen peroxide and nitric oxide in monitoring asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 158 (4): 1042–1046. DOI: 10.1164/ajrccm.158.4.9710091.
29. Ferreira I.M., Mehdi S., Hazari R.I. et al. Exhaled Nitric Oxide and hydrogen peroxide in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164 (6): 1012–1101. DOI: 10.1164/ajrccm.164.6.2012139.
30. Dekhuijzen P.N., Aben K.K., Dekker I. et al. Increased exhalation of hydrogen peroxide in patients with stable and unstable chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 154 (3, Pt 1): 813–816.
31. van Beurden W.J., Dekhuijzen P.N., Harff G.A. et al. Variability of exhaled hydrogen peroxide in stable COPD patients and matched healthy controls. *Respiration.* 2002; 69 (3): 211–216.
32. Loukides S., Horvath I., Wodehouse T. et al. Elevated levels of expired breath hydrogen peroxide in bronchiectasis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 158 (3): 991–914. DOI: 10.1164/ajrccm.158.3.9710031.
33. Majewska E., Kasielski M., Luczynski R. et al. Elevated exhalation of hydrogen peroxide and thiobarbituric acid reactive substances in patients with community acquired pneumonia. *Respir. Med.* 2004; 98 (7): 669–976.
34. Szkudlarek U., Maria L., Kasielski M. et al. Exhaled hydrogen peroxide correlates with the release of reactive oxygen species by blood phagocytes in healthy subjects. *Respir. Med.* 2003; 97 (6): 718–725.
35. Antczak A., Nowak D., Bialasiewicz P. et al. Hydrogen peroxide in expired air condensate correlates positively with early steps of peripheral neutrophil activation in asthmatic patients. *Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz.).* 1999; 47 (2): 119–126.
36. Ho L.P., Faccenda J., Innes J.A. et al. Expired hydrogen peroxide in breath condensate of cystic fibrosis patients. *Eur. Respir. J.* 1999; 13 (1): 103–106.
37. Новоселов В.И. Роль пероксиредоксинов при окислительном стрессе в органах дыхания. *Пульмонология.* 2012; (1): 83–87.
38. Варламова Е.Г., Гольяев М.В., Новоселов С.В. и др. Характеристика некоторых представителей суперсеме́йства тиоловых оксидоредуктаз. *Молекулярная биология.* 2013; 47 (4): 568–582.
39. Fridovich I. Superoxide radical and superoxide dismutases. *Ann. Rev. Biochem.* 1995; 64: 97–112. DOI: 10.1146/annurev.bi.64.070195.000525.
40. Tainer J.A., Getzoff E.D., Richardson J.S. et al. Structure and mechanism of copper, zinc superoxide dismutase. *Nature.* 1983; 306 (5940): 284–287.
41. Hart P.J., Balbirnie M.M., Ogihara N.L. et al. A structure-based mechanism for copper-zinc superoxide dismutase. *Biochemistry.* 1999; 38 (7): 2167–2178. DOI: 10.1021/bi982284u.
42. Borgstahl G.E., Parge H.E., Hickey M.J. et al. The structure of human mitochondrial manganese superoxide dismutase reveals a novel tetrameric interface of two 4-helix bundles. *Cell.* 1992; 71 (1): 107–118. DOI: 10.1016/0092-8674(92)90270-M.
43. Gardner P.R., Raineri I., Epstein L.B. et al. Superoxide radical and iron modulate aconitase activity in mammalian cells. *J. Biol. Chem.* 1995; 270 (22): 13399–13405.
44. Chelikani P., Fita I., Loewen P.C. Diversity of structures and properties among catalases. *Cell. Mol. Life Sci.* 2004; 61 (2): 192–208. DOI: 10.1007/s00018-003-3206-5.
45. Arner E.S., Holmgren A. Physiological functions of thioredoxin and thioredoxin reductase. *Eur. J. Biochem.* 2000; 267 (7): 6102–6109.
46. Deponte M., Urig S., Arscott L.D. et al. Mechanistic studies on a novel, highly potent gold-phosphole inhibitor of human glutathione reductase. *J. Biol. Chem.* 2005; 280: 20628–20637. DOI: 10.1074/jbc.M412519200.
47. Padayatty S.J., Katz A., Wang Y. et al. Vitamin C as an antioxidant: evaluation of its role in disease prevention. *J. Am. Coll. Nutr.* 2003; 22 (1): 18–35.
48. Shigeoka S., Ishikawa T., Tamoi M. et al. Regulation and function of ascorbate peroxidase isoenzymes. *J. Exp. Bot.* 2002; 53 (372): 1305–1319.
49. Herrera E., Barbas C. Vitamin E: Action, metabolism and perspectives. *J. Physiol. Biochem.* 2001; 57 (1): 43–56.
50. Traber M.G., Atkinson J. Vitamin E, antioxidant and nothing more. *Free Radic. Biol. Med.* 2007; 43 (1): 4–15. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2007.03.024.
51. Kelly G.S. Clinical applications of N-acetylcysteine. *Altern. Med. Rev.* 1998; 3 (2): 114–127.
52. Millea P.J. N-acetylcysteine: multiple clinical applications. *Am. Fam. Physician.* 2009; 80 (3): 265–269.
53. Boesgaard S., Nielsen-Kudsk J.E., Laursen J.B. et al. Thiols and nitrates: reevaluation of the thiol depletion theory of nitrate tolerance. *Am. J. Cardiol.* 1998; 81: 21A–29A.

54. Zafarullah M., Li W.Q., Sylvester J., Ahmad M. Molecular mechanisms of N-acetylcysteine actions. *Cell. Mol. Life Sci.* 2003; 60 (1): 6–20.
55. Amini A., Masoumi-Moghaddam S., Ehteda A., Morris D.L. Bromelain and N-acetylcysteine inhibit proliferation and survival of gastrointestinal cancer cells in vitro: significance of combination therapy. *J. Exp. Clin. Cancer. Res.* 2014; 33 (1): 92. DOI: 10.1186/s13046-014-0092-7.
56. Gurbuz A.K., Ozel A.M., Ozturk R. et al. Effect of N-acetyl cysteine on *Helicobacter pylori*. *South. Med. J.* 2005; 98 (Supl. 11): 1095–1097. DOI: 10.1097/01.smj.0000182486.39913.da.
57. Feldman L., Efrati S., Eviatar E. et al. Gentamicin-induced ototoxicity in hemodialysis patients is ameliorated by N-acetylcysteine. *Kidney Int.* 2007; 72 (3): 359–363. DOI: 10.1038/sj.ki.5002295.
58. Zhou J., Wang M., Sun Y. et al. Nitrate Increased Cucumber Tolerance to Fusarium Wilt by Regulating Fungal Toxin production and distribution. *Toxins (Basel.)*. 2017; 9 (3): pii: E100. DOI: 10.3390/toxins9030100.
59. Tse H.N., Tseng C.Z.S. Update on the pathological processes, molecular biology, and clinical utility of N-acetylcysteine in chronic obstructive pulmonary disease. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2014; 9 (1): 825–836. DOI: 10.2147/COPD.S51057.
60. Santus P., Corsico A., Solidoro P. et al. Oxidative stress and respiratory system: pharmacological and clinical reappraisal of N-acetylcysteine. *COPD.* 2014; 11 (6): 705–717. DOI: 10.3109/15412555.2014.898040.
61. Stav D., Raz M. Effect of N-acetylcysteine on air trapping in COPD: a randomized placebo-controlled study. *Chest.* 2009; 136 (2): 381–386. DOI: 10.1378/chest.09-0421.
62. Stey C., Steurer J., Bachmann S. et al. The effect of oral N-acetylcysteine in chronic bronchitis: a quantitative systematic review. *Eur. Respir. J.* 2000; 16 (2): 253–262.
9. Berend N. Contribution of air pollution to COPD and small airway dysfunction. *Respirology.* 2016; 21 (2): 237–244. DOI: 10.1111/resp.12644.
10. BiaBas A.J., Sitarek P.B., MiBkowska-Dymanowska J. et al. The role of mitochondria and oxidative/antioxidative imbalance in pathobiology of chronic obstructive pulmonary disease. *Oxid. Med. Cell. Long.* 2016; 2016: 1–15. DOI: 10.1155/2016/7808576.
11. Vladimirov Yu.A. Physical and Chemical Basis of Cell Pathology. Lecture Course. Moscow; 2001 (in Russian).
12. Thomasi A., Ozden T., Sculachev V. Free radicals, nitric oxide, and inflammation: molecular, biochemical, and clinical aspects. In: NATO: Life and behavioural sciences. 344. Amsterdam: IOS Press; 2003: 71–88.
13. Soodaeva S.K., Klimanov I.A., Nikitina L.Yu. Particularities of nitric oxide cycle in respiratory diseases. *Pul'monologiya.* 2016; 26 (6): 753–759. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-6-753-759 (in Russian).
14. Ricciardolo F.L.M., Sterk P.J., Gaston B., Folkerts G. Nitric oxide in health and disease of the respiratory system. *Physiol. Rev.* 2004; 84 (3): 731–765. DOI: 10.1152/physrev.00034.2003.
15. Ricciardolo F.L. Multiple roles of nitric oxide in the airways. *Thorax.* 2003; 58 (2): 175–182.
16. Klimanov I.A., Soodaeva S.K. Mechanisms of exhaled breath condensate production and markers of oxidative stress in respiratory diseases. *Pul'monologiya.* 2009; (2): 113–119 (in Russian).
17. Hanazawa T., Kharitonov S., Barnes P.J. Increased nitrotyrosine in exhaled breath condensate of patients with asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 162 (4): 1273–1276. DOI: 10.1164/ajrcm.162.4.9912064.
18. Corradi M., Montuschi P., Donnelly L.E. et al. Increased nitrosothiols in exhaled breath condensate in inflammatory airway diseases. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163 (4): 854–858. DOI: 10.1164/ajrcm.163.4.2001108.
19. Malerba M., Radaeli A., Olivini A. et al. Exhaled nitric oxide as a biomarker in COPD and related comorbidities. *Biomed. Res. Int.* 2014; 2014: 271918. DOI: 10.1155/2014/271918.
20. Formanek W., Inci D., Lauener R.P. et al. Elevated nitrite in breath condensates of children with respiratory disease. *Eur. Respir. J.* 2002; 19 (3): 487–491.
21. Ho L.P., Innes J.A., Greening A.P. Nitrite levels in breath condensate of patients with cystic fibrosis is elevated in contrast to exhaled nitric oxide. *Thorax.* 1998; 53 (8): 680–684.
22. Kharitonov S.A., Barnes P.J. Exhaled markers of inflammation. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2001; 1 (3): 217–224.
23. McCafferty J.B., Bradshaw T.A., Tate S. et al. Effects of breathing pattern and inspired air conditions on breath condensate volume, pH, nitrite, and protein concentration. *Thorax.* 2004; 59: 694–698. DOI: 10.1136/thx.2003.016949.
24. Klimanov I.A., Soodaeva S.K., Lisitsa A.V. et al. Standardization of preanalytic stage of investigation of exhaled breath condensate. *Pul'monologiya.* 2006; (2): 53–55 (in Russian).
25. Millar T., Kanczler J., Bodamyali T. et al. Nitric Oxide. Its generation, reactions and role in physiology. In: *NATO Conference Proceedings.* 2001; 10–11.
26. Latzin P., Griesse M. Exhaled hydrogen peroxide, nitrite and nitric oxide in healthy children: decrease of hydrogen peroxide by atmospheric nitric oxide. *Eur. J. Med. Res.* 2002; 7 (8): 353–358.
27. Emelyanov A., Fedoseev G., Abulimity A. et al. Elevated concentrations of exhaled hydrogen peroxide in asthmatic patients. *Chest.* 2001; 120 (4): 1136–1139.

Поступила 21.03.17

References

1. Ricciardolo F.L.M., Caramori G., Ito K. et al. Nitrosative stress in the bronchial mucosa of severe chronic obstructive pulmonary disease. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005; 116 (5): 1028–1035. DOI: 10.1016/j.jaci.2005.06.034.
2. Soodaeva S.K. Free radical injury in respiratory diseases. *Pul'monologiya.* 2012; (1): 5–10 (in Russian).
3. Sugiura H., Ichinose M. Nitrate stress in inflammatory lung diseases. *Nitric Oxide.* 2011; 25 (2): 138–144. DOI: 10.1016/j.niox.2011.03.079.
4. Dozor A.J. The role of oxidative stress in the pathogenesis and treatment of asthma. *Ann. New York Academy of Sciences.* 2010; 1203: 133–137. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2010.05562.x.
5. Kirkham P.A., Barnes P.J. Oxidative stress in COPD. *Chest.* 2013; 144 (1): 266–273. DOI: 10.1378/chest.12-2664.
6. Antus B., Kardos Z. Oxidative stress in COPD: molecular background and clinical monitoring. *Curr. Med. Chemistry.* 2015; 22 (5): 627–650.
7. Soodaeva S.K., Klimanov I.A. Oxidative metabolism abnormalities in respiratory diseases and current approach to antioxidant therapy. *Prakticheskaya pul'monologiya.* 2009; (1): 34–38 (in Russian).
8. Soodaeva S.K., Nikitina L.Yu., Klimanov I.A. Mechanisms of oxidative stress caused by environmental air pollutants: antioxidant defence potential. *Pul'monologiya.* 2015; 25 (6): 736–742. DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-6-736-742 (in Russian).

28. Horvath I., Donnelly L., Kiss A., Kharitonov S. Combined use of exhaled hydrogen peroxide and nitric oxide in monitoring asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 158 (4): 1042–1046. DOI: 10.1164/ajrccm.158.4.9710091.
29. Ferreira I.M., Mehdi S. Hazari R.I. et al. Exhaled Nitric Oxide and hydrogen peroxide in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164 (6): 1012–1101. DOI: 10.1164/ajrccm.164.6.2012139.
30. Dekhuijzen P.N., Aben K.K., Dekker I. et al. Increased exhalation of hydrogen peroxide in patients with stable and unstable chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 154 (3, Pt 1): 813–816.
31. van Beurden W.J., Dekhuijzen P.N., Harff G.A. et al. Variability of exhaled hydrogen peroxide in stable COPD patients and matched healthy controls. *Respiration.* 2002; 69 (3): 211–216.
32. Loukides S., Horvath I., Wodehouse T. et al. Elevated levels of expired breath hydrogen peroxide in bronchiectasis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 158 (3): 991–914. DOI: 10.1164/ajrccm.158.3.9710031.
33. Majewska E., Kasielski M., Luczynski R. et al. Elevated exhalation of hydrogen peroxide and thiobarbituric acid reactive substances in patients with community acquired pneumonia. *Respir. Med.* 2004; 98 (7): 669–976.
34. Szkudlarek U., Maria L., Kasielski M. et al. Exhaled hydrogen peroxide correlates with the release of reactive oxygen species by blood phagocytes in healthy subjects. *Respir. Med.* 2003; 97 (6): 718–725.
35. Antczak A., Nowak D., Bialasiewicz P. et al. Hydrogen peroxide in expired air condensate correlates positively with early steps of peripheral neutrophil activation in asthmatic patients. *Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz.)*. 1999; 47 (2): 119–126.
36. Ho L.P., Faccenda J., Innes J.A. et al. Expired hydrogen peroxide in breath condensate of cystic fibrosis patients. *Eur. Respir. J.* 1999; 13 (1): 103–106.
37. Novoselov V.I. A role of peroxiredoxins for oxidative stress in respiratory system. *Pul'monologiya.* 2012; (1): 83–87 (in Russian).
38. Varlamova E. G., Gol'tyaev M. V., Novoselov S. V. et al. Characteristics of several substances from thiol oxidoreductase superfamily. *Molekulyarnaya biologiya.* 2013; 47 (4): 568–582 (in Russian).
39. Fridovich I. Superoxide radical and superoxide dismutases. *Ann. Rev. Biochem.* 1995; 64: 97–112. DOI: 10.1146/annurev.bi.64.070195.000525.
40. Tainer J.A., Getzoff E.D., Richardson J.S. et al. Structure and mechanism of copper, zinc superoxide dismutase. *Nature.* 1983; 306 (5940): 284–287.
41. Hart P.J., Balbirnie M.M., Ogihara N.L. et al. A structure-based mechanism for copper-zinc superoxide dismutase. *Biochemistry.* 1999; 38 (7): 2167–2178. DOI: 10.1021/bi982284u.
42. Borgstahl G.E., Parge H.E., Hickey M.J. et al. The structure of human mitochondrial manganese superoxide dismutase reveals a novel tetrameric interface of two 4-helix bundles. *Cell.* 1992; 71 (1): 107–118. DOI: 10.1016/0092-8674(92)90270-M.
43. Gardner P.R., Raineri I., Epstein L.B. et al. Superoxide radical and iron modulate aconitase activity in mammalian cells. *J. Biol. Chem.* 1995; 270 (22): 13399–13405.
44. Chelikani P., Fita I., Loewen P.C. Diversity of structures and properties among catalases. *Cell. Mol. Life Sci.* 2004; 61 (2): 192–208. DOI: 10.1007/s00018-003-3206-5.
45. Arner E.S., Holmgren A. Physiological functions of thioredoxin and thioredoxin reductase. *Eur. J. Biochem.* 2000; 267 (7): 6102–6109.
46. Deponte M., Urig S., Arscott L.D. et al. Mechanistic studies on a novel, highly potent gold-phosphole inhibitor of human glutathione reductase. *J. Biol. Chem.* 2005; 280: 20628–20637. DOI: 10.1074/jbc.M412519200.
47. Padayatty S.J., Katz A., Wang Y. et al. Vitamin C as an antioxidant: evaluation of its role in disease prevention. *J. Am. Coll. Nutr.* 2003; 22 (1): 18–35.
48. Shigeoka S., Ishikawa T., Tamoi M. et al. Regulation and function of ascorbate peroxidase isoenzymes. *J. Exp. Bot.* 2002; 53 (372): 1305–1319.
49. Herrera E., Barbas C. Vitamin E: Action, metabolism and perspectives. *J. Physiol. Biochem.* 2001; 57 (1): 43–56.
50. Traber M.G., Atkinson J. Vitamin E, antioxidant and nothing more. *Free Radic. Biol. Med.* 2007; 43 (1): 4–15. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2007.03.024.
51. Kelly G.S. Clinical applications of N-acetylcysteine. *Altern. Med. Rev.* 1998; 3 (2): 114–127.
52. Millea P.J. N-acetylcysteine: multiple clinical applications. *Am. Fam. Physician.* 2009; 80 (3): 265–269.
53. Boesgaard S., Nielsen-Kudsk J.E., Laursen J.B. et al. Thiols and nitrates: reevaluation of the thiol depletion theory of nitrate tolerance. *Am. J. Cardiol.* 1998; 81: 21A–29A.
54. Zafarullah M., Li W.Q., Sylvester J., Ahmad M. Molecular mechanisms of N-acetylcysteine actions. *Cell. Mol. Life Sci.* 2003; 60 (1): 6–20.
55. Amini A., Masoumi-Moghaddam S., Ehteda A., Morris D.L. Bromelain and N-acetylcysteine inhibit proliferation and survival of gastrointestinal cancer cells in vitro: significance of combination therapy. *J. Exp. Clin. Cancer Res.* 2014; 33 (1): 92. DOI: 10.1186/s13046-014-0092-7.
56. Gurbuz A.K., Ozel A.M., Ozturk R. et al. Effect of N-acetyl cysteine on *Helicobacter pylori*. *South. Med. J.* 2005; 98 (Suppl. 11): 1095–1097. DOI: 10.1097/01.smj.0000182486.39913.da.
57. Feldman L., Efrati S., Eviatar E. et al. Gentamicin-induced ototoxicity in hemodialysis patients is ameliorated by N-acetylcysteine. *Kidney Int.* 2007; 72 (3): 359–363. DOI: 10.1038/sj.ki.5002295.
58. Zhou J., Wang M., Sun Y. et al. Nitrate Increased Cucumber Tolerance to Fusarium Wilt by Regulating Fungal Toxin production and distribution. *Toxins (Basel.)*. 2017; 9 (3): pii: E100. DOI: 10.3390/toxins9030100.
59. Tse H.N., Tseng C.Z.S. Update on the pathological processes, molecular biology, and clinical utility of N-acetylcysteine in chronic obstructive pulmonary disease. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2014; 9 (1): 825–836. DOI: 10.2147/COPD.S51057.
60. Santus P., Corsico A., Solidoro P. et al. Oxidative stress and respiratory system: pharmacological and clinical reappraisal of N-acetylcysteine. *COPD.* 2014; 11 (6): 705–717. DOI: 10.3109/15412555.2014.898040.
61. Stav D., Raz M. Effect of N-acetylcysteine on air trapping in COPD: a randomized placebo-controlled study. *Chest.* 2009; 136 (2): 381–386. DOI: 10.1378/chest.09-0421.
62. Stey C., Steurer J., Bachmann S. et al. The effect of oral N-acetylcysteine in chronic bronchitis: a quantitative systematic review. *Eur. Respir. J.* 2000; 16 (2): 253–262.

Received March 03, 2017

GOLD (2017): что и почему изменилось в глобальной стратегии лечения хронической обструктивной болезни легких

Е.Н.Барабанова

ЗАО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг»: 121614, Москва, ул. Крылатская, 17, корп. 3

Информация об авторе

Барабанова Екатерина Николаевна — к. м. н., менеджер по медицинским и научным коммуникациям ЗАО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг»; тел.: (495) 777-89-00; e-mail: ekaterina.n.barabanova@gsk.com

Резюме

В 1997 г. Международной группой экспертов в области хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) принято соглашение о необходимости создания Глобальной инициативы по ХОБЛ (GOLD). Первый доклад рабочей группы GOLD, ставший основой для создания в ряде стран национальных программ диагностики и лечения ХОБЛ, опубликован в 2001 г. С учетом данных, накопленных за прошедшее десятилетие, в 2011–2013 гг. проведен пересмотр глобальной стратегии, в котором при оценке прогноза и выборе терапии ХОБЛ предусмотрен персонализированный подход. В конце 2016 г. опубликован очередной крупный пересмотр доклада GOLD. Изменена схема категоризации пациентов ABCD, а степень ограничения воздушного потока по спирометрической классификации GOLD исключена из алгоритма выбора медикаментозной терапии. Подчеркнуто влияние правильной техники ингаляции на контроль над симптомами ХОБЛ и важность ее регулярной оценки. Добавлены новые данные по использованию комбинаций длительно действующих β_2 -агонистов и длительно действующих антихолинергических препаратов, а также тройной терапии. Приведена классификация обострений ХОБЛ по степени тяжести, отмечено влияние сопутствующих заболеваний на течение обострения. Расширен раздел, относящийся к пульмонологической реабилитации.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, Глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни легких, спирометрия, фармакотерапия.

Для цитирования: Барабанова Е.Н. GOLD (2017): что и почему изменилось в глобальной стратегии лечения хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*. 2017; 27 (2): 274–282. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-2-274-282

GOLD 2017: what change were made in global strategy of treatment of chronic obstructive pulmonary disease and why?

Ekaterina N. Barabanova

GlaxoSmithKline Trading PLC: ul. Krylatskaya 17, build. 3, Moscow, 121614, Russia

Author information

Ekaterina N. Barabanova, Candidate of Medicine, Manager on Medical and Scientific Communication, GlaxoSmithKline Trading PLC; tel.: (495) 777-89-00; e-mail: ekaterina.n.barabanova@gsk.com

Abstract

In 1997, the International Expert group on chronic obstructive pulmonary disease (COPD) has come to decision to initiate the Global Initiative for COPD (GOLD). The first GOLD report was published in 2001 and provided the basis for many national programs for COPD diagnosis and management. Research data accumulated in the next decade allowed to perform complete revision of global strategy in 2011 (updated 2013), considering personalized approach to prognosis and treatment selection in an individual patient. At the end of 2016, a new comprehensive reassessment of GOLD report was released. The ABCD assessment tool has been refined; the role of spirometry in COPD management has been updated. Regular assessment of inhaler technique to improve the disease control has been emphasized. New data on therapy with long-acting β_2 -agonists/long acting anticholinergic combinations and «triple therapy» have been added. Classification of severity of COPD exacerbations was provided and impact of concomitant diseases was stressed. The section on pulmonary rehabilitation has been amplified.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, Global Initiative for chronic obstructive pulmonary disease, spirometry, pharmacotherapy.

For citation: Barabanova E.N. GOLD 2017: what change were made in global strategy of treatment of chronic obstructive pulmonary disease and why? *Russian Pulmonology*. 2017; 27 (2): 274–282 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-2-274-282

Доклад рабочей группы Глобальной инициативы по хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* — GOLD) является стратегическим документом для профессионалов здравоохранения, на основе кото-

рого создаются национальные программы диагностики и лечения ХОБЛ. При последнем крупном пересмотре глобальной стратегии в 2011 г. (в модификации 2013 г.) вместо простой спирометрической классификации предложен многокомпонентный

инструмент оценки ХОБЛ, в котором учтены не только влияние выраженных симптомов на повседневную деятельность пациента, но и значение профилактики обострений заболевания. Следует также отметить, что прогрессивным фактором по сравнению с оценкой только спирометрических показателей явилась схема разделения пациентов на группы ABCD, однако с течением времени выяснилось, что и в этом случае имеются серьезные ограничения.

Оказалось, что при использовании схемы ABCD прогноз летальности и других важных исходов ХОБЛ не является более точным, чем при спирометрической классификации. Накопленные после 2011 г. данные позволили экспертам GOLD пересмотреть подходы к группированию пациентов, исключив спирометрические показатели из общего алгоритма выбора фармакотерапии. При выборе лекарственного препарата рекомендовано ориентироваться исключительно на симптомы ХОБЛ и анамнез обострений. При этом степень ограничения воздушного потока сохраняет ключевое значение для диагностики ХОБЛ, определения прогноза заболевания и принятия решения об использовании немедикаментозных методов лечения. Клиническое значение такого подхода будет оцениваться комитетом экспертов GOLD в ближайшие годы, а коррекция рекомендаций будет проводиться по мере появления новых данных.

Помимо указанного наиболее клинически значимого нововведения, изменения коснулись и других разделов глобальной стратегии. Далее приводится краткий обзор этих обновлений, отражающих последние представления о диагностике, оценке течения и индивидуальном выборе варианта лечения ХОБЛ. Полный вариант доклада доступен на английском языке по ссылке: <http://goldcopd.org>

Определение и общая характеристика заболевания

В докладе GOLD (2017) пересмотрено определение ХОБЛ, которое теперь включает признание не только клинического значения симптомов заболевания, но и патогенетической роли изменений бронхиального дерева и ткани легких. Подчеркивается, что в развитии ХОБЛ играет роль взаимодействие вредных факторов внешней среды и внутренних факторов организма. Резюме современного взгляда на проблему ХОБЛ содержит следующие ключевые положения:

- ХОБЛ — распространенное заболевание, характеризующееся персистирующими симптомами и ограничением воздушного потока, связанными с аномалиями дыхательных путей и / или альвеол, причиной которых обычно является значительное воздействие раздражающих частиц или газов; однако ХОБЛ можно предотвратить и лечить;
- наиболее частыми симптомами со стороны органов дыхания являются одышка, кашель и / или продукция мокроты. Сообщения пациентов об этих симптомах врачу могут быть недостаточно корректными или неполными;
- главным фактором риска развития ХОБЛ является курение, но могут иметь значение и другие факторы — воздействие дыма при сжигании органического топлива и загрязнение воздуха. Кроме внешних патогенных факторов, развитию ХОБЛ способствуют внутренние факторы организма, в частности генетические аномалии, нарушение развития легких и ускоренное старение;
- ХОБЛ может сопровождаться эпизодами острого ухудшения симптомов со стороны органов дыхания — обострениями;
- у большинства больных ХОБЛ сочетается с серьезными сопутствующими заболеваниями, которые влияют на течение болезни и летальность.

ХОБЛ развивается в результате сложного взаимодействия не только генетических, но и внешнесредовых факторов. Важнейшим фактором риска является табакокурение, хотя ХОБЛ развивается у < 50 % даже злостных курильщиков, при этом курящие братья и сестры больных тяжелой ХОБЛ также имеют достоверно повышенный риск развития заболевания. Обнаружены гены, связанные с ускоренным снижением функции легких, а также другие генетические маркеры ХОБЛ, однако в настоящее время остается неясным, играют ли они непосредственную роль в патогенезе болезни.

Наиболее документированным генетическим фактором риска развития ХОБЛ считается наследственный дефицит α_1 -антитрипсина — главного циркулирующего ингибитора сериновых протеаз. Этот дефицит присутствует лишь у малой части популяции, но хорошо иллюстрирует взаимное влияние внешних и внутренних факторов, приводящих к развитию ХОБЛ.

По результатам эпидемиологических исследований подтверждено, что хроническое ограничение воздушного потока может развиваться и у некурящих лиц, хотя у некурящих больных ХОБЛ обычно отмечаются более редкие симптомы, а заболевание протекает легче и с меньшей выраженностью системного воспаления. Интересно, что у некурящих больных ХОБЛ не повышен риск развития рака легкого или сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний в сравнении с лицами с нормальными показателями функции легких. При этом у них сохраняется увеличение риска пневмонии и смерти от хронической дыхательной недостаточности (ДН).

Кроме генетических факторов, на риск развития ХОБЛ у курящих лиц могут влиять и другие индивидуальные особенности. Так, на возраст начала курения, а также на подверженность действию вредных веществ в быту или на рабочем месте может оказывать влияние фактор гендерной принадлежности. От социально-экономического статуса семьи может зависеть масса тела ребенка при рождении (с чем связаны рост и развитие легких) и ожидаемая продолжительность жизни, а следовательно и длительность воздействия факторов риска. По результатам недавно проведенного исследования [1] установлено, что у 50 % пациентов развитие ХОБЛ связано с ускоренным снижением функции легких с течением

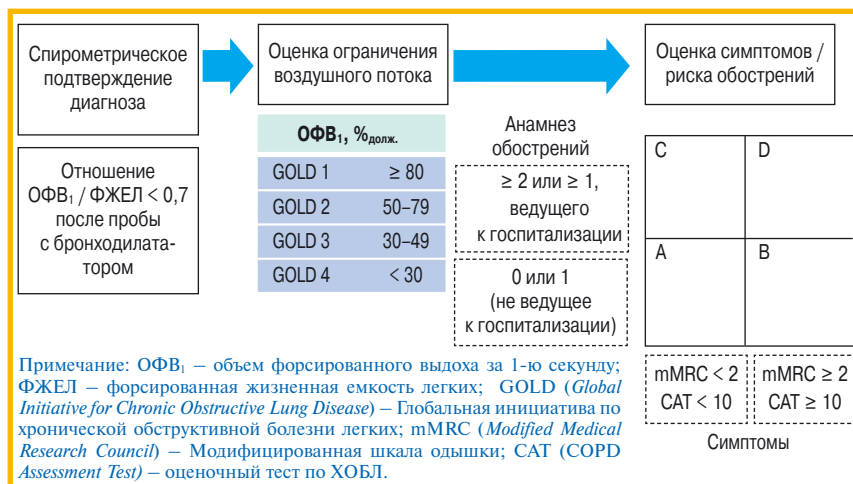


Рисунок. Пересмотренная схема ABCD для оценки хронической обструктивной болезни легких (GOLD, 2017). Адаптировано из: *Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2017, Report.* <http://goldcopd.org/gold-2017-global-strategy-diagnosis-management-prevention-copd/>
Figure. The revised ABCD assessment tool for chronic obstructive pulmonary disease (GOLD, 2017). Adopted from: *Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2017, Report.* <http://goldcopd.org/gold-2017-global-strategy-diagnosis-management-prevention-copd/>

времени, тогда как у остальных оно обусловлено нарушением роста и развития легких при нормальной скорости снижения объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁). Изучение взаимодействия внутренних и внешних факторов риска развития ХОБЛ представляет собой важную задачу при проведении будущих исследований.

Диагностика и исходная оценка заболевания

Важным изменением в последней редакции GOLD явился новый взгляд на роль показателей спирометрии при ХОБЛ. Эксперты внесли изменения в схему категоризации больных ABCD, исключив спирометрическую степень тяжести из числа критериев для отнесения пациентов к той или иной группе. При этом спирометрия абсолютно необходима для постановки диагноза ХОБЛ. Критерием персистирующего ограничения воздушного потока остается величина отношения ОФВ₁ / форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) < 0,7 после пробы с бронхолитатором.

В последние годы специалисты ведут спор о необходимости использования для диагностики ХОБЛ не фиксированного показателя отношения ОФВ₁ / ФЖЕЛ, а нижнего предела нормальных значений (*lower limit of normal* — LLN). В рекомендациях GOLD признано, что использование фиксированного отношения ОФВ₁ / ФЖЕЛ в сравнении с LLN может приводить к более частой диагностике ХОБЛ у пожилых лиц и менее частой — у молодых (до 45 лет), в особенности при легком течении заболевания. Недавние исследования Глобальной легочной инициативы (*Global Lung Initiative*), где использовался подход, основанный на LLN, позволили предположить, что врачи, ориентирующиеся на фиксированное отношение, могут ошибочно классифицировать здоровых лиц как страдающих ХОБЛ [2, 3]. Однако эти данные еще должны быть воспроизведены в других исследованиях. В настоящее время на основании критериев GOLD считается, что риск ошибочной диагностики и избыточного лечения ХОБЛ при использовании фиксированного отношения ОФВ₁ / ФЖЕЛ ограничен, т. к. при постановке диагноза, кроме функциональных показателей, учитываются симп-

томы и факторы риска. С учетом простоты оценки фиксированного отношения ОФВ₁ / ФЖЕЛ практикующими врачами данный показатель продолжает оставаться спирометрическим критерием, рекомендованным для диагностики ХОБЛ.

Показатель ОФВ₁ важен для прогнозирования клинических исходов (частоты госпитализаций, летальности) на уровне популяции и выбора немедикаментозных методов лечения, таких как редукция объема легких или трансплантация легких. Тем не менее при оценке вероятности клинических исходов для отдельно взятого пациента утрачивается точность этого показателя.

Таким образом, в GOLD (2017) ограничивается значение спирометрических показателей в выборе тактики лечения. При использовании обновленной схемы ABCD предполагается оценка симптомов ХОБЛ и риска обострений в каждый момент времени (см. рисунок).

Например предыдущая классификационная схема позволяла отнести пациентов с ОФВ₁ < 30 % и суммой баллов оценочного теста по ХОБЛ (COPD Assessment Test — CAT) к категории D. Однако при этом один больной мог не перенести ни одного обострения за прошедший год, а другой мог перенести 3 обострения.

Согласно новой схеме, больной ХОБЛ с 3 обострениями в течение 1 года относится к группе D (IV спирометрическая степень тяжести по GOLD). Вопросы выбора медикаментозной терапии для решения главной проблемы — частых обострений — обсуждаются в 4-й главе доклада GOLD. Больной ХОБЛ без обострений за последний год может быть отнесен к группе B (IV спирометрическая степень тяжести по GOLD), при этом для обоих пациентов, помимо фармакотерапии и реабилитационных мероприятий, могут оказаться полезными такие меры, как редукция объема легких, булэктомия или трансплантация легких.

В случае явного несоответствия показателей функции дыхания и выраженности симптомов должно быть проведено углубленное обследование — полная оценка функции легких, компьютерная томография, сбор анамнеза сопутствующих заболеваний (таких как ишемическая болезнь сердца —

ИБС), которые могут оказывать влияние на симптомы. В некоторых случаях, несмотря на тяжелое ограничение воздушного потока, больные ХОБЛ не предъявляют выраженных жалоб, т. к. адаптируются к своему состоянию и привыкают ограничивать физическую нагрузку. В таких случаях при проведении нагрузочных тестов, например 6-минутного шагового теста, можно выявить, нуждается ли пациент в более интенсивной терапии, чем можно предположить.

Профилактическая и поддерживающая терапия: доказательные данные

Главным направлением профилактики и лечения ХОБЛ остается прекращение курения. При фармакотерапии и никотин-заместительной терапии достоверно увеличивается уровень успешного отказа от курения в долгосрочной перспективе. Противопоказаниями к никотин-заместительной терапии считаются недавно перенесенный инфаркт миокарда или инсульт. Предполагается, что никотин-заместительная терапия может быть начата по истечении 2 нед. после острого коронарного синдрома [4]. Эффективность и безопасность электронных сигарет как средства отказа от курения в настоящее время не установлены [5–8].

Каждый вариант фармакотерапии должен быть подобран индивидуально и определяться тяжестью симптомов, риском обострений и нежелательных эффектов, сопутствующими заболеваниями, доступностью и ценой препаратов, ответом пациента на лечение, а также его желанием и способностью использовать возможные устройства доставки.

Особое внимание в версии GOLD (2017) уделено регулярной оценке техники ингаляции в ходе лечения. Пациенты, участвующие в клинических исследованиях, обычно тщательным образом обучаются использованию устройства доставки, и этот навык поддерживается у них в течение всего периода наблюдения. Однако это может не соответствовать тому, что происходит в обычной клинической практике. В среднем $> 2/3$ пациентов при использовании ингалятора совершают хотя бы 1 ошибку [9–11]. По результатам проспективного наблюдательного исследования когорты пациентов после выписки из стационара установлено, что лишь у 23 % из них сохранялся должный уровень приверженности терапии с применением дозированного порошкового ингалятора [12].

В наблюдательных исследованиях продемонстрирована связь между некорректной техникой ингаляции и недостаточным контролем симптомов у больных ХОБЛ [13]. При обучении у многих, но не у всех пациентов техника ингаляции улучшается. При невозможности обучения пациента технике пользования ингалятором может потребоваться замена устройства доставки. Главные ошибки при пользовании ингалятором связаны с силой вдоха, длительностью ингаляции, координацией, подготовкой дозы, необходимостью совершения выдоха перед проведением

ингаляции и задержки дыхания после выполнения маневра [12]. Данные о преимуществе применения небулайзерной терапии у пациентов, способных правильно использовать дозированные ингаляторы, отсутствуют.

Говоря о роли отдельных групп лекарственных препаратов при лечении ХОБЛ, необходимо отметить новые данные, относящиеся к недавно появившимся и активно исследуемым двойным бронхолитическим препаратам длительного действия, комбинациям длительно действующих β_2 -агонистов (ДДБА) и длительно действующих антихолинергических препаратов (ДДАХП). Такие комбинации оказывают стабильно лучшее влияние на функцию легких, чем различные варианты монотерапии. В версии GOLD (2017) с учетом новых доказательных данных добавлено утверждение о большем влиянии комбинаций и на пациент-ориентированные исходы в сравнении с монотерапией бронхолитическими препаратами. Следует учитывать, что большинство исследований выполнено при участии пациентов с низким риском обострений ХОБЛ. В одном из двух исследований, включавших пациентов с обострениями в анамнезе, показано преимущество комбинации бронхолитических препаратов перед монотерапией [14], в другом – перед комбинацией иГКС / ДДБА [15].

Отдельный раздел новой глобальной стратегии посвящен тройной терапии – использованию ДДБА / ДДАХП / ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС). Варианты перехода к тройной терапии могут быть разными – добавление ДДАХП к комбинации ДДБА / иГКС либо иГКС к комбинации ДДБА / ДДАХП [16]. В любом варианте при тройной терапии улучшаются функция легких и пациент-ориентированные исходы; кроме того, продемонстрирована возможность уменьшения риска обострений ХОБЛ при добавлении ДДАХП к ДДБА / иГКС [17–20]. В отношении дополнительного уменьшения риска обострений при добавлении иГКС к ДДБА / ДДАХП в настоящее время доказательных данных недостаточно.

Также в новой редакции GOLD расширен раздел, относящийся к легочной реабилитации. Оптимальной длительностью реабилитационных программ признается срок 6–8 нед.; данные о пользе увеличения их длительности ≥ 12 нед. отсутствуют. Пациентам рекомендованы занятия с тренером 2 раза в неделю. В идеале они должны включать упражнения для верхних и нижних конечностей, а также ходьбу. Легочная реабилитация представляет собой самую эффективную стратегию уменьшения одышки, улучшения общего состояния здоровья и переносимости физической нагрузки [21].

Роль неинвазивной вентиляции легких (НВЛ) рассматривается отдельно – при лечении обострения ХОБЛ и у пациентов в стабильном состоянии. НВЛ с положительным давлением считается стандартом лечения лиц, госпитализированных с обострением ХОБЛ и признаками острой ДН. Для больных вне обострения польза этого метода лечения остается неясной, т. к. проведенные исследования

дали противоречивые результаты в отношении выживаемости и риска повторных госпитализаций [22, 23]. У больных с сочетанием ХОБЛ и обструктивного апноэ сна (ОАС) при проведении постоянной вентиляции легких с положительным давлением (CPAP-терапия) достоверно улучшается выживаемость и уменьшается риск госпитализации [24].

Лечение стабильной хронической обструктивной болезни легких

В новой редакции GOLD экспертами впервые предложен персонализированный выбор терапии и возможности увеличения и уменьшения ее объема с учетом выраженности симптомов и индивидуального риска обострений. Большинство препаратов для лечения ХОБЛ выпускаются в ингаляционной форме, поэтому выбор ингалятора имеет большое значение. Он должен зависеть от доступности ингалятора, его цены и, что наиболее важно, — от способности и готовности пациента его использовать. Если врач принимает решение об изменении терапии, то техника ингаляции должна быть обязательно проверена.

Для пациентов с редкими эпизодами одышки предпочтительно использование ДДБА и ДДАХП по сравнению с бронходилататорами короткого действия. Терапия может начинаться с назначения 1 бронходилататора длительного действия или комбинации 2 бронходилататоров. Если начата терапия одним бронходилатирующим препаратом, но на ее фоне сохраняется одышка, необходимо перейти к комбинации ДДБА / ДДАХП.

Длительная терапия иГКС / ДДБА может рассматриваться у лиц с обострениями, которые сохраняются на фоне терапии бронходилататором длительного действия. Если обострения сохраняются на фоне терапии иГКС / ДДБА или иГКС / ДДБА / ДДАХП, у пациентов с клиническими проявлениями хронического бронхита и тяжелым / крайне тяжелым ограничением воздушного потока, к терапии может быть добавлен ингибитор фосфодиэстеразы-4. Следует учесть, что ингибиторы фосфодиэстеразы-4 обладают большим количеством нежелательных эффектов, чем ингаляционные препараты.

При использовании антиоксидантных муколитических средств (N-ацетилцистеин, карбоцистеин) уменьшается частота обострений и умеренно улучшается статус здоровья у пациентов, не получающих иГКС. Согласно доступным в настоящее время данным, с уверенностью выделить целевую популяцию пациентов, которые получают преимущество при их назначении, не представляется возможным. Роль противокашлевых препаратов при ХОБЛ убедительно не продемонстрирована ни в одном исследовании. Вазодилататоры, применяемые для лечения легочной гипертензии, не должны использоваться при легочной гипертензии, связанной с ХОБЛ, поскольку при их воздействии ухудшается оксигенация. При лечении одышки в случае тяжелой ХОБЛ могут быть полезны низкие дозы пер-

оральных и парентеральных опиоидов длительного действия.

Больным, отнесенным к **группе А** по классификации ABCD, предлагается бронходилатирующий препарат короткого или длительного действия. При достижении симптоматического улучшения лечение следует продолжать.

В группе В терапия должна начинаться с бронходилататора длительного действия, при этом нет данных о том, что один класс оказывает влияние на выраженность симптомов в большей степени, чем другой. Выбор препарата определяется тем, как сам пациент воспринимает улучшение на фоне лечения. При сохранении одышки рекомендуется применение 2 бронходилататоров. Если при добавлении 2-го бронходилататора симптомы не улучшаются, то по предположению экспертов, объем терапии может быть вновь уменьшен до одного препарата. У больных с тяжелой одышкой комбинация 2 бронходилататоров может рассматриваться в качестве стартовой терапии.

У пациентов группы В с высокой вероятностью могут отмечаться сопутствующие заболевания, поэтому им показано прицельное обследование для выявления состояний, которые оказывают влияние на тяжесть симптомов и прогноз.

В группе С для стартовой терапии рекомендуется выбор монокомпонентного бронходилататора. В 2 исследованиях показано преимущество ДДАХП перед ДДБА в отношении профилактики обострений ХОБЛ, поэтому в данной группе, характеризующейся высоким риском обострений, рекомендуется начинать лечение с ДДАХП. Пациентам, у которых на фоне применения ДДАХП обострения продолжают, может быть назначена двойная бронхолитическая терапия (ДДБА / ДДАХП) или комбинация иГКС / ДДБА. Поскольку при использовании иГКС у некоторых больных может увеличиваться риск пневмонии, переход на ДДБА / ДДАХП представляется предпочтительным.

В начале терапии у больных **группы D** требуется назначение сразу двух бронходилататоров. Если врач считает целесообразным назначить 1 препарат, то в такой ситуации следует отдать предпочтение ДДАХП. У части пациентов 1-м вариантом выбора могут быть иГКС / ДДБА; в анамнезе и при клиническом обследовании таких больных нередко выявляются признаки синдрома перекреста ХОБЛ и бронхиальной астмы. Повышенный уровень эозинофилов периферической крови также может рассматриваться как маркер преимущества иГКС-содержащей терапии, хотя значимость и пороговое значение указанного биомаркера в настоящее время еще обсуждаются.

Если обострения сохраняются у больных, получающих терапию ДДБА / ДДАХП, то могут рассматриваться 2 альтернативных варианта: переход на тройную терапию с добавлением иГКС или применение иГКС / ДДБА. Если при терапии иГКС / ДДБА частота обострений и выраженность симптомов не снижаются, к такой комбинации может быть добавлен

ДДАХП. Если обострения продолжают развиваться на фоне тройной терапии, следующий этап лечения может включать следующие варианты:

- добавление рофлумиласта — для больных с ОФВ₁ ≤ 50 %_{долж.} и признаками хронического бронхита, в особенности госпитализированных по поводу обострения ХОБЛ в течение последнего года;
- добавление макролида (в России данное показание не зарегистрировано; при длительном применении антибактериального препарата возможно развитие лекарственной устойчивости микроорганизмов);
- прекращение применения ИГКС при их недостаточной эффективности. Следует отметить, что рекомендации для групп С и D носят консенсусный характер, т. к. прямых доказательных данных в их пользу в настоящее время нет.

Эти рекомендации будут пересматриваться по мере опубликования результатов текущих исследований.

Программа легочной реабилитации, в которой учтены индивидуальные характеристики больных ХОБЛ и сопутствующие заболевания, показана для пациентов групп В, С и D. Целесообразно направлять пациента для проведения курса реабилитации в следующих ситуациях: при впервые установленном диагнозе ХОБЛ, при выписке из стационара после перенесенного обострения и в случае прогрессивного ухудшения симптомов.

Лечение обострений хронической обструктивной болезни легких

Обострение ХОБЛ — это острое ухудшение симптомов со стороны дыхательной системы, при котором требуется усиление терапии. Степень тяжести обострения оценивается в зависимости от требуемой терапии и классифицируется следующим образом:

- легкая (требуется лечение только бронходилататорами короткого действия);
- средняя (требуется лечение бронходилататорами короткого действия в сочетании с антибактериальными препаратами и / или пероральными ГКС);
- тяжелая (требуется госпитализация или визит в отделение неотложной помощи). Тяжелые обострения могут также сопровождаться развитием острой ДН.

Учитывая распространенность сопутствующих заболеваний при ХОБЛ, обострения необходимо дифференцировать с другими состояниями — острым коронарным синдромом, нарастанием застойной сердечной недостаточности (СН), тромбозом ветвей легочной артерии (ТЭЛА) и пневмонией и т. п.

Оценка тяжести обострений у госпитализированных больных базируется на клинических проявлениях. В новой редакции GOLD предлагается следующая классификация:

- отсутствие ДН — частота дыхательных движений (ЧДД) — 20–30 в минуту, не отмечается участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания, отсутствует изменение сознания и повышение

парциального давления углекислого газа в артериальной крови (PaCO_2), гипоксемия уменьшается при оксигенации с помощью маски Вентури (фракционная концентрация кислорода во вдыхаемой газовой смеси (FiO_2) — 28–35 %);

- не угрожающая жизни ДН — ЧДД > 30 в минуту, отмечается участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания, отсутствует изменение сознания, гипоксемия уменьшается при оксигенации с помощью маски Вентури (FiO_2 — 20–30 %), PaCO_2 повышается в сравнении с исходным уровнем или достигает уровня 50–60 мм рт. ст.;
- жизнеугрожающая ДН — ЧДД > 30 в минуту, отмечаются участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания и остро развившееся изменение сознания; гипоксемия не уменьшается при оксигенации с помощью маски Вентури, требуется увеличение $\text{FiO}_2 > 40$ %; PaCO_2 повышается в сравнении с исходным уровнем, достигая уровня > 60 мм рт. ст. или развивается ацидоз ($\text{pH} \leq 7,25$).

Показаниями к госпитализации при обострении ХОБЛ следует считать тяжелые симптомы (например, внезапное ухудшение одышки в покое, увеличение ЧДД, снижение сатурации O_2 , спутанность сознания или вялость, развитие острой ДН); появление новых симптомов (цианоз, периферические отеки); невозможность купирования обострения при первоначальной терапии; серьезные сопутствующие заболевания (СН, развитие аритмии вновь и т. п.); невозможность лечения на дому.

В рекомендации по лечению тяжелых, но не угрожающих жизни обострений ХОБЛ добавлен пункт о возможности назначения бронходилататоров длительного действия после достижения стабильного состояния на фоне применения короткодействующих бронходилататоров и других видов терапии. При необходимости назначения антибактериальных препаратов преимущество отдается пероральным формам. Усилен акцент на необходимости назначения нефракционированного гепарина или низкомолекулярных гепаринов с целью профилактики ТЭЛА. ТЭЛА (наряду с СН и аритмиями) отнесена к коморбидным состояниям, активное выявление и лечение которых показано при обострении ХОБЛ.

Показания к антибактериальной терапии, как и ранее, включают наличие 3 основных симптомов бактериальной инфекции (усиление одышки, увеличение количества мокроты и ее гнойного характера), 2 симптомов, если один из них — повышенная гнойность мокроты, необходимость механической вентиляции (в т. ч. НВЛ). Рекомендованная длительность курса антибактериальной терапии составляет 5–7 дней. Эмпирическая антибактериальная терапия основана на данных о локальной резистентности бактерий к антибактериальным препаратам и обычно включает аминопенициллины с клавулановой кислотой, макролиды или тетрациклины. У пациентов с частыми обострениями, тяжелым ограничением воздушного потока и / или обострениями, требующими механической вентиляции, необходимо проводить бактериологическое исследова-

ние мокроты или других образцов, полученных из легких, т. к. возбудителями при этом могут быть грамотрицательные бактерии (например, рода *Pseudomonas*) или бактерии, устойчивые к указанным антибактериальным препаратам.

При необходимости вентиляционной поддержки и отсутствии абсолютных противопоказаний к ней при любом варианте обострения ХОБЛ в качестве первоочередного режима рекомендуется НВЛ, при которой улучшается газообмен, уменьшается работа дыхательной мускулатуры, снижаются риск интубации и длительность госпитализации, увеличивается выживаемость.

При выписке из стационара необходимо составить план визитов пациента для последующего наблюдения. При ранних визитах (в течение первых 4 нед.) снижается частота повторных госпитализаций [25]. На 1-м визите оценивается выраженность симптомов при помощи САТ или шкалы одышки (*Modified Medical Research Council – mMRC*), производится пересмотр назначенной при выписке терапии и определяется необходимость длительной кислородотерапии. В течение 12–16 нед. после выписки рекомендуется 2-й визит, в ходе которого подтверждается возвращение пациента к стабильному состоянию, вновь оцениваются симптомы, выполняется спирометрия и по возможности оценивается прогноз при помощи различных доступных шкал, например BODE. Определение газов крови в отдаленном периоде позволяет более точно, чем через короткое время после выписки, определить необходимость длительной кислородотерапии. На каждом визите проверяется корректность техники ингаляции.

Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания

ХОБЛ представляет собой серьезное сопутствующее заболевание при ряде других состояний, в то время как многочисленные сопутствующие заболевания оказывают негативное влияние на течение ХОБЛ. Дифференциальный диагноз при ухудшении состояния пациента может быть сложным: например, как впервые развившееся обострение ХОБЛ может сопровождаться утяжелением имеющейся СН, так и наоборот. Недиагностированная СН может протекать под маской обострения ХОБЛ или отягощать его; так, в некоторых исследованиях показано, что у $\leq 40\%$ больных ХОБЛ, получающих вентиляционную поддержку по поводу гиперкапнической ДН, отмечаются признаки дисфункции левого желудочка. При НВЛ улучшаются исходы не только гиперкапнической ДН, связанной с ХОБЛ, но и острой левожелудочковой недостаточности, проявляющейся отеком легких [26].

Все пациенты с ХОБЛ должны быть обследованы с целью диагностики ИБС. При обострении ХОБЛ повышается риск повреждения миокарда, при этом у больных с изолированным повышением уровня тропонина чаще отмечаются нежелательные исходы

как в ближайшем (30 дней), так и в отдаленном периоде. Согласно существующим клиническим рекомендациям, лечение ИБС должно проводиться вне зависимости от наличия ХОБЛ, и наоборот.

У больных ХОБЛ отмечается прямая корреляция частоты фибрилляции предсердий (ФП) со степенью снижения ОФВ₁. Эпизод ФП нередко может быть триггером обострения ХОБЛ или же его последствием. Наличие ФП не оказывает влияния на выбор постоянной поддерживающей терапии ХОБЛ. Бронходилататорам нередко приписываются проаритмогенные свойства, однако согласно имеющимся данным, в целом подтвержден приемлемый профиль безопасности ДДБА и ДДАХП ($\pm$ иГКС). При использовании β_2 -агонистов короткого действия и теofilлина, которые могут ускорить сердечный ритм при ФП и затруднить контроль частоты сердечных сокращений, следует соблюдать осторожность.

К важным сопутствующим заболеваниям при ХОБЛ относится атеросклероз периферических артерий (облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей – ОАНК), который нередко сочетается с ИБС. По результатам недавнего исследования обнаружено, что в большой когорте больных ХОБЛ разной степени тяжести это заболевание встречалось значительно чаще, чем в контрольной группе – $8,8\%$ vs $1,8\%$ [27]. У больных ХОБЛ, страдающих ОАНК, отмечаются риск развития сосудистых осложнений, худший статус здоровья и более низкие функциональные показатели. При оценке влияния ХОБЛ на физическую активность пациента необходимо учитывать наличие ОАНК.

Артериальная гипертензия считается самым частым сопутствующим заболеванием при ХОБЛ. Связанная с ней диастолическая дисфункция может оказывать влияние на переносимость физической нагрузки и имитировать симптомы обострения ХОБЛ, что в отдельных случаях приводит к госпитализации [28]. Контроль артериального давления при ХОБЛ имеет особое значение. Нет данных о том, что лечение ХОБЛ у лиц с артериальной гипертензией имеет какие-либо особенности, и наоборот. В последних клинических рекомендациях по артериальной гипертензии кардиоселективным β -адреноблокаторам отведено менее значимое место.

Следует отметить недостаточную диагностику остеопороза у больных ХОБЛ, тогда как низкая минеральная плотность костной ткани и переломы часто встречаются при ХОБЛ даже после коррекции по возрасту, использованию ГКС, длительности и интенсивности курения и частоте обострений [29]. Терапия ХОБЛ при наличии остеопороза должна проводиться согласно обычным рекомендациям. В некоторых фармакоэпидемиологических исследованиях обнаружена связь между применением иГКС и остеопорозом; тем не менее в этих исследованиях тяжесть ХОБЛ, частота обострений и проводимая по поводу этих обострений терапия, включающая курсы системных ГКС, принимались в расчет неполностью. При использовании системных ГКС значительно увеличивается риск развития остеопороза,

поэтому повторных курсов этих препаратов при обострениях ХОБЛ следует по возможности избегать.

Тревожное расстройство и депрессия также нередко встречаются при ХОБЛ. Лечение ХОБЛ у пациентов с такой патологией не имеет каких-либо особенностей, однако при этом необходимо подчеркнуть роль своевременного проведения легочной реабилитации, т. к. физическая нагрузка благоприятно влияет на течение депрессии. Следует отметить, что ХОБЛ распространена и среди больных с другими заболеваниями психической сферы, диагностика которых также недостаточна.

Существует четкая связь между ХОБЛ и раком легких. Эта связь более отчетливо прослеживается у пациентов с эмфиземой по сравнению с больными, у которых наблюдается ограничение воздушного потока. В наибольшей степени риск рака легких повышен при наличии обоих нарушений [30]. Риск развития рака легких увеличивается с возрастом и стажем курения. В США больным ХОБЛ в возрасте 55–74 лет со стажем курения ≥ 30 пачко-лет, как продолжающим курить, так и отказавшимся от курения в течение последних 15 лет, рекомендуется скрининг при помощи низкодозовой компьютерной томографии грудной клетки. Однако подобная практика в других странах не распространена, поскольку существуют определенные сомнения, связанные с риском избыточной диагностики, ненужного обследования по поводу доброкачественных изменений и нарастания тревожности пациентов.

Частота метаболического синдрома при ХОБЛ составляет $> 30\%$. При сочетании сахарного диабета и ХОБЛ терапия каждого из этих заболеваний проводится согласно обычным рекомендациям.

Гастроэзофагеальный рефлюкс считается независимым фактором риска развития обострений ХОБЛ. Тем не менее роль ингибиторов протонной помпы в предотвращении этих обострений остается спорной, несмотря на положительные результаты одного небольшого исследования [31].

В настоящее время при обследовании пациентов с ХОБЛ все чаще выполняется компьютерная томография грудной клетки, при которой выявляются ранее не диагностированные бронхоэктазы. В настоящее время неясно, имеют ли бронхоэктазы, выявленные при радиологическом обследовании, такое же значение, как диагностированные клинически, хотя показана их ассоциация с большей длительностью обострений и увеличением летальности. Бронхоэктазы необходимо лечить согласно обычным клиническим рекомендациям. При лечении обострения ХОБЛ некоторым пациентам с бронхоэктазами требуется более длительная и агрессивная антибактериальная терапия, при этом иГКС не показаны пациентам с бактериальной колонизацией или рецидивирующими инфекциями нижних дыхательных путей.

ОАС — еще одно сопутствующее состояние при ХОБЛ, которое упоминается в новой версии GOLD. Для обозначения сочетания ХОБЛ и ОАС у одного

и того же пациента используется термин «синдром перекреста» (*overlap syndrome*). Во время сна больные ХОБЛ с сопутствующим ОАС испытывают более частые эпизоды снижения сатурации O_2 , при этом увеличивается общая продолжительность гипоксемии и гиперкапнии в течение 1 суток. На фоне эпизодов ОАС у таких пациентов чаще развиваются нарушения сердечного ритма.

Заключение

Таким образом, все большее число людей по мере старения страдают от мультиморбидности (сочетание ≥ 2 заболеваний). У большинства больных с мультиморбидностью диагностируется ХОБЛ. Симптомы, которые присутствуют у этих лиц, чаще всего связаны с комплексными причинами — как при стабильном течении, так и при ухудшении. ХОБЛ как часть сложного «букета» болезней должна лечиться при использовании обычных схем. Тем не менее следует помнить о том, что большинство доказательных данных получены в результате клинических исследований, где ХОБЛ представляется как единственное значимое заболевание, поэтому лечение ХОБЛ должно быть максимально простым с учетом дополнительных рисков, связанных с полипрагмазией.

Источник: *Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: 2017 Report*. <http://goldcopd.org/gold-2017-global-strategy-diagnosis-management-prevention-copd/>

Конфликт интересов

Конфликт интересов авторами не заявлен.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Благодарности

Публикация осуществлена при финансовой поддержке ЗАО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг». Все права защищены.

Acknowledgements

The article is supported by GlaxoSmithKline PLC. All rights reserved.

Литература / References

1. Lange P., Celli B., Agusti A. et al. Lung-function trajectories leading to chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2015; 373 (2): 111–122. DOI: 10.1056/NEJMoa1411532.
2. Vas Fragoso C.A., McAvay G., Van Ness P.H. et al. Phenotype of normal spirometry in an aging population. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2015; 192 (7): 817–825. DOI: 10.1164/rccm.201503-0463OC.
3. Vas Fragoso C.A., McAvay G., Van Ness P.H. et al. Phenotype of spirometric impairment in an aging population. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2016; 193 (7): 727–735. DOI: 10.1164/rccm.201508-1603OC.
4. Lee P.N., Fariss M.W. A systematic review of possible serious adverse effects of nicotine replacement therapy. *Arch. Toxicol.* 2017; 91 (4): 1565–1594. DOI: 10.1007/s00204-016-1856-y.
5. McNeill A., Brose L.S., Calder R.I. et al. E-cigarettes: an evidence update. A report commissioned by Public Health England: Public Health England, 2015. Available at: https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/457102/E-cigarettes_an_evidence_update_A_report_commissioned_by_Public_Health_England_FINAL.pdf

6. McRobbie H., Bullen C., Hartmann-Boyce J., Hajek P. Electronic cigarettes for smoking cessation and reduction. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014; (12): CD010216. DOI: 10.1002/14651858.CD010216.pub2.
7. Kalkhoran S., Glantz S.A. E-cigarettes and smoking cessation – Author’s reply. *Lancet Respir. Med.* 2016; 4 (6): e26–27. DOI: 10.1016/S2213-2600(16)30025-X.
8. Malas M., van der Tempel J., Schwartz R. et al. Electronic cigarettes for smoking cessation: A systematic review. *Nicotine Tob. Res.* 2016; 18 (10): 1926–1936. DOI: 10.1093/ntr/ntw119.
9. Souza M.L., Meneghini A.C., Ferraz E. et al. Knowledge of and technique for using inhalation devices among asthma patients and COPD patients. *J. Braz. Pneumol.* 2009; 35 (9): 824–831.
10. Melani A.S., Bonavia M., Cilenti V. et al. Inhaler mishandling remains common in real life and is associated with reduced disease control. *Respir. Med.* 2011; 105 (6): 930–938. DOI: 10.1016/j.rmed.2011.01.005.
11. Sanchis J., Gich I., Pedersen S. Systematic review of errors in inhaler use: Has patient technique improved over time? *Chest.* 2016; 150 (2): 394–406. DOI: 10.1016/j.chest.2016.03.041.
12. Sulaiman I., Cushen B., Greene G. et al. Objective assessment of adherence to inhalers by COPD patients. *Am. J. Respir. Care Med.* 2017; 195 (10): 1333–1343. DOI: 10.1164/rccm.201604-0733OC.
13. Rootmensen G.N., van Keimpen A.R., Jansen H.M., de Haan R.J. Predictors of incorrect inhalation technique in patients with asthma or COPD: a study using a validated videotaped method. *J. Aerosol Med. Pulm. Drug Deliv.* 2010; 23 (5): 323–328. DOI: 10.1089/jamp.2009.0785.
14. 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 randomized, double-blind, parallel-group study. *Lancet Respir. Med.* 2013; 1 (3): 199–209. DOI: 10.1016/S2213-2600(13)70052-3.
15. Wedzicha J.A., Banerji D., Chapman K. et al. Indacaterol-glycopyrronium versus salmeterol-fluticasone for COPD. *N. Engl. J. Med.* 2016; 374 (23): 2222–2234. DOI: 10.1056/NEJMoA1516385.
16. Brusselle G., Price D., Gruffydd-Jones K. et al. The inevitable drift to triple therapy in COPD: an analysis of prescribing pathways in the UK. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2015; 10 (1): 2207–2217. DOI: 10.2147/COPD.S91694.
17. Singh D., Brooks J., Hagan G. et al. Superiority of “triple” therapy with salmeterol-fluticasone propionate and tiotropium bromide versus individual components in moderate to severe COPD. *Thorax.* 2008; 63 (7): 592–598. DOI: 10.1136/thx.2007.087213.
18. Frith P.A., Thompson P.J., Ratnavadivel R. et al. Glycopyrronium once-daily significantly improves lung function and health status when combined with salmeterol/fluticasone in patients with COPD – a randomized controlled trial. *Thorax.* 2015; 70 (6): 519–527. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2014-206670.
19. Siler T.M., Kerwin E., Singletary K. et al. Efficacy and safety of umeclidinium added to fluticasone propionate/salmeterol in patients with COPD: results of two randomized, double-blind studies. *COPD.* 2016; 13 (1): 1–10. DOI: 10.3109/15412555.2015.1034256.
20. Singh D., Papi A., Corradi M. et al. Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting β_2 -agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRILOGY): a double-blind, parallel group, randomized controlled trial. *Lancet.* 2016; 388 (10048): 963–973. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31354-X.
21. McCarthy B., Casey D., Devane D. et al. Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015; (2): CD003793. DOI: 10.1002/14651858.CD003793.pub3.
22. Galli J.A., Krahne J.S., James Mamary A. et al. Home non-invasive ventilation use following acute hypercapnic respiratory failure in COPD. *Respir. Med.* 2014; 108 (5): 722–728. DOI: 10.1016/j.rmed.2014.03.006.
23. Coughlin S., Liang W.E., Parthasarathy S. Retrospective assessment of home ventilation to reduce rehospitalization in chronic obstructive pulmonary disease. *J. Clin. Sleep Med.* 2015; 11 (6): 663–670. DOI: 10.5664/jcsm.4780.
24. Marin J.M., Soriano J.B., Carrizo S.J. et al. Outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea: the overlap syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 182 (3): 325–331. DOI: 10.1164/rccm.200912-1869OC.
25. Gavish R., Levy A., Dekel O.K. et al. The association between hospital readmission and pulmonologist follow-up visits in patients with COPD. *Chest.* 2015; 148 (2): 375–381. DOI: 10.1378/chest.14-1453.
26. Masa J.F., Utrabo I., Gomez de Terreros J. et al. Non-invasive ventilation for severely acidotic patients in respiratory intermediate care units: precision medicine in intermediate care units. *BMC Pulm. Med.* 2016; 16 (1): 97. DOI: 10.1186/s12890-016-0262-9.
27. Houben-Wilke S., Jörres R.A., Bals R. et al. Peripheral artery disease and its clinical relevance in patients with COPD in the COSYCONET study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2017; 195 (2): 189–197. DOI: 10.1164/rccm.201602-0354OC.
28. Bhatt S.P., Dransfield M.T. Chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular disease. *Transl. Res.* 2013; 162 (4): 237–251. DOI: 10.1016/j.trsl.2013.05.001.
29. Jaramillo J.D., Wilson C., Stinson D.S. et al. Reduced bone density and vertebral fractures in smokers. Men and COPD patients at increased risk. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2015; 12 (5): 648–656. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201412-591OC.
30. de Torres J.P., Wilson D.O., Sanchez-Salcedo P. et al. Lung cancer in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Development and validation of the COPD Lung Cancer Screening Score. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2015; 191 (3): 285–291. DOI: 10.1164/rccm.201407-1210OC.
31. Sasaki T., Nakayama K., Yasuda H. et al. A randomized, single-blind study of lansoprazole for the prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease in older patient. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2009; 57 (8): 1453–1457.

Поступила 21.03.17
Received March 21, 2017

Диагностические возможности ультразвуковых методов исследования в пульмонологической практике

Г.В.Неклюдова, Ж.К.Науменко

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 авторах

Неклюдова Галина Васильевна — д. м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории функциональных и ультразвуковых методов исследования Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства России»; тел.: (495) 465-52-64; e-mail: neklyudova_gala@mail.ru

Науменко Жанна Константиновна — к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории функциональных и ультразвуковых методов исследования Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства России»; тел.: (495) 465-52-64; e-mail: naumenko_janna@mail.ru

Резюме

Ультразвуковые (УЗ) методы исследования в полной мере отвечают всем современным требованиям к диагностическим процедурам: информативность, безопасность, относительная независимость от тяжести состояния пациента, а по мере совершенствования ультразвуковых сканеров и появления новых режимов исследования расширяются возможности их применения в клинической практике врачами разных специальностей. Наиболее востребованными УЗ-методами исследования в пульмонологической практике являются эхокардиография и ультразвуковое исследование плевральных полостей. Однако при оценке состояния легких применение этого метода ограничено полным отражением ультразвука от воздушной легочной ткани. При заболеваниях легких происходит потеря воздушности легочной паренхимы, что в ряде случаев позволяет чередовать рентгенологические и УЗ-методики в лечебно-диагностическом процессе и таким образом снизить лучевую нагрузку на пациента и объективно контролировать его состояние. При использовании УЗИ у врача-пульмонолога появляется возможность объективно оценить состояние пациента и рационально выстроить диагностический процесс, выбрав правильную тактику лечения или скорректировав ее. Учитывая рентгенологическую безопасность и доступность, методы УЗ-диагностики незаменимы при динамическом наблюдении и могут быть повторены с необходимой частотой, а в ряде случаев — послужить разумной альтернативой рентгенологическому исследованию легких.

Ключевые слова: ультразвуковые методы исследования в пульмонологии, эхокардиография в пульмонологии, ультразвуковое исследование плевральных полостей, ультразвуковое исследование легочной ткани.

Для цитирования: Неклюдова Г.В., Науменко Ж.К. Диагностические возможности ультразвуковых методов исследования в пульмонологической практике. *Пульмонология*. 2017; 27 (2): 283–290. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-2-283-290

Ultrasound diagnostic opportunities in pulmonology

Galina V. Neklyudova, Zhanna K. Naumenko

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

Author information

Galina V. Neklyudova, Doctor of Medicine, Leading Researcher, Laboratory of Functional and Ultra-sound Investigations; Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 465-52-64; e-mail: neklyudova_gala@mail.ru

Zhanna K. Naumenko, Candidate of Medicine, Senior Researcher, Laboratory of Functional and Ultra-Sound Investigations; Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 465-52-64; e-mail: naumenko_janna@mail.ru

Abstract

Ultrasound diagnostic methods completely respond to all current requirements for diagnostic procedures and are valuable, safe, and relatively independent on the patient's condition. As ultrasound scanners are improved and new diagnostic regimens are developed, their use in different clinical field is extended. The most common ultrasound methods in pulmonology are echocardiography and ultrasonography of pleural cavities. Ultrasound investigation of the lung parenchyma is limited due to full reflection of ultra-sound from the aerated lung tissue. The lung density is increased in respiratory diseases; this gives an opportunity to use ultrasonography together with radiological methods for diagnosis and, therefore, to decrease radiation dose for the patient.

Key words: ultrasonography, diagnosis, pulmonology, pleural cavities, lung tissue.

For citation: Neklyudova G.V., Naumenko Zh.K. Ultrasound diagnostic opportunities in pulmonology. *Russian Pulmonology*. 2017; 27 (2): 283–290 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-2-283-290

В настоящее время диагностические возможности представлены широким набором инструментальных и лабораторных методов исследования. Врачи-пульмонологи в своей практике все чаще обращаются к различным ультразвуковым (УЗ) методам исследования, что обусловлено удобством их применения, возможностью получения важной диагностической

информации в режиме реального времени, отсутствием лучевой нагрузки [1–3]. Однако как и любые другие методы исследования, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов грудной клетки имеет свои преимущества и недостатки. В первую очередь, к объективным трудностям УЗ-диагностики относится полное отражение ультразвука от воздушной

ткани легких, что не позволяет визуализировать структуры в глубине легких; кроме того, УЗ-окно ограничено узкими межреберными промежутками.

В пульмонологии УЗИ не рассматривается как базисный метод диагностического процесса, однако в качестве дополнительного может привести существенные коррективы при постановке диагноза, а следовательно, и при назначении лечения. Основная диагностическая информация получается при классическом двухмерном серозкальном сканировании (за исключением эхокардиографии (ЭхоКГ)), при этом дополнительных программных опций и технических ресурсов используемых УЗ-сканеров не требуется, а при наличии портативных приборов УЗИ можно выполнить непосредственно у постели больного.

В настоящее время наибольший объем всех УЗИ, проводимых в пульмонологической практике, принадлежит УЗИ сердца и ЭхоКГ.

Возможности эхокардиографии в пульмонологии

ЭхоКГ как неинвазивный метод незаменим при диагностике легочной гипертензии (ЛГ) в оценке состояния как левых, так и правых отделов сердца. Следует подчеркнуть, что доплер-ЭхоКГ не является методом измерения давления в легочной артерии (ЛА), а позволяет дать расчетную оценку выраженности ЛГ на основе уравнения Бернулли, что базируется на множестве теоретических допущений. С помощью ЭхоКГ можно рассчитать систолическое, диастолическое и среднее давление в ЛА. В клинической практике наиболее часто рассчитывается систолическое давление в ЛА, т. к. доказана достоверная корреляция результатов данного метода с инвазивным методом измерения давления в ЛА (методом Сван–Ганца). Считается, что расчетное систолическое давление в ЛА в норме не превышает 35 мм рт. ст. (или скорость потока трикуспидальной регургитации не превышает 2,6 м / с [4]), диастолическое давление — 8–10 мм рт. ст., среднее давление — до 20 мм рт. ст. Следует помнить, что существует риск как ложноположительного, так и ложноотрицательного диагноза ЛГ, основанного только на данных ЭхоКГ. Тем не менее в настоящее время ЭхоКГ играет одну из ключевых ролей в диагностическом алгоритме ЛГ [5].

Основными ЭхоКГ-признаками ЛГ являются гипертрофия правого желудочка (ПЖ) и / или расширение ПЖ и правого предсердия (ПП), изменение взаимоотношения правых и левых отделов сердца (рис. 1), парадоксальное движение межжелудочковой перегородки (рис. 2), изменение кровотока в ЛА, патологическая трикуспидальная регургитация (скорость потока трикуспидальной регургитации $\geq 2,8$ м / с [5]). При отсутствии ЛГ толщина передней стенки ПЖ, измеренная при УЗИ, не превышает 5 мм. В норме верхушка сердца образована левым желудочком (ЛЖ), размер ПЖ составляет около 60 % размера ЛЖ. По мере увеличения размеров ПЖ отмечается преобладание ПЖ над ЛЖ. В этом случае при визуальной оценке УЗ-изображе-



Рис. 1. Гипертрофия стенки правого желудочка; дилатация правых отделов сердца; исследование из субкостального доступа
Figure 1. Right ventricular hypertrophy, the right heart dilation. The subxiphoid view

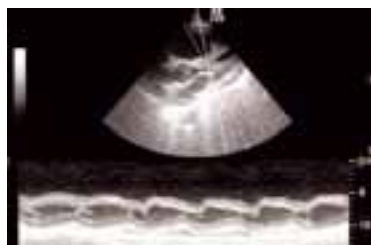


Рис. 2. Парадоксальное движение межжелудочковой перегородки. Парастеральный доступ (длинная ось левого желудочка); двухмерное и М-модальное исследования
Figure 2. Paradoxical movement of the interventricular septum. The long axis parasternal view; 2-D and M-mode view

ния верхушка сердца будет образована преимущественно ПЖ. Для оценки величины ПП определяются абсолютные и относительные линейные размеры ПП, а также его площадь, объем и индекс объема ПП. Среднее значение нормальной величины площади ПП составляет $13,5 \pm 2$ см², индекс объема ПП для мужчин не превышает 34 мл / м², для женщин — 27 мл / м² [6]. Ремоделирование ПП имеет высокую чувствительность и специфичность неблагоприятного клинического исхода [7].

Расчет параметров систолической функции ПЖ затруднен из-за формы ПЖ и положения сердца в грудной клетке. В отличие от ЛЖ, наибольший вклад в систолическую функцию ПЖ вносит его продольное укорочение [8]. Поэтому для оценки систолической функции ПЖ наиболее достоверным является анализ изменения ПЖ вдоль его продольной оси. Одним из наиболее простых и воспроизводимых методов является определение амплитуды движения фиброзного кольца трикуспидального клапана (ТК), которая характеризует движение основания ПЖ к его верхушке. Измерение систолической экскурсии фиброзного кольца ТК (*Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion* — TAPSE) проводится в М-режиме, курсор располагается в проекции фиброзного кольца передней створки ТК. Исследование рекомендуется проводить из апикального четырехкамерного доступа, поскольку при использовании данного доступа направление движения фиброзного кольца ТК наиболее близко к распространению луча сканирования. В норме TAPSE составляет ≥ 20 мм. О систолической дисфункции ПЖ достоверно свидетельствует показатель TAPSE < 16 мм (рис. 3) [4, 9]. Внедрение тканевого доплеровского режима исследования позволило разработать еще один подход к оценке систолической функции ПЖ, основанный на определении скорости систолического движения базального латерального сегмента ПЖ (S') (рис. 4) [4, 9]. В норме этот показатель составляет $> 11,5$ см / с.

С помощью импульсного и тканевого доплеровских режимов исследования возможно выявить диастолическую дисфункцию ПЖ и дать ее характеристику. Выделяются следующие варианты нару-

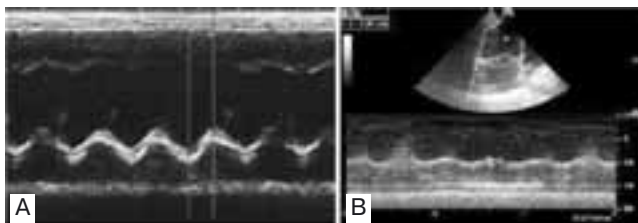


Рис. 3. Пример измерения систолической экскурсии фиброзного кольца трикуспидального клапана для оценки систолической функции правого желудочка. Измерение проводится в М-режиме, курсор расположен в проекции фиброзного кольца передней створки трикуспидального клапана: А — при нормальной функции правого желудочка; В — при нарушении систолической функции правого желудочка

Figure 3. An example of the tricuspid annular plane systolic excursion measurement to evaluate systolic function of the right ventricle. M-mode view; the cursor is placed in the anterior cusp of the tricuspid annular plane: A, normal function of the right ventricle; B, the right ventricle systolic dysfunction

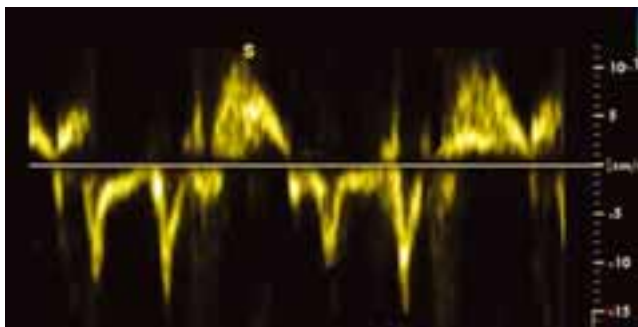


Рис. 4. Скорость систолического движения базального латерального сегмента правого желудочка (S'). Исследование в режиме тканевого импульсного доплеровского сканирования; контрольный объем расположен в проекции базального латерального сегмента правого желудочка

Figure 4. The systolic movement velocity of the basal lateral right ventricular segment (S'). The pulsed wave tissue Doppler imaging; the control volume is located in the basal lateral right ventricular segment plane

шения диастолической функции ПЖ: нарушение релаксации, псевдонормальный и рестриктивный тип нарушения [4]. При значительном увеличении объема ПЖ при прекапиллярной ЛГ происходит сдавление ЛЖ и нарушение его наполнения, что проявляется снижением сердечного выброса и диастолической дисфункцией ЛЖ. Четкой связи нарушений систолической и диастолической функции ПЖ и степенью ЛГ не установлено.

С помощью ЭхоКГ можно оценить состояние клапана ЛА (выявить стеноз или недостаточность клапана ЛА), а также измерить диаметр ствола ЛА. Дилатация ствола ЛА, согласно современным рекомендациям по диагностике и лечению ЛГ [5], является одним из дополнительных признаков ЛГ, используемым в диагностическом алгоритме. Патология легочного клапана редко бывает приобретенной. Чаще всего встречается врожденный порок — стеноз клапана ЛА.

В настоящее время с развитием УЗ-технологий стало возможным проводить измерение объема и фракции выброса ПЖ с помощью трехмерной ЭхоКГ. Показана хорошая корреляционная зависи-

мость между объемом ПЖ, измеренным с помощью трехмерной ЭхоКГ, и объемом ПЖ, определенным при магнитно-резонансной томографии [10, 11]. По сравнению с двухмерной ЭхоКГ, недооценка объема ПЖ при трехмерной ЭхоКГ выражена в меньшей степени. Однако в настоящее время систематизация полученных результатов различных исследований затруднена, т. к. используются разные методы трехмерной ЭхоКГ.

Роль стресс-ЭхоКГ для диагностики ЛГ остается спорной. Во-первых, нет единого мнения о методике и протоколе проведения исследования. Во-вторых, имеется множество важных ограничений по оценке и интерпретации данных доплеровского исследования, полученных во время нагрузочного тестирования.

Методики *Strain* и *Strain Rate* дают возможность исследовать деформацию и скорость деформации сегментов миокарда. В исследовании *A. Sachdev et al.* показано, что систолическая деформация и скорость деформации ПЖ могут использоваться для прогноза неблагоприятного клинического исхода [12], однако эти показатели имеют высокую вариабельность и недостаточную воспроизводимость, следовательно, границы их должных значений не разработаны.

Технология *Speckle Tracking Imaging*, являясь угонезависимой, позволяет по движению зернистых структур миокарда на стандартном серошальном изображении в В-режиме получить данные о скорости движения и деформации различных участков миокарда в продольном и радиальном направлениях (2D-strain) [13]. Показана более высокая чувствительность и специфичность результатов этих исследований по сравнению с показателями тканевой доплерографии. Однако в настоящее время накоплен недостаточный опыт применения этой УЗ-технологии, что ограничивает использование данного метода в рутинной клинической практике.

Вторым по частоте УЗИ, применяемым в пульмонологии, является исследование плевры и плевральных полостей.

Ультразвуковое исследование плевральных полостей

Хорошо известно, что при УЗИ воздушная легочная ткань не препятствует визуализации плевральной полости, а жидкость в плевральной полости обладает хорошими акустическими свойствами, поэтому появляется возможность изучить эхоструктуру плевральной полости, состояние плевральных листков и легкого, прилежащего к жидкости. При этом информативность УЗИ плевральной полости значительно выше УЗИ легкого. Кроме того, при наличии жидкости УЗИ плевры и плевральной полости значительно превосходит рентгенографию и компьютерную томографию (КТ) по чувствительности и специфичности¹⁻³. В свою очередь, рентгенологические

¹ Сафонов Д.В., Шахов Б.Е. Ультразвуковая диагностика плевральных выпотов: Учебное пособие. М.: ВИДАР; 2011.

² Сафонов Д.В., Шахов Б.Е. Ультразвуковая диагностика воспалительных заболеваний легких: Учебное пособие. М.: ВИДАР; 2011.

³ Сторожаков Г.И., Шахов Б.Е., ред. Ультразвуковая визуализация воспалительных легочно-плевральных процессов: Методические рекомендации для врачей. М.: Медицинское информационное агентство; 2011.

методы исследования необходимы для оценки состояния легочной паренхимы, бронхиального дерева, грудной клетки при поиске экстраплевральных причин появления жидкости, а также при пневмотораксе и гидропневмотораксе.

Врачу, проводящему исследование плевральных полостей, необходимо установить факт наличия жидкости в плевральной полости, определить ее локализацию и примерный объем выпота, по возможности, оценить характер плеврального выпота, состояние плевральных листков, произвести разметку для проведения плевральной пункции.

В зависимости от биохимического и цитологического состава плевральной жидкости, а также патогенеза ее образования, плевральные выпоты разделяются на транссудат и экссудат. Накопление транссудата в плевральной полости обозначается как гидроторакс. Гидроторакс образуется в случаях, когда количество образующейся плевральной жидкости превышает количество выводимой. Такая патологическая ситуация возникает при застойной сердечной недостаточности, циррозе печени, нефротическом синдроме.

При гидротораксе содержимое плевральной полости, как правило, однородное, полной акустической прозрачности (анэхогенное), не имеет никаких включений и свободно распределено в плевральной полости. Плевральные листки не изменены (рис. 5).

Экссудат отличается от транссудата большей относительной плотностью ($> 1,018$), высоким содержанием белка (> 30 г / л). Экссудативный плеврит наиболее часто возникает при распространении инфекционного воспалительного процесса в легких на плевру, а также может наблюдаться при метастатическом поражении плевры и злокачественных опухолях легких.

При серозном экссудате или на ранних стадиях развития серозно-фибринозного экссудата содержимое плевральной полости может иметь достаточно однородную анэхогенную структуру без изменения листков плевры. Поскольку экссудат характеризуется высоким содержанием белка, то в дальнейшем отмечается выпадение фибрина в осадок с образованием наложений на плевре различной толщины и распространенности, образование фибриновых тяжей и нитей, взвеси (рис. 6). При организации выпота фибриновые наложения на плевральных листках организуются в плотную соединительную ткань с образованием плевральных шварт¹.

Гиперэхогенное гомогенное содержимое плевральной полости может быть выявлено при гемотораксе. Однако при динамическом наблюдении могут быть выявлены изменения структуры содержимого плевральной полости.

Эмпиема плевры или пиоторакс является результатом неблагоприятного варианта течения экссудативного плеврита. Пиоторакс характеризуется наличием содержимого достаточно густой консистенции (т. е. содержимое имеет высокую акустичес-



Рис. 5. Анэхогенный выпот в плевральной полости (стрелка)
Figure 5. Unechogenic pleural effusion (the arrow)



Рис. 6. Примеры ультразвукового изображения экссудативного плеврита; образование «фибриновых нитей» (правый рисунок)
Figure 6. Examples of ultrasonographic imaging of pleural effusion and fibrin bundles (on the right)



Рис. 7. Ультразвуковое изображение плевры. Утолщение плевры может быть признаком опухолевой инфильтрации⁴
Figure 7. Ultrasonographic imaging of the pleura. The thickening of the pleura could be a sign of tumorous infiltration⁴

кую плотность и по акустическим свойствам аналогично акустической плотности нормальной печени или превышает ее) и малой подвижностью¹⁻³.

При обнаружении жидкости не только в обеих плевральных полостях, но и в полости перикарда следует исключать экссудативный характер жидкости, в первую очередь опухолевого генеза. С этой целью проводится исследование плевральных листков для выявления опухолевого поражения плевры — метастазов на плевре или первичного опухолевого поражения⁴ (рис. 7), причем данное исследование следует проводить до плевральной пункции, поскольку большое количество жидкостного содержимого является хорошим УЗ-окном. Утолщение плевральных листков или выявление изоэхогенных узловых образований различной формы в ее структуре могут быть выявлены при карциноматозе плевры [14]. При злокачественной мезотелиоме плевральные листки могут иметь нерегулярные гипоэхогенные утолщения с нечеткими границами. Для обнаружения плевральных метастазов рентгенография грудной клетки неинформативна.

⁴ Atlas d'échographie thoracique en pneumologie. Mangiapan Hôpital Intercommunal de Créteil. France, Créteil; 2015.

Различаются свободные и осумкованные плевральные выпоты. При свободном выпоте жидкость может свободно перемещаться в любой отдел при перемене положения тела, поскольку жидкость не ограничена дополнительными структурами в плевральной полости, например фибринозными перегородками, швартами или плевральными сращениями. Осумкование характеризуется ограничением жидкости в определенной области и невозможностью или затруднением ее перемещения за счет наличия плотных фиброзных структур^{1–3}. Осумкование может быть полным или частичным. Наибольшей склонностью к осумкованию обладает гнойный экссудат.

Наиболее простой способ количественной оценки величины плеврального содержимого — это определение расхождения плевральных листков, т. е. толщины паракостального (наибольшее расстояние между костальной поверхностью воздушного легкого и грудной стенкой) или субпульмонального (наибольшее расстояние между базальной поверхностью легкого и диафрагмой) слоя жидкости¹. На наш взгляд, этот способ наиболее прост, менее субъективен, достаточно высоковоспроизводим, поэтому может быть применен при динамическом наблюдении, причем как в одном, так и в разных лечебных учреждениях.

Кроме данного метода оценки количества плеврального содержимого, существуют эмпирические правила и различные математические способы расчета объема. Однако следует отметить, что все эти способы дают приблизительную количественную оценку с достаточной величиной ошибки, поскольку свободный плевральный выпот может иметь сложную геометрическую форму с большим количеством разнообразных по величине и форме плотных структур внутри. Кроме того, данный подход не лишен высокой доли субъективизма, а результат исследования во многом зависит от опыта врача, проводящего данное исследование. При правильной геометрической форме осумкованного выпота применение формулы для расчета объема эллипса позволяет получить достаточно точное определение его объема.

Использование УЗ-метода при проведении инвазивных процедур повышает их безопасность и результативность. Показано, что плевроцентез под контролем УЗ-сканирования позволяет получить жидкость в 80–90 % ранее безуспешных процедур, проведенных «вслепую» [15] и снизить частоту ятрогенного пневмоторакса до 0–5 % [16–20].

Существует несколько причин, при которых невозможно получить информативное УЗ-изображение. Наличие слоя воздуха в мягких тканях грудной стенки при подкожной и межмышечной эмфиземе, развитие пневмоторакса вызывают полное отражение УЗ-волн. В этой ситуации рентгенологические методы исследования позволяют оценить степень коллапсирования легкого, распространенность воздуха в плевральной полости. Однако даже данный феномен полного отражения ультразвука от воздуха может использоваться для диагностики пневмото-

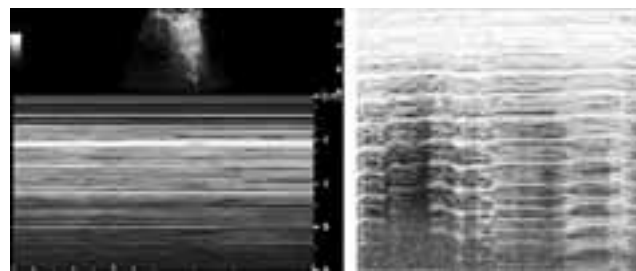


Рис. 8. Примеры ультразвуковых изображений при пневмотораксе. Исследование в М-режиме (признак «штрих-код»)⁴
Figure 8. Examples of ultrasonographic imaging of pneumothorax. M-mode image (the «barcode sign»)⁴



Рис. 9. Ультразвуковое изображение при гидропневмотораксе. Область исследования — на границе воздушной среды и жидкости. Исследование в М-режиме⁴
Figure 9. Ultrasonographic imaging of hydropneumothorax. The image is on the border between the air and fluid. M-mode image⁴

ракса и гидропневмоторакса, которые имеют свои специфические УЗ-признаки (рис. 8, 9), а УЗИ в динамике позволяет избежать повторных рентгенологических исследований.

Следующим компонентом, который может быть оценен при УЗИ грудной полости, является легочная ткань.

Возможности ультразвукового исследования для выявления поражения легочной ткани

Поскольку УЗ-луч в норме отражается от воздуха в субплевральных альвеолах, то изображение получается только от самой поверхности воздушного легкого, а структуры легочной ткани, расположенные глубже, визуализировать невозможно [21, 22]. Визуализация легочной ткани становится возможной, если она лишена воздушности (синдром потери воздушности легочной ткани). Такая ситуация возникает при сдавлении легочной ткани извне (например, при ателектазах), воспалительной инфильтрации легочной ткани, опухолях, при этом УЗ-картина данных патологических изменений будет разной.

При пневмонии внешняя поверхность консолидированного участка представляет собой правильную краевую линию и соответствует висцеральной плевре, в то время как дальние (глубокие) границы нерегулярны и меняются с дыханием, эхоструктура негетерогенная^{2, 3} [23]. В участке консолидации могут определяться гиперэхогенные линейные сигналы, соответствующие бронхиальным стенкам, а при наличии жидкостного содержимого в бронхах визуализируются параллельные гиперэхогенные линейные

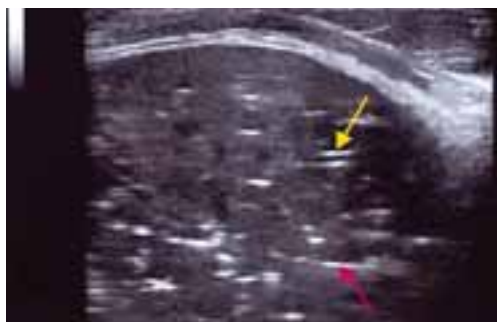


Рис. 10. Ультразвуковое изображение участка консолидации. Структура участка консолидации неоднородная, визуализируются бронхиальные стенки (→), в т. ч. стенки бронхов с жидкостным содержимым (→) [23]

Figure 10. Ultrasonographic imaging of consolidation area. The structure of the consolidation area is heterogeneous; bronchial walls are visible (→) including those with fluid inclusion (→) [23]

структуры с анэхогенной прослойкой внутри (рис. 10) [24]. При цветном доплеровском сканировании в консолидированном участке может быть выявлен сосудистый рисунок. При УЗИ участок консолидации, как правило, меньше, чем при рентгенографии грудной клетки, потому что периферия этого участка, как правило, частично заполнена воздухом [24].

При абсцессе легких в области консолидации определяется гипоехогенный неоднородный участок с четко определенными стенками, соответствующий жидкостному компоненту, с «густым» содержимым [25, 26]. При наличии воздуха в области абсцесса определяются эхогенные очаги.

Для совершенствования диагностического процесса важную роль играет динамическое наблюдение. Так, УЗ-картина при воспалительной инфильтрации легочной ткани при адекватной консервативной терапии весьма динамична по сравнению с изменениями, вызванными ателектазом. При компрессионном ателектазе уменьшение безвоздушного участка легочной ткани происходит пропорционально уменьшению объема жидкости в плевральной полости, поэтому после пункционной эвакуации плеврального выпота воздушность легочной ткани восстанавливается.

Использование датчиков различной частоты дает возможность получить дополнительную информацию. Так, применение высокочастотных датчиков может позволить определить распространение опухоли на плевру, ребра [27].

В последнее время все чаще обсуждается вопрос о возможности использования УЗ-артефакта, возникающего при отражении звуковых волн от уплотненного участка легочной ткани и названного «В-линия» (синонимы: «хвост кометы», «артефакт хвоста кометы»). Разница в акустическом импедансе между измененной легочной паренхимой и окружающими тканями уменьшается, что позволяет УЗ-лучу частично проникать в легочную ткань в зоне утолщения междольковых перегородок. В результате попадания УЗ-луча на границу между измененной междольковой перегородкой и воздушными альвеолами возникают множественные реверберации. Данный УЗ-эффект выглядит на экране как вертикально расположенный эхогенный луч (или лучи), идущий от плевральной линии, расширяющийся к противоположному краю

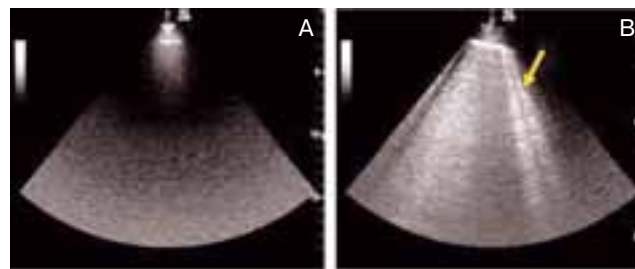


Рис. 11. Ультразвуковое изображение легочной ткани: А — неизменная легочная ткань, В — ультразвуковой эффект «В-линия» («хвост кометы») (стрелка)

Figure 11. Ultrasonographic imaging of the lung tissue: A, the normal lung tissue; B, the B-line (the comet-tail artifact) (the arrow)

экрана идвигающийся синхронно со скольжением легких [28, 29] (рис. 11). Проведенные исследования [30–33] показывают, что множественные В-линии — альвеолярный интерстициальный синдром (АИС) могут присутствовать при интерстициальных поражениях легких (ИПЛ), кардиогенном отеке легких (КОЛ), остром респираторном дистресс-синдроме (ОРДС). Продемонстрирована связь выраженности этого феномена с КТ-изменениями, функциональными изменениями легких (диффузионной способностью легких) [33]. Основным лимитирующим фактором данного метода является субъективный характер визуальной оценки, однако он может рассматриваться как скрининговый метод первичной диагностики патологии легочной паренхимы. Для объективизации анализа полученной информации в настоящее время предложены несколько методических подходов оценки выраженности интерстициального синдрома, что позволяет получить количественную характеристику данного феномена.

Важно не только выявить интерстициальный синдром, но и попытаться оценить его в комплексе с другими клиническими и УЗ-признаками. Так, АИС при ИПЛ и ОРДС распределен неравномерно по легочным полям, причем при ИПЛ в большей степени АИС определяется в дорзальных и нижних отделах легких. При КОЛ наблюдается уменьшение выраженности АИС при назначении диуретической терапии. Такой УЗ-признак, как неровный ход плевральной линии (рис. 12), определяется при ИПЛ и ОРДС, в то время как при КОЛ легочная поверх-

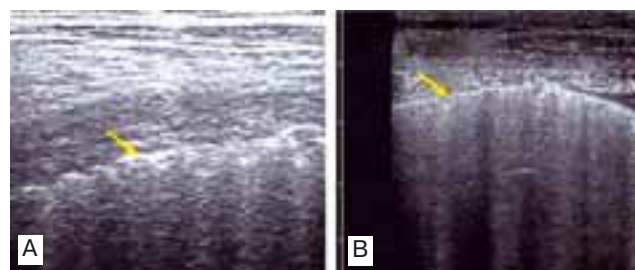


Рис. 12. Ультразвуковое изображение поверхности легкого (стрелка): А — неровный (нерегулярный) ход плевральной линии и множественные В-линии при идиопатическом легочном фиброзе; В — ровный (регулярный) ход плевральной линии и множественные В-линии при кардиогенном отеке легких [23]

Figure 12. Ultrasonographic imaging of the lung surface (the arrow): A, rough (irregular) pleural lines and multiple B-lines in idiopathic pulmonary fibrosis; B, smooth (regular) pleural lines and multiple B-lines in cardiogenic pulmonary oedema [23]

ность не меняется, т. е. ход плевральной линии регулярный. Кроме того, при КОЛ участок консолидации не определяется [24].

Таким образом, важна оценка не отдельных УЗ-признаков, выявляемых при исследовании легких и плевры, а их комплексный и, по возможности, динамический анализ.

Ультразвуковое исследование диафрагмы

Одной из актуальных проблем пульмонологии является анализ состояния диафрагмы как основной дыхательной мышцы, что особенно важно при решении вопроса об отлучении пациента от искусственной вентиляции легких. С этой задачей вполне успешно может справиться УЗИ диафрагмы. В норме при спокойном вдохе диафрагма движется в каудальном направлении, при этом амплитуда движения превосходит 10–15 мм (рис. 13). При дисфункции диафрагмы амплитуда движения становится < 5 мм или может регистрироваться парадоксальное движение диафрагмы в краниальном направлении. Нормальная толщина диафрагмы в области ее соприкосновения с грудной стенкой при спокойном выдохе составляет > 2 мм, а при вдохе она должна утолщаться на $> 20\%$. Уменьшение толщины диафрагмы при спокойном выдохе и уменьшения ее утолщения при вдохе может указывать на парез диафрагмы, а нормальное утолщение диафрагмы — предсказать успех при отлучении больного от искусственной вентиляции легких [34].

Возможности ультразвукового исследования при различных заболеваниях легких

Применение УЗ-методов в пульмонологии имеет широкие и разнообразные аспекты, например оценка распространенности патологического процесса при опухолях, лимфангиолейомиоматозе (ЛАМ), саркоидозе и т. д. Так, в клинической практике у больных саркоидозом легких нередко необходимо оценить состояние периферических лимфатических узлов. С помощью УЗИ можно выявить как увеличение отдельных групп лимфатических узлов, так и оценить их структуру. Выявление увеличенных лимфатических узлов округлой формы, гипоехогенной структуры без гиперэхогенной срединной части свидетельствует о генерализации процесса, а умень-

шение их размеров в процессе лечения и нормализация структуры — о положительной динамике.

У больных ЛАМ с помощью УЗИ органов брюшной полости и почек можно выявить гемангиомы печени и ангиомиолипому почек, что для врача-пульмонолога является дополнительной информацией, подтверждающей диагноз ЛАМ. У женщин с диагнозом ЛАМ необходимо проведение УЗИ органов малого таза для исключения дополнительных образований.

При раке легкого рекомендуется проведение УЗИ печени для выявления очагового поражения, что свидетельствует о генерализации процесса.

Заключение

Грамотное использование УЗИ помогает врачу-пульмонологу объективно оценить состояние пациента и рационально выстроить диагностический процесс, выбрать правильную тактику лечения или скорректировать ее. Учитывая рентгенологическую безопасность и доступность, методы УЗ-диагностики незаменимы при динамическом наблюдении и могут быть повторены с необходимой частотой, а в ряде случаев — послужить разумной альтернативой рентгенологическому исследованию легких. Для повышения качества и безопасности диагностики следует не противопоставлять эти методы исследования, а оптимально сочетать их между собой. Однако следует понимать, что при интерпретации полученных клинических, лабораторных и инструментальных данных персонифицировать как диагностический, так и лечебный процесс позволяет лишь комплексный подход.

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

1. Koenig S.J., Narasimhan M., Mayo P.H. Thoracic ultrasonography for the pulmonary specialist. *Chest*. 2011; 140 (5): 1332–1341. DOI: 10.1378/chest.11-0348.
2. Havelock T., Teoh R., Laws D. et al. Pleural procedures and thoracic ultrasound: British Thoracic Society pleural disease guideline 2010. *Thorax*. 2010; 65 (Suppl. 2): ii61–ii76. DOI: 10.1136/thx.2010.137042.
3. Expert Round Table on Ultrasound in ICU: International expert statement on training standards for critical care ultrasonography. *Intensive Care Med*. 2011; 37 (7): 1077–1083. DOI: 10.1007/s00134-011-2246-9.
4. Rudski L.G., Lai W.W., Afilalo J. et al. Guidelines for the Echocardiographic Assessment of the Right Heart in Adults: A Report from the American Society of Echocardiography. Endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J. Am. Soc. Echocardiogr*. 2010; 23 (7): 685–713. DOI: 10.1016/j.echo.2010.05.010.
5. Galiè N., Humbert M., Vachiery J.L. et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary

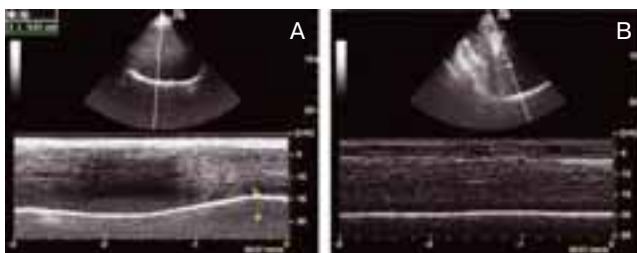


Рис. 13. Движение диафрагмы, анализ экскурсии диафрагмы при глубоком вдохе: А — в норме, В — при дисфункции / парезе диафрагмы

Figure 13. Diaphragm movements and diaphragm excursion in deep inspiration: A, normal; B, in dysfunction / palsy of the diaphragm

- hypertension. The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur. Heart J.* 2016; 37 (1): 67–119. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv317.
6. Lang R.M., Bierig M., Devereux R.B. et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2005; 18 (12): 1440–1463. DOI: 10.1016/j.echo.2005.10.005.
7. Grapsa J., Gibbs J.S., Cabrita I.Z. et al. The association of clinical outcome with right atrial and ventricular remodeling in patients with pulmonary arterial hypertension: study with real-time three-dimensional echocardiography. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.* 2012; 13 (8): 666–672. DOI: 10.1093/ehjci/jes003.
8. Rushmer R.F., Crystal D.K., Wagner C. The functional anatomy of ventricular contraction. *Circ. Res.* 1953; 1: 162–170.
9. Howard L.S., Grapsa J., Dawson D. et al. Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension: standard operating procedure. *Eur. Respir. Rev.* 2012; 21 (125): 239–248; DOI: 10.1183/09059180.00003912.
10. Leibundgut G., Rohner A., Grize L. et al. Dynamic assessment of right ventricular volumes and function by real-time three-dimensional echocardiography: a comparison study with magnetic resonance imaging in 100 adult patients. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2010; 23 (2): 116–126. DOI: 10.1016/j.echo.2009.11.016.
11. van der Zwaan H.B., Helbing W.A., McGhie J.S. et al. Clinical value of real-time three-dimensional echocardiography for right ventricular quantification in congenital heart disease: validation with cardiac magnetic resonance imaging. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2010; 23 (2): 134–140. DOI: 10.1016/j.echo.2009.12.001.
12. Sachdev A., Villarraga H.R., Frantz R.P. et al. Right ventricular strain for prediction of survival in patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest.* 2011; 139 (6): 1299–1309. DOI: 10.1378/chest.10-2015.
13. Mor-Avi V., Lang R.M., Badano L.P. et al. Expert consensus statement. Current and Evolving Echocardiographic Techniques for the Quantitative Evaluation of Cardiac Mechanics: ASE/EAE Consensus Statement on Methodology and Indications Endorsed by the Japanese Society of Echocardiography. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2011; 24 (3): 277–313. DOI: 10.1016/j.echo.2011.01.015.
14. Mathis G. Thoraxsonography. Part I. Chest wall and pleura. *Ultrasound Med. Biol.* 1997; 23 (8): 1131–1139.
15. Weingardt J.P., Guico R.R., Nemcek A.A. Jr et al. Ultrasound findings following failed, clinically directed thoracenteses. *J. Clin. Ultrasound.* 1994; 22 (7): 419–426.
16. Grogan D.R., Irwin R.S., Channick R. et al. Complications associated with thoracentesis: A prospective, randomized study comparing three different methods. *Arch. Intern. Med.* 1990; 150 (4): 873–877.
17. Colt H.G., Brewer N., Barbur E. Evaluation of patient-related and procedure-related factors contributing to pneumothorax following thoracentesis. *Chest.* 1999; 116 (1): 134–138. DOI: 10.1378/chest.116.1.134.
18. Barnes T.W., Morgenthaler T.I., Olson E.J. et al. Sonographically guided thoracentesis and rate of pneumothorax. *J. Clin. Ultrasound.* 2005; 33 (9): 442–446. DOI: 10.1002/jcu.20163.
19. Jones P.W., Moyers J.P., Rogers J.T. et al. Ultrasound-guided thoracentesis: is it a safer method? *Chest.* 2003; 123 (2): 418–423.
20. Doyle J.J., Hnatiuk O.W., Torrington K.G. et al. Necessity of routine chest roentgenography after thoracentesis. *Ann. Intern. Med.* 1996; 124 (9): 816–820.
21. Grymiski J., Krakowka P., Lypacewicz G. The diagnosis of pleural effusion by ultrasonic and radiographic techniques. *Chest.* 1976; 70 (1): 33–37.
22. Sakai F., Sone S., Kiyono K. et al. High resolution ultrasound of the chest wall. *Fortschr. Rofo. Bd.* 1990; 153 (4): 390–394. DOI: 10.1055/s-2008-1033401.
23. Zanobetti M., Poggioni C., Rini R. Can chest ultrasonography replace standard chest radiography for evaluation of acute dyspnoea in the ED? *Chest.* 2011; 139 (5): 1140–1147. DOI: 10.1378/chest.10-0435.
24. Reissig A., Copetti R. Lung Ultrasound in Community-Acquired Pneumonia and in Interstitial Lung Diseases. *Respiration.* 2014; 87 (3): 179–189. DOI: 10.1159/000357449.
25. Mathis G. Thoraxsonography. Part II. Peripheral pulmonary consolidation. *Ultrasound Med. Biol.* 1997; 23 (8): 1141–1153. DOI: 10.1016/S0301-5629(97)00111-7.
26. Chen H.J., Yu Y.H., Tu C.Y. et al. Ultrasound in peripheral pulmonary air-fluid lesions. Color Doppler imaging as an aid in differentiating empyema and abscess. *Chest.* 2009; 135 (6): 1426–1432. DOI: 10.1378/chest.08-2188.
27. Bandi V., Lunn W., Ernst A. et al. Ultrasound vs CT in detecting chest wall invasion by tumor: a prospective study. *Chest.* 2008; 133 (4): 881–886. DOI: 10.1378/chest.07-1656.
28. Volpicelli G., Elbarbary M., Blaivas M. Internationalevidence-based recommendations for point-of-care lung ultrasound. *Intensive Care Med.* 2012; 38 (4): 577–591. DOI: 10.1007/s00134-012-2513-4.
29. Алехин М.И. Ультразвуковое исследование легких для диагностики внесосудистой жидкости. *Креативная кардиология.* 2015; (1): 27–37. DOI: 10.15275/kreatkard.2015.01.03. / Alekhin M.I. Ultrasound investigation of the lungs for diagnosis of extravascular fluid. *Kreativnaya kardiologiya.* 2015; (1): 27–37. DOI: 10.15275/kreatkard.2015.01.03 (in Russian).
30. Copetti R., Soldati G., Copetti P. Chest sonography: a useful tool to differentiate acute cardiogenic pulmonary oedema from acute respiratory distress syndrome. *Cardiovasc. Ultrasound.* 2008; 6: 16. DOI: 10.1186/1476-7120-6-16.
31. Bouhemad B., Zhang M., Lu Q., Roubly J.J. Clinical review: Bedside lung ultrasound in critical care practice. *Crit. Care.* 2007; 11: 205. DOI: 10.1186/cc5668.
32. Frassi F., Gargani L., Gligorova S. et al. Clinical and echocardiographic determinants of lung comets. *Eur. J. Echocardiogr.* 2007; 8 (6): 474–479. DOI: 10.1016/j.euje.2006.09.004.
33. Gargani L., Doveri M., D'Errico L. et al. Ultrasound lung comets in systemic sclerosis: a chest sonography hallmark of pulmonary interstitial fibrosis. *Rheumatology.* 2009; 48 (11): 1382–1387. DOI: 10.1093/rheumatology/kep263.
34. DiNino E., Gartman E.J., Sethi J.M., McCool F.D. Diaphragm ultrasound as a predictor of successful extubation from mechanical ventilation. *Thorax.* 2014; 69 (5): 423–427. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2013-204111.

Поступила 13.02.17
Received February 13, 2017

Остеопороз при муковисцидозе: вопросы терминологии, диагностики и клинической картины

И.А.Баранова¹, Е.И.Кондратьева², С.А.Красовский²⁻⁴

- 1 – 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;
- 2 – Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр»: 115478, Москва, ул. Москворечье, 1;
- 3 – Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России: 105077, Москва, ул. 11-я Парковая, 32, корп. 4;
- 4 – 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

Баранова Ирина Александровна – д. м. н., профессор кафедры госпитальной терапии педиатрического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 965-45-20; e-mail: baranova@ro.ru

Кондратьева Елена Ивановна – д. м. н., профессор, главный научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр»; тел.: (499) 137-01-97; e-mail: elenafpk@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; старший научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр»; 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

Постоянно увеличивающаяся доля взрослых пациентов в общей структуре больных муковисцидозом (МВ) сопровождается ростом числа легочных и внелегочных осложнений, значительную долю которых составляет вторичный остеопороз (ОП) – мультифакториальное заболевание, ассоциированное прежде всего с хроническим микробно-воспалительным процессом, дефицитом витамина D, низким индексом массы тела, задержкой полового созревания и гипогонадизмом, длительной (≥ 3 мес.) терапией пероральными глюкокортикоидами. В статье отражены спорные вопросы терминологии и современные методы диагностики ОП при МВ. Сделан вывод, что диагностика ОП у больных МВ основана не только на данных остеоденситометрии, но и на тщательном анализе клинической картины заболевания, применении других методов имидж-диагностики, показателях лабораторных исследований. Контроль над этим осложнением определяется выявлением факторов риска.

Ключевые слова: остеопороз, вторичный остеопороз, муковисцидоз, переломы, остеоденситометрия.

Для цитирования: Баранова И.А., Кондратьева Е.И., Красовский С.А. Остеопороз при муковисцидозе: вопросы терминологии, диагностики и клинической картины. *Пульмонология*. 2017; 27 (2): 291–297. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-2-291-297

Osteoporosis in cystic fibrosis: terminology, diagnosis and clinical signs

Irina A. Baranova¹, Elena I. Kondrat'eva², Stanislav A. Krasovskiy²⁻⁴

- 1 – N.I.Pirogov Russian State National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Ostrovityanova 1, Moscow, 117997, Russia;
- 2 – Federal Medical Genetic Academic Center, Russian Academy of Science: ul. Moskvorech'e 1, Moscow, 115478, Russia;
- 3 – Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia: Odinnadtsataya Parkovaya ul. 32, build. 4, Moscow, 105077, Russia;
- 4 – D.D.Pletnev City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department: ul. Odinnadtsataya Parkovaya 32, Moscow, 105077, Russia

Author information

Irina A. Baranova, Doctor of Medicine, Professor at Department of Hospital Therapy, Pediatric Faculty, N.I.Pirogov Russian State National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 965-45-20; e-mail: baranova@ro.ru

Elena I. Kondrat'eva, Doctor of Medicine, Professor, Principal Researcher, Research and Clinical Division of Cystic Fibrosis, Federal Medical Genetic Academic Center, Russian Academy of Science; tel.: (499) 137-01-97; e-mail: elenafpk@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; Senior Researcher at Research and Clinical Division of Cystic Fibrosis, Federal Medical Genetic Academic Center, Russian Academy of Medical Science; pneumologist at the 2nd Pulmonology Department, D.D.Pletnev City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department; tel.: (495) 965-23-24; e-mail: sa_krasovsky@mail.ru

Abstract

Continuous growth of proportion of adult patients in the total number of patients with cystic fibrosis (CF) is accompanied by the increasing rate of pulmonary and extrapulmonary complications, mainly secondary osteoporosis. This is a multifactorial disease predominantly associated with chronic microbial and inflammatory processes, vitamin D deficiency, low body mass index, delayed puberty and hypogonadism, and long-term (≥ 3 months) therapy with oral steroids. Controversial issues of terminology and current diagnostic approach to osteoporosis in CF patients have been discussed in

the article. Diagnosis of osteoporosis in CF patients should not be based solely on osteodensitometry findings but also on thorough analysis of clinical signs and symptoms, other image diagnostic investigations and laboratory data. Detection of the risk factors could help to control this disease.

Key words: osteoporosis, secondary osteoporosis, cystic fibrosis, fractures, osteodensitometry.

For citation: Baranova I.A., Kondrat'eva E.I., Krasovskiy S.A. Osteoporosis in cystic fibrosis: terminology, diagnosis and clinical signs. *Russian Pulmonology*. 2017; 27 (2): 291–297 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-2-291-297

Прогресс в диагностике и лечении муковисцидоза (МВ) обусловлен значительными изменениями продолжительности жизни при этом заболевании. В настоящее время медиана выживаемости в большинстве стран мира достигла 30–40 лет, а число взрослых стало превышать количество детей. С ее увеличением приобрели значимость другие проявления МВ, такие как остеопороз (ОП), заболевания печени, сахарный диабет (СД), поражение суставов и репродуктивной системы. По данным большинства регулярно обновляемых регистров больных МВ западных стран также показано, что ОП – неотъемлемое осложнение МВ, ассоциированное с взрослением больных.

Определение и причины развития

Международной классификацией болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра ОП отнесен к болезням класса XIII (подгруппа M80–82). ОП при МВ носит вторичный характер. Поскольку продолжительность жизни при МВ увеличивается, у некоторых больных возможно развитие первично-го ОП.

В настоящее время в нашей стране используется классификация 1997 г., а рекомендации по формулировке диагноза изложены в клинических рекомендациях по ОП [1].

По решению Согласительной комиссии по европейскому консенсусу используется термин «болезни кости при МВ» (включающий низкую минеральную плотность кости (МПК) и переломы) [2], а не «остеопороз», что может быть неточным с учетом современных знаний. Экспертами ведущих международных обществ (Международное общество по клинической денситометрии (ISCD), Международный фонд остеопороза, Европейское общество кальцифицированной ткани) используется термин «остеопороз» у пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями, в т. ч. МВ. С учетом особенностей медицинского обеспечения в Российской Федерации рекомендуется оставить диагноз ОП^{1,2} [3].

Частота ОП при МВ в детском и подростковом возрасте составляет от 20 до 50 % и увеличивается после 18 лет жизни (50–75 %) [2]. По данным российских исследователей, в детском возрасте частота снижения МПК составляет от 33 до 65,2 %, а ОП –

от 7,7 до 15,6 %^{3,4} [4]. Во взрослой популяции больных МВ частота низких показателей МПК составляла 43,6 %, ОП – 8,4 % [3].

Этиология и патогенез ОП при МВ. ОП при МВ является классическим примером мультифакториального заболевания. К основным причинам его развития относятся [2, 5–8] следующие:

- хронический микробно-воспалительный процесс, сопровождающийся повышением уровня цитокинов (интерлейкины – 1, 6, фактор некроза опухоли- α и т. п.), приводит к повышению костной резорбции через экспрессию остеобластами лиганда рецептора ядерного фактора каппа-бета (RANKL) и нарушению соотношения RANKL / остеопротегерин. Имеются данные о нарушениях канонического Wnt-сигнального пути;
- дефицит витамина D;
- дефицит костной массы и нарушение микроархитектоники кости вследствие недостаточного набора пика костной массы в период активного роста и избыточной костной потери у взрослых;
- низкие индекс и / или масса тела;
- задержка полового созревания, гипогонадизм;
- длительная (≥ 3 мес.) терапия пероральными глюкокортикостероидами (ГКС);
- СД на фоне МВ;
- низкая физическая активность;
- трансплантация органов и иммуносупрессивная терапия;
- дефицит витамина K;
- низкое потребление кальция;
- гипоксия и гиперкапния;
- влияние генетического статуса.

В некоторых работах показана взаимосвязь различных мутаций и / или их комбинаций (F508del и т. п.) с развитием низкой костной массы³ [9], в большинстве других исследований данной связи не отмечено.

Клинические проявления

Основным клиническим проявлением ОП, в т. ч. при МВ, являются остеопоротические переломы костей скелета, развивающиеся при незначительной травме (например, при падении с высоты собственного роста, кашле) или спонтанно. Локализация остеопоротических переломов может быть любой,

¹ Соболенкова В.С. Системный анализ в ранней диагностике и лечении остеопенического синдрома при муковисцидозе: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Тула; 2009.

² Ашерова И.К. Снижение тяжести течения заболевания, повышение выживаемости и качества жизни больных муковисцидозом на основе совершенствования междисциплинарной специализированной помощи: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. М.; 2013.

³ Симанова Т.В. Клинико-генетические особенности и костный метаболизм у больных муковисцидозом: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2009.

⁴ Горинова Ю.В. Остеопения при хронических болезнях легких у детей: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2005.

но наиболее часты переломы тел позвонков, проксимальных отделов бедренной и плечевой костей, дистального отдела предплечья. В детском возрасте переломы проксимального отдела бедренной кости наблюдаются редко. К остеопоротическим переломам не относятся переломы костей лицевого скелета, пальцев рук и ног.

Переломы тел позвонков обычно происходят бессимптомно и могут быть выявлены случайно при рентгенологическом исследовании. Деформации позвонков приводят к развитию патологического кифоза, снижению роста.

Боли в костях неспецифичны, в большинстве случаев характеризуются как ноющие, локализуются в нижней части спины, постепенно усиливаются в течение дня и ослабевают в горизонтальном положении. Их причина — распространенные деформации тел позвонков и деформация позвоночника в целом с формированием грудного кифоза и компенсаторного лордоза поясничного отдела. Появление острой боли или усиление хронической боли в спине может свидетельствовать о переломе позвонка.

Скелет ребенка является динамичной структурой, поэтому возможно не только восстановление МПК — описаны случаи восстановления формы ранее деформированных позвонков при прекращении воздействия факторов риска или под влиянием терапии бифосфонатами [10]. Менее подвержены восстановлению среднетяжелые и тяжелые деформации позвонков, это процесс реже происходит у подростков и не описан у взрослых [10].

Необходимо проводить дифференциальную диагностику ОП с рахитом у детей и остеомалацией у взрослых — заболеваниями, связанными с тяжелым дефицитом витамина D. Они редко описываются у пациентов с МВ. Кальципеническая остеомалация (у детей — рахит) — торможение обызвествления костной ткани при сохраняющейся скелетной массе (снижение количества кальция на единицу массы кости). У взрослых пациентов наблюдаются деминерализация скелета (чаще страдают позвонки, кости таза и нижних конечностей), мышечные симптомы (боль и слабость) и сенсорная нейропатия. Лооzerовские зоны при остеомалации, также известные как «недостаточные переломы» (дефекты кортикального слоя ребер, лопатки, лобковых костей, длинных трубчатых костей), ошибочно принимают за остеопоротические переломы. Для остеомалации характерны высокий уровень щелочной фосфатазы, снижение уровня кальция и 25(ОН)D в сыворотке крови (см. раздел «Лабораторная диагностика»).

Диагностика остеопороза

Помимо оценки клинической картины, в диагностике ОП используется остеоденситометрия, рентгенография, лабораторные методы исследования.

Остеоденситометрия

Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (DXA) является «золотым стандартом» количествен-

ного определения содержания костных минералов (СКМ; г / см) и МПК (г / см²).

В возрастной группе до 20 лет предпочтительными зонами измерения СКМ и МПК являются поясничный отдел позвоночника в переднезадней проекции и все тело, исключая голову [11–13]. Рекомендация по исключению МПК головы из данных исследования по программе «все тело» имеет наибольшее значение у детей раннего возраста, поскольку в этом возрасте в костях головы содержится значимая доля минералов в костях. Исследование МПК проксимального отдела бедра не проводится у детей и подростков в связи с вариабельностью развития скелета.

Для оценки МПК у детей и подростков используются педиатрические программы, которые входят в базовое обеспечение современных денситометров. У пациентов с низким ростом возможна гипердиагностика дефицита костной массы в результате более выраженного уменьшения площади кости по сравнению с содержанием костных минералов. Чем ниже рост, тем ниже костная плотность. Чтобы избежать такой гипердиагностики у больных моложе 20 лет и ростом ниже среднего показателя здорового контроля того же возраста и пола на ≥ 1 стандартное отклонение, МПК по Z-критерию должна анализироваться с учетом роста или костного возраста [11–13].

У взрослых больных МВ обычно проводится исследование поясничного отдела позвоночника в переднезадней проекции и с 20 лет — проксимального отдела бедренной кости (анализируется область шейки бедра (*Neck*) и общий показатель бедра (*Total Hip*), для заключения выбирается область с наименьшим значением Z- или T-критерия). При невозможности оценки поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедра, а также при гиперпаратиреозе может исследоваться дистальный отдел предплечья [12, 14].

В современной клинической практике индивидуальная МПК сравнивается с референсной базой данных. Наиболее приемлемым способом оценки МПК является оценка с помощью T- и Z-критериев.

T-критерий представляет собой количество стандартных отклонений выше и ниже среднего показателя пика костной массы у молодых. Применим только у женщин в пери- и постменопаузе и у мужчин 50 лет и старше [12, 15].

У детей, подростков, мужчин моложе 50 лет и женщин детородного возраста для оценки МПК используется Z-критерий (количество стандартных отклонений выше и ниже среднего показателя для лиц аналогичного возраста); T-критерий не используется. Для этих возрастных групп термины «остеопения» и «остеопороз» не могут отражаться в DXA-протоколе. В случае когда МПК по Z-критерию ≤ -2 SD, следует применять термины «низкая МПК» или «низкая костная масса» [11, 12, 15].

В протоколе исследования DXA указывается на наличие переломов.

Особенности остеоденситометрии при МВ. Согласно Европейским рекомендациям (*European cystic*

fibrosis bone mineralization guidelines, 2011) первое рутинное исследование костной плотности у детей рекомендовано в возрасте 8–10 лет, но может быть проведено и раньше при наличии значимых факторов риска ОП [13].

Повторные измерения МПК у детей, подростков и взрослых до 50 лет проводятся приблизительно в следующие сроки:

- каждые 5 лет, если Z-критерий выше -1 SD;
- каждые 2 года, если Z-критерий между -1 и -2 SD;
- ежегодно, если Z-критерий < -2 SD, или есть низкоэнергетичные переломы в анамнезе, или имеются значимые факторы риска ОП.

У женщин в постменопаузе и мужчин 50 лет и старше рекомендуется проведение остеоденситометрии приблизительно в следующие сроки [13]:

- каждые 5 лет, если T-критерий > -1 SD;
- каждые 2 года, если T-критерий между -1 и $-2,5$ SD;
- ежегодно, если T-критерий $\leq -2,5$ SD или имеются значимые факторы риска ОП.

Остеоденситометрия должна быть проведена до назначения антиостеопоротической терапии. Для оценки динамики МПК на фоне лечения ОП DXA проводится 1 раз в 6–12 мес. — у детей и 1 раз в 12 мес. — у взрослых на одном и том же аппарате (желательно одним и тем же специалистом).

Рентгенография

Рентгенография костей скелета проводится для диагностики переломов. Как уже отмечалось, большинство переломов тел позвонков происходят бессимптомно и выявляются случайно при рентгенографии или компьютерной томографии органов грудной клетки. Поэтому к проведению рентгенографии грудного и поясничного отделов позвоночника в боковой проекции для диагностики деформаций тел позвонков имеются определенные показания. У взрослых больных таковыми являются:

- появление боли в спине у лиц:
 - с низкой МПК;
 - длительно принимающих системные ГКС;
 - с травмой, в т. ч. при падении с высоты собственного роста или при подъеме тяжести;
- выраженный грудной кифоз;
- снижение роста на ≤ 2 см за 1–3 года наблюдения или на 4 см в сравнении с ростом в 25 лет.

У детей и подростков основным показанием для проведения рентгенографии грудного и поясничного отделов позвоночника считается длительная терапия пероральными ГКС. Исследование проводится до начала лечения ГКС, а далее повторяется 1–2 раза в год. Возможно проведение рентгенографии при наличии других сильных факторов риска переломов [10].

Для оценки деформаций (переломов) позвонков на рентгенограмме у детей и взрослых применяются

различные методы рентгеноморфометрии, но чаще всего — полуколичественный метод Дженанта [1]. При его проведении предусматривается измерение 3 высот позвонков (передней, средней и задней) с T4 до L4. Переломом позвонка считается снижение его высоты на ≥ 20 %. При передней клиновидной деформации в большей степени снижена передняя высота позвонка, в меньшей степени, но обязательно снижена средняя высота, задняя высота тела позвонка остается неизменной. При задней клиновидной деформации в наибольшей степени снижена задняя высота, в меньшей степени — средняя, не изменяется передняя высота тела позвонка. Двояковогнутая деформация тела позвонка (по типу рыбьего) характеризуется значительным уменьшением средней высоты, небольшим снижением или отсутствием снижения передней и задней высоты исследуемого тела позвонка. Компрессионная деформация — это равномерное или неравномерное снижение всех показателей высот позвонка. Выделяются 3 степени деформации (перелома) позвонка: при легкой степени высота позвонка снижается на 20–25 %; при умеренной — на ≥ 25 %, но ≤ 40 %, при тяжелой — на > 40 % [1].

Деформации тел позвонков могут быть выявлены при проведении DXA позвоночника в боковой проекции. Рентгеноморфометрический анализ проводится так же, как и при обычной рентгенографии, однако лучевая нагрузка при DXA значительно ниже.

Методы лабораторной диагностики остеопороза

Изменения лабораторных показателей, в т. ч. маркеров костного обмена, не являются критериями постановки диагноза ОП. Лабораторные методы используются для проведения дифференциальной диагностики ОП с другими заболеваниями скелета (см. таблицу), оценки безопасности назначения антиостеопоротических препаратов, анализа процессов формирования и резорбции костной ткани.

К основным лабораторным показателям относятся определение следующих показателей⁵ [16–18]:

- общего и ионизированного кальция, фосфора крови;
- креатинина сыворотки крови с расчетом клиренса креатинина по формуле Кокрофта–Голта;
- щелочной фосфатазы сыворотки крови;
- содержания витамина D (25(OH)D) в сыворотке крови. Нормальный уровень 25(OH)D сыворотки крови > 30 нг / мл (75 нмоль / л) и < 100 нг / мл (250 нмоль / л) [17, 18]. У всех больных МВ рекомендовано ежегодное измерение 25(OH)D, предпочтительнее в конце зимы. Исследование 1,25(OH)D проводить не следует [18].

Исследование костных биомаркеров у взрослых проводится для изучения обмена кости.

К маркерам резорбции относятся оксипиридинолин и дезоксипиридинолин мочи, оксипролин и кальций мочи, N- и C-концевые телопептиды мо-

⁵ Красовский С.А. Остеопороз у взрослых больных муковисцидозом: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2012.

Таблица

Дифференциальная диагностика остеопороза с другими заболеваниями скелета по лабораторным показателям крови (адаптировано из [17])

Table

Differentiated diagnosis of osteoporosis and other bone diseases on the basis of laboratory findings (adopted from [17])

Заболевания	Кальций	Фосфор	Паратиреоидный гормон	Щелочная фосфатаза
Остеопороз	N	N	N	N
Первичный гиперпаратиреоз	↑	↓	↑	↑
Гиперкальциемия при злокачественных заболеваниях	↑	N	↓	↑
Недостаточность витамина D	↓	↓	↑	↑
	или	или	или	или
	N	N	N	N
Остеомалация	↓	↓	↑	↑

лекул коллагена 1-го типа, связанные поперечными сшивками (NTX, CTX) в сыворотке крови или моче, тартратрезистентная кислая фосфатаза в плазме крови.

Маркерами костеобразования являются:

- остеокальцин сыворотки крови;
- костная щелочная фосфатаза сыворотки крови;
- С- и N-концевые пропептиды проколлагена 1-го типа (P1CP; P1NP) сыворотки крови.

Рабочей группой Международного фонда остеопороза (*International Osteoporosis Foundation*) и Международной федерации клинической химии и лабораторной медицины (*International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*) для исследования костного обмена рекомендуется ограничиться 2 маркерами сыворотки крови — P1NP (маркер костеобразования) и CTX (маркер резорбции кости) [17]. Оценка этих маркеров может проводиться у взрослых пациентов для ранней (через 3 мес.) оценки эффективности антирезорбтивной (CTX сыворотки) или костно-анаболической (P1NP сыворотки) терапии.

Исследование костных биомаркеров у детей не рекомендуется, поскольку они в основном отражают линейный рост, а не сам костный обмен [10]. Для оценки костного обмена у детей может быть использована только биопсия подвздошной кости, что редко применяется в клинической практике [10].

Алгоритм FRAX®

Алгоритм FRAX® применяется у женщин после наступления менопаузы и мужчин 50 лет и старше, ранее не получавших лечение по поводу ОП. У женщин возможно использование модели с 40 лет (при ранней менопаузе). Алгоритм сконструирован так, чтобы его можно было легко использовать врачу, не имеющему специальных знаний в области ОП, в частности врачу первичного звена [14]. При использовании алгоритма FRAX® у конкретного человека определяется абсолютный риск как основных для ОП переломов (позвонков, дистального отдела предплечья, проксимального отдела бедра или плечевой кости), так и отдельно перелома проксимального отдела бедра в течение ближайших 10 лет жизни.

Установление диагноза остеопороз

Дети и подростки. По мнению экспертов ISCD (Пересмотр официальной позиции в педиатрии, 2013), диагноз ОП у детей и подростков не может быть поставлен только на основании данных остеоденситометрии [11]. Он ставится при наличии следующих признаков [11]:

- ≥ 1 компрессионного перелома тел позвонков, которые не связаны с высокоэнергетичной травмой или локальным заболеванием, приводящим к изменению МПК. При наличии компрессионных переломов позвонков не требуется, чтобы Z-критерий составлял ≤ -2 SD.
- или
- клинически значимого анамнеза переломов и МПК по Z-критерию ≤ -2 SD. Клинически значимым анамнезом переломов считается:
 - 1) ≥ 2 переломов длинных костей в возрасте до 10 лет;
 - 2) ≥ 3 переломов длинных костей в любом возрасте до 19 лет.

В то же время экспертами ISCD допускается, что МПК (или содержание костного минерала) по Z-критерию > -2 SD не исключает хрупкости кости и высокий риск переломов [11].

Взрослые

Женщины до менопаузы и мужчины младше 50 лет.

Диагноз ОП не должен быть основан только на данных остеоденситометрии [15], необходимо принимать во внимание наличие других факторов риска, анамнез низкоэнергетичных переломов, прием лекарственных средств, приводящих к развитию ОП (например, длительный прием пероральных ГКС).

Женщины в постменопаузе и мужчины 50 лет и старше. Диагноз устанавливается на основании данных остеоденситометрии (T-критерий $\leq -2,5$ SD) или при наличии низкоэнергетичного (остеопоротического) перелома [1, 14]. У пациентов, длительно (≥ 3 мес.) принимающих пероральные ГКС, диагноз глюкокортикостероидный ОП ставится при более высоких значениях T-критерия ($\leq -1,5$ SD). При высоком абсолютном риске переломов в ближайшие 10 лет по данным алгоритма FRAX® может быть

поставлен диагноз «вероятный ОП» и назначено лечение.

Формулировка диагноза и интерпретация заключения DXA:

- Пример 1. ОП вторичный (на фоне МВ), перелом тела L3 позвонка.
- Пример 2. ОП вторичный (на фоне МВ, приема пероральных ГКС), переломы тел L3 и L4 позвонков.
- Пример 3. Низкая МПК на фоне МВ (Z-критерий ≤ -2 SD). Группа риска по развитию переломов (факторы риска — низкие масса тела и рост, СД).

Заключение

Диагностика ОП у больных МВ основана не только на данных остеоденситометрии, но и тщательном анализе клинической картины заболевания, применении других методов имидж-диагностики, лабораторных исследований. Выявление факторов риска является определяющим в контроле над этим осложнением.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Литература

1. Лесняк О.М., Беневоленская Л.И., ред. Остеопороз: Клинические рекомендации. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009.
2. Aris R.M., Merkel P.A., Bachrach L.K. et al. Guide to bone health and disease in cystic fibrosis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005; 90 (3): 1888–1896. DOI: 10.1210/jc.2004-1629.
3. Красовский С.А., Баранова И.А., Демин Н.В., Амелина Е.Л. Минеральная плотность костной ткани, частота деформаций позвонков и периферических переломов у взрослых больных муковисцидозом. *Пульмонология.* 2011; (5): 71–78.
4. Капустина Т.Ю., Капранов Н.И. Состояние минеральной плотности костной ткани у пациентов с муковисцидозом. *Педиатрия: Журнал им. Г.Н. Сперанского.* 2008; 87 (5): 36–41.
5. Jacquot J., Delion M., Gangloff S. et al. Bone disease in cystic fibrosis: new pathogenic insights opening novel therapies. *Osteoporos. Int.* 2016; 27 (4): 1401–1412. DOI: 10.1007/s00198-015-3343-3.
6. Le Henaff C., Mansouri R., Modrowski D. et al. Increased NF- κ B activity and decreased Wnt/ β -catenin signaling mediate reduced osteoblast differentiation and function in Δ F508 cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) Mice. *J. Biol. Chem.* 2015; 290 (29): 18009–18017. DOI: 10.1074/jbc.M115.646208.
7. Delion M., Braux J., Jourdain M.L. et al. Overexpression of RANKL in osteoblasts: a possible mechanism of susceptibility to bone disease in cystic fibrosis. *J. Pathol.* 2016; 240 (1): 50–60. DOI: 10.1002/path.4753.
8. Gore A.P., Kwon S.H., Stenbi A.E. A Roadmap to the brittle bones of cystic fibrosis. *J. Osteoporos.* 2010; 2011: 926045. DOI: 10.4061/2011/926045.
9. King S.L., Topliss D.J., Kotsimbos T. et al. Reduced bone density in cystic fibrosis: DeltaF508 mutation is an independent risk factor. *Eur. Respir. J.* 2005; 25 (1): 54–61. DOI: 10.1183/09031936.04.00050204.
10. Ward L.M., Konji V.N., Ma J. The management of osteoporosis in children. *Osteoporos. Int.* 2016; 27 (7): 2147–2179. DOI: 10.1007/s00198-016-3515-9.
11. Gordon C.M., Leonard M.B., Zemel B.S. 2013 Pediatric Position Development Conference: Executive summary and reflections. *J. Clin. Densitom.* 2014; 17 (2): 219–224. DOI: 10.1016/j.jocd.2014.01.007.
12. Скрипкина И.А., Щеплягина Л.А., Новиков В.Е. и др. Возможности костной рентгеновской денситометрии в клинической практике: Методические рекомендации. М.; 2015. Доступно на: https://www.gnicpm.ru/UserFiles/Metod.rekomendacii_densitometrii.pdf
13. Sermet-Gaudelus I., Bianchi M.L., Garabédian M. et al. European cystic fibrosis bone mineralisation guidelines. *J. Cyst. Fibros.* 2011; 10 (Suppl. 2): S16–S23. DOI: 10.1016/S1569-1993(11)60004-0.
14. Лесняк О.М., ред. Остеопороз: руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016.
15. ISCD. 2015 ISCD Official Positions – Adult. Available at: <http://www.iscd.org/official-positions/2015-iscd-official-positions-adult/>
16. Лесняк О.М., ред. Клинические рекомендации по профилактике и ведению больных с остеопорозом. Ярославль: Литера; 2016.
17. Lee J., Vasikaran S. Current recommendations for laboratory testing and use of bone turnover markers in management of osteoporosis. *Ann. Lab. Med.* 2012; 32 (2): 105–112. DOI: 10.3343/alm.2012.32.2.105.
18. Tangpricha V., Kelly A., Stephenson A. et al. An update on the screening, diagnosis, management, and treatment of vitamin d deficiency in individuals with cystic fibrosis: evidence-based recommendations from the cystic fibrosis foundation from the Cystic Fibrosis Foundation. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012; 97 (4): 1082–1093. DOI: 10.1210/jc.2011-3050.

Поступила 10.12.16

References

1. Lesnyak O.M., Benevolenskaya L.I., eds. Clinical Guidelines. Osteoporosis: Diagnosis, Prevention, and Treatment. Moscow: GEOTAR-Media; 2010 (in Russian).
2. Aris R.M., Merkel P.A., Bachrach L.K. et al. Guide to bone health and disease in cystic fibrosis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005; 90 (3): 1888–1896. DOI: 10.1210/jc.2004-1629.
3. Krasovskiy S.A., Baranova I.A., Demin N.V., Amelina E.L. Bone mineral density and prevalence of vertebral deformities and peripheral fractures in adult cystic fibrosis patients. *Pul'monologiya.* 2011; (5): 71–78 (in Russian).
4. Kapranov N.I., Kapustina T.Yu. Bone mineral density in cystic fibrosis patients. *Pediatrya.* 2008; (5): 36–41 (in Russian).
5. Jacquot J., Delion M., Gangloff S. et al. Bone disease in cystic fibrosis: new pathogenic insights opening novel therapies. *Osteoporos. Int.* 2016; 27 (4): 1401–1412. DOI: 10.1007/s00198-015-3343-3.
6. Le Henaff C., Mansouri R., Modrowski D. et al. Increased NF- κ B activity and decreased Wnt/ β -catenin signaling mediate reduced osteoblast differentiation and function in Δ F508 cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) Mice. *J. Biol. Chem.* 2015; 290 (29): 18009–18017. DOI: 10.1074/jbc.M115.646208.
7. Delion M., Braux J., Jourdain M.L. et al. Overexpression of RANKL in osteoblasts: a possible mechanism of susceptibility

- ity to bone disease in cystic fibrosis. *J. Pathol.* 2016; 240 (1): 50–60. DOI: 10.1002/path.4753.
8. Gore A.P., Kwon S.H., Stenbi A.E. A Roadmap to the brittle bones of cystic fibrosis. *J. Osteoporos.* 2010; 2011: 926045. DOI: 10.4061/2011/926045.
 9. King S.L., Topliss D.J., Kotsimbos T. et al. Reduced bone density in cystic fibrosis: DeltaF508 mutation is an independent risk factor. *Eur. Respir. J.* 2005; 25 (1): 54–61. DOI: 10.1183/09031936.04.00050204.
 10. Ward L.M., Konji V.N., Ma J. The management of osteoporosis in children. *Osteoporos. Int.* 2016; 27 (7): 2147–2179. DOI: 10.1007/s00198-016-3515-9.
 11. Gordon C.M., Leonard M.B., Zemel B.S. 2013 Pediatric Position Development Conference: Executive summary and reflections. *J. Clin. Densitom.* 2014; 17 (2): 219–224. DOI: 10.1016/j.jocd.2014.01.007.
 12. Skripnikova I.A., Shchelyagina L.A., Novikov V.E. et al. Bone densitometry in clinical practice. Guidelines. Moscow; 2015. Available at: https://www.gnicpm.ru/UserFiles/Metod.rekomendacii_densitometrii.pdf (in Russian).
 13. Sermet-Gaudelus I., Bianchi M.L., Garabédian M. et al. European cystic fibrosis bone mineralisation guidelines. *J. Cyst. Fibros.* 2011; 10 (Suppl. 2): S16–S23. DOI: 10.1016/S1569-1993(11)60004-0.
 14. Lesnyak O.M., ed. Osteoporosis. Practical Handbook. Moscow: GEOTAR-Media; 2016 (in Russian).
 15. ISCD. 2015 ISCD Official Positions – Adult. Available at: <http://www.iscd.org/official-positions/2015-iscd-official-positions-adult/>
 16. Lesnyak O.M., ed. Clinical Guidelines on Prevention and Management of Osteoporosis. Yaroslavl': Litera; 2016 (in Russian).
 17. Lee J., Vasikaran S. Current recommendations for laboratory testing and use of bone turnover markers in management of osteoporosis. *Ann. Lab. Med.* 2012; 32 (2): 105–112. DOI: 10.3343/alm.2012.32.2.105.
 18. Tangpricha V., Kelly A., Stephenson A. et al. An update on the screening, diagnosis, management, and treatment of vitamin d deficiency in individuals with cystic fibrosis: evidence-based recommendations from the cystic fibrosis foundation from the Cystic Fibrosis Foundation. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012; 97 (4): 1082–1093. DOI: 10.1210/jc.2011-3050.

Received December 10, 2016

Патогенетическое лечение муковисцидоза: первый клинический случай в России

Е.Л.Амелина, С.А.Красовский, М.В.Усачева, Н.А.Крылова

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

Информация об авторах

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»; тел.: (495) 965-23-24; e-mail: sa_krasovsky@mail.ru

Усачева Мария Валерьевна — научный сотрудник лаборатории муковисцидоза Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства России»; тел.: (495) 965-23-24; e-mail: usa-mariya@yandex.ru

Крылова Наталья Анатольевна — научный сотрудник лаборатории муковисцидоза Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства России»; тел.: (495) 965-23-24; e-mail: nataliya_2007_78@mail.ru

Резюме

Муковисцидоз (МВ), являясь наиболее часто встречающимся моногенным заболеванием, демонстрирует собой яркий пример применения достижений современной молекулярной биологии в изучении наследственных заболеваний. Разработка препаратов, воздействующих на муковисцидозный трансмембранный регулятор (МВТР), является важным и многообещающим шагом в лечении больных МВ. Эффективность модуляторов МВТР зависит от способности молекул увеличивать количество белка МВТР на поверхности эпителиальной клетки и / или усиливать его функцию. Наиболее значительные успехи достигнуты при применении т. н. потенциатора хлорного канала МВТР ивакафтора (Калидеко). Продemonстрирован первый клинический опыт успешного патогенетического лечения препаратом ивакафтор больной с мутацией МВТР, не включенной в формальный список пациентов, которым показано применение препарата ивакафтор. На фоне терапии ивакафтором отмечено улучшение клинического состояния, показателей респираторной функции и нормализация показателей потового теста, а также снижение потребности в антибактериальной терапии. Приведенный опыт свидетельствует о необходимости применяемого в Российской Федерации патогенетического лечения пациентов с другими, похожими по структуре мутациями МВТР.

Ключевые слова: муковисцидоз, патогенетическое лечение, ивакафтор.

Для цитирования: Амелина Е.Л., Красовский С.А., Усачева М.В., Крылова Н.А. Патогенетическое лечение муковисцидоза: первый клинический случай в России. *Пульмонология*. 2017; 27 (2): 298–301. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-2-298-301

Pathogenic treatment of cystic fibrosis: the first clinical case in Russia

Elena L. Amelina, Stanislav A. Krasovskiy, Mariya V. Usacheva, Natal'ya A. Krylova

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

Author information

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; tel.: (495) 965-23-24; e-mail: sa_krasovsky@mail.ru

Mariya V. Usacheva, Researcher at Laboratory of Cystic Fibrosis, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 965-23-24; e-mail: usa-mariya@yandex.ru

Natal'ya A. Krylova, Researcher at Laboratory of Cystic Fibrosis, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 965-23-24; e-mail: nataliya_2007_78@mail.ru

Abstract

Start of the CFTR modulating therapy is an important and promising step towards better treatments for all cystic fibrosis (CF) patients. Therapy with CFTR potentiator Ivacaftor resulted in dramatic improvements in CFTR function in patients with G551D mutation, later it was prescribed for patients with another 9 gating mutations. We present a case of successful treatment of a CF patient with G461E/N1303K genotype. We have suggested that due to gating mutation G461E, the patient may profit from the treatment with ivacaftor. After six months of treatment, sweat chlorides concentration decreased from 93 mmol/l to normal 50 mmol/l, respiratory function (FEV₁) increased from 1.44 L (48%_{pred}) to 2.0 L (67%_{pred}). The clinical course of the disease has changed significantly. The patient became stable; symptoms of chronic bronchitis diminished. There are other gating mutations in the Russian National Registry that may profit from treatment with ivacaftor.

Key words: cystic fibrosis, cystic fibrosis transmembrane conductance regulator potentiator, ivacaftor.

For citation: Amelina E.L., Krasovskiy S.A., Usacheva M.V., Krylova N.A. Pathogenic treatment of cystic fibrosis: the first clinical case in Russia. *Russian Pulmonology*. 2017; 27 (2): 298–301 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-2-298-301

Муковисцидоз (МВ), или кистозный фиброз поджелудочной железы — моногенное заболевание, обусловленное системной дисфункцией экзокринных желез. Клинически оно проявляется прогрессирующей инфекцией и обструкцией дыхательных путей, экзокринной недостаточностью поджелудочной железы, нарушением процессов пищеварения и всасывания в кишечнике, холестатическими осложнениями, а также снижением репродуктивной функции у мужчин в связи с недоразвитием или отсутствием семявыносящих протоков.

МВ — не только наиболее частое моногенное заболевание, но и яркий пример достижений современной молекулярной биологии в изучении наследственных заболеваний [1]. Ген МВ открыт совместными усилиями канадских и американских ученых под руководством доктора Лап Чи-Тсуи (1989). Ген кодирует белок, который получил название муковисцидозный трансмембранный регуляторный (МВТР) и является мембранным каналом для активного транспорта ионов хлора [2, 3]. Однако надежды, связанные с генотерапией, до сих пор не оправдались в связи с низким уровнем переноса генной конструкции в эпителиальные клетки, невысоким уровнем и преходящим характером экспрессии гена, развитием иммунного ответа на белок вектора, а также развитием как местных, так и системных воспалительных реакций [4].

В связи с этим получил развитие патогенетический подход к лечению МВ — непосредственное воздействие на работу белка МВТР. Сейчас во всем мире ведется активный поиск молекул, способных стимулировать синтез, транспорт или функции неполноценного белка МВТР [5]. Возможность терапевтического воздействия на белок определяется классом мутации МВТР. В настоящее время известно > 250 клинически значимых мутаций, которые классифицируются в зависимости от основного дефекта (нарушение синтеза, процессинга, регуляции, проводимости хлорного канала) (рис. 1).

Эффективность модуляторов МВТР зависит от способности молекул увеличивать количество белка МВТР на поверхности эпителиальной клетки и / или усилить его функцию.

Фармакологическое моделирование ионного транспорта возможно с использованием т. н. корректоров и потенциаторов [6]. Мишенью для потенциаторов являются молекулы мутантного белка МВТР, достигшие апикальной мембраны. Действие потенциаторов направлено на восстановление (активацию) функции ионного канала, образованного мутантным белком МВТР (мутации III–IV классов).

Первый одобренный Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (*Food and Drug Administration* (FDA), США) к применению потенциатор ивакафтор показан для

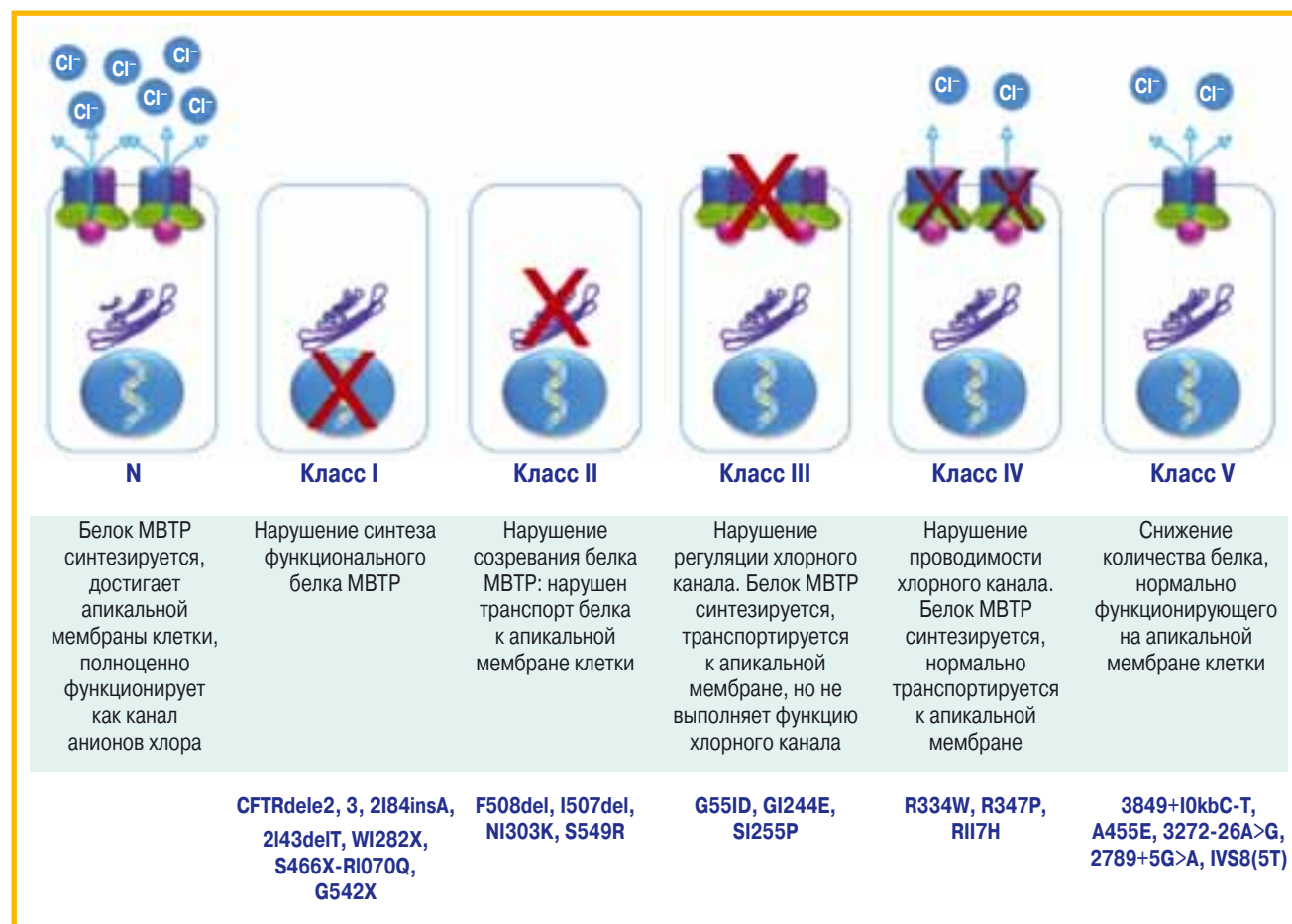


Рис. 1. Распределение мутаций по классам в зависимости от функции белка МВТР (публикуется с согласия Cystic Fibrosis Foundation, США)
Figure 1. Distribution of mutation in classes according to the CFTR protein function (published with permission Cystic Fibrosis Foundation, USA)

пациентов с т. н. кельтской мутацией III класса G551D. Он относится к категории потенциаторов, с его помощью активируется действие транспортно-го белка. По результатам клинических исследований, проведенных у пациентов с хотя бы одной мутацией G551D, продемонстрированы существенное клиническое улучшение, сопровождающееся увеличением объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) на 10,6 %_{долж.}, снижение риска легочных обострений на 55 %, прибавка массы тела и улучшение качества жизни. С 2014 г. список пополнен мутациями G178R, S549N, S549R, G551S, G1244E, S1251N, S1255P и G1349D.

Клиническое наблюдение

Пациентка Н. 1980 г. рождения; место жительства — Москва. С 2011 г. наблюдается в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства России» с диагнозом МВ, преимущественно легочная форма, множественные бронхоэктазы. Хроническое инфицирование дыхательных путей *Pseudomonas aeruginosa* и *Burkholderia cenocepacia* ST710. Хроническая панкреатическая недостаточность, МВ-зависимый сахарный диабет (СД).

Из анамнеза известно, что в возрасте 1 года имел место эпизод кишечной непроходимости, который был разрешен консервативно.

С 13 лет у больной отмечались проявления гнойного бронхита, а также ежегодно, начиная с этого возраста — пневмония. В возрасте 15 лет пациентка перенесла посттравматическую спленэктомию. В возрасте 25 лет после проведения компьютерной томографии органов грудной клетки установлен диагноз бронхоэктатическая болезнь. В 27 лет в связи с рецидивирующим хроническим гайморитом больной выполнена синусотомия гайморовых пазух.

Диагноз МВ установлен в апреле 2011 г. в возрасте 30 лет на основании положительного потового теста (хлориды пота — 86 ммоль / л) и генетического исследования, по результатам которого выявлены 2 мутации в гене MBTP — N1303K / G461E.

При постановке диагноза основными жалобами являлись кашель с трудноотделяемой гнойной мокротой (около 30 мл в сутки) и одышка при умеренной физической нагрузке.

При осмотре обращали на себя внимание низкие показатели массы тела (48 кг), роста (163 см) и индекса массы тела (18,1 кг / м²); при аускультации грудной клетки выявлены множественные разнотональные хрипы в легких; частота дыхательных движений — 18 в минуту, сатурация гемоглобина кислородом — 95 %, частота сердечных сокращений — 86 в минуту, артериальное давление — 115 / 75 мм рт. ст. Показатели спирометрии: нарушение функции внешнего дыхания по обструктивному типу (ОФВ₁ — 2,33 л (75 %_{долж.}); форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) — 3,26 л (92 %); ОФВ₁ / ФЖЕЛ — 71 %).

При компьютерной томографии органов грудной клетки во всех отделах обоих легких определяется расширение бронхов III–IV порядков с формированием множественных цилиндрических и варикозных бронхоэктазов, многие из которых имеют содержимое и перифокальную инфильтрацию (рис. 2).

Выявлена внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы — уровень эндогенной эластазы в стуле снижен до 75 мкг / г (норма — > 200 мкг / г).

В анализе мокроты: *P. aeruginosa* / *B. cenocepacia* ST710, *Mycobacterium abscessus*.

Назначена комплексная терапия внутривенными и ингаляционными антибактериальными препаратами в соответствии с антибиотикограммой *P. aeruginosa* и *B. cenocepacia*, муколитическая, заместительная ферментная терапия, кинезитерапия.

Для лечения инфекции дыхательных путей *M. abscessus* установлен центральный венозный катетер, начата пролонгированная антибактериальная терапия.

С января 2012 по январь 2013 г.:

- азитромицин 250 мг в таблетках ежедневно;
- имипенем 1 г 3 раза в день (тиенам 2 флакона 3 раза в день) внутривенно;
- амикацин 700 мг 1 раз в день внутривенно в течение 21 дня каждые 3 мес.;
- ингаляции амикацином 500 мг 2 раза в день.

По результатам проведенной терапии в мокроте по-прежнему определяется *M. abscessus*. Терапия продолжена.

С февраля 2013 по июнь 2013 г.:

- имипенем 750 мг 3 раза в день (тиенам 1,5 флакона 3 раза в день) внутривенно;
- линезолид 600 мг 2 раза в день внутривенно в таблетках;
- азитромицин 250 мг 1 раз в день в таблетках.

По результатам проведенной терапии в мокроте по-прежнему определяется *M. abscessus*. Терапия продолжена.

С июля 2013 по июль 2014 г.:

- кларитромицин 500 мг в таблетках ежедневно;
- меропенем 2 г 3 раза в день внутривенно ежедневно;
- тобрамицин 300 мг 2 раза в день в ингаляциях ежедневно.

По результатам проведенной терапии с июня 2014 г. в мокроте *M. abscessus* не определялся. В августе 2014 г. внутривенная терапия завершена, катетер удален.

В результате длительной антибактериальной терапии удалось достичь эрадикации *B. cenocepacia* ST710. С мая 2014 г. этот возбудитель в мокроте не определялся.

Несмотря на очень интенсивную антибактериальную терапию и успех в эрадикации высокорезистентных патогенных возбудителей, отмечена стойкая деградация респираторной функции со снижением ОФВ₁ с 2,67 л (87 %) в декабре 2011 г. до 1,44 л (48 %) в июне 2016 г. (см. рис. 2).

В генотипе пациентки найдена редкая миссенс-мутация G461E (замена аминокислоты глицин на глутамин в положении 461), поэтому решено провести попытку патогенетического лечения препаратом-потенциатором MBTP — ивакафтором (Калидеко), который показан для пациентов с похожей по структуре миссенс-мутацией G551D (замена аминокислоты глицин на аспарагиновую кислоту в положении 551).

Перед началом лечения проведен потовый тест на аппарате *Nanoduct*TM (*Wescor Inc.*, США) (пограничные значения — 60–80 ммоль / л):

- 16.06.16 — показатель хлоридов пота составил 93 ммоль / л;
- 20.06.16 — начат прием ивакафтора (Калидеко) 150 мг 2 *per os* ежедневно.

Клинические проявления:

20–22.06.16 — жалобы на боли в суставах, головную боль, подъем температуры до 37,5 °С.

20–25.06.16 отмечено отхождение большого количества гнойной мокроты.

Все симптомы разрешились спонтанно: боли прекратились, температура тела нормализовалась, количество мокроты значительно снизилось, она стала прозрачной.

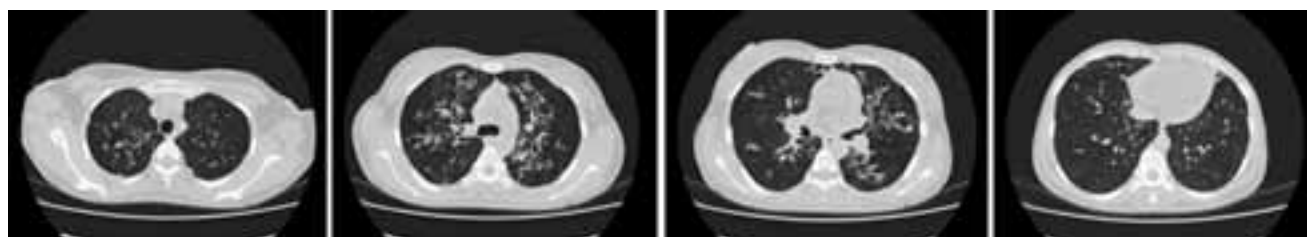


Рис. 2. Фрагмент компьютерной томограммы органов грудной клетки больной Н.
Figure 2. Chest computed tomography scans of the patient N.

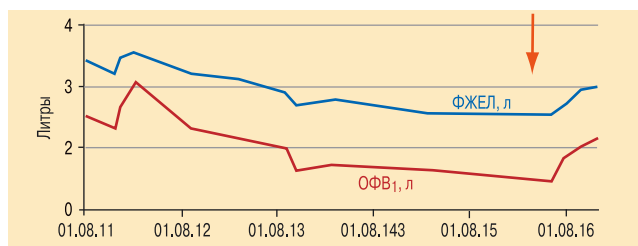


Рис. 3. Динамика показателей спирометрии больной Н.
Примечание: ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких;
ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за 1-ю секунду.
Figure 3. Change in spirometry parameters of the patient N.

Больная отмечает улучшение общего состояния, увеличение толерантности к физической нагрузке. В течение 6 мес. терапии ивакафтором антибактериальная терапия не проводилась, обострений хронического бронхита не отмечено.

Показатели респираторной функции (ОФВ₁) увеличились с 1,67 л (55,6 %_{долж.}) 14.06.16 до 2,01 л (68 %_{долж.}) 28.09.16 (рис. 3).

Через 3 мес. терапии (21.09.16) при помощи аппарата *Nanoduct*TM отмечена нормализация потового теста — 50 ммоль / л (пограничные значения — 60–80 ммоль / л).

Сохраняется умеренная степень экзокринной недостаточности поджелудочной железы — уровень панкреатической эластазы в стуле — 137 мкг / г.

Патогенетическое лечение больной МВ Н. продолжается.

Заключение

Таким образом, продемонстрирован первый положительный опыт патогенетического лечения МВ в России. На фоне терапии ивакафтором отмечено улучшение клинического состояния пациентки, снижение потребности в антибактериальной терапии, улучшение показателей респираторной функции и нормализация показателей потового теста. Успешный опыт воздействия на мутацию, не включенную в формальный список применения препарата ивакафтор, свидетельствует о необходимости рассмотрения возможности патогенетического лечения пациентов с другими похожими по структуре мутациями МВТР, распространенными в России.

Конфликт интересов

При написании данной статьи участие спонсоров не предполагалось, конфликт интересов авторами не заявлен.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest and no sponsorship of this publication.

Литература

1. Ивашенко Т.Э., Баранов В.С. Биохимические и молекулярно-генетические основы патогенеза муковисцидоза. СПб: Интермедика; 2002.
2. Tsui L.C., Buchwald M. Biochemical and molecular genetics of cystic fibrosis. *Adv. Hum. Genet.* 1991; 20: 153–266. DOI: 10.1007/978-1-4684-5958-6_4.
3. Riordan J.R., Rommens J.M., Kerem B.T. et al. Identification of the cystic fibrosis gene: Cloning and characterization of complementary DNA. *Science.* 1989; 245 (4922): 1066–1073. DOI: 10.1126/science.2475911.
4. Griesenbach U., Geddes D.M., Alton E.W. Gene therapy for cystic fibrosis: an example for lung gene therapy. *Gene Ther.* 2004; 11 (Suppl. 1): S43–50. DOI: 10.1038/sj.gt.3302368.
5. Bell S.C., De Boeck K., Amaral M.D. New pharmacological approaches for cystic fibrosis: promises, progress, pitfalls. *Pharmacol. Ther.* 2015; 145: 19–34. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2014.06.005.
6. Solomon G.M., Marshall S.G., Ramsey B. W. et al. Breakthrough Therapies: Cystic. Fibrosis (CF) Potentiators and Correctors. *Pediatr. Pulmonol.* 2015; 50 (Suppl. 40): S3–S13. DOI: 10.1002/ppul.23240.

Поступила 06.02.17

References

1. Ivashchenko T.E., Baranov V.S. Biochemical and Molecular Pathogenesis of Cystic Fibrosis. Saint-Petersburg: Intermedika; 2002 (in Russian).
2. Tsui L.C., Buchwald M. Biochemical and molecular genetics of cystic fibrosis. *Adv. Hum. Genet.* 1991; 20: 153–266. DOI: 10.1007/978-1-4684-5958-6_4.
3. Riordan J.R., Rommens J.M., Kerem B.T. et al. Identification of the cystic fibrosis gene: Cloning and characterization of complementary DNA. *Science.* 1989; 245 (4922): 1066–1073. DOI: 10.1126/science.2475911.
4. Griesenbach U., Geddes D.M., Alton E.W. Gene therapy for cystic fibrosis: an example for lung gene therapy. *Gene Ther.* 2004; 11 (Suppl. 1): S43–50. DOI: 10.1038/sj.gt.3302368.
5. Bell S.C., De Boeck K., Amaral M.D. New pharmacological approaches for cystic fibrosis: promises, progress, pitfalls. *Pharmacol. Ther.* 2015; 145: 19–34. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2014.06.005.
6. Solomon G.M., Marshall S.G., Ramsey B. W. et al. Breakthrough Therapies: Cystic. Fibrosis (CF) Potentiators and Correctors. *Pediatr. Pulmonol.* 2015; 50 (Suppl. 40): S3–S13. DOI: 10.1002/ppul.23240.

Received February 06, 2017

Александр Андреевич Визель. К 60-летию со дня рождения

Aleksandr A. Vazel'. To the 60th birthday



24 июля 2007 года Александру Андреевичу Визелю — заведующему кафедрой фтизиопульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России) исполняется 60 лет.

А.А.Визель родился в Казани в семье химика и фармаколога. Двухвековое генеалогическое древо Александра Андреевича составляют врачи, ветеринары, служители церкви и даже полицмейстер.

В 1980 г. А.А.Визель получил диплом с отличием лечебно-профилактического факультета ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России по специальности «Лечебное дело». В студенческие годы увлекался хирургией, реаниматологией, однако выбор пал на терапию, по которой Александр Андреевич окончил субординатуру. В студенческих научных кружках занимался наукой на кафедре фармакологии, где принимал участие в доклиническом исследовании новых отечественных лекарственных средств, а затем — на кафедре факультетской терапии, где освоил методы клинической физиологии дыхания.

В период обучения в клинической ординатуре Всесоюзного научно-исследовательского института пульмонологии Минздрава СССР по клинической

физиологии кровообращения под руководством профессора *Н.И.Егурнова* (1980—1982) А.А.Визель подготовил материалы для своих диссертаций. На разных этапах жизни на его формирование как врача и ученого большое влияние оказали профессора *И.А.Студенцова*, *Р.Ш.Абдрахманова*, *М.М.Илькович*, *А.Г.Чучалин*, *А.Г.Хоменко*, *Е.И.Шмелев*.

По окончании ординатуры Александр Андреевич вернулся в Казань, заняв должность ассистента кафедры фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, а 13.10.89 возглавил эту кафедру. Становление А.А.Визеля как врача-фтизиатра состоялось в Республиканском противотуберкулезном диспансере Минздрава Республики Татарстан, где он в течение 7 лет вел палату самых тяжелых больных. Первое повышение квалификации как фтизиатра и педагога состоялось в Первом Московском государственном медицинском университете имени И.М.Сеченова на кафедре академика *М.И.Перельмана*, затем специализировался в Московском научно-исследовательском институте фтизиопульмонологии Минздрава России, Казанской медицинской академии последипломного образования Минздрава России и других вузах.

Становление Александра Андреевича как пульмонолога происходило на «аспирантских субботах» академика А.Г.Чучалина, а затем — в рамках школ национальных конгрессов пульмонологов.

В 1985 г. на базе Первого Ленинградского медицинского института им. академика И.П.Павлова А.А.Визель защитил кандидатскую диссертацию на тему «Системная артериальная гипертензия при хронических неспецифических заболеваниях и туберкулезе легких» (научный руководитель — профессор *Ф.Т.Красноперов*), а в 1991 г. — докторскую диссертацию «Оптимизация лекарственной коррекции функциональных нарушений кровообращения и дыхания у больных туберкулезом легких» (научный консультант — *А.Г.Хоменко*) на базе Центрального НИИ туберкулеза РАМН. В 1992 г. Александру Андреевичу присвоено ученое звание профессора кафедры фтизиопульмонологии. В 1992 г. в преподавание фтизиатрии им внедрены и используются до сих пор системы компьютерного тестирования и неалгоритмические ситуационные задачи.

Исследования А.А.Визеля посвящены клинической картине туберкулеза, дифференциальной диагностике и клинической физиологии во фтизиатрии, пульмонологии и клинической фармакологии. Рабочая группа Александра Андреевича приняла участие в создании новых оригинальных отечественных противотуберкулезных препаратов — ксимедон и диме-

фосфон, на которые получено 2 российских патента. Совместно с сотрудниками НИИ фтизиопульмонологии Минздрава России (Москва) и НПО «Мед-физприбор» (Казань) создан оригинальный алгоритм интерпретации результатов спирометрии, одобренный Минздравом России и используемый в отечественных анализаторах дыхания.

А.А.Визель является автором серии оригинальных компьютерных программ и экспертных систем в пульмонологии, соавтором более 700 научных работ, включая 12 монографий, и более 20 рационализаторских предложений. Под руководством профессора А.А.Визеля защищены 2 докторские и 14 кандидатские диссертаций, запланированы и выполняются 1 докторская и 3 кандидатские диссертации.

В течение трех десятилетий предметом особого научного интереса А.А.Визеля является проблема саркоидоза. Под руководством А.А.Визеля в Республике Татарстан на базе Межрегионального клинко-диагностического центра разработан и реализован уникальный алгоритм диагностики и наблюдения больных саркоидозом, под редакцией академика А.Г.Чучалина изданы 2 монографии, около 200 публикаций; Александр Андреевич постоянно ведет консультативный прием больных саркоидозом.

С 1995 г. А.А.Визель является главным пульмонологом Республики Татарстан, председателем Татарстанского отделения Российского респираторного общества (РРО). По его инициативе совместно с ведущими учеными и врачами созданы первые республиканские протоколы ведения больных хронической обструктивной болезнью легких, пневмонией и бронхиальной астмой, которые постоянно дорабатываются, проводятся эпидемиологические исследования этих заболеваний. А.А.Визель консультирует в лечебных учреждениях Республики Татарстан, участвует в отечественных и международных проектах по изучению новых лекарственных средств.

А.А.Визель является членом РРО с момента его создания в России, входит в состав исполнительного комитета РРО, активно участвует в создании

клинических рекомендаций по ведению пациентов с заболеваниями органов дыхания. В 2008–2011 гг. Александр Андреевич как член Европейского респираторного общества (ERS) являлся национальным делегатом ERS от России, членом и активным участником Всемирной ассоциации по саркоидозу и другим гранулематозным заболеваниям легких, неоднократно принимал участие также в работе советов экспертов в России и за рубежом.

А.А.Визель тесно сотрудничает с медицинскими изданиями, является заместителем главного редактора журнала «Вестник современной клинической медицины», членом редакционной коллегии журнала «Пульмонология», входит в состав редакционных советов журналов «Казанский медицинский журнал», «Городское здравоохранение», «Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия», «Болезни органов дыхания», «Практическая медицина», «*Consilium Medicum*», «Медицинский альянс».

А.А.Визель награжден почетными грамотами Минздрава России, Минздрава Республики Татарстан, Министерства внутренних дел Российской Федерации по Республике Татарстан, ректората ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России. Его работа отмечена благодарственными письмами Президента Российской Федерации В.В.Путина, Президента Республики Татарстан Р.Н.Минниханова. В 2003 г. Александр Андреевич удостоен почетного звания «Заслуженный врач Республики Татарстан», в 2012 г. — Государственной премии по науке и технике Республики Татарстан, в 2015 г. стал победителем конкурса врачей Республики Татарстан «Ак Чэчэклар» в номинации «Врач года».

Члены редакционной коллегии журнала «Пульмонология» присоединяются к сердечным поздравлениям коллектива ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России с юбилеем и желают Александру Андреевичу Визелю доброго здоровья и дальнейших важных научных открытий!

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:

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 CRM₁₉₇ 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 аспленией; 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. Вакцинацию 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 до 8° 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:

1) ООО «Пфайзер», 123112 Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С) Телефон: (495) 287-5000, факс: (495) 287-5300

2) 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@petrovax.ru
3) 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

PP-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.

