



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

Редакционная колонка

Уважаемые читатели!

В свежем номере нашего журнала опубликованы статьи, которые будут интересны широкому кругу специалистов.

Передовая статья *А.Г.Чучалина* «Болезни, ассоциированные с иммуноглобулином G» посвящена патологиям, ассоциированным как с дефицитом, так и с повышенным уровнем иммуноглобулина (Ig) G. Данная статья открывает цикл публикаций на слабоосвещенную в литературе, но актуальную тему заболеваний, ассоциированных с нарушением синтеза IgG. Особый, междисциплинарный интерес представляет раздел, посвященный заболеваниям, ассоциированным с увеличением содержания IgG4, поскольку при постановке диагноза в подобных исключительно трудных случаях могут привлекаться врачи разных специальностей.

В опубликованных в текущем номере журнала клинических рекомендациях «Легочная гипертензия. Диагностика и лечение. Европейские клинические рекомендации (2015) (часть 1-я)», продолжающих предшествующие версии (2004, 2009), приведены обновленные патофизиологические и клинические определения, клиническая классификация и диагностические критерии легочной гипертензии. Обсуждается применение инструментальных инвазивных и неинвазивных методов, лабораторных маркеров при диагностике заболевания и прогнозировании его течения, приводятся диагностические алгоритмы, периодичность и объем обследования пациентов.

В работе *А.С.Улитин* и соавт. «Влияние вариантов генов *AGT*, *TGFB1*, *ESR1* и *VDR* на развитие и течение идиопатических интерстициальных пневмоний и саркоидоза органов дыхания» приводятся результаты исследования «случай–контроль», в котором обнаружена связь полиморфных вариантов указанных генов, участвующих в иммунном ответе и фибротических процессах, с прогнозом при идиопатических интерстициальных пневмониях и стадией заболевания при саркоидозе. Результаты указанного исследования актуальны для понимания патогенеза данных заболеваний и изучения факторов, способствующих их прогрессированию.

Пресепсин — один из новых маркеров системного воспалительного ответа, продукт ферментативного расщепления растворимой формы мембранного белка CD14, выступающего корецептором при распознавании бактериально-го липополисахарида клетками иммунной системы. В работе *Е.А.Титовой* «Пресепсин — маркер сепсиса и тяжелой пневмонии» при обследовании пациентов с пневмогенным и абдоминальным сепсисом, пневмонией и другими воспалительными заболеваниями показано, что сывороточный уровень пресепсина является перспективным маркером для оценки не только тяжести сепсиса и пневмонии, но и эффективности антибактериальной терапии при этих заболеваниях.

Вакцинация пациентов групп риска с хроническими заболеваниями легких пневмококковой конъюгированной 13-валентной вакциной (ПКВ-13) широко применяется в России и зарубежных странах. В статье *Г.Л.Игнатовой* и *В.Н.Антонова* «Эпидемиологические особенности хронической респираторной патологии при вакцинации против пневмококковой инфекции» продемонстрирован долговременный благоприятный клинический эффект использования ПКВ-13 у больных хронической обструктивной болезнью легких; приводится расчет экономии средств системы здравоохранения в результате вакцинации.

В обзоре *А.Ф.Колпаковой* и соавт. «О роли загрязнения атмосферного воздуха взвешенными веществами в патогенезе хронических заболеваний легких» рассматриваются клиническое значение и молекулярные механизмы воздействия мелкодисперсных частиц, попадающих в атмосферу в составе выбросов промышленного и транспортного происхождения. Обсуждается значение окислительного стресса и иммунной активации в развитии поражений легких при экспозиции к атмосферным загрязнениям.

Зам. главного редактора

Н.А.Дидковский



Сосцевание во ад. 1408–1410 г.

Андрей Рублев. 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.

Подписано в печать 23.08.2017
Формат 60 × 90 1/8. Печать офсет. Тираж 2 000 экз.
ООО Научно-практический журнал «Пульмонология»
Отпечатано с готовых диапозитивов
ООО «Фирма Милена»
©Пульмонология, 2017

Содержание

Передовая статья

- Чучалин А.Г.
Болезни, ассоциированные с иммуноглобулином G 311

Клинические рекомендации

- Легочная гипертензия. Диагностика и лечение. Европейские клинические
рекомендации (2015) (часть 1-я) 321

Оригинальные исследования

- Улитина А.С., Новикова Л.Н., Илькович Ю.М., Баранова О.П., Макарова Т.В.,
Волкова Е.В., Пчелина С.Н., Илькович М.М., Дубина М.В.
Влияние вариантов генов *AGT*, *TGFBI*, *ESR1* и *VDR* на развитие
и течение идиопатических интерстициальных пневмоний
и саркоидоза органов дыхания 346

- Гайнитдинова В.В., Авдеев С.Н.
Хроническая обструктивная болезнь легких с легочной гипертензией:
особенности течения, выживаемость, предикторы летальности 357

- Титова Е.А., Реуцкая Е.М., Эйрих А.Р.
Пресепсин – маркер сепсиса и тяжелой пневмонии 366

- Болотова Е.В., Шульженко Л.В., Порханов В.А., Райбова И.Н., Леонова О.С.
Качество диагностики идиопатического легочного фиброза врачами
первичного звена Краснодарского края 371

- Игнатова Г.Л., Антонов В.Н.
Эпидемиологические особенности хронической респираторной патологии
при вакцинации против пневмококковой инфекции 376

- Лусс Л.В., Шартанова Н.В., Сидорович О.И., Глушкова Е.Ф.
Базисная терапия неконтролируемой и частично контролируемой
бронхиальной астмы: сравнительный опыт применения отечественного
и зарубежного комбинированных препаратов 384

- Каракина М.Л., Климушева Н.Ф., Чернова Т.В.
Иммунокомпрометированные пациенты в многопрофильном
лечебном учреждении 392

Обзоры

- Тетенев Ф.Ф., Тетенев К.Ф., Агеева Т.С., Бодрова Т.Н., Карзилов А.И.,
Месько П.Е., Тетенева А.В.
Трехкомпонентная модель механической активности легких 398

- Колпакова А.Ф., Шарипов Р.Н., Колпаков Ф.А.
О роли загрязнения атмосферного воздуха взвешенными частицами
в патогенезе хронических заболеваний легких 404

Лекции

- Шустов С.Б., Куренкова И.Г., Харитонов М.А., Асямов К.В.
Нарушения функции внешнего дыхания при различных формах
легочной патологии 410

Заметки из практики

- Самсонова М.В., Черняев А.Л., Михайличенко К.Ю., Жданкина С.Н.
Легочный вариант гистиоцитоза из клеток Лангерганса
у пожилого мужчины 419

- Прибылов С.А., Прибылова Н.Н., Алфимова О.С., Шабанов Е.А., Кузичкина М.Ю.
Врожденная и приобретенная тромбофилия с тромбозом ветвей легочных
артерий (клиническое наблюдение) 423

Ретроспектива

- Зулкарнеев Р.Х., Загидуллин Ш.З., Власова Н.А.
Сульфидинотерапия пневмонии в годы Великой Отечественной войны
1941–1945 гг. 427

Некролог

- Памяти Федора Федоровича Тетенева 431

Contents

Editorial

- Chuchalin A.G.**
IgG-related diseases 311

Clinical guidelines

- Pulmonary hypertension. Diagnosis and therapy.
European guidelines, 2015 (Part 1) 321

Original studies

- Ulitina A.S., Novikova L.N., Il'kovich Y.M., Baranova O.P., Makarova T.V., Volkova E.V., Pchelina S.N., Il'kovich M.M., Dubina M.V.**
Influence of *AGT*, *TGFBI*, *ESR1*, and *VDR* gene variants
on development and course of idiopathic interstitial pneumonias
and pulmonary sarcoidosis 346
- Gaynitsdinova V.V., Avdeev S.N.**
Chronic obstructive pulmonary disease and pulmonary hypertension:
clinical course, survival and mortality predictors 357
- Titova E.A., Reutskaya E.M., Eyrikh A.R.**
Presepsin as a marker of sepsis and severe pneumonia 366
- Bolotova E.V., Shulzhenko L.V., Porkhanov V.A., Raybova I.N., Leonova O.S.**
The quality of diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis carried
out by primary care physicians of Krasnodarski Krai 371
- Ignatova G.L., Antonov V.N.**
Epidemiological characteristics of chronic respiratory diseases in patients
vaccinated against pneumococcal infection 376
- Luss L.V., Shartanova N.V., Sidorovich O.I., Glushkova E.F.**
Basic therapy of uncontrolled and poorly controlled asthma: a comparison
of Russian and foreign combined drugs 384
- Karakina M.L., Klimusheva N.F., Chernova T.V.**
Immunocompromised patients in a multi-profile hospital 392

Reviews

- Tetenev F.F., Tetenev K.F., Ageeva T.S., Bodrova T.N., Karzillov A.I., Mes'ko P.E., Teteneva A.V.**
Three-component model of pulmonary mechanical activity 398
- Kolpakova A.F., Sharipov R.N., Kolpakov F.A.**
About a role of particle pollution for pathogenesis of chronic lung diseases 404

Lectures

- Shustov S.B., Kurenkova I.G., Kharitonov M.A., Asyaymov K.V.**
Lung function abnormalities in different respiratory diseases 410

Practical notes

- Samsonova M.V., Chernyaev A.L., Mikhaylichenko K.Yu., Zhdankina S.N.**
Pulmonary Langerhans cell histiocytosis in an elderly man 419
- Pribylov S.A., Pribylova N.N., Alfimova O.S., Shabanov E.A., Kuzichkina M.Yu.**
A clinical case of congenital and acquired thrombophilia with pulmonary
artery thrombosis 423

Retrospective

- Zulkarneev R.Kh., Zagidullin S.Z., Vlasova N.A.**
Treatment of pneumonia with sulfidine during the Great Patriotic War,
1941 – 1945 427

Obituary

- Memories of Fedor F. Tetenev 431



Descent into Hell. 1408 – 1410.

Andrei Rublev, 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
Odinnadtsataya Parkovaya ul. 32, build. 4,
Moscow, 105077, Russia
Federal 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/pulm>

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., профессор, академик Российской академии наук, заведующий кафедрой госпитальной терапии педиатрического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, председатель правления Российского респираторного общества

Заместитель главного редактора – Дидковский Николай Антонович,

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

Ответственный секретарь – Солдатов Дмитрий Германович,

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

Члены редакционной коллегии

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

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

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

Васильева Ирина Анатольевна, д. м. н., профессор, зав. отделом фтизиопульмонологии 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)

Гушин 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, Head of department of Hospital Internal Medicine. Pediatric Faculty, N.I.Pirogov Russian State National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia; President of Russian Respiratory Society

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 – Dmitry 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)

Arshang 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)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Федосеев Глеб Борисович, д. м. н., член-корр. РАН, профессор кафедры госпитальной терапии имени М.В.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)

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 Therapeutist 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 Mirrahimov 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)

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)

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)

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)

Болезни, ассоциированные с иммуноглобулином G

А.Г. Чучалин

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 авторе

Чучалин Александр Григорьевич — д. м. н., профессор, академик Российской академии наук, заведующий кафедрой госпитальной терапии педиатрического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, председатель правления Российского респираторного общества; тел.: (499) 780-08-50; e-mail: pulmomoskva@mail.ru

Резюме

По результатам исследований последних лет в области иммунного статуса человека выделена группа болезней, ассоциированных с нарушенным синтезом иммуноглобулина (Ig) G. Ig играет ключевую роль в формировании защиты организма человека от инвазии патогенных микроорганизмов и инородных частиц; его биологическая функция состоит в инициации процесса опсонизации патогенов, внедрившихся в организм человека. Другой важной биологической ролью IgG является активация системы комплемента. Как биологический маркер Ig может быть применен в диагностическом процессе при рецидивирующих инфекционных заболеваниях верхнего и нижнего отделов дыхательных путей, бронхиальной астме, бронхоэктазии, васкулитах, миеломной болезни и многих других заболеваниях. Целью данного обзора явился анализ роли не только дефицита синтеза IgG, но и его повышенной продукции в диагностике и лечении ряда заболеваний. По результатам эпидемиологических исследований по выявлению распространенности иммунодефицита IgG (как на популяционном уровне, так и в целевых группах больных с частыми эпизодами респираторной инфекции) при дефиците IgG2 отмечена предрасположенность к инфекции, вызванной *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae-b*, *Neisseria meningitidis*. Доминируют такие заболевания, как отит среднего уха, синусит, рецидивы бронхита. В более тяжелых случаях развивается пневмония, менингококкемия. При частых обострениях легочных инфекционных заболеваний развиваются бронхоэктазы. Особое место занимает селективное повышение концентрации IgG4, ассоциируемое с формированием идиопатических фиброзов. Так, в клинической практике описаны ретроперитонеальный фиброз, аутоиммунный панкреатит, склерозирующий холангит, гипертрофия слюнных желез, сиаденит, интерстициальная пневмония и т. п. Данной статьей открывается цикл публикаций на тему заболеваний, ассоциированных с нарушением синтеза IgG. Подробно рассматриваются патогенез, клиническая картина и терапия фиброзов, обусловленных повышенной продукцией IgG4. В дальнейшем будут рассмотрены другие заболевания.

Ключевые слова: иммуноглобулин G, опсонизация патогенов, дефицит синтеза иммуноглобулина G, повышенная продукция иммуноглобулина G, инфекция, идиопатический фиброз.

Для цитирования: Чучалин А.Г. Болезни, ассоциированные с иммуноглобулином G. *Пульмонология*. 2017; 27 (3): 311–319. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-3-311-319

IgG-related diseases

Aleksandr G. Chuchalin

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

Author information

Aleksandr G. Chuchalin, Doctor of Medicine, Professor, Academician of Russian Science Academy, Head of Department of Hospital Internal Medicine. Pediatric Faculty, N.I.Pirogov Russian State National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia; President of Russian Respiratory Society; tel.: (499) 780-08-50; e-mail: pulmomoskva@mail.ru

Abstract

Recent investigations in immunology resulted in recognition of diseases related to abnormal synthesis of immunoglobulin G (IgG). IgG plays the key role for human defense from pathogens and foreign particles. The biological function of IgG is to initiate opsonisation of pathogens. Another important function of IgG is activation of the complement. As a biological marker, IgG could be used for diagnosis of recurrent infections of lower and upper airways, asthma, bronchiectasis, vasculitis, multiple myeloma, etc. This review is aimed at a role of both IgG deficiency and hyperproduction for diagnosis and treatment of various diseases. Prevalence of IgG deficiency was investigated in epidemiological studies, both in population level and in selected groups of patients with recurrent respiratory infections. The results showed susceptibility to *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae-b*, and *Neisseria meningitidis*, infections in patients with IgG2 deficiency. The most common diseases were of it media, sinusitis, and recurrent bronchitis. Pneumonia and meningococemia occurred in severe cases. Bronchiectasis occurred in patients with frequent episodes of respiratory infection. A selective increase in IgG4 level is particularly important as it is associated with development of idiopathic fibrosis. Retroperitoneal fibrosis, autoimmune pancreatitis, sclerosing cholangitis, salivary gland hypertrophy, sialadenitis, interstitial pneumonias, etc., were reported. This is the first article in a series of publications about IgG-related diseases. Pathogenesis, clinical symptoms and therapy of fibrosis associated with IgG4 hyperproduction have been described in the review. Further publications will discuss other IgG-related diseases.

Key words: immunoglobulin G, opsonisation of pathogens, IgG deficiency, IgG hyperproduction, infection, idiopathic fibrosis.

For citation: Chuchalin A.G. IgG-related diseases. *Russian Pulmonology* (in Russian). 2017; 27 (3): 311–319. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-3-311-319

В клинической практике последних лет, дополненной исследованиями в области иммунного статуса человека, выделена группа болезней, ассоциированных с нарушенным синтезом иммуноглобулина (Ig) G.

Ig как биологический маркер может быть применен в диагностическом процессе при различных заболеваниях: рецидивирующих инфекционных заболеваний как верхнего, так и нижнего отделов дыхатель-

ных путей, бронхиальной астме (БА), бронхоэктазии, васкулитах, миеломной болезни и многих других.

Целью данного обзора явился анализ роли как дефицита синтеза IgG, так и его повышенной продукции в диагностике и лечении ряда заболеваний [1–3].

Биологическая функция Ig состоит в инициации процесса опсонизации патогенов, внедрившихся в организм человека. Процесс опсонизации необходим для воспалительной активации фагоцитов, который, как известно, осуществляется нейтрофилами и макрофагами. Другой важной биологической ролью IgG является активация системы комплемента. Таким образом, Ig играет ключевую роль в формировании защиты организма человека от инвазии патогенных микроорганизмов и инородных частиц. Иммунологическая реакция осуществляется через Fab-фрагмент Ig, который связывается с Fc-фрагментом фагоцитов. Однако следует подчеркнуть, что иммунологическая активность подклассов IgG различна. Далее рассматривается роль каждого из них в воспалительной реакции.

IgG подразделяется на 4 подкласса: IgG1, IgG2, IgG3, IgG4. Структура подклассов Ig представлена на рисунке. Синтез тяжелых цепей IgG кодируется генами *C-γ-1*, *C-γ-2*, *C-γ-4*, локализованных на 14-й паре хромосом. Эта генетическая информация лежит в основе установления факта делеции гена при развитии иммунодефицитного состояния. Каждый из подклассов IgG отличается расположением сульфидрильных мостиков (см. рисунок).

Концентрация IgG в сыворотке крови взрослых различается также по подклассам:

- IgG1 — 300 мг / дл;
- IgG2 — 50 мг / дл;
- IgG3 — 25 мг / дл;
- IgG4 — 1 мг / дл.

Ig проникает через плаценту, участвуя в формировании пассивного иммунитета ребенка. Следует подчеркнуть, что через плаценту не проникает IgG2, поэтому он не участвует в формировании иммунитета. Физиологическая норма концентрации Ig в сыворотке крови у детей первых лет жизни другая, что необходимо учитывать при оценке иммунодефицитного состояния. Продолжительность биологической жизни определяется устойчивостью Ig к протеолитической активности. Так, продолжительность биологической активности IgG3 не превышает 8 суток, в то время как IgG1, IgG2, IgG4 составляет 3 нед. [4].

Патогенетические механизмы иммунодефицита IgG могут происходить из-за делеции генов, нарушения процесса транскрипции, дисрегуляции синтеза цитокинов, определяющих межклеточное взаимодействие, описан также эффект аллотипов.

Гетерозиготная делеция генов *C-γ-1*, *C-γ-2* и *C-γ-4* описана при синдроме дефицита IgG [5].

Реже встречается гомозиготная делеция, характеризующаяся тотальным дефицитом всех подклассов IgG. У больных этой категории также отмечается снижение концентрации IgA1, IgE; предположительно, генетический процесс затрагивает синтез

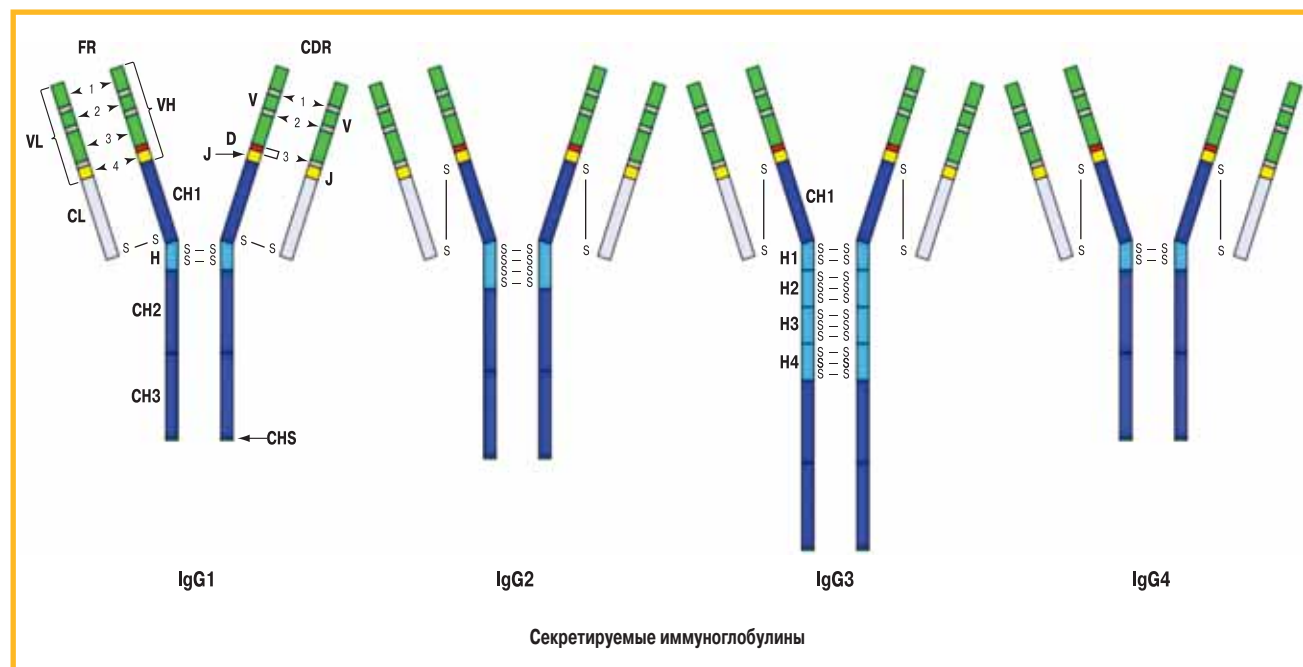


Рисунок. Структура подклассов иммуноглобулина G

Примечание: IgG — иммуноглобулин G; FR — каркасная область; VL — переменная область легкой цепи; VH — переменная область тяжелой цепи; CL — постоянная область легкой цепи; CH1 — постоянная область тяжелой цепи 1; S—S — дисульфидная связь; H — шарнирная область; CH2 — постоянная область тяжелой цепи 2; CH3 — постоянная область тяжелой цепи 3; CDR — область, определяющая комплементарность иммуноглобулина; V — переменная область; D — дополнительный сегмент; J — соединительный сегмент; CHS — кодирующая область C-терминального участка секретируемой тяжелой цепи иммуноглобулина; H1 — шарнирная область 1; H2 — шарнирная область 2; H3 — шарнирная область 3; H4 — шарнирная область 4.

Figure. The structure of immunoglobulin G subclasses

Notes. IgG, immunoglobulin G; FR, framework region; VL, variable region of light chain; VH, variable region of heavy chain; CL, constant region of light chain; CH1, constant region of heavy chain 1; S—S, disulfide bond; H, hinge region; CH2, constant region of heavy chain 2; CH3, constant region of heavy chain 3; CDR, complementarity-determining region; V, variable region; D, diversity segment; J, joining segment; CHS, coding region at the C-terminal end of a secreted immunoglobulin heavy chain; H1, hinge region 1; H2, hinge region 2; H3, hinge region 3; H4, hinge region 4.

тяжелых цепей геном, кодируемым на 14-й паре хромосом.

У больных с дефицитом IgG4 описано нарушение процесса транскрипции. Измененный синтез подкласса Ig развивается вследствие полиморфизма фрагмента рестрикции RFLP 5' в локусе S- γ .

Дефект в продукции интерферона (IFN)- γ описан при дефиците синтеза IgG 2-го подкласса (IgG2) [6].

Цитокины оказывают влияние на процесс формирования функциональной активности В-лимфоцитов, регулируя биологическую активность CD4⁺ Т-хелперов (Th1).

При некоторых формах иммунодефицита IgG определены патогенетическую роль могут играть аллотипы. Так, описано иммунодефицитное состояние при аллотипе G2m(n), при котором концентрация IgG2, IgG3 оказалась низкой [7, 8].

В последние годы проведены эпидемиологические исследования по выявлению распространенности иммунодефицита IgG. Исследования проводились как на популяционном уровне, так и в целевых группах больных с частыми эпизодами респираторной инфекции. Так, в одном из эпидемиологических исследований установлено иммунодефицитное состояние у 21 пациента из 483, которые переносили частые воспалительные процессы органов дыхания затяжного характера [3].

В исследовании бразильских авторов установлено, что у детей, страдающих БА, иммунодефицит Ig класса G выявлялся в 58 %. В детские годы иммунодефицитное состояние чаще встречается у мальчиков, в то время как среди взрослого населения оно большей частью регистрируется в женской популяции. Предполагается, что на уровень проявления иммунодефицита IgG оказывает влияние гормональный фон.

С начала 1970-х гг. проводятся систематические исследования по иммунному статусу человека. Эти исследования позволили установить распространенность иммунодефицита IgG в различных популяционных группах. При этом обращается внимание на вариабельность содержания Ig, а также на отсутствие у определенной группы людей каких-либо клинических проявлений при установленном низком уровне одного из подклассов IgG. Особое внимание уделяется лицам со склонностью к инфекционным заболеваниям респираторной системы (синуситы, тонзиллиты, бронхопневмонии, плевриты). Наиболее часто иммунодефицитное состояние выявлялось среди детей с частыми инфекционными заболеваниями дыхательной системы, склонных к рецидивирующему течению.

Таким образом, в настоящее время иммунодефицитное состояние принято подразделять по IgG на бессимптомные формы и протекающие с клинической картиной инфекционных, аутоиммунных, аллергических заболеваний. Для установления дефицита Ig рекомендуется выполнить у пациента полный клинический анализ крови, определить уровень IgA, -M, -E, -G, а у некоторых больных, особенно

детей, определить также уровень IgD. Наиболее изученным является иммунодефицит подклассов IgA и IgG; в последнем случае выделяются подклассы IgG1–IgG4. В большинстве случаев сочетается дефицит как IgG, так и IgA, в чем и состоит суть попытки объяснения высокой склонности данных индивидуумов к инфекционным заболеваниям как верхних, так и нижних отделов дыхательных путей.

Из всех вариантов иммунодефицита IgG наиболее частым является дефицит по 1-му подклассу, т. к. IgG1 составляет $\frac{2}{3}$ от γ -глобулина, то дефицит по данному подклассу Ig всегда сопровождается развитием гипогаммаглобулинемии. С практической точки зрения при выявлении феномена гипогаммаглобулинемии рекомендуется провести исследование по подклассам IgG [9].

Низкая концентрация Ig, возможно, может носить преходящий характер, что можно наблюдать при синдроме вариабельного иммунодефицита. Рекомендуется с течением времени, особенно в период стойкой ремиссии после перенесенного инфекционного заболевания дыхательных путей, повторить исследование на содержание IgG и его 1-го подкласса. Этот диагностический прием позволяет исключить синдром вариабельного иммунодефицита и определить тактику индивидуальной иммуномодулирующей терапии. Встречаемость дефицита IgG1 составляет 4 % и часто сочетается с дефицитом IgA, -M.

В клинической картине доминируют 2 группы заболеваний: наиболее часто можно наблюдать как детей, так и взрослых, часто болеющих вирусно-бактериальными заболеваниями дыхательных путей; к другой группе принадлежат больные БА, при этом наиболее часто встречается вирусиндуцированная БА. У некоторых больных описано сочетание иммунодефицита IgG1 с повышением концентрации в сыворотке крови IgA, -M в комбинации с дефицитом IgG3.

Иммунодефицит IgG2 наиболее часто встречается в детской популяции по сравнению со взрослыми. Дети с дефицитом данного Ig часто болеют затяжными инфекционными заболеваниями верхнего и нижнего отделов дыхательных путей. Описана комбинированная форма иммунодефицита IgA, -G4 [10].

С IgG2 связан процесс образования антител при воздействии полисахаридного капсульного антигена. При дефиците IgG2 пациенты предрасположены к инфекции, вызываемой *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae-b*, *Neisseria meningitidis*. В клинической картине доминируют такие заболевания, как отит среднего уха, синусит, рецидивы бронхита. В более тяжелых случаях развивается пневмония, менингококкемия. При частых обострениях легочных инфекционных заболеваний развиваются бронхоэктазы, может сформироваться хроническая пневмония. Данная категория детей должна быть отнесена к группе высокого риска развития обструктивной болезни легких.

При динамическом исследовании концентрации IgG2 отмечается значительная вариабельность его в зависимости от возраста. У детей первого года жизни концентрация Ig составляет только 20 % от реги-

стрируемой у взрослого человека. Необходимо подчеркнуть, что концентрация IgG2 по сравнению с другими подклассами остается наиболее низкой, но к концу первого года и в последующем, на 5-м году жизни, и наконец, к подростковому периоду достигает концентрации взрослого человека. Одним из объяснений динамики концентрации IgG2, которая приводится в литературе, является реакция иммунной системы на полисахаридный комплекс. Наблюдаются индивидуумы с полным отсутствием данного Ig, что связано с мутацией гена $\gamma-2$.

С дефицитом IgG2 ассоциирована определенная группа заболеваний. К аутоиммунным заболеваниям относятся системная красная волчанка, ювенильный диабет, первичный синдром Сьергена, аутоиммунная цитопения, васкулит Шенляйн–Геноха (васкулит IgG).

Заболевания другой группы ассоциированы с первичным дефицитом IgG2 — это атаксия-телеангиэктазия, которая протекает на фоне дефицита синтеза IFN- γ , хронический кожный кандидоз. В литературе описано развитие синдрома приобретенного иммунодефицита на фоне первичного иммунодефицита IgG2, а также при синдроме отторжения при трансплантации органов и тканей. Дефицит Ig описан также при муковисцидозе, лимфоме, тяжело протекающем гриппе, аллергическом колите.

По результатам эпидемиологических исследований иммунодефицит IgG2 установлен у 10 % больных с бронхоэктазами. В клинической практике необходимо учитывать дефицит Ig при проведении вакцинопрофилактики пневмококковой вакциной, т. к. у таких людей противовакцинальный иммунитет формируется с задержкой. Однако с возрастом физиологический ответ на полисахаридную вакцину восстанавливается.

Дефицит IgG3 чаще встречается у взрослых, чем у детей. Он может быть представлен селективным иммунодефицитом или в комбинации с IgG1; для пациентов этой категории характерен выраженный синдром гипогаммаглобулинемии. IgG3 принимает участие в формировании иммунитета при инфицировании *Moraxella catarrhalis*, *S. pyogenes*, возбудители которых часто встречаются при обострении хронической обструктивной болезни легких и рецидивирующих пневмониях. Обращает на себя внимание тот факт, что нормальное содержание Ig может определяться исходно и после вакцинации не повышается. При оценке иммунодефицита IgG и его подклассов значение придается иммунному ответу после вакцинопрофилактики. Однако каждый из подклассов Ig реагирует на процесс иммунного ответа по-разному, что необходимо учитывать при оценке иммунодефицита. При дефиците IgG3, как правило, сохраняется хороший ответ на полисахаридную антипневмококковую вакцину.

С дефицитом IgG3 ассоциируются такие заболевания, как БА, частые обострения хронического бронхита, инфекционные заболевания желудочно-кишечного тракта, лимфоцитарный менингит, герпетическая инфекция, ювенильный сахарный диабет, рожистый

воспалительный процесс. В литературе описан комбинированный иммунодефицит IgG3, который сочетался с дефицитом C2-компонента комплемента.

Дефицит IgG4 является достаточно распространенным в общей популяции и чаще всего протекает бессимптомно. Описаны комбинированные формы дефицита IgG4 с IgA / IgG2. У больных этой категории часто наблюдались повторные пневмонии и бронхоэктазы. С дефицитом IgG4 ассоциированы такие заболевания, как атаксия-телеангиэктазия, аллергический колит, кандидоз слизистых, синдром Дауна, дефицит гормона роста.

Диагностический алгоритм при дефиците IgG и его подклассов включает оценку перенесенных инфекционных заболеваний как верхнего, так и нижнего отделов дыхательных путей. Особое внимание следует обратить на возраст, в котором развились инфекционные заболевания, характер инфекционного процесса, его локализацию, микробиологический пейзаж воспалительного секрета, ответ на проводимую терапию. Необходимо оценить эффективность вакцинопрофилактики и иммунный ответ, особенно на антипневмококковую вакцину. Диагностический алгоритм включает развернутый анализ крови, исследование общего уровня IgG, -M, -A, -E. Рекомендуется провести исследование антител к полисахаридным антигенам — дифтерийному токсину, столбнячному токсину, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, а также компонентам комплемента. Особое место занимает исследование подклассов IgG и изменение их концентрации в сыворотке крови после проведенной вакцинации. Последнее положение очень важно для правильной трактовки возможного иммунодефицита IgG и его подклассов. Для формирования иммунологического диагноза данную информацию желательно обсудить с клиническим иммунологом. У детей необходимо проводить иммунологическое исследование в разные возрастные периоды — до 2 лет, около 5 лет и в подростковом возрасте. Повторные исследования иммунологического статуса необходимо осуществлять при каждом эпизоде вакцинопрофилактики. Особую группу составляют больные, которые были подвергнуты трансплантации органов и тканей. Клинический опыт накоплен применительно к пациентам с трансплантированными легкими. Согласно протоколу включения в лист ожидания на трансплантацию, они получают серию вакцин; как показывает опыт, больные по-разному реагируют на вводимые вакцины. Некоторые из пациентов нуждались в повторной вакцинации, т. к. у них не формировался иммунный ответ. В посттрансплантационном периоде, когда больные получают агрессивную иммуносупрессивную терапию, вновь возникает вопрос о необходимости повторного введения вакцин для повышения устойчивости реципиента к инфекционным заболеваниям. Иначе говоря, иммунодефицитное состояние является динамическим процессом и у одного и того же человека оно может протекать по-своему.

Каждый из подклассов IgG оценивается по-разному и требует дифференцированного подхода. Так,

при дефиците IgG1 инфекционные заболевания, как правило дыхательных путей, протекают на фоне гипогаммаглобулинемии. Лица этой категории нуждаются в проведении вакцинопрофилактики антипневмококковой вакциной. Дефицит IgG2 часто носит комбинированный характер и сочетается с дефицитом IgA, IgG4. Больные с данной формой иммунодефицитного состояния активно реагируют на процесс вакцинации, которая может привести к выравниванию показателей иммунного статуса. Неблагоприятный прогноз описан у лиц с комбинированным иммунодефицитом IgG3 и IgG1; вакцинация не дает обнадеживающих результатов. Наконец, при дефиците IgG и его 4-го подкласса (IgG4) поствакцинальный иммунитет, как правило, формируется. Необходимо подчеркнуть, что оценка иммунного статуса у человека на протяжении его жизни должна производиться несколько раз в зависимости от возраста, переносимого заболевания и формирования поствакцинального иммунитета. В диагностическом процессе необходимо различать первичное и вторичное иммунодефицитные состояния. Существует также определенная группа заболеваний, к которым следует отнести злокачественные новообразования (лейкемия, лимфома и т. п.), а также переносимые инфекционные заболевания (герпетическая группа, грибковые заболевания). Вторичный иммунодефицит может развиваться у лиц, которые получают терапию глюкокортикостероидами (ГКС), иммуносупрессивную терапию, антиэпилептические лекарственные средства и т. п. Вторичные иммунодефициты можно наблюдать при травмах, энтеропатиях, нефротическом синдроме. Табакокурение может стать причиной дефицита IgG2 [11].

Лечебный алгоритм для больных с бессимптомным течением иммунодефицита IgG сводится к наблюдению. Лицам этой категории показана вакцинопрофилактика, и если ответ на полисахаридную антипневмококковую вакцину отсутствует, следует рассмотреть применение конъюгированной вакцины. Необходимо исходить из того, что у пациентов данной группы повышена угроза инфекционных заболеваний тяжелого течения. У контингента с клиническими проявлениями иммунодефицита IgG в период обострения инфекционных заболеваний показана антибактериальная терапия, которая отдельным лицам назначается с профилактической целью. У больных с тяжелым течением инфекционного заболевания и сниженной эффективностью антибактериальной терапии с целью заместительной терапии рекомендуется назначать Ig. При внутривенном введении Ig исходят из расчета 600 мг на 1 кг массы тела каждую 4-ю неделю. При принятии решения о назначении Ig внутривенно необходимо исходить из природы иммунодефицита. Заместительная терапия показана у больных с дефицитом IgG2 и Ig-G4. Рекомендуется сочетать иммунную терапию с вакцинопрофилактикой. В обычной клинической практике Ig вводится в течение 1–2 лет; как правило, у детей необходимость в этом исчезает по мере взросления. Заместительная терапия Ig может

назначаться лицам со сниженным иммунным ответом как на полисахаридную, так и конъюгированную вакцину.

Прогноз у лиц с иммунодефицитом IgG в целом благоприятен. Однако необходимо исходить из активной программы вакцинации детей и взрослых, раннего выявления инфекционных заболеваний и назначения эффективных антибактериальных средств. Если болезнь прогрессирует, то терапией резерва является заместительная терапия Ig. Рекомендуется проводить мониторинг иммунного статуса и проводить исследование подклассов IgG в различных возрастных группах детей и подростков. С течением времени удастся добиться хорошего результата при условии соблюдения изложенной программы.

Следует отметить, что иммунодефицит в клинической практике часто может выявляться у больных БА с частыми инфекционными заболеваниями вирусно-бактериальной природы и сниженной эффективностью терапии ГКС. Таким образом, при тяжелом течении БА рекомендуется не только проводить исследование уровня IgE, но и обращать внимание на возможность течения заболевания на фоне иммунодефицита одного из подклассов IgG. При этих формах БА показана вакцинопрофилактика: сезонная – против гриппа и плановая – с применением антипневмококковой вакцины.

Противоположным иммунодефицитам подклассов IgG является заметное повышение в сыворотке крови одного из них и сниженное содержание Ig других подклассов. Этот феномен получил название моноклональной гаммапатии IgG; его можно диагностировать при миеломной болезни, доброкачественной парапротеинемии и некоторых других лимфопролиферативных заболеваниях человека.

Особое место занимает селективное повышение концентрации IgG4; он ассоциируется с формированием идиопатического легочного фиброза. Так, в клинической практике описан ретроперитонеальный фиброз, аутоиммунный панкреатит, склерозирующий холангит, гипертрофия слюнных желез, сиаладенит, интерстициальная пневмония и некоторые другие. Объединяющим признаком разнообразных заболеваний этой группы является инфильтрация отечной ткани плазматическими клетками, на поверхности которых определяются рецепторы к IgG4.

Далее представлен обзор заболеваний, ассоциированных с повышенным синтезом IgG4.

Фиброзы, ассоциированные с повышенной продукцией иммуноглобулина G4

Внимание исследователей продолжает привлекать идиопатический фиброз. В последние годы в литературе накоплен обширный материал по природе фиброзных процессов у человека. Особое внимание привлечено к идиопатическому фиброзу, ассоциированному с повышенным синтезом IgG4 [12, 13].

До недавнего времени данные о возможной патогенетической близости таких заболеваний, как аутоиммунный панкреатит, ретроперитонеальный

фиброз, болезнь Микулича и многие другие, отсутствовали. Прогресс связан с установлением факта, что при разной локализации фибротического процесса и разнообразной клинической картине их объединяет лимфоплазматическая инфильтрация органа-мишени, наличие плазмобластов в периферической крови и повышенный уровень IgG4. В литературе существует несколько терминов для обозначения подобной формы идиопатического фиброза — IgG4-ассоциированные болезни; IgG4-синдром; IgG4-ассоциированные склерозирующие болезни; системные склерозирующие болезни, ассоциированные с IgG4; аутоиммунные заболевания, ассоциированные с IgG4; полиорганный лимфопролиферативный синдром, ассоциированный с IgG4; синдром гиперпродукции IgG4; синдром системной продукции IgG4, ассоциированный с пролиферацией плазматических клеток; мультифокальный идиопатический фибросклероз и некоторые другие. В настоящее время принят термин «фиброз, ассоциированный с IgG4» (ФА IgG4) [14, 15].

Патогенетической особенностью выделения ФА IgG4 является установление факта лимфоплазматической инфильтрации фиброзной ткани с положительной реакцией плазматических клеток на IgG4. Воспалительная реакция ткани также сопровождается облитерирующим флебитом, эозинофилией. В сыворотке крови повышается концентрация IgG4 (> 135 мг / дл) [16].

В некоторых случаях повышенная концентрация Ig в сыворотке крови не регистрируется, однако сохраняется типичная гистологическая картина. Назначение ГКС при ФА IgG4 может приводить к обратному развитию лимфоплазматической инфильтрации и влиять на концентрацию в сыворотке крови IgG4.

В последние годы проводятся эпидемиологические исследования по распространенности ФА IgG4. Данная форма идиопатического фиброза чаще встречается у пожилых мужчин. Наиболее частыми клиническими формами ФА IgG4 являются ретроперитонеальный фиброз, аутоиммунный панкреатит, тубулоинтерстициальный нефрит. Однако необходимо исходить из положения, что ФА IgG4 может сопровождаться вовлечением в патологический процесс многих других органов. Следует отметить, что строгих эпидемиологических исследований по распространенности ФА IgG4 не проводилось; установлено, что мужчины страдают чаще женщин и идиопатический фиброз у них протекает в более тяжелой форме. Патогенез ФА IgG4 изучен недостаточно. При данной форме фиброза наблюдается как аутоиммунный процесс, так и склонность к аллергическим реакциям. Гистологическая картина ФА IgG4 характеризуется выраженными фиброзными изменениями того органа, который стал местом развития патологического процесса. В отдельных местах на фоне фиброзной ткани можно наблюдать участки инфильтрации ткани лимфоцитами и плазматическими клетками, которые несут рецепторы к IgG4. Вопрос о том, насколько специфично повышение

концентрации данного Ig для ФА IgG4, обсуждается в литературе. Основное предположение сводится к тому, что IgG4 не играет патогенетической роли. В качестве довода при этой точке зрения приводятся примеры повышенной продукции IgG4 при болезни Кастлемана, эозинофильной гранулеме, синдроме Черджа—Стросс [17].

Первичный иммунологический ответ при ФА IgG4 остается неясным.

Повышенная концентрация IgG4 может свидетельствовать об аутоиммунном воспалительном процессе, как это можно наблюдать при аутоиммунном панкреатите. В пользу этой точки зрения приводятся данные о повышенной концентрации антинуклеарного и антиревматоидного фактора. Описаны аутоантитела к лактоферрину, предполагается связь с *Helicobacter pylori*, иммунные комплексы которых проникают в ткани почек, поджелудочной железы и др. [18].

С повышенной концентрацией IgG4 связано развитие аллергических реакций у человека, что отмечено при аллергическом рините и БА. Следует отметить, что наряду с повышенной продукцией IgG4 выявлено повышение как общего, так и специфического IgE. У значительной части пациентов с ФА IgG4 отмечается повышенная концентрация эозинофилов.

Идентификация CD4 Т-лимфоцитов является важным шагом в понимании аутоиммунного процесса при ФА IgG4. Возможно, цитотоксические лимфоциты продуцируют гранзим В и перфорин, другим медиатором фиброзного процесса является вовлечение в патологический процесс системы IFN, интерлейкина-1. Современная гипотеза происхождения ФА IgG4 предполагает пролонгированное антигенное воздействие на иммунную систему. Особое внимание привлекает локальная форма идиопатического фиброза, которая при полиорганном процессе встречается реже. С длительным воздействием антигена на иммунную систему связано также появление длительноживущих плазмобластов. Появление их в периферической крови рассматривается как один из иммунологических маркеров ФА IgG4.

Клиническая картина ФА IgG4 отличается многообразием проявлений, что определяется степенью фибротического процесса, развитием аутоиммунного воспаления или же аллергической реакцией. Решающее значение в клинических проявлениях ФА IgG4 играет локализация процесса в том или ином органе человеческого организма или в нескольких органах. Фиброзный очаг при ФА IgG4 может локализоваться в орбитальной области, ретроперитонеальном пространстве, поджелудочной железе и т. д., что, естественно, сказывается на клинических проявлениях ФА IgG4. Больше данных накоплено при наблюдении больных с аутоиммунным панкреатитом, ретроперитонеальным фиброзом и стриктурой мочеочечника. Малоизученной проблемой является исследование ФА IgG4 с поражением паренхимы легочной ткани. В диагностический и лечебный процесс при ФА IgG4 могут быть вовлечены врачи

многих специальностей. Так, в стоматологической практике встречаются пациенты с сиаладенитом, в офтальмологической — с опухолевоподобными изменениями параорбитальной области и гипертрофией слезных желез; в практике хирурга — лица с аутоиммунным панкреатитом, аневризмой аорты, ретроперитонеальным фиброзом, склерозирующим холангитом; в практике уролога — больные со стриктурой мочеоточника и другими формами проявления ФА IgG4. Приводится номенклатура ФА IgG4:

- первый тип аутоиммунного панкреатита;
- склерозирующий холангит;
- болезнь Микулитца (сиаладенит, дакриоденит);
- болезнь Кютнера (склерозирующий сиаладенит);
- воспаление орбитальной части глаза (псевдотумор);
- хронический склерозирующий дакриоденит;
- болезнь Ормонда (идиопатический ретроперитонеальный фиброз);
- хронический склерозирующий аортит и периаортит;
- болезнь Риделя (тиреоидит);
- интерстициальный пневмонит;
- интерстициальный и мембранозный гломерулонефрит;
- гипофизит;
- пахименингит.

Лимфаденопатия при ФА IgG4 встречается более чем в 80 % случаев. Как правило, она отмечается при других клинических проявлениях ФА IgG4, однако может носить изолированный характер. Интерпретация гистологической картины биоптата лимфатического узла всегда представляет большие трудности. Диагностическим критерием служит обнаружение плазмобластов, несущих на своей поверхности рецепторы к IgG4. Размеры лимфатических узлов превышают 2–4 см. Пакеты лимфатических узлов могут регистрироваться в области корней легких, в забрюшинном пространстве; они не спаяны между собой и при пальпации их консистенция эластична. При гистологическом исследовании обращает на себя внимание их инфильтрация эозинофилами. Лимфоидные фолликулы могут иметь разную морфологическую организацию — мультицентрическую, в виде фолликулярной, псевдотуморозной гиперплазии, другие морфологические варианты. У пациентов с лимфаденопатией корней легких может отмечаться имитация саркоидоза.

Далее рассматриваются отдельные клинические формы ФА IgG4.

Наиболее изученным является аутоиммунный панкреатит; частота его распространения в японской популяции составляет 0,82 случая на 100 тыс. населения [19].

Среди всех форм панкреатита на долю ФА IgG4 приходится около 2 %, т. е. аутоиммунный панкреатит не является доминирующей формой патологии поджелудочной железы. Выделяются несколько клинических вариантов этой формы панкреатита — желтушная, безболевого и псевдотуморозная. Частым сопутствующим заболеванием является развитие

сахарного диабета 2-го типа. У большинства пациентов выявляются признаки склерозирующего холангита, лимфаденопатия, гипертрофия слезных и слюнных желез. В дифференциальной диагностике наибольшие трудности представляет рак поджелудочной железы. Повышение в сыворотке крови концентрации IgG4 > 134 мг / дл позволяет исключить раковую природу увеличенной в размерах поджелудочной железы, которая инфильтрируется плазматическими клетками и лимфоцитами. При диагностике используются методы имидж-диагностики, при необходимости проводится биопсия поджелудочной железы.

Склерозирующий холангит относится к числу редких заболеваний; выделяется первичный склерозирующий холангит, в противовес которому существует ФА IgG4-склерозирующий холангит. Вторая форма холангита часто наблюдается как проявление экстрапанкреатического аутоиммунного фиброзирующего процесса. Особенно следует подчеркнуть трудности проведения дифференциальной диагностики между двумя формами склерозирующего холангита и карциномой желчевыводящих путей. Трудности возникают и при проведении биопсии и последующей гистологической обработке полученного биоптата. Диагностическим критерием может служить инфильтрация желчных протоков плазматическими клетками и повышенной продукцией IgG4. При холангиокарциноме выявляется нарушение обмена билирубина, что проявляется в развитии обструктивной желтухи.

При ФА IgG4 в патологический процесс могут вовлекаться слюнные и слезные железы. У больных сиаладенитом ФА IgG4 встречается более чем в 17 % случаев [19].

У отдельной категории больных сиаладенит предшествует другим клиническим проявлениям ФА IgG4 и часто сочетается с кандидозом слизистой полости рта. Фибротический процесс и облитерирующий флебит часто начинаются с подчелюстных желез. Характерным признаком является инфильтрация пораженных участков лимфоцитами и плазматическими клетками, несущими рецепторы к IgG4; в сыворотке крови можно наблюдать повышенную концентрацию IgG4 и IgE, что может быть использовано при дифференциальной диагностике с болезнью Сьегрена. Сиаладенит часто протекает на фоне аутоиммунного панкреатита, склерозирующего холангита, интерстициального нефрита. Возможно, что сочетание сиаладенита при ФА IgG4 и болезни Сьегрена изучено недостаточно; можно предполагать единый процесс. У некоторых больных этот вариант сиаладенита протекает на фоне сухости слизистых полости рта, глаз, артралгий, что особенно сближает с проявлениями, которые можно наблюдать при болезни Сьегрена.

В практике офтальмологов встречаются пациенты с ФА IgG4. Диагностические трудности возникают при дифференциальной диагностике псевдотуморозных орбитальных образований, которые встречаются у 50 % больных. Другим проявлением поражения глаз

являются миозиты, возникающие вследствие негранулематозного идиопатического воспалительного процесса с поражением глазного яблока.

Наиболее изученной является клиническая картина ретроперитонеального фиброза. В небольших сериях публикаций указывается, что у большинства больных с ретроперитонеальным фиброзом отмечалось повышение концентрации IgG4. Фиброзный процесс, как правило, распространялся на инфраренальную часть аорты, а также подвздошную артерию. Воспалительный процесс и локальный фиброз могут приводить к нарушению локальной функции того или иного органа. Возможно, так развивается обструктивная уретропатия [19].

Среди редких проявлений описывается вовлечение в фибротический процесс поджелудочной железы, слюнных желез, гипофиза и других органов [19].

Среди редких форм сочетанной патологии описан склерозирующий медиастенит и ретроперитонеальный фиброз [19].

Новые взгляды на развитие аортита и периаортита обусловлены концепцией ФА IgG4. Неинфекционная природа аортита всегда должна рассматриваться с позиции возможного развития ФА IgG4. Согласно последним эпидемиологическим данным по проблеме неспецифического аортита, указанный диагноз устанавливается более чем в 33 % случаев [19]. Врачам рекомендуется более активно выявлять неспецифические аортиты, связанные с ФА IgG4.

Не является редкостью также поражение щитовидной железы при ФА IgG4. В литературе описаны наблюдения случаев тиреоидита Риделя и Хашимото.

Поражение легких при фиброзных процессах остается малоизученной проблемой. В последние годы внимание к этой проблеме возросло. Из группы идиопатического легочного фиброза выделены те, которые могут трактоваться как ФА IgG4. Собственное наблюдение из серии легочных проявлений ФА IgG4В будет опубликовано в следующей статье. Описаны наблюдения больных интерстициальной пневмонией, прикорневой аденопатией, единичными солидными образованиями в легочной паренхиме [20].

У некоторых больных интерстициальная пневмония протекала как один из симптомокомплексов системного заболевания соединительной ткани.

Одной из важных составляющих патологии, обусловленной ФА IgG4, являются заболевания почек. Наиболее часто описывается интерстициальный тубулоинтерстициальный нефрит. Гистологическая картина при этой форме нефрита характеризуется лимфатической и плазматической инфильтрацией почечной ткани. Описаны наблюдения очагового поражения почек (нодулярного характера, что имитировало рак почки). В исследовании японских авторов [21] тубулоинтерстициальный нефрит встречался в 15 % случаев, т. е. относительно часто он диагностировался у пациентов с ФА IgG4. Отмечены также экстраренальные проявления — такие, как сиаладенит (83 %), лимфаденопатия (44 %), аутоим-

мунный панкреатит (39 %), дакриoadенит (30 %) и поражение легких (26 %). По наблюдениям японских специалистов, при развитии тубулоинтерстициального нефрита продемонстрирована гетерогенная картина ФА IgG4, часто напоминавшая системное заболевание. Часто экстраренальные проявления в клинической картине ФА IgG4 выходят на 1-е место, в то время как нефрит диагностируется при использовании лабораторных методов. У больных нефритом при ФА IgG4 обращает на себя внимание гипокомплементемия, что является диагностической особенностью данной формы патологии.

Другими органами и системами, которые могут вовлекаться в процесс идиопатического фиброза, являются кожные покровы (псевдолимфома), гастрит (лимфоцитарно-плазматический гастрит), гепатит, псевдоопухоль молочной железы. При поражении центральной нервной системы описан гипопфизит. Единичные случаи описаны с поражением предстательной железы, яичников, перикарда.

Диагноз при ФА IgG4 основывается на результатах исследования биоптатов тканей, вовлеченных в процесс фиброза. Гистологическая картина характеризуется инфильтрацией пораженной ткани лимфоцитами и плазматическими клетками; при иммуногистохимическом анализе выявляются рецепторы к IgG4. Дифференциальный диагноз проводится с васкулитами, псевдотуморозными процессами, гранулематозными заболеваниями. При диагностике ФА IgG4 подчеркивается важность констатации облитерирующего флебита и присутствия эозинофилов. Необходимо определять концентрацию в сыворотке крови IgG4, значительно повышенного у большинства больных. Активный диагностический поиск рекомендуется проводить при панкреатите неясной природы, склерозирующем холангите, билатеральном увеличении слезных и слюнных желез, а также при ретроперитонеальном фиброзе и орбитальном псевдотуморозном процессе. В последнее время внимание уделяется количеству плазмобластов в крови; по результатам метаанализа (2016) [22] установлена разделительная граница в концентрации IgG4 в сыворотке крови; эта граница колеблется от 135 до 144 мг / дл. Чувствительность данного иммунологического теста составляет 87 %, специфичность — 83 %.

При постановке диагноза ФА IgG4 необходимо незамедлительно приступить к лечению, даже при отсутствии симптомов заболевания. Это положение основано на том, что за лимфоидной и плазматической инфильтрацией следует фиброзирующий процесс того или иного органа. Фиброз приводит к утрате функции органа-мишени или нескольких органов, восстановить которую уже не удастся [23].

ГКС относятся к лекарственным средствам при ФА IgG4 1-й линии. Больные, у которых удалось добиться значимого клинического эффекта, в последующем переводятся на поддерживающую терапию ГКС. Отмена их в ранние сроки может привести к формированию резистентности их биологического действия. Некоторыми экспертами высказывается

мнение о сочетании ГКС с активными иммуносупрессантами уже на начальном этапе лечения. Особенно важно это учитывать при обострении заболевания, в период отмены поддерживающей дозы ГКС. При проведении терапии необходим мониторинг клинических проявлений, большим подспорьем является отслеживание концентрации IgG4.

Обычно продолжительность лечения составляет несколько недель и всегда решается индивидуально. При столь разнообразной клинической картине необходимо учитывать динамику тех или иных симптомов. Так, программа клинического наблюдения больного с аутоиммунным панкреатитом отличается от таковой при заболеваниях органов дыхания. Терапией резерва принято считать назначение моноклональных антител против рецептора фактора некроза опухоли (ритуксимаб).

Заключение

На сегодняшний день рандомизированные исследования отсутствуют, поэтому уровень доказательств еще не установлен. Больше данных накоплено о назначении азатиоприна и микофенолата.

Необходимо подчеркнуть, что лица с ФА IgG4 должны быть отнесены к группе высокого риска развития онкологического заболевания.

Конфликт интересов

Конфликт интересов автором не заявлен.

Conflict of interest

The author declare no conflict of interest.

Литература / References

- Pan Q., Hammarström L. Molecular basis of IgG subclass deficiency *J. Immunol. Rev.* 2000; 178: 99–110.
- Burton D.R., Gregory L., Jefferis R. Aspects of the molecular structure of IgG subclasses. *Monogr. Allergy.* 1986; 19: 7–35.
- van der Berg M., Weemaes C.M.R., Cunningham-Rundles C. Isotype defects. In: Sullivan K.E., Stiehm E.R., eds. *Immune Deficiencies.* Amsterdam: Academic Press Elsevier; 2014.
- Jefferis R., Pound J., Lund J., Goodall M. Effector mechanisms activated by human IgG subclass antibodies: clinical and molecular aspects. *Ann. Biol. Clin. (Paris).* 1994; 52 (1): 57–65.
- Pumphrey R.S. Computer models of the human immunoglobulins shape and segmental flexibility. *Immunol. Today.* 1986; 7 (6): 17457.
- Lee S.I., Heiner D.C., Wara D. Development of serum IgG subclass levels in children. *Monogr. Allergy.* 1986; 19: 108–121.
- Morell A., Terry W.D., Waldmann T.A. Metabolic properties of IgG subclasses in man. *J. Clin. Invest.* 1970; 49 (4): 673–680.
- Jefferis R., Reimer C.B., Skvaril F. et al. Evaluation of monoclonal antibodies having specificity for human IgG subclasses: results of an IUIS/WHO collaborative study. *Immunol. Lett.* 1985; 10 (3–4): 223–252.
- Braconier J.H., Nilsson B., Oxelius V.A., Karup-Pedersen F. Recurrent pneumococcal infections in a patient with lack of specific IgG and IgM pneumococcal antibodies and deficiency of serum IgA, IgG2 and IgG4. *Scand. J. Infect. Dis.* 1984; 16 (4): 407.
- Hammarström L., Smith C.I. IgG subclasses in bacterial infections. *Monogr. Allergy.* 1986; 19: 122.
- Briere E.C., Rubin L., Moro P.L. et al. Prevention and control of Haemophilus influenzae type b disease: recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP). *MMWR Recomm. Rep.* 2014; 63 (RR-01): 1–14.
- Stone J.H., Zen Y., Deshpande V. IgG4-related disease. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366 (6): 539–51. DOI: 10.1056/NEJMr1104650.
- Kamisawa T., Zen Y., Pillai S., Stone J.H. IgG4-related disease. *Lancet.* 2015; 385 (9976): 1460–1471. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60720-0.
- Khosroshahi A., Stone J.H. A clinical overview of IgG4-related systemic disease. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2011; 23 (1): 57–66. DOI: 10.1097/BOR.0b013e3283418057.
- Okazaki K., Uchida K., Koyabu M. et al. Recent advances in the concept and diagnosis of autoimmune pancreatitis and IgG4-related disease. *J. Gastroenterol.* 2011; 46 (3): 277–288. DOI: 10.1007/s00535-011-0386-x.
- Umehara H., Okazaki K., Masaki Y. et al. A novel clinical entity, IgG4-related disease (IgG4RD): general concept and details. *Mod. Rheumatol.* 2012; 22 (1): 1–14. DOI: 10.1007/s10165-011-0508-6.
- Aalberse R.C., Stapel S.O., Schuurman J., Rispens T. Immunoglobulin IgG4: an odd antibody. *Clin. Exp. Allergy.* 2009; 39 (4): 469–477. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2009.03207.x.
- Zen Y., Nakanuma Y. Pathogenesis of IgG4-related disease. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2011; 23 (1): 114–118. DOI: 10.1097/BOR.0b013e3283412f4a.
- Sah R.P., Chari S.T., Pannala R. et al. Differences in clinical profile and relapse rate of type 1 versus type 2 autoimmune pancreatitis. *Gastroenterology.* 2010; 139 (1): 140–148. DOI: 10.1053/j.gastro.2010.03.054.
- Matsui S., Yamamoto H., Minamoto S. et al. Proposed diagnostic criteria for IgG4-related respiratory disease. *Respir. Invest.* 2016; 54 (2): 130–132. DOI: 10.1016/j.resinv.2015.09.002.
- Saeki T., Nishi S., Imai N. et al. Clinicopathological characteristics of patients with IgG4-related tubulointerstitial nephritis. *Kidney Int.* 2010; 78 (10): 1016–1023. DOI: 10.1038/ki.2010.271.
- Hao M., Liu M., Fan G. et al. Diagnostic value of serum IgG4 for IgG4-related disease: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2016; 95 (21): e3785. DOI: 10.1097/MD.0000000000003785.
- Khosroshahi A., Wallace Z.S., Crowe J.L. et al. International consensus guidance statement on the management and treatment of IgG4-related disease. *Arthritis Rheumatol.* 2015; 67 (7): 1688–1699. DOI: 10.1002/art.39132.

Поступила 17.07.17.
Received July 17, 2017

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 Петровск Фарм», Российская Федерация 142143, Московская область, Подольский район, с. Покров, ул. Сосновая, д. 1

Тел./факс: (495) 926-2107, e-mail: info@petrovsk.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.



Легочная гипертензия. Диагностика и лечение. Европейские клинические рекомендации (2015) (часть 1-я)

По материалам: Galiè N., Humbert M., Vachiery J.-L., Gibbs S., Lang I., Torbicki A., Simonneau G., Peacock A., Vonk Noordegraaf A., Beghetti M., Ghofrani A., Gomez M.A.Sanchez, Hansmann G., Klepetko W., Lancellotti P., Matucci M., McDonagh Th., Pierard L.A., Trindade P.T., Zompatori M., Hoeper M. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary 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). *Eur. Respir. J.* 2015; 46: 879–882. DOI: 10.1183/13993003.01177-2015

Резюме

Легочная гипертензия (ЛГ) — патофизиологическое состояние, которое может развиваться при многих состояниях и осложнять большинство сердечно-сосудистых и бронхолегочных заболеваний. Целью создания рекомендаций Европейского общества кардиологов (*European Society of Cardiology* (ESC)) и Европейского респираторного общества (*European Respiratory Society* (ERS)) явилось объединение большинства исследований последних лет и разработка образовательного инструмента и программ внедрения данных рекомендаций в клиническую практику. Систематический обзор литературы выполнен по публикациям базы MEDLINE, опубликованным после 2009 г. В данных рекомендациях приведена обновленная общая классификация для взрослых и детей, в гемодинамическое определение легочной артериальной гипертензии включено легочное сосудистое сопротивление, новые данные по патологии, патофизиологии, генетике, эпидемиологии и факторам риска, обновлены диагностический алгоритм и новые принципы скрининга, описаны новые достижения в оценке тяжести и лечении ЛГ, включая комбинированную терапию; добавлена короткая глава по ЛГ с неуточненными и / или многофакторными механизмами.

Ключевые слова: легочная гипертензия, классификация, легочная артериальная гипертензия, хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, диагностический алгоритм, комбинированная терапия.

Для цитирования: Легочная гипертензия. Диагностика и лечение. Европейские клинические рекомендации (2015) (часть 1-я). *Пульмонология*. 2017; 27 (3): 321–345. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-3-321-345

Pulmonary hypertension. Diagnosis and therapy. European guidelines, 2015 (Part 1)

Adapted from: Galiè N., Humbert M., Vachiery J.-L., Gibbs S., Lang I., Torbicki A., Simonneau G., Peacock A., Vonk Noordegraaf A., Beghetti M., Ghofrani A., Gomez M.A.Sanchez, Hansmann G., Klepetko W., Lancellotti P., Matucci M., McDonagh Th., Pierard L.A., Trindade P.T., Zompatori M., Hoeper M. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary 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). *Eur. Respir. J.* 2015; 46: 879–882. DOI: 10.1183/13993003.01177-2015

Abstract

Pulmonary hypertension (PH) is a pathophysiological condition which could develop in many diseases. PH could also complicate majority of cardiovascular and pulmonary diseases. This guideline was developed by European Society of Cardiology (ESC) and European Respiratory Society (ERS). The aim of this guideline was to integrate majority of recent studies and to create educational tools and programmes for implementation of these recommendations into clinical practice. The authors made a systematic review of studies published in Medline database since 2009. An updated common classification for PH in adults and children is included in this guideline. New haemodynamic definition of pulmonary arterial hypertension involves pulmonary vascular resistance. This guideline includes novel findings on pathology, pathobiology, genetics, epidemiology, and risk factors. The authors updated a diagnostic algorithm and screening strategy, and described recent achievements in evaluating severity and therapy of PH including combined treatment. Also, a new short chapter on PH with unclear and/or multifactorial mechanisms was added.

Key words: pulmonary hypertension, classification, pulmonary arterial hypertension, chronic thromboembolic pulmonary hypertension, diagnostic algorithm, combined therapy.

For citation: Pulmonary hypertension. Diagnosis and therapy. European guidelines, 2015 (Part 1). *Russian Pulmonology*. 2017; 27 (3): 321–345 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-3-321-345

В данных клинических рекомендациях суммированы все существующие на сегодняшний день доказательства по легочной гипертензии (ЛГ) с целью оказания помощи врачам в повседневном выборе

оптимальной стратегии ведения конкретного пациента с учетом желаемого исхода и соотношения риска и пользы конкретных диагностических и терапевтических мероприятий. Однако окончательное

решение врач принимает вместе с пациентом или его родственниками.

В последние годы Европейским обществом кардиологов (*European Society of Cardiology (ESC)*) и Европейским респираторным обществом (*European Respiratory Society (ERS)*), а также другими обществами и организациями разработано немало клинических рекомендаций. Установлены требования к качеству рекомендаций в связи с их влиянием на практическую работу врачей. Требования к разработке и публикации клинических рекомендаций ESC можно найти на сайте ESC (<http://www.escardio.org/Guidelines-&-Education/Clinical-Practice-Guidelines/Guidelines-development/Writing-ESC-Guidelines>). В регулярно обновляемых рекомендациях ESC отражена официальная позиция общества по данной теме.

Членами Рабочей группы ESC и ERS учтено мнение врачей, участвующих в оказании медицинской помощи больным с данной патологией. Для сбора доказательств по ведению больных ЛГ, включая диагностику, лечение, профилактику и реабилитацию в соответствии с политикой Комитета ESC по практическим рекомендациям и при одобрении ERS экспертами выполнен обзор опубликованной литературы. Диагностические и терапевтические процедуры, в т. ч. соотношение риск / польза, оценивались критически. Ожидаемые исходы заболевания оценены для больших популяций, насколько позволяли существующие данные. Уровень доказательств и сила рекомендаций каждого положения взвешены и оценены в соответствии с известными шкалами (табл. 1, 2).

1. Предисловие

Эксперты, участвовавшие в написании рекомендаций и обзоре литературы, заполняли декларацию об интересах, относящихся к данной теме. Эту информацию можно найти на сайте ESC (<http://www.escardio.org/guidelines>). О любых изменениях в декларации интересов, возникших в период работы над данными рекомендациями, сообщалось от имени ESC и ERS. Финансовая поддержка Рабочей группы полностью осуществлялась ESC и ERS без привлечения ресурсов здравоохранения.

Наблюдение за деятельностью Рабочих групп и групп экспертов и координация их деятельности по созданию данных рекомендаций осуществлялась Комитетом ESC по практическим рекомендациям. При создании рекомендаций тщательно обсуждалась вся научная и медицинская информация и доступные доказательства. Ответственность за утверждение данных рекомендаций также возлагалась на указанный Комитет ESC. Рекомендации ESC критически оценивались внешними экспертами и Комитетом ESC, а затем одобрены всеми членами Рабочей группы. Окончательный вариант рекомендаций утвержден Комитетом ESC и ERS и опубликован в журналах *European Heart Journal* и *European Respiratory Journal*.

Целью создания рекомендаций ESC / ERS являлось не только объединение большинства исследований последних лет, но и разработка образовательного инструмента и программ внедрения данных рекомендаций в клиническую практику. Для облегчения процесса практического внедрения рекомендаций разработаны карманные версии, слайды с резюме рекомендаций, буклеты с основными положениями, листовки для неспециалистов и электронная версия для гаджетов. Несмотря на сокращенную версию рекомендаций в каждом из этих вариантов, любой пользователь может при необходимости обратиться к полнотекстовой версии, размещенной на сайте ESC в бесплатном доступе. ESC поддерживает национальные кардиологические общества в переводе всех рекомендаций ESC на национальные языки и внедрении их в практику этих стран, поскольку показано, что исход заболевания напрямую зависит от выполнения действующих клинических рекомендаций.

Для подтверждения того, что повседневная врачебная практика соответствует рекомендациям, требуются регистры и опросы, которые замкнут круг между клиническими исследованиями, написанием рекомендаций и их внедрением в реальную клиническую практику. Однако клинические рекомендации не должны подменять индивидуальную ответственность врача в оценке состояния здоровья пациента и принятии решений.

Таблица 1
Классы рекомендаций
Table 1
Classes of recommendations

Класс рекомендаций	Описание	Предполагаемое использование в практике
I	Доказательства и / или общее соглашение, что данный метод лечения или диагностики полезен и эффективен	Рекомендуется / показан
II	Спорное доказательство и / или расхождение во мнении экспертов о пользе / эффективности данного метода лечения или диагностики	Следует рассмотреть применение данного метода
IIA	Доказательства / мнение экспертов склоняются в сторону эффективности / пользы	–
IIB	Эффективность / польза менее подтверждены доказательствами / мнением экспертов	Применение данного метода может обсуждаться
III	Доказательства и / или общее соглашение, что данный метод лечения или диагностики не полезен и неэффективен, а в отдельных случаях может нанести вред	Не рекомендуется

Таблица 2
Уровень доказательств
Table 2
Level of evidence

Уровень доказательств	Источник данных
A	Многочисленные рандомизированные клинические исследования или метаанализы
B	Отдельные или крупные рандомизированные клинические исследования, нерандомизированные клинические исследования
C	Согласительное мнение экспертов и / или небольшие исследования, ретроспективные исследования, регистры

2. Введение

ЛГ — патофизиологическое состояние, которое может развиваться при многих заболеваниях и осложнять большинство сердечно-сосудистых и бронхолегочных заболеваний. Состав Рабочей группы по написанию данных рекомендаций отражает мультидисциплинарную природу ЛГ, поскольку включает представителей различных медицинских сообществ, ассоциаций и рабочих групп. Данный документ продолжает 2 предшествующих варианта клинических рекомендаций ESC и ERS (2004, 2009) и концентрируется на клиническом ведении больных ЛГ. Систематический обзор литературы выполнен по публикациям базы MEDLINE, в которой проводился поиск новых исследований по соответствующей теме, опубликованных после 2009 г. Основные отличия данных рекомендаций от версии 2009 г. состоят в следующем:

- упрощена структура рекомендаций: выделены 3 основные главы (классификация, основные аспекты и дифференциальная диагностика), 2 главы по легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) и по одной главе, посвященной ЛГ при заболеваниях левых отделов сердца, заболеваниях легких и / или гипоксии, хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (ХТЭЛГ) и ЛГ с неуточненными и / или с многофакторными механизмами;
- введены новые термины и параметры для гемодинамического выделения подгрупп посткапиллярной ЛГ. В гемодинамическое определение ЛАГ включено легочное сосудистое сопротивление (ЛСС);
- приведена обновленная общая классификация для взрослых и детей;
- включены новые данные по патологии, патологической биологии, генетике, эпидемиологии и факторам риска;
- обновлен диагностический алгоритм (в отдельной главе) и новые стратегии скрининга (на сайте);
- как в диагностическом алгоритме, так и в алгоритме по лечению подчеркнута роль экспертных консультативных центров в ведении больных ЛГ;
- описаны новые достижения в оценке тяжести и лечении ЛГ, включая комбинированную терапию и 2 недавно разрешенных новых лекарственных

ных препарата. Соответственно обновлен алгоритм по лечению;

- обновлены главы по ЛГ, связанной с заболеваниями левых отделов сердца и заболеваниями легких. В обоих случаях исключен термин «диспропорциональная ЛГ»;
- в главе ХТЭЛГ приведены новые алгоритмы — диагностический и терапевтический, включая общие показания к хирургическому лечению и баллонной легочной ангиопластике и новые лекарственные препараты;
- добавлена короткая глава по ЛГ с неуточненными и / или многофакторными механизмами.

3. Определение и классификация

3.1. Определение

ЛГ определяется как повышение среднего давления в легочной артерии (ДЛА_{ср.}) ≥ 25 мм рт. ст. в покое, измеренное при катетеризации правых отделов сердца (КПОС) [1]. Опубликованные данные показывают, что нормальное ДЛА_{ср.} в покое составляет примерно 14 ± 3 мм рт. ст. с верхней границей нормы около 20 мм рт. ст. [1, 2]. Клиническое значение ДЛА_{ср.} между 21 и 24 мм рт. ст. неясно. Пациенты с ДЛА в этих пределах нуждаются в тщательном наблюдении, поскольку имеют риск развития ЛАГ, например лица с заболеваниями соединительной ткани или родственники больных с наследственной ЛАГ (НЛАГ) [1].

Из-за недостаточной информации о прогностически значимых изменениях ДЛА_{ср.} или ЛСС на фо-

Таблица 3
Гемодинамические критерии легочной гипертензии
Table 3
Haemodynamic definitions of pulmonary hypertension

Варианты легочной гипертензии	Критерии ^a	Клинические группы ^b
ЛГ	ДЛА _{ср.} ≥ 25 мм рт. ст.	Все
Прекапиллярная ЛГ	ДЛА _{ср.} ≥ 25 мм рт. ст. ДЗЛА ≤ 15 мм рт. ст.	1. ЛАГ 3. ЛГ, обусловленная заболеваниями легких 4. ХТЭЛГ 5. ЛГ с неуточненным и / или многофакторным механизмом
Посткапиллярная ЛГ	ДЛА _{ср.} ≥ 25 мм рт. ст. ДЗЛА ≤ 15 мм рт. ст.	2. ЛГ, обусловленная заболеваниями левых отделов сердца 5. ЛГ с неуточненным и / или много факторным механизмом
Изолированная посткапиллярная ЛГ	ДГД < 7 мм рт. ст. и / или ЛСС ≤ 3 WU ^c	
Комбинированная пост- и прекапиллярная ЛГ	ДГД ≥ 7 мм рт. ст. и / или ЛСС > 3 WU ^c	

Примечание: ДГД — диастолический градиент давления; ДЛА_{ср.} — среднее давление в легочной артерии; ЛАГ — легочная артериальная гипертензия; ХТЭЛГ — хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия; ДЗЛА — давление заклинивания легочной артерии; ЛСС — легочное сосудистое сопротивление; ^a — все показатели измерены в состоянии покоя; см. также раздел 8.0; ^b — в соответствии с табл. 4; ^c — WU — единицы Вуда более предпочтительны, чем дин / с × см⁵.

Таблица 4
Общая клиническая классификация легочной гипертензии
(обновлено из G.Simonneau et al., 2004 [5])
Table 4
Comprehensive clinical classification of pulmonary hypertension (updated from Simonneau et al. [5])

1	ЛАГ	3	ЛГ, обусловленная заболеваниями легких и / или гипоксией
1.1	• идиопатическая	3.1	ХОБЛ
1.2	• наследственная	3.2	ИЗЛ
1.2.1	Мутация BMPR2	3.3	Другие легочные заболевания со смешанными рестриктивными и обструктивными нарушениями вентиляции
1.2.2	Другие мутации	3.4	Сон-зависимые дыхательные нарушения
1.3	Вызванная лекарствами и токсинами	3.5	Альвеолярная гиповентиляция
1.4	Связанная с:	3.6	Хроническое воздействие высокогорья
1.4.1	• заболеваниями соединительной ткани	3.7	Нарушения развития легких (табл. III в интернет-версии)
1.4.2	• ВИЧ-инфицированием	4	ХТЭЛГ и другие варианты обструкции легочной артерии
1.4.3	Портальная гипертензия	4.1	ХТЭЛГ
1.4.4	Врожденные заболевания сердца (табл. 6)	4.2	Другие варианты обструкции
1.4.5	Шистосомоз	4.2.1	Ангисаркома
1'	ЛВОБ и / или ЛКГ:	4.2.2	Другие внутрисосудистые опухоли
1'.1	• идиопатическая	4.2.3	Артериит
1'.2	• наследственная	4.2.4	Врожденные стенозы ЛА
1'.2.1	Мутация EIF2AK4	4.2.5	Паразитозы (гидатидоз)
1'.2.2	Другие мутации	5	ЛГ с неуточненным и / или многофакторным механизмом
1'.3	Вызванная лекарствами, токсинами и радиацией	5.1	Гемодинамические нарушения: хроническая гемолитическая анемия, миелопролиферативные заболевания, спленэктомия
1'.4	Связанная с:	5.2	Системные нарушения: саркоидоз, легочный гистиоцитоз, лимфангиолейомиоматоз, нейрофиброматоз
1'.4.1	• заболеваниями соединительной ткани	5.3	Метаболические нарушения: болезни накопления гликогена, болезнь Гоше, заболевания щитовидной железы
1'.4.2	• ВИЧ-инфекцией	5.4	Другие: легочная опухолевая тромбоцитарная микроангиопатия, фиброзирующий медиастинит, хроническая почечная недостаточность (с диализом или без), сегментарная ЛГ
1''	Персистирующая ЛГ новорожденных		
2	ЛГ, обусловленная заболеваниями левых отделов сердца		
2.1	Систолическая дисфункция ЛЖ		
2.2	Диастолическая дисфункция ЛЖ		
2.3	Патология сердечных клапанов		
2.4	Врожденная / приобретенная обструкция вносящего / выносящего тракта		
2.5	Врожденный / приобретенный стеноз легочных вен		

Примечание. ЛАГ – легочная артериальная гипертензия; ЛГ – легочная гипертензия; ВИЧ – вирус иммунодефицита человека; ЛВОБ – легочная веноокклюзионная болезнь; ЛКГ – легочный капиллярный гемангиоматоз; BMPR2 – рецептор костного морфогенетического белка 2-го типа; EIF2AK4 – эукариотический фактор инициации трансляции 2-α киназа-4; ЛЖ – левый желудочек; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ИЗЛ – интерстициальные заболевания легких; ХТЭЛГ – хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия; ЛА – легочная артерия.

не физической нагрузки пока невозможно дать определение термину «ЛГ при нагрузке», поэтому этот термин не должен использоваться [1]. В недавнем ретроспективном исследовании предложено выявлять ЛГ при нагрузке по комбинации ДЛА_{ср.} и общего ЛСС, но достоверные проспективные результаты такого подхода отсутствуют [3].

Термин ЛАГ описывает группу больных ЛГ с гемодинамическими признаками прекапиллярной ЛГ, которая определяется как давление заклинивания легочной артерии (ДЗЛА) ≤ 15 мм рт. ст. и ЛСС > 3 единиц Вуда (WU) при отсутствии других причин прекапиллярной ЛГ, таких как ЛГ, обусловленная заболеваниями легких, ХТЭЛГ или другими редкими заболеваниями [1].

В табл. 3 приведены разные гемодинамические определения ЛГ в зависимости от различных сочетаний ДЛА, ДЗЛА, сердечного выброса (СВ), диастолического градиента давления (ДГД) и ЛСС наряду с соответствующей клинической классификацией

(табл. 4) [1, 4]. Необходимость обновления определений посткапиллярной ЛГ обсуждается в специальном разделе 8.0.

3.2. Классификации

Целью клинической классификации ЛГ является группировка многочисленных клинических состояний в 5 групп на основании сходных клинических проявлений, патологических изменений, гемодинамических характеристик и терапевтической стратегии [5]. Клиническая классификация может обновляться при появлении новых данных или описании новых клинических состояний. Развернутый вариант клинической классификации представлен в табл. 4 [6]. Сокращенный вариант доступен онлайн (табл. 1 онлайн-версии рекомендаций).

В настоящее время классификация дополнена следующими новыми данными:

- в разные клинические группы включены новые состояния, обнаруживаемые у детей, для создания

Таблица 5

Важные патофизиологические и клинические определения

Table 5

Important pathophysiological and clinical definitions

1. ЛГ – гемодинамическое и патофизиологическое состояние, которое определяется как повышение ДЛА_{ср.} ≥ 25 мм рт. ст. в покое при КПОС (см. табл. 3). ЛГ может развиваться при многих заболеваниях (см. табл. 4)
2. ЛАГ (группа 1) – клиническое состояние, которое характеризуется наличием прекапиллярной ЛГ (см. табл. 3) и повышением ЛСС > 3 WU при отсутствии других причин прекапиллярной ЛГ других редких болезней (см. табл. 4). ЛАГ включает различные или формы со сходными клиническими проявлениями и идентичными патологическими изменениями легочной микроциркуляции (см. табл. 4)
3. В настоящее время отсутствует достаточная информация для определения понятия «ЛГ при физической нагрузке»

Примечание: ЛГ – легочная гипертензия; ДЛА_{ср.} – среднее давление в легочной артерии; КПОС – катетеризация правых отделов сердца; ЛАГ – легочная артериальная гипертензия; ЛСС – легочное сосудистое сопротивление.

Таблица 6

Клиническая классификация легочной артериальной гипертензии, связанной с врожденными заболеваниями сердца (обновлено из G.Simonneau et al., 2004 [5])

Table 6

Clinical classification of pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease (updated from Simonneau et al. [5])

1. Синдром Эйзенменгера
Включает все интра- и экстракардиальные пороки, которые начинаются как шунт из системного кровотока в ЛА и со временем прогрессирует до тяжелого повышения ЛСС и обратного (из ЛА в системный кровоток) или двунаправленного шунтирования. Также развиваются цианоз, вторичный эритроцитоз и мультиорганное поражение
2. ЛАГ, связанная с преобладающим шунтированием из системного кровотока и в ЛА:
 - корректируемая^a
 - некорректируемая
Включает средние и крупные пороки; ЛСС повышено слегка или в умеренной степени; по-прежнему преобладает шунтирование из системного кровотока и в ЛА, но цианоз в покое нехарактерен
3. ЛАГ с небольшими / случайными пороками сердца^b
Выраженное повышение ЛСС при наличии небольших пороков сердца (обычно дефектов межжелудочковой перегородки < 1 см и дефектов межпредсердной перегородки с эффективным диаметром < 2 см при ЭхоКГ), которые сами по себе не вызывают повышения ЛСС. Клиническая картина очень похожа на ИЛАГ. Закрытие дефектов противопоказано
4. ЛАГ после коррекции пороков сердца
Врожденные пороки сердца устранены, но ЛАГ развивается либо сразу после коррекции, либо возобновляется / появляется через несколько месяцев или лет после коррекции порока при отсутствии значительных послеоперационных гемодинамических нарушений

Примечание: ЛСС – легочное сосудистое сопротивление; ЛА – легочная артерия; ЛГ – легочная гипертензия; ЛАГ – легочная артериальная гипертензия; ИЛАГ – идиопатическая ЛАГ; ЭхоКГ – эхокардиография; ^a – хирургически или с использованием внутрисосудистых чрескожных методов; ^b – размер указан для взрослых больных. Однако даже у взрослых обычный диаметр может быть недостаточным для установления гемодинамического влияния порока, поэтому необходимо также оценивать градиент давления, величину и направление шунта и соотношение легочного и системного потоков (табл. II в интернет-версии).

- полной классификации, приемлемой как в лечении взрослых, так и в педиатрической практике;
- в подгруппу НЛАГ клинической группы 1 (ЛАГ) включены недавно выявленные генные мутации. Эти новые мутации встречаются реже, чем традиционные мутации рецептора костного морфогенетического белка типа 2 (BMPR2) (см. табл. 4);
 - прекапиллярная ЛГ, связанная с хронической гемолитической анемией, вероятно, отличается от других форм ЛАГ по патофизиологическим изменениям (отсутствие плексиформных повреждений), гемодинамическим характеристикам (низкое ЛСС и высокий СВ) и ответом на специфическую терапию ЛАГ (эффективность отсутствует). Таким образом, эти клинические состояния перемещены из группы 1 (ЛАГ) в группу 5 (Неуточненные и / или многофакторные механизмы);
 - Группа 1' (Легочная веноокклюзионная болезнь (ЛВОБ) и / или легочный капиллярный гемангиоматоз (ЛКГ)) теперь расширена и включает идиопатические, наследственные, индуцированные лекарствами, токсинами и радиацией формы;
 - персистирующая ЛГ новорожденных включает гетерогенную группу состояний, которые могут отличаться от классической ЛАГ. В результате персистирующая ЛГ новорожденных выделена в отдельную группу (1'') [7–9];
 - заболевания сердца у детей, такие как врожденная или приобретенная обструкция вносящего или выносящего тракта левого желудочка (ЛЖ), врожденные кардиомиопатии включены в группу 2 (ЛГ, обусловленная заболеваниями левых отделов сердца);
 - группа 3 не претерпела изменений (ЛГ, обусловленная заболеваниями легких и / или гипоксией);
 - группа 4 переименована в группу «ХТЭЛГ и другие варианты обструкции легочной артерии (ЛА)», которая включает ХТЭЛГ, легочную ангиосаркому, другие внутрисосудистые опухоли, артериит, врожденный стеноз ЛА и паразитозы (см. табл. 4);
 - сегментарная ЛГ наблюдается в отдельных областях легких, перфузируемых аортопульмональными коллатеральными, при врожденных заболеваниях сердца, таких как атрезия легочного ствола или трикуспидального клапана. Эта очень редкая гемодинамическая патология включена в группу 5 (Неуточненные и / или многофакторные механизмы);
 - некоторая патофизиологическая и патоморфологическая информация по клиническим группам представлена в онлайн-версии;

Важные патофизиологические и клинические определения приведены в табл. 5. Клиническая классификация ЛАГ, связанной с врожденными пороками сердца, приведена в табл. 6.

Анатомопатофизиологическая классификация врожденных системно-легочных шунтов, связанных с ЛАГ, представлена в табл. II онлайн. Перечень пороков развития легких, сопровождающихся ЛГ, приведен в табл. III онлайн.

4. Эпидемиология и генетика легочной гипертензии

4.1. Эпидемиология и факторы риска

Данные о частоте ЛГ в мире представлены мало. В Великобритании распространенность ЛГ состав-

ляет 97 случаев на 1 млн населения (соотношение женщин и мужчин составляет 1,8). Стандартизованная по возрасту смертность от ЛГ в США колеблется от 4,5 до 12,3 на 100 тыс. населения. Сравнительные эпидемиологические данные по распространенности разных групп ЛГ представлены не очень широко, но очевидно, что наиболее частой причиной ЛГ являются заболевания левых отделов сердца (группа 2), хотя в этой группе тяжелая ЛГ встречается относительно редко. Несмотря на то, что больные, относящиеся к группам 2 и 3, составляют значительную долю в клинической практике, существует очень мало информации о демографических и клинических особенностях этой группы ЛГ; таким образом, для этих больных целесообразно создавать регистры. В целом серьезную проблему представляет ЛГ, связанная с шистосомозом и воздействием высокогорья.

- **Группа 1 (ЛАГ).** Эпидемиология ЛАГ описана в нескольких регистрах [10–12]. Минимальная распространенность ЛАГ и идиопатической ЛАГ (ИЛАГ) составляет соответственно 15 и 5,9 случая на 1 млн взрослого населения. Минимальная заболеваемость ЛАГ составляет 2,4 случая в год на 1 млн взрослого населения. В Европе распространенность и заболеваемость ЛАГ находятся в пределах 15–60 случаев на 1 млн населения и 5–10 случаев на 1 млн населения в год соответственно [11]. В регистрах около 50 % случаев ЛАГ приходится на ИЛАГ, НЛАГ и лекарственную ЛАГ. В подгруппе ЛАГ, связанной с другими заболеваниями (ассоциированной ЛАГ), лидируют заболевания соединительной ткани, в основном системная склеродермия [10].

ЛАГ может возникать в различных ситуациях при разных заболеваниях [13]. ИЛАГ является спорадическим заболеванием, без семейного анамнеза и выявленных триггерных факторов. В 1-м Регистре национальных институтов здоровья США (1981) средний возраст больных ИЛАГ составляет 36 лет, в то время как сегодня ЛАГ чаще диагностируется в пожилом возрасте, в современных регистрах средний возраст больных составляет 50–65 лет. Доля женщин различается в разных регистрах и не всегда преобладает среди пожилых

больных. Выживаемость больных ЛАГ также улучшается с течением времени.

Выявлено множество факторов риска развития ЛАГ, под которыми понимают любой фактор или состояние, которые предположительно предрасполагают или способствуют развитию болезни. По степени взаимосвязи с ЛГ и вероятной причинной роли факторы риска подразделяются на определенные, вероятные и возможные [13]. *Определенная* взаимосвязь установлена для эпидемических случаев, например, для средств, подавляющих аппетит, или для факторов (заболевания или лекарственные препараты), выявленных в крупных многоцентровых эпидемиологических исследованиях. *Вероятная* взаимосвязь выявлена в одноцентровых исследованиях «случай—контроль» или многочисленных сериях случаев, либо если после устранения воздействия происходило клиническое и гемодинамическое выздоровление, как, например, при ЛАГ, индуцированной приемом дазатиниба. *Возможная* взаимосвязь может быть заподозрена, например, для неизученных лекарств, но с механизмом действия, аналогичном средствам, охарактеризованным как определенные или вероятные факторы риска, как, например, у препаратов для лечения синдрома дефицита внимания. Определенные клинические взаимосвязи для ассоциированной ЛАГ приведены в табл. 4, а степень риска развития ЛАГ для разных лекарственных препаратов и токсинов — в табл. 7 [6, 14–16].

- **Группа 2 (ЛГ, обусловленная заболеваниями левых отделов сердца).** Распространенность ЛГ у лиц с хронической сердечной недостаточностью возрастает по мере повышения ее функционального класса (ФК). Частота ЛГ достигает 60 % у больных с тяжелой систолической дисфункцией ЛЖ и 70 % — у лиц с хронической сердечной недостаточностью с сохранной фракцией выброса (ФВ). При патологии клапанов левых отделов сердца распространенность ЛГ увеличивается при нарастании тяжести дефекта и выраженности симптомов. ЛГ выявляется почти у всех больных с тяжелой патологией митрального кла-

Таблица 7
Степень риска развития легочной артериальной гипертензии, индуцированной лекарствами и токсинами
(обновленные данные)
Table 7
Updated risk level of drugs and toxins known to induce pulmonary arterial hypertension

Беспорный риск	Вероятный риск	Возможный риск
Аминорекс	Амфетамины	Кокаин
Фенфлурамин	Дазатиниб	Фенилпропаноламин
Дексфенфлурамин	L-триптофан	Экстракт зверобоя
Токсическое рапсовое масло	Метамфетамины	Амфетаминоподобные препараты
Бенфлуорекс		Интерферон-α, -γ
Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина ^а		Некоторые химиотерапевтические препараты, такие как алкилирующие цитостатики (митоминин С, циклофосфамид) ^б

Примечание: ^а – риск развития персистирующей легочной гипертензии повышен у новорожденных, чьи матери принимали селективные ингибиторы обратного захвата серотонина; ^б – алкилирующие цитостатические препараты являются возможными причинами легочной веноокклюзионной болезни.

пана и ≤ 65 % больных с клинически значимым аортальным стенозом [17–19].

- **Группа 3** (ЛГ, обусловленная заболеваниями легких и / или гипоксемией). Легкая ЛГ часто встречается при тяжелых интерстициальных заболеваниях легких (ИЗЛ) и тяжелой хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) [20], хотя тяжелая ЛГ — редкое явление при этих заболеваниях [21]. Тяжелая ЛГ может нередко развиваться при сочетании эмфиземы и фиброза [22].
- **Группа 4** (ХТЭЛГ и другие варианты обструкции ЛА). В Испанском регистре больных ЛГ распространенность и заболеваемость ХТЭЛГ составляют 3,2 случая и 0,9 случаев на 1 млн населения в год соответственно [23]. Несмотря на то, что у больных, выживших после острой тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), распространенность ХТЭЛГ составляет 3,8 %, истинная частота ХТЭЛГ после острой ТЭЛА ниже — 0,5–2 % [24]. Острая ТЭЛА присутствует в анамнезе 74,8 % больных, включенных в Международный регистр ХТЭЛГ [25]. Фоновыми состояниями при этом у 31,9 % больных являются тромбофилии (волчаночный антикоагулянт / антифосфолипидные антитела, дефицит белков S и C, резистентность к активированному протеину C, включая мутации V фактора Лейдена, мутации гена протромбина, дефицит антитромбина III и повышение фактора VIII), у 3,4 % больных — спленэктомия.

4.2. Генетика

- **Группа 1** (ЛАГ) — гетерозиготные мутации *BMPR2* обнаруживаются примерно в 75 % случаев семейной ЛАГ и до 25 % случаев спорадической ЛАГ [26]. Ген *BMPR2* кодирует рецептор костного морфогенетического белка типа 2, который участвует в контроле пролиферации сосудистых клеток. У больных ЛАГ с индивидуальным или семейным анамнезом наследственной геморрагической телеангиэктазии выявлены мутации генов, кодирующих активин-рецептор-подобную киназу-1 и эндоглин, а также генов *BMPR1B* и *SMAD9*, что подтверждает ведущую роль семейства трансформирующего фактора роста- β . В случае ЛАГ [26] при исследовании всего экзона выявлены редкие гетерогенные мутации в генах, кодирующих такие белки, как кавеолин-1 (*CAV1*) и белок-3 подсемейства калиевых каналов (*KCNK3*) [26, 27].
- **Группа 1** — наследственные ЛВОБ / ЛКГ выявлены в кровосмесительных браках, что подтверждает рецессивный путь наследования этих форм ЛГ. При исследовании всего генома продемонстрировано, что биаллельные мутации в эукариотическом факторе-2 инициации трансляции α -киназы-4 (*EIF2AK4*) выявляются во всех случаях семейной ЛВОБ / ЛКГ и в 25 % случаев гистологически верифицированной спорадической ЛВОБ / ЛКГ [28]. Ген *EIF2AK4* кодирует серинтреонинкиназу, которая присутствует во всех эукариотах и может менять экспрессию гена в ответ на дефицит аминокислот.

- **Группа 2** — ЛГ, обусловленная заболеваниями левых отделов сердца. Связь со специфическими генами не выявлена [18].
- **Группа 3** — ЛГ, обусловленная заболеваниями легких и / или гипоксемией. У больных ХОБЛ с гипоксемией полиморфизм генов может влиять на тяжесть ЛГ [29].
- **Группа 4** — ХТЭЛГ и другие варианты обструкции ЛА. Взаимосвязи специфических генов с развитием ХТЭЛГ не выявлено.
- **Группа 5** — ЛГ с неуточненным и / или многофакторным механизмом. Исследования генетики, эпидемиологии и факторов риска этой группы ЛГ затруднены ее разнородностью.

5. Диагностика легочной гипертензии

5.1. Диагностика

Диагноз ЛГ основан на клиническом подозрении на ЛГ, которое строится на симптомах, данных врачебного осмотра и перечне первоначальных исследований, целью которых является выявление гемодинамических критериев, установление этиологии и функциональной и гемодинамической тяжести заболевания. Интерпретация полученных результатов требует как минимум опыта в кардиологии, визуализационной диагностике и респираторной медицине, поэтому оптимальным является многопрофильное обсуждение. Это особенно важно для больных, имеющих > 1 причины развития ЛГ. Основная причина ЛГ должна быть установлена в соответствии с клинической классификацией (см. табл. 4). Алгоритм диагностики приведен на рисунке.

5.1.1. Клинические проявления

Симптомы ЛГ неспецифичны и связаны в основном с прогрессированием дисфункции правого желудочка (ПЖ). Обычно начальные симптомы провоцируются физической нагрузкой — одышка, усталость, слабость, ангинозные боли и синкопальные состояния. Реже пациенты жалуются на сухой кашель, тошноту и рвоту на фоне физической нагрузки. В покое симптомы возникают только на поздних стадиях заболевания. При прогрессировании правожелудочковой недостаточности появляются вздутие живота и отеки нижних конечностей. Симптомы ЛГ могут меняться в зависимости от основного, а также сопутствующих заболеваний.

У некоторых больных клинические проявления могут быть связаны с механическими осложнениями ЛГ и нарушениями легочного кровотока. К таким проявлениям относятся кровохарканье, связанное с разрывом гипертрофированных бронхиальных артерий, а также симптомы, обусловленные дилатацией ЛА (охриплость голоса за счет компрессии левого возвратного ларингеального нерва, хрипы за счет компрессии крупных дыхательных путей и ангинозные боли за счет ишемии миокарда в результате компрессии главной левой коронарной артерии). Значительная дилатация ЛА может привести к ее разрыву или расслоению с симптомами тампонады сердца.

К физикальным признакам ЛГ относятся пульсация слева от грудины, усиление легочного компонента второго сердечного тона, третий тон над ПЖ, пансистолический шум трикуспидальной регургитации (ТР) и диастолический шум легочной регургитации. Повышенное венозное давление в яремных венах, гепатомегалия, асцит, периферические отеки и похолодание конечностей — признаки поздних стадий заболевания. Сухие хрипы и крепитация при аускультации легких обычно отсутствуют.

Клиническое обследование может выявить вероятную причину ЛГ. Телеангиэктазия, изъязвление ногтевых фаланг пальцев и склеродактилия встречаются у больных склеродермией, инспираторная крепитация заставит предположить ИЗЛ, а сосудистые «звездочки», атрофия яичек и эритема ладоней типичны для заболеваний печени. Если у больного имеется деформация пальцев по типу барабанных палочек, следует исключить ЛВОБ, врожденные пороки сердца с цианозом, ИЗЛ или заболевания печени.

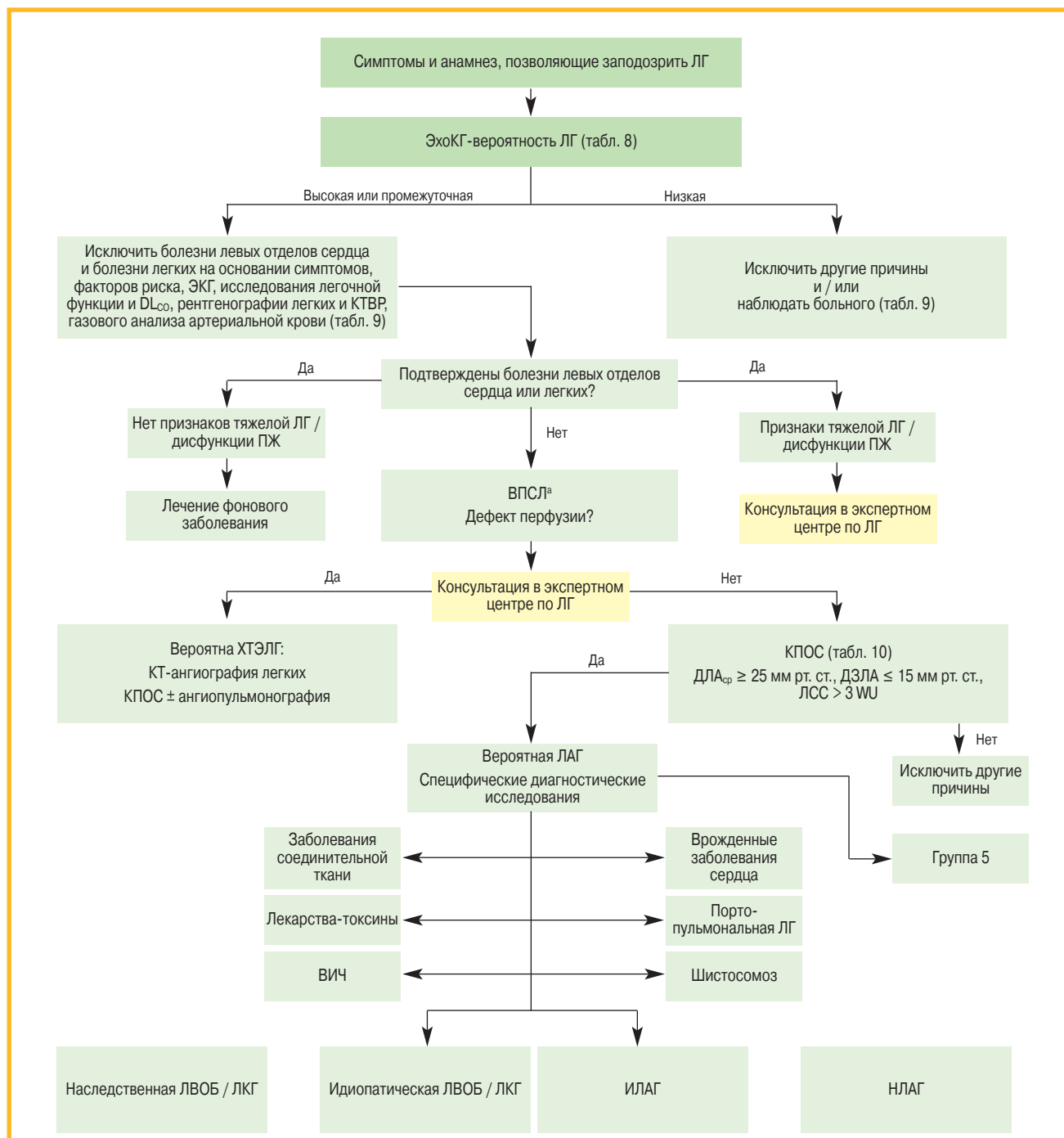


Рисунок. Диагностический алгоритм

Примечание: ЛГ — легочная гипертензия; ЭхоКГ — эхокардиография; DL_{CO} — диффузионная способность легких по монооксиду углерода; КТВР — компьютерная томография высокого разрешения; ВПСЛ — вентилиционно-перфузионная сцинтиграфия легких; ПЖ — правый желудочек; ХТЭЛГ — хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия; КПОС — катетеризация правых отделов сердца; $DLA_{ср}$ — среднее давление в легочной артерии; ДЗЛА — давление заклинивания легочной артерии; ЛСС — легочное сосудистое сопротивление; ВИЧ — вирус иммунодефицита человека; ЛВОБ — легочная вено-окклюзионная болезнь; ЛКГ — легочный капиллярный гемангиоматоз; ИЛАГ — идиопатическая легочная артериальная гипертензия; НЛАГ — наследственная легочная артериальная гипертензия.

Figure 1. Diagnostic algorithm

5.1.2. Электрокардиография

При электрокардиографии (ЭКГ) можно получить подтверждение ЛГ, но и при нормальной ЭКГ этот диагноз не исключается. Изменения на ЭКГ более вероятны при тяжелой, но не при легкой ЛГ. К типичным изменениям ЭКГ относятся *P. pulmonale*, отклонение электрической оси сердца (ЭОС) вправо, гипертрофия ПЖ, дилатация ПЖ, блокада правой ножки пучка Гиса и удлинение интервала *QTc*. Признаки гипертрофии ПЖ имеют недостаточные чувствительность (55 %) и специфичность (70 %) для того чтобы выступать в роли скрининговых признаков; более чувствительна дилатация ПЖ [30]. Уширение комплекса *QRS* и удлинение интервала *QTc* появляются при тяжелой ЛГ [31, 32]. Дифференциальный диагноз изменений ЭКГ включает ишемию переднебоковой стенки миокарда ЛЖ. В отличие от ЛГ, при ишемии миокарда изменения чаще регистрируются в боковых и нижних отведениях ЭКГ, а если присутствуют в отведениях с передней стенки, то обычно сопровождаются появлением зубца *Q* в V_1 – V_3 и редко вызывают отклонение ЭОС вправо.

На поздних стадиях ЛГ могут возникать суправентрикулярные нарушения сердечного ритма, прежде всего трепетание предсердий, но также и фибрилляция предсердий (с кумулятивной частотой у 25 % больных через 5 лет) [33]. Предсердные аритмии снижают СВ и почти всегда приводят к дальнейшему клиническому ухудшению. Желудочковые аритмии возникают редко.

5.1.3. Рентгенография грудной клетки

У 90 % больных ИЛАГ в момент постановки диагноза на рентгенограмме органов грудной клетки выявляют те или иные изменения [34]. У больных ЛАГ выявляются расширение ствола ЛА при одновременном обеднении (утрате) кровеносных сосудов по периферии легких. На более поздних стадиях можно увидеть увеличение правого предсердия (ПП) и ПЖ. При рентгенограмме органов грудной клетки облегчается задача постановки диагноза ЛГ благодаря выявлению признаков легочного заболевания (группа 3, см. табл. 4) или венозного застоя в легких при заболеваниях левых отделов сердца (группа 2, см. табл. 4); при указанном исследовании и соответственном увеличении или уменьшении соотношения артерия / вена также могут быть разграничены венозная или артериальная ЛГ [35].

В целом степень ЛГ у любого пациента может не соответствовать выраженности изменений на рентгенограмме органов грудной клетки. Как и при нормальной ЭКГ, при нормальной рентгенограмме органов грудной клетки ЛГ не исключается.

5.1.4. Легочные функциональные тесты и газовый анализ артериальной крови

Легочные функциональные тесты и газовый анализ артериальной крови помогают диагностировать заболевания дыхательных путей или легочной паренхимы, лежащие в основе ЛГ. У больных с тяжелой

ЛАГ, как правило, выявляются легкое или умеренно выраженное уменьшение легочных объемов [36, 37]. Диффузионная способность при ЛАГ может быть нормальной, но в большинстве случаев диффузионная способность легких по монооксиду углерода (DL_{CO}) снижается. Патологически низкая DL_{CO} ($< 5\%$ долж.) сопровождается плохим прогнозом [36, 37]. Дифференциальный диагноз низкой DL_{CO} у больных с ЛАГ включает ЛВОБ, ЛАГ, связанную со склеродермией и паренхиматозными заболеваниями легких. Бронхиальная обструкция встречается редко, но возможно выявление обструкции периферических дыхательных путей. За счет альвеолярной гипервентиляции артериальное напряжение кислорода (PaO_2) остается нормальным или слегка снижается, артериальное напряжение углекислого газа ($PaCO_2$) снижается [38].

ХОБЛ как причина гипоксической ЛГ диагностируется на основании необратимой бронхиальной обструкции наряду с повышением остаточного объема и снижением DL_{CO} [39]. В газовом анализе артериальной крови у больных ХОБЛ обнаруживаются снижение PaO_2 и нормальный либо повышенный уровень $PaCO_2$ [40]. Уменьшение легочных объемов наряду со снижением DL_{CO} характерно для ИЗЛ [39]. Выраженность эмфиземы и ИЗЛ определяются при проведении компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР) легких. При сочетании эмфиземы и легочного фиброза спирометрия может оставаться псевдонормальной, хотя DL_{CO} почти всегда снижается, что обуславливает необходимость интерпретации легочной функции параллельно с результатами визуализационных методов исследования.

Распространенность ночной гипоксемии и центрального апноэ сна при ЛАГ остается высокой (70–80 %) [41, 42]. При подозрении на синдром обструктивного апноэ сна или синдрома гиповентиляции необходимы мониторинг пульсоксиметрии во время ночного сна либо полисомнографическое исследование.

5.1.5. Эхокардиография

Трансторакальная ЭхоКГ используется для визуализации влияния ЛГ на сердце и диагностики ЛАГ с помощью постоянно-волновой доплерографии. Однако ЭхоКГ недостаточна для выбора терапии ЛАГ, в этом случае требуется КПОС. Подробные рекомендации по оценке при ЭхоКГ правых отделов сердца опубликованы Европейской ассоциацией сердечно-сосудистой визуализации (EACVI), входящей в состав ESC [43, 44].

Измерение систолического ДЛА основано на пиковой скорости ТР с учетом давления в ПП, которое описывается уравнением Бернулли. Давление в ПП определяется при ЭхоКГ по диаметру нижней полой вены и ее изменениям при дыхании: диаметр нижней полой вены $< 2,1$ см, который спадается на $> 50\%$ при вдохе, соответствует нормальному давлению в ПП (3 мм рт. ст., разброс — 0–5 мм рт. ст.), тогда как диаметр нижней полой вены $> 2,1$ см, которая спадается на $< 50\%$ при резком вдохе или на $< 20\%$ при

спокойном дыхании, соответствует повышению давления в ПП до 15 мм рт. ст. (разброс — 10–20 мм рт. ст.). Если диаметр нижней полой вены и ее спадение при вдохе не соответствуют этим критериям, можно использовать промежуточное значение давления 8 мм рт. ст. (разброс — 5–10 мм рт. ст.). EACVI считает такой подход более предпочтительным, чем использование фиксированной величины в 5 или 10 мм рт. ст. при расчете систолического давления в ПП. Однако учитывая неточность измерения давления в ПП и увеличение ошибки измерения при использовании производных показателей, экспертами рекомендуется измерять пиковую скорость ТР с помощью постоянного волнового доплера как основной параметр для диагностики ЭхоКГ-вероятности ЛГ, а не использовать расчетное систолическое давление в ПП.

Если технически трудно измерить пиковую скорость ТР, в некоторых лабораториях используется контрастная ЭхоКГ (с внутривенным введением взболтанного физиологического раствора), при этом улучшается сигнал доплера и облегчается измерение пиковой скорости ТР. К сожалению, несмотря на тесную корреляцию между пиковой скоростью ТР и градиентом давления ТР, у некоторых больных расчет давления по данным доплера может быть неточным. При выраженной ТР измерение ее пиковой ско-

рости может давать заниженный показатель, что не позволит исключить ЛГ. Также возможно и завышение пиковой скорости ТР [44]. ЛГ нельзя надежно диагностировать по пороговому значению этого показателя. Следовательно оценка ДЛА исключительно по результатам доплерографической трансторакальной ЭхоКГ не подходит для скринингового выявления легкой бессимптомной ЛГ. Необходим поиск других ЭхоКГ-показателей, не зависящих от пиковой скорости ТР.

Целью ЭхоКГ-исследования должна быть оценка степени вероятности ЛГ. В клинических рекомендациях ESC предполагается градация степени вероятности ЛГ по скорости ТР в покое и наличию дополнительных ЭхоКГ-параметров ЛГ (табл. 8А). Вероятность ЛГ может быть высокой, промежуточной и низкой. При интерпретации результатов ЭхоКГ в клиническом контексте целью является принятие решения о необходимости КПОС у данного больного. Помимо скорости ТР, для более простой и стандартизированной оценки вероятности ЛГ предлагаются несколько дополнительных ЭхоКГ критериев (табл. 8В). Эти критерии позволяют оценить размеры ПЖ, перегрузку давлением, скорость кровотока за пределами ПЖ, диаметр ЛА и расчетное давление в ПП [43–45]. Измерение этих показателей описано в рекомендациях EACVI [43, 44].

Рекомендуемый план дальнейшего обследования больного с клиническими проявлениями основан на ЭхоКГ-вероятности ЛГ и приведен в табл. 9. В онлайн-материалах приведена аналогичная таблица IX для скрининга бессимптомных больных с факторами риска ЛАГ или со случайно выявленным подозрением на ЛГ при ЭКГ или при визуализационных методах исследования легких.

ЭхоКГ может оказаться полезной при установлении причины ЛГ. Двухмерный доплер и контрастирование позволяют диагностировать врожденные пороки сердца. Высокий легочный кровоток, выявленный при импульсно-волновом доплере при отсутствии видимого шунта, или значительная дилатация проксимальных отделов ЛА при умеренной ЛГ являются показаниями к чреспищеводному исследованию с контрастированием или магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца для исключения

Таблица 8А
Эхокардиографическая вероятность легочной гипертензии у больных с клиническими проявлениями и подозрением на легочную гипертензию
Table 8A
Echocardiographic probability of pulmonary hypertension in symptomatic patients with a suspicion of pulmonary hypertension

Пиковая скорость ТР, м / с	Наличие других ЭхоКГ-признаков ЛГ ^а	ЭхоКГ-вероятность ЛГ
≤ 2,8 или не измеряется	Нет	Низкая
≤ 2,8 или не измеряется	Да	Промежуточная
2,9–3,4	Нет	Промежуточная
2,9–3,4	Да	Высокая
> 3,4	Не требуется	Высокая

Примечание: ТР – трикуспидальная регургитация; ЭхоКГ – эхокардиография; ЛГ – легочная гипертензия; ^а – см. табл. 8В.

Таблица 8В
Эхокардиографические признаки легочной гипертензии, используемые для оценки вероятности легочной гипертензии в дополнение к скорости трикуспидальной регургитации (табл. 8А)
Table 8B
Echocardiographic signs suggesting pulmonary hypertension used to assess the probability of pulmonary hypertension in addition to tricuspid regurgitation velocity measurement in Table 8A

А. Желудочки ^а	В. ЛА ^а	С. Нижняя полая вена и ПП ^а
Соотношение диаметров базальных отделов ПЖ и ЛЖ > 1,0	Время ускорения потока в выносящем тракте ПЖ < 105 мс и / или среднедиастолическая инцизура	Диаметр нижней полой вены > 21 мм с уменьшением диаметра на вдохе (< 50 % – при втяжении воздуха носом или < 20 % – при спокойном вдохе)
Сглаживание межжелудочковой перегородки (индекс эксцентричности ЛЖ > 1,1 в систолу и / или диастолу)	Скорость ранней диастолической легочной регургитации > 2,2 мс	Площадь ПП (в конце систолы) > 18 см ²
	Диаметр ЛА > 25 мм	

Примечание: ПЖ – правый желудочек; ЛЖ – левый желудочек; ЛА – легочная артерия; ЭхоКГ – эхокардиография; ПП – правое предсердие; ^а – для изменения степени эхокардиографической вероятности легочной гипертензии должны присутствовать эхокардиографические признаки как минимум из 2 разных категорий (А / В / С).

Таблица 9

Предположительная диагностическая схема в соответствии с эхокардиографической вероятностью легочной гипертензии у больных с клиническими проявлениями, подозрительными в отношении этого заболевания, при наличии или отсутствии факторов риска легочной артериальной гипертензии или хронической тромбоэмболической легочной гипертензии

Table 9

Diagnostic management suggested according to echocardiographic probability of pulmonary hypertension in patients with symptoms compatible with pulmonary hypertension, with or without risk factors for pulmonary arterial hypertension or chronic thromboembolic pulmonary hypertension

ЭхоКГ вероят- ность ЛГ	Факторы риска ЛАГ или ХТЭЛГ отсутствуют ^d	Класс ^a	Уровень ^b	Факторы риска ЛАГ или ХТЭЛГ присутствуют ^a	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылка ^c
Низкая	Следует обсудить альтернативный диагноз	Ila	C	Следует обсудить ЭхоКГ- наблюдение	Ila	C	
Промежуточная	Следует обсудить альтернативный диагноз и ЭхоКГ-наблюдение	Ila	C	Может потребоваться дальнейшее обследование по поводу ЛГ ^e	Ila	B	[45, 46]
	Может потребоваться дальнейшее обследование по поводу ЛГ ^e	IIb					
Высокая	Рекомендуется дальнейшее обследование по поводу ЛГ, включая КПОС ^e	I	C	Рекомендуется дальнейшее обследование по поводу ЛГ, включая КПОС ^e	I	C	

Примечание. ЭхоКГ – эхокардиография; ЛАГ – легочная артериальная гипертензия; ХТЭЛГ – хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия; ЛГ – легочная гипертензия; КПОС – катетеризация правых отделов сердца; ^a – класс рекомендаций; ^b – уровень доказательств; ^c – ссылки, подтверждающие данную рекомендацию; ^d – эти рекомендации неприменимы к больным с диффузными паренхиматозными заболеваниями легких или заболеваниями левых отделов сердца; ^e – в зависимости от наличия факторов риска ЛГ групп 2, 3 или 5. Стратегия дальнейшего обследования зависит от того, повышают ли факторы риска вероятность ЛАГ или ХТЭЛГ (см. диагностический алгоритм).

дефекта межпредсердной перегородки (дефекта венозного синуса) и / или аномального легочного венозного возврата. При подозрении на дисфункцию ЛЖ картина доплер-ЭхоКГ должна выполняться даже несмотря на низкую достоверность этого метода. Если после неинвазивных исследований диагноз остается неясным, следует обсудить возможность КПОС (см. раздел 8.1). Практическое клиническое значение доплер-ЭхоКГ с нагрузкой для выявления случаев ЛГ при нагрузке остается неопределенным из-за недостатка валидизированных критериев и проспективных данных.

5.1.6. Вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия легких

Вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия (ВПСЛ) легких показана больным с ЛГ для исключения ХТЭЛГ. ВПСЛ является скрининговым методом при ХТЭЛГ, т. к. чувствительность этого метода выше, чем КТ-ангиографии легких, особенно в специализированных медицинских центрах [47]. ВПСЛ с нормальной или низкой вероятностью ХТЭЛГ достоверно исключает это состояние с чувствительностью 90–100 % и специфичностью 94–100 %, однако многие сцинтиграммы не имеют диагностической ценности. Поскольку при ЛАГ ВПСЛ может быть нормальной, на ней можно обнаружить небольшие периферические несегментарные дефекты перфузии. Объяснение состоит в том, что такие дефекты перфузии могут появляться при других заболеваниях легочных сосудов, например при ЛВОБ. Хотя ВПСЛ по-прежнему рекомендуется в качестве наиболее предпочтительного скринингового метода, вентиляционная сцинтиграфия нередко заменяется либо рентгенографией органов грудной клетки, либо КТВР легких, но такая практика пока не имеет доказательной базы. КТ легких во многих центрах предпочитают сцинтиграфии в связи с большей доступностью. В нескольких исследованиях показано, что

однофотонная эмиссионная КТ, которая также является радионуклидным методом, может превосходить ВПСЛ и КТВР, но при этих результатах требуется более углубленный анализ [48]. Недавно продемонстрированы новые методики, такие как трехмерное магнитно-резонансное перфузионное картирование, которое так же чувствительно при диагностике ХТЭЛГ, как и традиционная перфузионная сцинтиграфия. Преимуществом магнитно-резонансных методов является отсутствие лучевого воздействия [49].

5.1.7. Компьютерная томография высокого разрешения, компьютерная томография с контрастированием и ангиопульмонография

Сегодня КТ широкодоступна и помогает получить важную информацию о патологии сосудов, сердца, легочной паренхимы и средостения. По результатам КТ можно заподозрить ЛГ (дилатация ЛА или ПЖ), выявить ее причину (ХТЭЛГ, болезни легких) и уточнить форму ЛАГ (например, дилатация пищевода при системной склеродермии или врожденный порок сердца, такой как аномальный легочный венозный возврат) и получить прогностическую информацию [50].

Подозрение на ЛГ возникает при КТ-обследовании больного с соответствующими клиническими проявлениями или с другими показателями, если выявляются увеличение диаметра ЛА ≥ 29 мм и соотношение диаметров ЛА и восходящей аорты $\geq 1,0$. В литературе сообщается, что высокоспецифичным для ЛГ является соотношение сегментарных артерии и бронха $> 1 : 1$ в 3 или 4 долях [51, 52].

КТВР не только позволяет детально рассмотреть паренхиму легких, но и облегчает диагностику ИЗЛ и эмфиземы. КТВР также весьма информативна при клиническом подозрении на ЛВОБ. Типичные изменения в виде интерстициального отека с диффузными центрально расположенными участками

«матового стекла» и утолщением междольковых перегородок подтверждают диагноз ЛВОБ; также могут обнаруживаться лимфоаденопатия, плевральные утолщения и плевральный выпот [53]. ЛКГ можно заподозрить при диффузных двухсторонних утолщениях междольковых перегородок и наличии мелких центрилобулярных, плохо очерченных узелков. Однако изменения по типу «матового стекла» могут присутствовать и при ЛАГ более чем у $1/3$ больных [50].

КТ-ангиография с контрастированием ЛА позволяет уточнить диагноз ХТЭЛГ. При этом можно различить типичные ангиографические признаки ХТЭЛГ, такие как полная обструкция артерии, дискровидные ателектазы, неровности интимы, настолько же надежно и точно, как и при цифровой субтракционной ангиографии [54, 55]. При этой методике можно увидеть коллатерали бронхиальных артерий.

Традиционная ангиопульмонография требуется большинству больных с подозрением на ХТЭЛГ для выявления кандидатов на легочную эндартериэктомию или баллонную легочную ангиопластику [56, 57]. Ангиография безопасно выполняется опытным персоналом у больных с тяжелой ЛГ с использованием современных контрастных веществ и их селективного введения. Ангиопульмонография также позволяет диагностировать васкулит или легочные артериовенозные мальформации, но в обоих случаях КТ-ангиография так же или даже более высокоточна и менее инвазивна [58, 59].

5.1.8. Магнитно-резонансная томография сердца

МРТ сердца — точный и воспроизводимый метод оценки размеров, морфологии и функции ПЖ и неинвазивной оценки гемодинамики, включая ударный объем, СВ, растяжимость ЛА и массы ПЖ.

При подозрении на ЛГ наличие позднего накопления гадолиния, сниженной растяжимости ЛА и ретроградного кровотока имеют высокую прогностическую значимость для подтверждения диагноза, но каждый показатель МРТ сердца в отдельности не может исключить ЛГ [60–62]. У больных ЛГ с подозрением на врожденный порок сердца МРТ сердца может дать дополнительную диагностическую информацию, если при ЭхоКГ окончательное заключение не сделано.

Магнитно-резонансная ангиография с контрастированием или без такового высокоинформативна при исследовании легочных сосудов у больных с подозрением на ХТЭЛГ, особенно у беременных женщин, молодых людей или при противопоказаниях к введению йодсодержащего контрастного вещества [63].

МРТ сердца имеет прогностическое значение у больных ЛАГ, как при исходном обследовании, так и в процессе наблюдения [64–66].

5.1.9. Анализы крови

Анализы крови не применяются в диагностике ЛГ, но необходимы для установления этиологии некоторых форм ЛГ и поражения других органов. Всем па-

циентам рекомендуется выполнять не только клинический и биохимический анализы крови и измерять уровень гормонов щитовидной железы, но и множество специфических анализов. Печеночные показатели могут меняться при высоком венозном давлении в печеночных венах, заболеваниях печени и / или на фоне лечения антагонистами рецепторов эндотелина. При соответствующих клинических симптомах рекомендуется измерение печеночных показателей в крови. У пациентов с ЛАГ часто встречается или может появляться в ходе заболевания патология щитовидной железы, которую всегда следует исключать при резком немотивированном ухудшении состояния больных с ЛАГ.

Серологические анализы требуются для выявления заболеваний соединительной ткани, гепатита и ВИЧ-инфекции. Повышение антинуклеарных антител, как правило, в низком титре (1 : 80), обнаруживается у 40 % больных с ИЛАГ. При этом важно исключить системную склеродермию, поскольку это заболевание достаточно распространено среди больных ЛАГ. Ограниченная склеродермия также обычно сопровождается повышением антинуклеарных антител, в т. ч. антицентромерных антител, антител к двуцепочечной ДНК (dsDNA), анти-Ro, U3-RNP, B23, Th / To и U1-RNP. При диффузной склеродермии обычно появляются антитела U3-RNP. При системной красной волчанке могут обнаруживаться антитела к кардиолипину.

Пациенты с ХТЭЛГ должны обследоваться для исключения тромбофилии, в т. ч. антифосфолипидного синдрома, с определением антител к кардиолипину и волчаночного антикоагулянта. При ЛАГ также необходимо исследование на ВИЧ. У больных с ЛГ может повышаться сывороточная концентрация N-терминального фрагмента натрийуретического пептида (NT-proBNP), которая является самостоятельным прогностическим фактором у этих лиц.

5.1.10. Ультразвуковое исследование брюшной полости

Аналогично анализам крови, при ультразвуковом исследовании (УЗИ) органов брюшной полости выявляются некоторые заболевания, связанные с ЛАГ. При УЗИ брюшной полости можно подтвердить, хотя и нельзя исключить портальную гипертензию. Точность диагностики повышается при использовании контрастных веществ и добавлении цветного доплера [67]. Портальную гипертензию можно надежно подтвердить или исключить при измерении градиента между свободным и окклюзионным давлением (ДЗЛА) в печеночных венах при КПОС [68].

5.1.11. Катетеризация правых отделов сердца и вазореактивность

КПОС необходима для подтверждения диагноза ЛАГ и ХТЭЛГ для оценки тяжести гемодинамических нарушений и исследования вазореактивности легочного кровотока у отдельных больных (табл. 10). При выполнении этой процедуры в экспертных центрах частота осложнений (1,1 %) и летальность (0,055 %) остаются низкими [69]. При клинических факторах риска коронарной болезни сердца или сер-

Таблица 10
Рекомендации по катетеризации правых отделов сердца при легочной гипертензии
Table 10
Recommendations for right heart catheterization in pulmonary hypertension

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылка ^c
КПОС рекомендуется для подтверждения диагноза ЛАГ (группа 1) и выбора терапии	I	C	
У больных с ЛГ рекомендуется выполнять КПОС в экспертных центрах (см. раздел 12), т. к. при этой процедуре требуется специальное техническое оснащение и отмечается риск серьезных осложнений	I	B	[69]
При ЛАГ (группа 1) КПОС может выполняться для оценки эффективности терапии (табл. 16)	IIa	C	
КПОС рекомендуется больным с врожденными внутрисердечными шунтами для выбора способа их коррекции (табл. 24)	I	C	
КПОС рекомендуется больным с ЛГ, обусловленной заболеваниями левых отделов сердца (группа 2) или заболеваниями легких (группа 3) перед трансплантацией органов	I	C	
Если ДЗЛА измерено недостоверно, следует выполнить катетеризацию левых отделов сердца для измерения конечного диастолического давления в ЛЖ	IIa	C	
КПОС может применяться при подозрении на ЛГ и заболевания левых отделов сердца или легких для дифференциальной диагностики и подбора терапии	IIb	C	
КПОС показана больным с ХТЭЛГ (группа 4) для подтверждения диагноза и подбора терапии	I	C	

Примечание: КПОС – катетеризация правых отделов сердца; ЛАГ – легочная артериальная гипертензия; ЛГ – легочная гипертензия; ХТЭЛГ – хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия; ДЗЛА – давление заклинивания легочной артерии; ЛЖ – левый желудочек; ^a – класс рекомендаций; ^b – уровень доказательств; ^c – ссылки, подтверждающие данную рекомендацию.

лечной недостаточности с сохранной ФВ, а также у больных с ЭКГ-признаками систолической и / или диастолической дисфункции ЛЖ, помимо КПОС, выполняется также катетеризация левых отделов сердца. Рекомендация по катетеризации для лиц с заболеваниями левых отделов сердца или легких приведены дополнительно в табл. 31 и 33 соответственно. Важно измерить конечное диастолическое давление в ЛЖ во избежание неправильной классификации больного с повышенным ДЗЛА при отсутствии факторов риска сердечной недостаточности с сохранной ФВ, нормальными размерами левого предсердия и отсутствием ЭКГ-признаков повышенного давления наполнения ЛЖ.

Интерпретация инвазивных гемодинамических исследований должна строиться в контексте с клинической картиной и визуализационной диагностикой, прежде всего с ЭхоКГ. Катетеризация сердца выполняется после всех остальных методов исследования, поскольку при этом можно найти ответы на вопросы, возникшие в ходе предыдущего обследования больного, и избежать ненужных исследований при постановке альтернативного диагноза.

КПОС является технически сложной процедурой, требующей тщательного внимания к деталям при получении клинически ценной информации. Чтобы получить высококачественные результаты при низком риске для пациента эта процедура должна выполняться только в экспертных центрах. Особое внимание следует уделить следующим моментам:

- внешний датчик давления должен быть обнулен и установлен на средней линии груди в положении пациента лежа на спине, посередине расстояния между грудиной и поверхностью кровати [70]. Это положение соответствует уровню левого предсердия;
- давление должно измеряться в ЛА, положении заклинивания ЛА, ПЖ и ПП. Если используется баллонный катетер, он должен быть раздут в ПП, откуда катетер продвигается до достижения по-

ложения заклинивания ЛА. Следует избегать повторных сдуваний и раздуваний баллона в терминальных ЛА, поскольку это может привести к их разрыву. ДЗЛА является суррогатным показателем давления в левом предсердии и определяется как среднее значение 3 измерений. После надувания баллона в положении заклинивания нужно взять порцию крови для анализа, чтобы удостовериться, что измерено истинное ДЗЛА, поскольку при этом сатурация крови, взятой через катетер, и системной крови должна быть одинаковой. Все измерения давления должны выполняться в конце спокойного выдоха (не рекомендуется задерживать дыхание). Наоборот, принимая, что отрицательное инспираторное и положительное экспираторное внутригрудные давление уравнивают друг друга, можно регистрировать среднее давление в легочных сосудах, полученное при повторных измерениях в течение нескольких дыхательных циклов, за исключением случаев динамической гиперинфляции [70]. В идеале лучше анализировать высококачественную запись давления, чем короткие кривые на мониторе. В течение всей процедуры необходимо регистрировать артериальное давление неинвазивным методом, если не проводилась катетеризация левых отделов сердца;

- следует выполнить оксиметрию в крови, взятой как минимум из верхней полой вены, нижней полой вены и ПП, а также измерить сатурацию системной артериальной крови. У каждого больного с показателем сатурации крови в легочной артерии > 75 % и любом подозрении на шунт слева направо следует пошагово оценивать сатурацию крови;
- СВ должен измеряться методом термодилуции или прямым методом Фика. Троекратное измерение методом термодилуции более предпочтительно, поскольку обеспечивает надежный результат даже у больного с низким СВ и / или

выраженной ТР [71]. У больных с внутрисердечными шунтами метод термодилуции может быть недостаточно точным из-за ранней рециркуляции введенного раствора. Прямой метод Фика требует прямого измерения потребления кислорода — недостаточно широко распространенной методики. Непрямой метод Фика, при котором используются расчетные величины потребления кислорода, является более доступным, но менее надежным;

- исследование легочной вазореактивности для выявления больных, которым показано лечение высокими дозами блокаторов кальциевых каналов (БКК), рекомендуется только пациентам с ИЛАГ, НЛАГ и лекарственной ЛАГ. Исследование вазореактивности проводится во время КПОС. При других формах ЛАГ и других видах ЛГ положительный результат тестирования встречается редко и может ввести в заблуждение. Стандартный тест на вазореактивность проводится с использованием ингаляционного оксида азота (NO) в дозе 10–20 частиц на миллион (ppm); альтернативой NO могут служить внутривенный эпипростенол, внутривенный аденозин или ингаляционный илопрост (табл. IV в онлайн-материалах). Под острым положительным ответом понимают снижение ДЛА_{ср.} ≥ 10 мм рт. ст. и достижение абсолютного значения ДЛА_{ср.} ≤ 40 мм рт. ст. при повышении или отсутствии изменений СВ. Эти критерии встречаются только у 10 % больных с ИЛАГ. Применение БКК, кислорода, ингибиторов фосфодиэстеразы-5 и других вазодилаторов для исследования острой вазореактивности не рекомендуется;
- интерпретация ДЗЛА в отдельно взятый момент должна проводиться с учетом клинической картины. У многих больных с заболеваниями левых отделов сердца ДЗЛА может снижаться до < 15 мм рт. ст. на фоне приема диуретиков [72–74].

По этой причине оценивалось влияние острой нагрузки объемом на давление наполнения левых отделов сердца [75]. Имеющиеся данные, хотя их и немного, свидетельствуют, что жидкостный болюс объемом 500 мл вполне безопасен для больного, но помогает выделить больных с ЛАГ, связанной с диастолической дисфункцией ЛЖ [76, 77]. Однако перед внедрением такого подхода в повседневную клиническую практику требуется его дальнейшая оценка. Аналогичным образом выделить больных с диастолической дисфункцией ЛЖ можно, оценивая гемодинамику на фоне физической нагрузки [2, 78, 79], но стандартизация этого метода отсутствует и требуется его дальнейшее изучение [17]. Более того, ДЗЛА может понизить конечное диастолическое давление в ЛЖ [80];

- к расчетным показателям, полученным во время КПОС, относятся транспульмональный градиент давления и ЛСС. Диагноз ЛАГ выставляется при ЛСС > 3 WU [1]. Показатель ЛСС широко используется, но его недостатком является то, что этот комбинированный показатель, высокочувствительный к изменениям кровотока и давления наполнения, не всегда отражает изменения в легочной гемодинамике в покое [81, 82]. ДГД между ДЗЛА_{ср.} и диастолическим ДЛА менее подвержен влиянию кровотока и давления наполнения желудочков [81], но не имеет прогностического значения [83]. ДГД может иметь значение у больных с подозрением на ЛГ, связанную с заболеваниями левых отделов сердца, что обсуждается в разделе 8 [4];
- коронарная ангиография может потребоваться при наличии стенокардии, факторов риска коронарной болезни сердца и ожидании больным легочной эндартерэктомии или трансплантации легких. При коронарной ангиографии по увеличению ПП выявляется компрессия левой главной

Таблица 11
Рекомендации по исследованию вазореактивности
Table 11
Recommendations for vasoreactivity testing

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылка ^c
Исследование вазореактивности должно проводиться только в экспертных центрах	I	C	[69]
Исследование вазореактивности показано больным с ИЛАГ, НЛАГ и лекарственно обусловленной ЛАГ, для выявления лиц, которым показана терапия высокими дозами БКК	I	C	[84, 85]
Тест на вазореактивность считается положительным при снижении ДЛА _{ср.} на ≥ 10 мм рт. ст. и достижении абсолютного значения ДЛА _{ср.} ≤ 40 мм рт. ст. при одновременном повышении или отсутствии изменений СВ	I	C	[85, 86]
Для исследования вазореактивности рекомендуется использовать NO	I	C	[85, 86]
Альтернативой NO при исследовании вазореактивности может быть внутривенный эпипростерол	I	C	[85, 86]
Альтернативой NO при исследовании вазореактивности может быть аденозин	IIa	C	[87, 88]
Альтернативой при исследовании вазореактивности может быть ингаляционный илопрост	IIb	C	[89, 90]
Не рекомендуется использовать пероральные или внутривенные БКК для исследования вазореактивности	III	C	
Исследование вазореактивности для выявления больных, которым показано лечение высокими дозами БКК, не рекомендуется больным с другими вариантами ЛАГ помимо ИЛАГ, НЛАГ и лекарственно обусловленной ЛАГ, а также больным с ЛГ групп 2–5.	III	C	

Примечание: NO – оксид азота; ИЛАГ – идиопатическая легочная артериальная гипертензия; НЛАГ – наследственная легочная артериальная гипертензия; БКК – блокаторы кальциевых каналов; ЛАГ – легочная артериальная гипертензия; СВ – сердечный выброс; ДЛА_{ср.} – среднее давление в легочной артерии; ^a – класс рекомендаций; ^b – уровень доказательств; ^c – ссылки, подтверждающие данную рекомендацию.

коронарной артерии, а также коронарная болезнь сердца.

Рекомендации по катетеризации правых и левых отделов сердца и исследованию вазореактивности приведены в табл. 10, 11.

5.1.12. Генетические исследования

Возможность молекулярно-генетической диагностики открыла новую эру в терапии заболеваний, включая генетическое консультирование пациентов с ЛАГ (см. подробнее в разделе 6.3.1.8) [26]. Генетическая диагностика и консультирование имеют строгие показания и основаны на принципах медицинской этики. Больных со спорадической или семейной ЛАГ или ЛВОБ / ЛКГ следует информировать о возможностях генетического обследования и консультирования в связи с тем, что они с высокой вероятностью могут являться носителями вызывающей болезнь мутации. Больных со спорадической или индуцированной анорексигенами ИЛАГ и семейным анамнезом ЛАГ следует направлять в консультативные центры для генетического консультирования и скрининга мутаций в гене *BMPT2*. При отсутствии выявленных мутаций в гене *BMPT2* у больных семейной ЛАГ или ИЛАГ моложе 40 лет либо если ЛАГ возникла у лица с индивидуальным или семейным анамнезом наследственной геморрагической телеангиэктазии, следует выполнить скрининг в генах *ACVRL1* и *ENG*. При отсутствии мутаций в генах *BMPT2*, *ACVRL1* и *ENG* рекомендуется скрининг более редких мутаций (*KCNK3*, *CAVI* и т. д.).

У больных со спорадической или семейной ЛВОБ / ЛКГ следует искать мутации в гене *EIF2AK4* [28]. Наличие двухаллельной мутации *EIF2AK4* достаточно для подтверждения диагноза ЛВОБ / ЛКГ без необходимости биопсии легкого и гистологической верификации.

5.1.13. Диагностический алгоритм

Диагностический алгоритм приведен на рисунке. Диагностический процесс начинается с подозрения

на ЛГ по данным ЭхоКГ, сопоставимым с диагнозом ЛГ (вероятность диагноза в соответствии с разным уровнем ЛГ приведена в табл. 8, 9), и продолжается по пути идентификации наиболее часто встречающихся клинических групп ЛГ: заболеваний левых отделов сердца (группа 2) и легочных заболеваний (группа 3), после исключения которых ведется поиск ХТЭЛГ (группа 4) и, наконец, разных типов ЛАГ (группа 1) или более редких состояний (группа 5).

ЛАГ следует подозревать при дифференциальной диагностике причин одышки, связанной с физической нагрузкой, синкопальных состояний, стенокардии и / или прогрессирующего ограничения физической толерантности, особенно у больных с явными факторами риска, симптомами распространенных сердечно-сосудистых и бронхолегочных заболеваний. Отдельное внимание следует уделить лицам с ассоциированными состояниями и / или факторами риска развития ЛАГ, такими как семейный анамнез, заболевания соединительной ткани, врожденные пороки сердца, ВИЧ-инфекция, портальная гипертензия, прием лекарств / токсинов, которые могут индуцировать ЛАГ (см. табл. 7). В повседневной клинической практике такой подход встречается редко. Чаще ЛГ неожиданно обнаруживается при ЭхоКГ, назначенной по другим поводам.

Если данные трансторакальной ЭхоКГ соответствуют высокой или промежуточной вероятности ЛГ (см. табл. 9), для установления принадлежности больного к группе 2 (заболевания левых отделов сердца) или группе 3 (заболевания легких) требуется собрать анамнез, выполнить ЭКГ, рентгенографию органов грудной клетки, исследовать легочную функцию, включая DL_{CO} , провести газовый анализ артериальной крови и при необходимости – ночное мониторирование пульсоксиметрии, а также КТВР. При низкой ЭхоКГ-вероятности ЛГ (см. табл. 9) дополнительные исследования не требуются, следует искать другие причины симптомов и продолжать наблюдение больных. При подтверждении заболевания левых отделов сердца или легких необходимо

Таблица 12
Рекомендации по диагностике легочной гипертензии

Table 12
Recommendations for diagnostic strategy

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылка ^c
При подозрении на ЛГ неинвазивным диагностическим исследованием первой линии является ЭхоКГ	I	C	
Больным с необъяснимой ЛГ рекомендуется ВПСЛ или перфузионная сцинтиграфия легких для исключения ХТЭЛГ	I	C	[47]
Больным с ХТЭЛГ рекомендуется КТ-ангиография ЛА с контрастированием	I	C	[93]
Всем больным с ЛАГ рекомендуется выполнять клинический и биохимический анализы крови, иммунологические анализы крови, исследование крови на ВИЧ и гормоны щитовидной железы для выявления особых состояний, которые могут привести к развитию ЛАГ	I	C	
Для исключения портальной гипертензии рекомендуется ультразвуковое исследование брюшной полости	I	C	[67]
При первоначальной диагностике ЛГ рекомендуется выполнить исследование легочной функции с измерением DL_{CO}	I	C	[36]
Всем больным с ЛГ рекомендуется КТВР легких	IIa	C	[94]
Всем больным с ХТЭЛГ рекомендуется ангиопульмонография	IIa	C	
Больным с ЛАГ не рекомендуется открытая или торакоскопическая биопсия легкого	III	C	

Примечание: ЛГ – легочная гипертензия; ЭхоКГ – эхокардиография; ВПСЛ – вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия легких; ХТЭЛГ – хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия; КТ – компьютерная томография; КТВР – компьютерная томография высокого разрешения; ЛАГ – легочная артериальная гипертензия; DL_{CO} – диффузионная способность легких по монооксиду углерода; ^a – класс рекомендаций; ^b – уровень доказательств; ^c – ссылки, подтверждающие данную рекомендацию.

назначить соответствующее лечение. При тяжелой ЛГ и / или дисфункции ПЖ пациент должен быть направлен в консультативный центр по ЛГ для исключения дополнительных причин ЛГ. Если диагноз заболеваний левых отделов сердца или легких не подтвержден, следует выполнить ВПСЛ легких для дифференциальной диагностики между ХТЭЛГ и ЛАГ. Одновременно больной также должен быть направлен в консультативный центр по ЛГ.

При выявлении множественных сегментарных дефектов перфузии во время ВПСЛ следует предположить ХТЭЛГ (группа 4 ЛГ) [91]. При окончательной диагностике ХТЭЛГ (и оценка показаний к легочной эндартериектомии) требуется выполнение КТ-ангиографии, КПОС и селективной ангиопульмонографии. При КТ легких выявляются признаки ЛВОБ (группа 1'). Если результаты ВПСЛ являются нормальными или выявлены только очаговые субсегментарные дефекты перфузии, следует исключать ЛАГ (группа 1) или редкие заболевания (группа 5). В табл. 3 приведена схема ведения больного соответственно степени вероятности ЛГ, включая показания к КПОС. Окончательный диагноз устанавливается при выполнении дополнительных диагностических исследований, таких как клинический и биохимический анализы крови, иммунологические, серологические, ультразвуковые и генетические исследования.

Открытая или торакоскопическая биопсия легкого несет значительный риск осложнений и летального исхода [92]. В связи с этим, а также с тем, что биопсия в этой ситуации мало влияет на диагноз и лечение, эта процедура при ЛАГ не рекомендуется.

Рекомендации по диагностике приведены в табл. 12.

Скрининговая программа для ЛАГ представлена в дополнительных онлайн-материалах.

6. Легочная артериальная гипертензия (группа 1)

6.1. Клиническая характеристика

Клиническая характеристика ЛАГ не имеет специфических черт и соответствует общему описанию, приведенному в разделе 5.1.1. Более подробное описание отдельных подгрупп больных с ЛАГ приводится в разделе 7.

6.2. Оценка тяжести

6.2.1. Клинические параметры, визуализация и гемодинамика

Клиническая оценка остается ключевым моментом диагностики ЛГ, поскольку позволяет оценить тяжесть заболевания и его течение (улучшение, ухудшение, стабильность). Особое внимание при наблюдении больного следует обращать на переносимость физических нагрузок, эпизоды боли в груди, аритмии, кровохарканье и синкопальные эпизоды, изменения в терапии и приверженность назначенному лечению. Физикальное обследование дает информацию о наличии или отсутствии центрального либо периферического цианоза, набухания яремных вен, отеков, асцита и плеврального выпота, а также о частоте сердечных сокращений (ЧСС), сердечном ритме и артериальном давлении.

Несмотря на разногласия в оценке, ФК по классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) (табл. V онлайн) остается одним из наиболее достоверных факторов прогноза выживаемости, не только в момент постановки диагноза, но и в процессе наблюдения больного [96–98]. Ухудшение ФК — один из тревожных показателей прогрессирования заболевания, которое должно побудить к дальнейшему диагностическому поиску причин ухудшения [97, 99].

Физическая толерантность больного с ЛГ и исход заболевания определяются прежде всего функцией ПЖ, поэтому важным методом наблюдения больного по-прежнему является ЭхоКГ. Вопреки распространенному мнению, систолическое ДЛА в покое, рассчитанное при ЭхоКГ, как правило, не несет прогностической информации и не подходит для выбора терапии [96, 97, 100]. Повышение систолического ДЛА не обязательно отражает прогрессирование заболевания, а его снижение не всегда соответствует улучшению. Традиционная ЭхоКГ оценка включает измерение размеров камер сердца, особенно площади ПЖ и ПП, оценку ТР, индекса эксцентричности ЛЖ и сократимость ПЖ, что можно определить с помощью различных показателей, в т. ч. продольной систолической деформации и скорости деформации ПЖ, фракционного изменения площади ПЖ, индекса *Tei* и плоскостной систолической экскурсии трехстворчатого кольца (индекса TAPSE) [101–108].

С помощью трехмерной ЭхоКГ можно лучше оценить состояние сердца, чем при использовании обычной двухмерной ЭхоКГ, но при этом возможна заниженная оценка объемов и ФВ [109].

Количественная оценка функции ПЖ улучшается при использовании метода спекл-трекинга [110]. Учитывая геометрию ПЖ в целом, ни один из показателей сам по себе не является достаточным для описания функции ПЖ, и мнение опытного врача нередко важнее любых отдельно взятых показателей. Дополнительную информацию о функции ПЖ во время физической нагрузки дает ЭхоКГ. Следует заметить, что при значительном (> 30 мм рт. ст.) повышении ДЛА во время нагрузки лучше отражается функция ПЖ, что связано с более благоприятным долгосрочным исходом, чем умеренное повышение ДЛА или отсутствие повышения [111]. Как недавно показано, этот т. н. контрактильный резерв является самостоятельным прогностическим маркером у больных с тяжелой ЛГ [111].

Морфология и функция ПЖ более точно оцениваются при МРТ сердца, чем при ЭхоКГ, позволяя измерить ударный объем и СВ. Выявлено множество прогностических МРТ-маркеров, в т. ч. увеличение объема ПЖ, снижение объема ЛЖ, ФВ ПЖ и ударного объема. Получены некоторые доказательства того, что при длительном наблюдении лиц с ЛГ МРТ сердца может иметь преимущества перед другими методами мониторинга благодаря способности диагностировать правожелудочковую недостаточность до развития клинических проявлений [64, 66, 112, 113].

Оценка гемодинамических показателей при КПОС позволяет получить важную прогностическую информацию как в период постановки диагноза, так и при последующем наблюдении больного. Наиболее надежными индикаторами функции ПЖ и прогноза считаются давление вПП, сердечный индекс (СИ) и сатурация смешанной венозной крови (SvO_2), тогда как ДЛА_{ср.} имеет небольшое прогностическое значение (за исключением лиц с положительным ответом на терапию БКК) [96, 97, 99, 100, 114]. Неинвазивная оценка СВ методом возвратного дыхания [71], или биореактанса [115], пока недостаточно валидизирована для использования в повседневной клинической практике и выбора терапии.

По-прежнему остается неопределенность в отношении оптимального интервала между КПОС в процессе наблюдения. Разные центры придерживаются разных стратегий — от регулярных инвазивных исследований гемодинамики до преимущественно неинвазивной стратегии наблюдения. Доказательства того, что регулярные КПОС связаны с более благоприятным исходом по сравнению с неинвазивными методами наблюдения, в настоящее время отсутствуют. Тем не менее эксперты пришли к соглашению, что КПОС должна выполняться независимо от ожидаемого влияния ее результатов на выбор терапии (изменения в лекарственной терапии или постановка в лист ожидания трансплантации).

6.2.2. Переносимость физической нагрузки

Наиболее распространенным тестом с субмаксимальной физической нагрузкой в центрах ЛГ остается 6-минутный шаговый тест (6-МШТ). Этот тест прост в исполнении, недорог и доступен для всех больных и медицинских центров. Как и все методы обследования лиц с ЛГ, результаты 6-МШТ всегда должны интерпретироваться в контексте с клинической картиной. Расстояние, пройденное при проведении 6-МШТ, зависит от многих факторов, включая пол, возраст, рост, массу тела, сопутствующие заболевания, потребность в кислороде, способность к обучению и мотивация. В то же время результаты 6-МШТ обычно представляются в абсолютных значениях, а не в процентах от должных величин. Абсолютные значения 6-МШТ (в отличие от изменений расстояния, пройденного при проведении 6-МШТ) имеют прогностическое значение, но отсутствует единое пороговое значение, применимое для всех больных [96, 99, 116–118]. В конце 6-МШТ рекомендуется определить величину усилия, приложенного больным, по шкале Борга. Кроме того, в некоторых исследованиях высказано предположение, что дополнительные показатели сатурации кислородом и динамики ЧСС могут улучшить прогностическое значение 6-МШТ, но эти данные нуждаются в подтверждении [119, 120].

Кардиореспираторное нагрузочное тестирование (КРНТ), как правило, выполняется с максимальной нагрузкой и дает важную информацию о физической толерантности больного, состоянии газообмена, эффективности легочной вентиляции и сердечной

функции на фоне нагрузки. В большинстве экспертных центров по ЛГ используется рамповый протокол (с непрерывно возрастающей нагрузкой), хотя он не стандартизован для этой популяции больных. Пациенты с ЛАГ, как правило, имеют низкое парциальное напряжение кислорода (pCO_2) в конце спокойного выдоха, высокий вентиляционный эквивалент по диоксиду углерода (VE / VCO_2), низкий кислородный пульс ($VO_2 / ЧСС$) и низкое пиковое потребление кислорода (VO_{2peak}) [121]. Несколько показателей, определяемых при КРНТ, имеют прогностическое значение, но чаще других для выбора лечебной тактики применяется VO_{2peak} . Диагностическая и прогностическая информация, получаемая при КРНТ, дополняет информацию, получаемую при 6-МШТ [122].

6.2.3. Биохимические маркеры

В настоящее время отсутствуют специфические маркеры ЛАГ или ремоделирования легочных сосудов, хотя в этой области изучается великое множество различных маркеров. Их можно разделить на маркеры дисфункции сосудов (асимметричный диметиларгинин (ADMA), эндотелин-1, ангиопозитин, фактор фон Виллебранда) [126–131], маркеры воспаления (С-реактивный белок, интерлейкин-6, хемокины) [132–135], маркеры миокардиального стресса (предсердный натрийуретический пептид, мозговой натрийуретический пептид (BNP / NT-proBNP), тропонины) [97, 118, 136–139], маркеры низкого СВ и / или тканевой гипоксии (pCO_2 , мочевая кислота, ростовой фактор дифференцировки 15 (GDF15), остеокальцин) [38, 140–142] и маркеры вторичного органного повреждения (креатинин, билирубин) [97, 137]. Этот список постоянно пополняется, но BNP и NT-proBNP остаются единственными маркерами, которые широко применяются как в повседневной клинической практике центров по ЛГ, так и в клинических исследованиях. Уровень BNP / NT-proBNP коррелирует с миокардиальной дисфункцией и дает прогностическую информацию в момент постановки диагноза и в процессе наблюдения больных [143]. Эти маркеры неспецифичны для ЛГ, но повышаются при почти любом заболевании сердца. BNP / NT-proBNP имеют высокую вариабельность и должны интерпретироваться в контексте с клинической картиной. BNP и NT-proBNP не имеют преимуществ друг перед другом. BNP, скорее всего, более тесно коррелирует с легочной гемодинамикой и менее подвержен влиянию почек, тогда как NT-proBNP может быть более точным маркером прогноза [137].

6.2.4. Общая оценка прогноза и риска

Настоятельно рекомендуется регулярно наблюдать больных с ЛАГ в экспертных центрах. Необходимо регулярно повторять полное обследование больного, т. к. ни один отдельный показатель не несет достаточной диагностической и прогностической информации. На каждом визите больного следует получать ответы на следующие наиболее важные вопросы:

- 1) есть ли признаки клинического ухудшения со времени последнего посещения?
- 2) если есть, то вызвано ли клиническое ухудшение прогрессированием ЛГ или сопутствующими заболеваниями?
- 3) насколько стабильна и достаточна функция ПЖ?
- 4) обеспечивает ли настоящее состояние больного благоприятный долговременный прогноз, т. е. соответствует ли больной критериям низкого риска?

Для ответов на эти вопросы требуется многопрофильный подход к каждому больному. В табл. 13 приведены показатели, наиболее часто используемые в центрах по ЛГ. Не все из них надо оценивать при каждом посещении больного, однако базовая программа должна включать определение ФК и хотя бы один способ оценки физической толерантности (6-МШТ или КРНТ). Также рекомендуется оценивать функцию ПЖ, либо при измерении BNP / NT-proBNP, либо при ЭхоКГ. Выбор большинства предлагаемых показателей и их пороговых значений основан на мнении экспертов. Они могут иметь прогностическое значение и использоваться при выборе лечебной тактики, но к каждому конкретному больному они должны применяться с осторожностью. Частота летальности подсчитывается приблизительно, и соответствующие показатели изучались в основном у больных с ИЛАГ. Не все показатели относятся к одной и той же группе риска. Помимо этого, на индивидуальный риск влияют та-

кие факторы, как скорость прогрессирования заболевания, наличие или отсутствие признаков правожелудочковой недостаточности или синкопальных эпизодов, сопутствующие заболевания, осложнения. Рекомендуется регулярная регистрация ЭКГ для выявления клинически значимых аритмий, нередких в данной популяции больных [33]. У больных с ЛАГ иногда развивается прогрессирующая гипоксемия, им показана длительная кислородотерапия. Низкое pCO_2 может быть связано со снижением легочного кровотока и влиять на прогноз [38]. Таким образом, газовый анализ артериальной или капиллярной крови дает важную информацию и должен включаться в регулярное клиническое обследование больных, по крайней мере при клиническом ухудшении состояния. Альтернативой газовому анализу крови может быть пульсоксиметрия, но она менее надежна и не позволяет оценить pCO_2 . Рекомендуемый базовый набор исследований, помимо BNP / NT-proBNP, включает клинический анализ крови и определение международного нормализованного отношения (у больных, получающих антагонисты витамина К), измерение сывороточных концентраций натрия, калия, креатинина, мочевины, мочевого азота, аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы (у больных, получающих антагонисты рецепторов эндотелина) и билирубин. Кроме того, тропонин, мочевая кислота, обмен железа и функция щитовидной железы должны оцениваться как мини-

Таблица 13
Оценка риска легочной артериальной гипертензии
Table 13
Risk assessment in pulmonary arterial hypertension

Критерии прогноза ^a (на основании 1-годовой летальности)	Низкий риск < 5 %	Промежуточный риск < 5 %	Высокий риск > 10 %
Клинические симптомы правожелудочковой недостаточности	Отсутствует	Отсутствует	Присутствует
Прогрессирование симптомов	Нет	Медленное	Быстрое
Синкопальные состояния	Нет	Единичные ^b	Повторяющиеся ^c
ФК по ВОЗ	I, II	III	IV
Расстояние, пройденное при проведении 6-МШТ, м	> 440	165–550	< 165
КРНТ:			
• пиковое VO_2 , мл / мин / кг	> 15 (> 65 % _{дож.})	11–15 (35–65 % _{дож.})	< 11 (< 35 % _{дож.})
• наклон кривой VE / VCO_2	< 36	36–44,9	≥ 45
Уровень NT-proBNP в плазме крови, нг / л:			
• BNP	< 50	50–300	> 300
• NT-proBNP	< 300	300–1 400	> 1 400
Визуализационные методы (ЭхоКГ, МРТ сердца):			
• площадь ПП, см ²	< 18	18–26	> 26
• перикардальный выпот	Отсутствует	Отсутствует или минимальный	Визуализируется
Гемодинамика:			
• давление в ПП, мм рт. ст.	< 8	8–14	> 14
• СИ, л / мин / м ²	≥ 2,5	2,0–2,4	< 2,0
• SvO_2 , %	> 65	60–65	< 60

Примечание: ФК – функциональный класс; ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения; 6-МШТ – 6-минутный шаговый тест; КРНТ – кардиореспираторное нагрузочное тестирование; VO_2 – потребление кислорода; VE / VCO_2 – вентиляционный эквивалент по диоксиду углерода; NT-proBNP – N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида; BNP – мозговой натрийуретический пептид; ЭхоКГ – эхокардиография; МРТ – магнитно-резонансная томография; ПП – правое предсердие; СИ – сердечный индекс; SvO_2 – сатурация кислородом в смешанной венозной крови; ^a – большинство показателей и пороговых значений выбраны на основании мнения экспертов. Они могут иметь прогностическое значение и использоваться для выбора терапевтической тактики, но для конкретного больного должны применяться с осторожностью. Также следует отметить, что большинство из этих показателей валидизированы для ИЛАГ, и пороговые значения не всегда применимы для других ее форм. Более того, при оценке риска необходимо учитывать назначенную терапию и ее влияние на данные показатели; ^b – единичные синкопальные состояния во время энергичной физической нагрузки у больных, состояние которых в остальных условиях стабильное; ^c – повторяющиеся синкопальные эпизоды, даже при небольших или регулярных нагрузках.

Таблица 14
Обследование и наблюдение больных с легочной артериальной гипертензией
Table 14
Suggested assessment and timing for the follow-up of patients with pulmonary arterial hypertension

	Исходно	Каждые 3–6 мес. ^a	Каждые 6–12 мес. ^a	Через 3–6 мес. после смены терапии ^a	При клиническом ухудшении
Обследование и определение ФК	+	+	+	+	+
ЭКГ	+	+	+	+	+
6-МШТ / оценка одышки по шкале Борга	+	+	+	+	+
КРНТ	+		+		+ ^e
ЭхоКГ	+		+	+	+
Основные лабораторные анализы ^b	+	+	+	+	+
Дополнительные лабораторные анализы ^c	+		+		+
Газовый анализ крови ^d	+		+	+	+
КПОС	+		+ ^f	+ ^e	+ ^f

Примечание: ФК – функциональный класс; ЭКГ – электрокардиография; 6-МШТ – 6-минутный шаговый тест; КРНТ – кардиореспираторное нагрузочное тестирование; ЭхоКГ – эхокардиография; КПОС – катетеризация правых отделов сердца; ^a – интервал может быть изменен в соответствии с состоянием пациента; ^b – к основным лабораторным анализам относятся клинический анализ крови, международное нормализованное отношение (у больных, получающих антагонисты витамина К), сывороточный креатинин, натрий, калий, аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза (у больных, получающих антагонисты рецепторов эндотелина), билирубин и натрийуретический пептид (BNP или NT-proBNP); ^c – в дополнительные лабораторные анализы включены тиреостимулирующий гормон, тропонин, мочевая кислота, показатели обмена железа (железо, ферритин, растворимый рецептор трансферина) и другие показатели в зависимости от состояния пациента; ^d – из артериальной или артериализованной капиллярной крови; у стабильных больных или при невозможности выполнить газовый анализ крови может быть заменен на сатурацию кислородом; ^e – возможные исследования; ^f – в некоторых центрах КПОС выполняется через регулярные интервалы времени в процессе наблюдения.

мум 1 раз в год либо при клиническом ухудшении. В табл. 14 и 15 приведены подробные рекомендации по наблюдению больных с ЛАГ.

6.2.5. Определение состояния больного

На основании полного обследования больного, описанного в предыдущем разделе, пациента можно отнести к группе низкого, промежуточного или высокого риска клинического ухудшения или смерти (табл. 13). Конечно, существуют и другие факторы, влияющие на течение болезни и прогноз, которые не могут быть устранены с помощью специфической терапии ЛАГ; к ним относятся возраст, пол, фоновые и сопутствующие заболевания. Несмотря на то, что всегда сложно делать прогноз для конкретного больного, годовая летальность у пациентов низкого риска составляет < 5 %. У таких больных в основном непрогрессирующее течение заболевания, ФК I или II по классификации ВОЗ, расстояние, пройденное при проведении 6-МШТ > 440 м и отсутствие клинически значимой дисфункции ПЖ. В группе промежуточного риска 1-годовая летальность составляет 5–10 %, у таких больных отмечаются преимущест-

венно III ФК по ВОЗ, умеренное снижение физической толерантности и признаки дисфункции ПЖ, но без правожелудочковой недостаточности. У пациентов высокого риска отмечаются 1-годовая летальность > 10 %, III или IV ФК по ВОЗ, прогрессирующее течение болезни и признаки тяжелой дисфункции ПЖ либо правожелудочковой недостаточности и вторичной органной дисфункции.

Показатели, приведенные в табл. 13, могут меняться по-разному, т. е. попадать в разные категории риска. В этом случае опять же лечебную тактику поможет выбрать полная оценка состояния больного.

6.2.6. Цели лечения и стратегии наблюдения

Основная цель лечения пациентов с ЛАГ заключается в достижении состояния низкого риска (см. табл. 13), которое обычно сопровождается хорошими физической толерантностью, качеством жизни, функцией ПЖ и низким риском летального исхода. Это соответствует II ФК по ВОЗ. У большинства больных такое состояние сопровождается нормальным или почти нормальным расстоянием, пройденным при проведении 6-МШТ, целевым зна-

Таблица 15
Рекомендации по оценке тяжести легочной артериальной гипертензии и клинической эффективности терапии
Table 15
Recommendations for evaluation of the severity of pulmonary arterial hypertension and clinical response to therapy

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылка ^c
Рекомендуется оценивать тяжесть больного ЛАГ по панели параметров, полученных при клиническом обследовании, нагрузочном тестировании, биохимических анализах крови, ЭхоКГ и гемодинамических исследованиях (табл. 13 и 14)	I	C	[96, 97, 99]
Стабильных больных рекомендуется обследовать регулярно каждые 3–6 мес. (см. табл. 14)	I	C	[98]
Адекватным ответом на терапию у больных ЛАГ рекомендуется считать достижение / поддержание состояния низкого риска (см. табл. 13)	I	C	[96–99]
Достижение / поддержание состояния промежуточного риска (см. табл. 13) у большинства больных рекомендуется расценивать как неадекватный ответ на терапию	IIa	C	[96–99]

Примечание: ЛАГ – легочная артериальная гипертензия; ЭхоКГ – эхокардиография; ^a – класс рекомендаций; ^b – уровень доказательств; ^c – ссылки, подтверждающие данную рекомендацию.

чением которого считается дистанция > 380 , > 440 и > 500 м [96, 99, 116–118, 144]. Все эти значения основаны на анализе выживаемости отдельных когорт больных либо на мнении экспертов. В данных клинических рекомендациях выбрано пороговое расстояние > 440 м на основании данных 5-го Международного симпозиума по легочной гипертензии [145], поскольку эта цифра получена в самой большой на сегодняшний день когорте больных [99]. Тем не менее у пожилых больных или лиц с сопутствующими заболеваниями могут быть выбраны другие пороговые расстояния с учетом индивидуальных факторов. Наоборот, у более молодых пациентов без других заболеваний расстояние 6-МШТ > 440 м может быть недостаточным. У таких больных следует регулярно выполнять КРНТ, т. к. этот вид тестирования дает более объективную информацию о переносимости физических нагрузок и функциональном состоянии ПЖ.

Следует заметить, что данные целевые критерии не всегда достижимы, особенно при поздних стадиях заболевания, тяжелой сопутствующей патологии или у лиц пожилого и старческого возраста.

Продолжение в № 4 / 2017

Адаптированный перевод к. м. н. Чикиной С.Ю.
Adapted translation – Svetlana Yu. Chikina, Candidate of Medicine

Список сокращений

BMРR2 – рецептор костного морфогенетического белка 2-го типа
BNP – мозговой натрийуретический пептид
DL_{CO} – диффузионная способность легких по монооксиду углерода
EIF2AK4 – эукариотический фактор инициации трансляции 2- α -киназа-4
ERS (*European Respiratory Society*) – Европейское респираторное общество
ESC (*European Society of Cardiology*) – Европейское общество кардиологов
NO – оксид азота
NT-proBNP – N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида
PaO₂ – артериальное напряжение кислорода
PaCO₂ – артериальное напряжение углекислого газа
pCO₂ – парциальное напряжение кислорода
SvO₂ – сатурация кислородом в смешанной венозной крови
VE / VCO₂ – вентиляционный эквивалент по диоксиду углерода
VO_{2peak} – пиковое потребление кислорода
VO₂ – потребление кислорода
WU – единицы Вуда
БМК – блокаторы кальциевых каналов
ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
ДГД – диастолический градиент давления
ДЗЛА – давление заклинивания легочной артерии
ДЛА_{ср.} – среднее давление в легочной артерии
ИЗЛ – интерстициальные заболевания легких
ИЛАГ – идиопатическая легочная артериальная гипертензия

КПОС – катетеризация правых отделов сердца
КРНТ – кардиореспираторное нагрузочное тестирование
КТ – компьютерная томография
КТВР – компьютерная томография высокого разрешения
ЛА – легочная артерия
ЛАГ – легочная артериальная гипертензия
ЛВОБ – легочная веноокклюзионная болезнь
ЛГ – легочная гипертензия
ЛЖ – левый желудочек
ЛКГ – легочный капиллярный гемангиоматоз
ЛСС – легочное сосудистое сопротивление
МРТ – магнитно-резонансная томография
НЛАГ – наследственная легочная артериальная гипертензия
ПЖ – правый желудочек
ПП – правое предсердие
СВ – сердечный выброс
СИ – сердечный индекс
ТР – трикуспидальная регургитация
ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии
ФВ – фракция выброса
ФК – функциональный класс
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких
ХТЭЛГ – хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия
ЭКГ – электрокардиография
ЭОС – электрическая ось сердца
ЭхоКГ – эхокардиография
6-МШТ – 6-минутный шаговый тест
ВПСЛ – вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия легких
УЗИ – ультразвуковое исследование
ЧСС – частота сердечных сокращений

Литература / References

1. Hoeper M.M., Bogaard H.J., Condliffe R. et al. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 62 (Suppl.): D42–D50. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.10.032.
2. Kovacs G., Berghold A., Scheidl S. et al. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: A systematic review. *Eur. Respir. J.* 2009; 34 (4): 888–894. DOI: 10.1183/09031936.00145608.
3. Herve P., Lau E., Sitbon O. et al. Criteria for diagnosis of exercise pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.* 2015; 46 (3): 728–737. DOI: 10.1183/09031936.00021915.
4. Vachieri J.L., Adir Y., Barbera J.A. et al. Pulmonary hypertension due to left heart disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 62 (25, Suppl.): D100–D108. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.10.033.
5. Simonneau G., Galiè N., Rubin L.J. et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 43 (Suppl. 1): S5–S12.
6. Simonneau G., Gatzoulis M.A., Adatia I. et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 62 (25, Suppl.): D34–D41. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.10.029.
7. Dhillon R. The management of neonatal pulmonary hypertension. *Arch. Dis. Child Fetal. Neonatal. Ed.* 2012; 97 (3): F223–F228. DOI: 10.1136/adc.2009.180091.

8. Porta N.F., Steinhorn R.H. Pulmonary vasodilator therapy in the NICU: inhaled nitric oxide, sildenafil, and other pulmonary vasodilating agents. *Clin. Perinatol.* 2012; 39 (1): 149–164. DOI: 10.1016/j.clp.2011.12.006.
9. Ivy D.D., Abman S.H., Barst R.J. et al. Pediatric pulmonary hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 62 (25, Suppl.): D117–D126. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.10.028.
10. Humbert M., Sitbon O., Chaouat A. et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 173 (9): 1023–1030. DOI: 10.1164/rccm.200510-1668OC.
11. 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.
12. McGoon M.D., Benza R.L., Escribano-Subias P. et al. Pulmonary arterial hypertension: epidemiology and registries. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 62 (25, Suppl.): D51–D59.
13. Simonneau G., Robbins I., Beghetti M., et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009; 54 (Suppl.): S43–S54.
14. Montani D., Bergot E., Günther S. et al. Pulmonary arterial hypertension in patients treated by dasatinib. *Circulation.* 2012; 125 (17): 2128–2137. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.079921.
15. Savale L., Chaumais M.C., Cottin V. et al. Pulmonary hypertension associated with benfluorex exposure. *Eur. Respir. J.* 2012; 40 (5): 1164–1172. DOI: 10.1183/09031936.00188611.
16. Savale L., Sattler C., Gunther S. et al. Pulmonary arterial hypertension in patients treated with interferon. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (6): 1627–1634. DOI: 10.1183/09031936.00057914.
17. 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 (Suppl.): S55–S56.
18. Oudiz R.J. Pulmonary hypertension associated with left-sided heart disease. *Clin. Chest Med.* 2007; 28 (1): 233–241. DOI: 10.1016/j.ccm.2006.12.001.
19. Vahanian A., Alfieri O., Andreotti F. et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur. Heart J.* 2012; 33 (19): 2451–2496. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs109.
20. Seeger W., Adir Y., Barberà J.A. et al. Pulmonary hypertension in chronic lung diseases. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 62 (25, Suppl.): D109–D116.
21. Hurdman J., Condliffe R., Elliot C.A. et al. Pulmonary hypertension in COPD: results from the ASPIRE registry. *Eur. Respir. J.* 2013; 41 (6): 1292–1301. DOI: 10.1183/09031936.00079512.
22. Cottin V., Nunes H., Brillet P.Y. et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct underrecognised entity. *Eur. Respir. J.* 2005; 26 (4): 586–593. DOI: 10.1183/09031936.05.00021005.
23. Escribano-Subias P., Blanco I., Lopez-Meseguer M. et al. Survival in pulmonary hypertension in Spain: insights from the Spanish registry. *Eur. Respir. J.* 2012; 40 (3): 596–603. DOI: 10.1183/09031936.00101211.
24. Pengo V., Lensing A.W., Prins M.H. et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350 (22): 2257–2264. DOI: 10.1056/NEJMoa032274.
25. Pepke-Zaba J., Delcroix M., Lang I. et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry. *Circulation.* 2011; 124 (18): 1973–1981. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.015008.
26. 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.
27. Ma L., Roman-Campos D., Austin E.D. et al. A novel channelopathy in pulmonary arterial hypertension. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369 (4): 351–361. DOI: 10.1056/NEJMoa1211097.
28. 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.
29. Eddahibi S., Chaouat A., Morrell N. et al. Polymorphism of the serotonin transporter gene and pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation.* 2003; 108 (15): 1839–1844. DOI: 10.1161/01.CIR.0000091409.53101.E8.
30. Bonderman D., Wexberg P., Martischnig A.M. et al. A noninvasive algorithm to exclude pre-capillary pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.* 2011; 37 (5): 1096–1103. DOI: 10.1183/09031936.00089610.
31. Rich J.D., Thenappan T., Freed B. et al. QTc prolongation is associated with impaired right ventricular function and predicts mortality in pulmonary hypertension. *Int. J. Cardiol.* 2013; 167 (3): 669–676. DOI: 10.1016/j.ijcard.2012.03.071.
32. Sun P.Y., Jiang X., Gombert-Maitland M. et al. Prolonged QRS duration: a new predictor of adverse outcome in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Chest.* 2012; 141: 374–380.
33. Olsson K.M., Nickel N.P., Tongers J. et al. Atrial flutter and fibrillation in patients with pulmonary hypertension. *Int. J. Cardiol.* 2013; 167 (5): 2300–2305. DOI: 10.1016/j.ijcard.2012.06.024.
34. Rich S., Dantzker D.R., Ayres S.M. et al. Primary pulmonary hypertension: a national prospective study. *Ann. Intern. Med.* 1987; 107 (2): 216–223.
35. Milne E.N. Forgotten gold in diagnosing pulmonary hypertension: the plain chest radiograph. *Radiographics.* 2012; 32 (4): 1085–1087. DOI: 10.1148/rg.324125021.
36. 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.
37. Sun X.G., Hansen J.E., Oudiz R.J. et al. Pulmonary function in primary pulmonary hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 41 (6): 1028–1035.
38. Hoeper M.M., Pletz M.W., Golpon H. et al. Prognostic value of blood gas analyses in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur. Respir. J.* 2007; 29 (5): 944–950. DOI: 10.1183/09031936.00134506.
39. 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.
40. Holverda S., Bogaard H.J., Groepenhoff H. et al. Cardiopulmonary exercise test characteristics in patients with chronic obstructive pulmonary disease and associated pulmonary hypertension. *Respiration.* 2008; 76 (2): 160–167. DOI: 10.1159/000110207.
41. Jilwan F.N., Escourrou P., Garcia G. et al. High occurrence of hypoxemic sleep respiratory disorders in precapillary pulmonary hypertension and mechanisms. *Chest.* 2013; 143 (1): 47–55. DOI: 10.1378/chest.11-3124.

42. Rafanan A.L., Golish J.A., Dinner D.S. et al. Nocturnal hypoxemia is common in primary pulmonary hypertension. *Chest*. 2001; 120 (3): 894–899.
43. Rudski L.G., Lai W.W., Afalalo 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.
44. 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; 16 (3): 233–270. DOI: 10.1093/ehjci/jev014.
45. Foale R., Nihoyannopoulos P., McKenna W. et al. Echocardiographic measurement of the normal adult right ventricle. *Br. Heart J.* 1986; 56 (1): 33–44.
46. Hachulla E., Gressin V., Guillemin L. et al. Early detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: a French nationwide prospective multicenter study. *Arthritis Rheum.* 2005; 52 (12): 3792–3800. DOI: 10.1002/art.21433.
47. Tunariu N., Gibbs S.J.R., Win Z. et al. Ventilation-perfusion scintigraphy is more sensitive than multidetector CTPA in detecting chronic thromboembolic pulmonary disease as a treatable cause of pulmonary hypertension. *J. Nucl. Med.* 2007; 48 (5): 680–684. DOI: 10.2967/jnumed.106.039438.
48. Meng J.J., Zhang L.J., Wang Q. et al. A comparison of ventilation/perfusion single photon emission CT and CT pulmonary angiography for diagnosis of pulmonary embolism. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi.* 2013; 36 (3): 177–181.
49. 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.
50. Rajaram S., Swift A.J., Condliffe R. et al. CT features of pulmonary arterial hypertension and its major subtypes: a systematic CT evaluation of 292 patients from the ASPIRE Registry. *Thorax*. 2015; 70 (4): 382–387. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2014-206088.
51. Shen Y., Wan C., Tian P. et al. CT-base pulmonary artery measurement in the detection of pulmonary hypertension: a meta-analysis and systematic review. *Medicine (Baltimore)*. 2014; 93 (27): e256. DOI: 10.1097/MD.0000000000000256.
52. Tan R.T., Kuzo R., Goodman L.R. et al. Utility of CT scan evaluation for predicting pulmonary hypertension in patients with parenchymal lung disease. *Chest*. 1998; 113 (5): 1250–1256.
53. Resten A., Maitre S., Humbert M. et al. Pulmonary hypertension: CT of the chest in pulmonary venoocclusive disease. *Am. J. Roentgenol.* 2004; 183 (1): 65–70. DOI: 10.2214/ajr.183.1.1830065.
54. Dartevelle P., Fadel E., Mussot S. et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.* 2004; 23 (4): 637–648.
55. Reichelt A., Hoepfer M.M., Galanski M. et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: evaluation with 64-detector row CT versus digital subtraction angiography. *Eur. J. Radiol.* 2008; 71 (1): 49–54. DOI: 10.1016/j.ejrad.2008.03.016.
56. Fedullo P.F., Auger W.R., Kerr K.M. et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345 (20): 1465–1472. DOI: 10.1056/NEJMra 010902.
57. Fukui S., Ogo T., Morita Y. et al. Right ventricular reverse remodelling after balloon pulmonary angioplasty. *Eur. Respir. J.* 2014; 43 (5): 1394–1402. DOI: 10.1183/09031936.00012914.
58. Castaner E., Alguersuari A., Andreu M. et al. Imaging findings in pulmonary vasculitis. *Semin. Ultrasound. CT MR.* 2012; 33 (6): 567–579. DOI: 10.1053/j.sult.2012.05.001.
59. Nawaz A., Litt H.I., Stavropoulos S.W. et al. Digital subtraction pulmonary arteriography versus multidetector CT in the detection of pulmonary arteriovenous malformations. *J. Vasc. Interv. Radiol.* 2008; 19 (11): 1582–1588. DOI: 10.1016/j.jvir.2008.07.011.
60. Peacock A.J., Vonk Noordegraaf A. Cardiac magnetic resonance imaging in pulmonary arterial hypertension. *Eur. Respir. Rev.* 2013; 22 (130): 526–534. DOI: 10.1183/09059180.00006313.
61. Swift A.J., Rajaram S., Condliffe R. et al. Diagnostic accuracy of cardiovascular magnetic resonance imaging of right ventricular morphology and function in the assessment of suspected pulmonary hypertension results from the ASPIRE registry. *J. Cardiovasc. Magn. Reson.* 2012; 14: 40–50. DOI: 10.1186/1532-429X-14-40.
62. Swift A.J., Rajaram S., Hurdman J. et al. Noninvasive estimation of PA pressure, flow, and resistance with CMR imaging: derivation and prospective validation study from the ASPIRE registry. *JACC Cardiovasc. Imaging*. 2013; 6 (10): 1036–1047. DOI: 10.1016/j.jcmg.2013.01.013.
63. Ley S., Kauczor H.U., Heussel C.P. et al. Value of contrast-enhanced MR angiography and helical CT angiography in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur. Radiol.* 2003; 13 (10): 2365–2371. DOI: 10.1007/s00330-003-1878-8.
64. van Wolferen S.A., Marcus J.T., Boonstra A. et al. Prognostic value of right ventricular mass, volume, and function in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur. Heart J.* 2007; 28 (10): 1250–1257. DOI: 10.1093/eurheartj/ehl477.
65. Peacock A.J., Crawley S., McLure L. et al. Changes in right ventricular function measured by cardiac magnetic resonance imaging in patients receiving pulmonary arterial hypertension-targeted therapy: the EURO-MR Study. *Circ. Cardiovasc. Imaging*. 2014; 7 (1): 107–114. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.113.000629.
66. van de Veerdonk M.C., Kind T., Marcus J.T. et al. Progressive right ventricular dysfunction in patients with pulmonary arterial hypertension responding to therapy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011; 58 (24): 2511–2519. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.06.068.
67. Albrecht T., Blomley M.J., Cosgrove D.O. et al. Non-invasive diagnosis of hepatic cirrhosis by transit-time analysis of an ultrasound contrast agent. *Lancet*. 1999; 353 (9164): 1579–1583. DOI: 10.1016/S0140-6736(98)06373-9.
68. Naeije R. Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension. *Swiss. Med. Wkly.* 2003; 133 (11-12): 163–169. DOI: 2003/11/smw-10016.
69. Hoepfer M.M., Lee S.H., Voswinckel R. et al. Complications of right heart catheterization procedures in patients with pulmonary hypertension in experienced centers. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006; 48 (12): 2546–2552. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.07.061.

70. Kovacs G., Avian A., Pienn M. et al. Reading pulmonary vascular pressure tracings. How to handle the problems of zero leveling and respiratory swings. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2014; 190: 252–257.
71. Hoeper M.M., Maier R., Tongers J. et al. Determination of cardiac output by the Fick method, thermodilution, and acetylene rebreathing in pulmonary hypertension. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160 (2): 535–541. DOI: 10.1164/ajrccm.160.2.9811062.
72. Frost A.E., Farber H.W., Barst R.J. et al. Demographics and outcomes of patients diagnosed with pulmonary hypertension with pulmonary capillary wedge pressures 16 to 18 mm Hg: insights from the REVEAL Registry. *Chest.* 2013; 143 (1): 185–195. DOI: 10.1378/chest.11-1387.
73. Abraham W.T., Adamson P.B., Bourge R.C. et al. Wireless pulmonary artery haemodynamic monitoring in chronic heart failure: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2011; 377 (9766): 658–666. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60101-3.
74. Prasad A., Hastings J.L., Shibata S. et al. Characterization of static and dynamic left ventricular diastolic function in patients with heart failure with a preserved ejection fraction. *Circ. Heart Fail.* 2010; 3 (5): 617–626. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.867044.
75. Fujimoto N., Borlaug B.A., Lewis G.D. et al. Hemodynamic responses to rapid saline loading: the impact of age, sex, and heart failure. *Circulation.* 2013; 127 (1): 55–62. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.111302.
76. Fox B.D., Shimony A., Langleben D. et al. High prevalence of occult left heart disease in scleroderma-pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.* 2013; 42 (4): 1083–1091. DOI: 10.1183/09031936.00091212.
77. Robbins I.M., Hemnes A.R., Pugh M.E. et al. High prevalence of occult pulmonary venous hypertension revealed by fluid challenge in pulmonary hypertension. *Circ. Heart Fail.* 2014; 7 (1): 116–122. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000468.
78. Borlaug B.A., Nishimura R.A., Sorajja P. et al. Exercise hemodynamics enhance diagnosis of early heart failure with preserved ejection fraction. *Circ. Heart Fail.* 2010; 3 (5): 588–595. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.930701.
79. Hager W.D., Collins I., Tate J.P. et al. Exercise during cardiac catheterization distinguishes between pulmonary and left ventricular causes of dyspnea in systemic sclerosis patients. *Clin. Respir. J.* 2013; 7 (3): 227–236. DOI: 10.1111/j.1752-699X.2012.00310.x.
80. Halpern S.D., Taichman D.B. Misclassification of pulmonary hypertension due to reliance on pulmonary capillary wedge pressure rather than left ventricular end-diastolic pressure. *Chest.* 2009; 136 (1): 37–43. DOI: 10.1378/chest.08-2784.
81. Naeije R., Vachiery J.L., Yerly P. et al. The transpulmonary pressure gradient for the diagnosis of pulmonary vascular disease. *Eur. Respir. J.* 2013; 41 (1): 217–223. DOI: 10.1183/09031936.00074312.
82. Provencher S., Herve P., Sitbon O. et al. Changes in exercise haemodynamics during treatment in pulmonary arterial hypertension. *Eur. Respir. J.* 2008; 32 (2): 393–398. DOI: 10.1183/09031936.00009008.
83. Tedford R.J., Beaty C.A., Mathai S.C. et al. Prognostic value of the pre-transplant diastolic pulmonary artery pressure-to-pulmonary capillary wedge pressure gradient in cardiac transplant recipients with pulmonary hypertension. *J. Heart Lung Transplant.* 2014; 33: 289–297. DOI: 10.1056/NEJM199207093270203.
84. Rich S., Kaufmann E., Levy P.S. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension [see comments]. *N. Engl. J. Med.* 1992; 327 (2): 76–81.
85. Sitbon O., Humbert M., Jaïs X. et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation.* 2005; 111 (23): 3105–3111. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.488486.
86. Barst R., McGoon M., Torbicki A. et al. Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 43 (Suppl. 1): S40–S47.
87. Morgan J.M., McCormack D.G., Griffiths M.J. et al. Adenosine as a vasodilator in primary pulmonary hypertension [see comments]. *Circulation.* 1991; 84 (83): 1145–1149.
88. Nootens M., Schrader B., Kaufmann E. et al. Comparative acute effects of adenosine and prostacyclin in primary pulmonary hypertension. *Chest.* 1995; 107 (1): 54–57.
89. Hoeper M.M., Olschewski H., Ghofrani H.A. et al. A comparison of the acute hemodynamic effects of inhaled nitric oxide and aerosolized iloprost in primary pulmonary hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000; 35 (1): 176–182.
90. Opitz C.F., Wensel R., Bettmann M. et al. Assessment of the vasodilator response in primary pulmonary hypertension. Comparing prostacyclin and iloprost administered by either infusion or inhalation. *Eur. Heart J.* 2003; 24: 356–365.
91. Kim N.H., Delcroix M., Jenkins D.P. et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 62 (25, Suppl.): D92–D99. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.10.024.
92. Montani D., Price L.C., Dorfmueller P. et al. Pulmonary veno-occlusive disease. *Eur. Respir. J.* 2009; 33 (1): 189–200. DOI: 10.1183/09031936.00090608.
93. He J., Fang W., Lv B. et al. Diagnosis of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: comparison of ventilation/perfusion scanning and multidetector computed tomography pulmonary angiography with pulmonary angiography. *Nucl. Med. Commun.* 2012; 33 (5): 459–463. DOI: 10.1097/MNM.0b013e32835085d9.
94. Cottin V., Le Pavec J., Prevot G. et al. Pulmonary hypertension in patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome. *Eur. Respir. J.* 2010; 35 (1): 105–111. DOI: 10.1183/09031936.00038709.
95. Taichman D.B., McGoon M.D., Harhay M.O. et al. Wide variation in clinicians' assessment of New York Heart Association/World Health Organization functional class in patients with pulmonary arterial hypertension. *Mayo Clin. Proc.* 2009; 84 (7): 586–592. DOI: 10.1016/S0025-6196(11)60747-7.
96. 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.
97. 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.
98. Barst R.J., Chung L., Zamanian R.T. et al. Functional class improvement and 3-year survival outcomes in patients with pulmonary arterial hypertension in the REVEAL Registry. *Chest.* 2013; 144 (1): 160–168. DOI: 10.1378/chest.12-2417.
99. 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.
100. McLaughlin V.V., Sitbon O., Badesch D.B. et al. Survival with first-line bosentan in patients with primary pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.* 2005; 25 (2): 244–249. DOI: 10.1183/09031936.05.00054804.
 101. 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.
 102. 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.
 103. Bustamante-Labarta M., Perrone S., De La Fuente R.L. et al. Right atrial size and tricuspid regurgitation severity predict mortality or transplantation in primary pulmonary hypertension. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2002; 15 (10, Pt 2): 1160–1164.
 104. Forfia P.R., Fisher M.R., Mathai S.C. et al. Tricuspid annular displacement predicts survival in pulmonary hypertension. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 174 (9): 1034–1041. DOI: 10.1164/rccm.200604-547OC.
 105. Thenappan T., Shah S.J., Rich S. et al. Survival in pulmonary arterial hypertension: a reappraisal of the NIH risk stratification equation. *Eur. Respir. J.* 2010; 35 (5): 1079–1087. DOI: 10.1183/09031936.00072709.
 106. Wensel R., Opitz C.F., Anker S.D. et al. Assessment of survival in patients with primary pulmonary hypertension: importance of cardiopulmonary exercise testing. *Circulation*. 2002; 106 (3): 319–324.
 107. McLaughlin V.V., Shillington A., Rich S. Survival in primary pulmonary hypertension: the impact of epoprostenol therapy. *Circulation*. 2002; 106 (12): 1477–1482.
 108. Fine N.M., Chen L., Bastiansen P.M. et al. Outcome prediction by quantitative right ventricular function assessment in 575 subjects evaluated for pulmonary hypertension. *Circ. Cardiovasc. Imaging*. 2013; 6 (5): 711–721. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.113.000640.
 109. Shimada Y.J., Shiota M., Siegel R.J. et al. Accuracy of right ventricular volumes and function determined by three-dimensional echocardiography in comparison with magnetic resonance imaging: a meta-analysis study. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2010; 23 (9): 943–953. DOI: 10.1016/j.echo.2010.06.029.
 110. Smith B.C., Dobson G., Dawson D. et al. Three-dimensional speckle tracking of the right ventricle: toward optimal quantification of right ventricular dysfunction in pulmonary hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014; 64 (1): 41–51. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.01.084.
 111. Grunig E., Tiede H., Enyimayew E.O. et al. Assessment and prognostic relevance of right ventricular contractile reserve in patients with severe pulmonary hypertension. *Circulation*. 2013; 128 (18): 2005–2015. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001573.
 112. Swift A.J., Rajaram S., Marshall H. et al. Black blood MRI has diagnostic and prognostic value in the assessment of patients with pulmonary hypertension. *Eur. Radiol.* 2012; 22 (3): 695–702. DOI: 10.1007/s00330-011-2306-0.
 113. Swift A.J., Rajaram S., Campbell M.J. et al. Prognostic value of cardiovascular magnetic resonance imaging measurements corrected for age and sex in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circ. Cardiovasc. Imaging*. 2014; 7 (1): 100–106. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.113.000338.
 114. Sitbon O., McLaughlin V.V., Badesch D.B. et al. Survival in patients with class III idiopathic pulmonary arterial hypertension treated with first line oral bosentan compared with an historical cohort of patients started on intravenous epoprostenol. *Thorax*. 2005; 60 (12): 1025–1030. DOI: 10.1136/thx.2005.040618.
 115. Rich J.D., Archer S.L., Rich S. Noninvasive cardiac output measurements in patients with pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.* 2013; 42 (1): 125–133. DOI: 10.1183/09031936.00102212.
 116. 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. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012; 60 (13): 1192–1201. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.01.083.
 117. Gabler N.B., French B., Strom B.L. et al. Validation of 6-minute walk distance as a surrogate end point in pulmonary arterial hypertension trials. *Circulation*. 2012; 126 (3): 349–356. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.105890.
 118. Fritz J.S., Blair C., Oudiz R.J. et al. Baseline and follow-up 6-min walk distance and brain natriuretic peptide predict 2-year mortality in pulmonary arterial hypertension. *Chest*. 2013; 143 (2): 315–323. DOI: 10.1378/chest.12-0270.
 119. Paciocco G., Martinez F., Bossone E. et al. Oxygen desaturation on the six-minute walk test and mortality in untreated primary pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.* 2001; 17 (4): 647–652.
 120. Provencher S., Chemla D., Herve P. et al. Heart rate responses during the 6-minute walk test in pulmonary arterial hypertension. *Eur. Respir. J.* 2006; 27 (1): 114–120. DOI: 10.1183/09031936.06.00042705.
 121. Sun X.G., Hansen J.E., Oudiz R.J. et al. Exercise pathophysiology in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation*. 2001; 104 (4): 429–435.
 122. Wensel R., Francis D.P., Meyer F.J. et al. Incremental prognostic value of cardiopulmonary exercise testing and resting haemodynamics in pulmonary arterial hypertension. *Int. J. Cardiol.* 2013; 167 (4): 1193–1198. DOI: 10.1016/j.ijcard.2012.03.135.
 123. Blumberg F.C., Arzt M., Lange T. et al. Impact of right ventricular reserve on exercise capacity and survival in patients with pulmonary hypertension. *Eur. J. Heart Fail.* 2013; 15 (7): 771–775. DOI: 10.1093/eurjhf/hft044.
 124. 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 (6): 828–835. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.529800.
 125. Arena R., Lavie C.J., Milani R.V. et al. Cardiopulmonary exercise testing in patients with pulmonary arterial hypertension: an evidence-based review. *J. Heart Lung Transplant*. 2010; 29 (2): 159–173. DOI: 10.1016/j.healun.2009.09.003.
 126. Pullamsetti S., Kiss L., Ghofrani H.A. et al. Increased levels and reduced catabolism of asymmetric and symmetric dimethylarginines in pulmonary hypertension. *FASEB J.* 2005; 19 (9): 1175–1177. DOI: 10.1096/fj.04-3223fje.
 127. Kielstein J.T., Bode-Boger S.M., Hesse G. et al. Asymmetrical dimethylarginine in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2005; 25 (7): 1414–1418. DOI: 10.1161/01.ATV.0000168414.06853.f0.

128. Kielstein J.T., Impraïm B., Simmel S. et al. Cardiovascular effects of systemic nitric oxide synthase inhibition with asymmetrical dimethylarginine in humans. *Circulation*. 2004; 109 (2): 172–177. DOI: 10.1161/01.CIR.0000105764.22626.B1.
129. Kawut S.M., Horn E.M., Berekashvili K.K. et al. von Willebrand factor independently predicts long-term survival in patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest*. 2005; 128 (4): 2355–2362. DOI: 10.1378/chest.128.4.2355.
130. Kùmpers P., Nickel N., Lukasz A. et al. Circulating angiopoietins in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur. Heart J*. 2010; 31 (18): 2291–2300. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq226.
131. Rubens C., Ewert R., Halank M. et al. Big endothelin-1 and endothelin-1 plasma levels are correlated with the severity of primary pulmonary hypertension. *Chest*. 2001; 120 (5): 1562–1569.
132. Quarc R., Nawrot T., Meyns B. et al. C-reactive protein: a new predictor of adverse outcome in pulmonary arterial hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2009; 53 (14): 1211–1218. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.12.038.
133. Balabanian K., Foussat A., Dorfmueller P. et al. CX(3)C chemokine fractalkine in pulmonary arterial hypertension. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2002; 165 (10): 1419–1425. DOI: 10.1164/rccm.2106007.
134. Dorfmueller P., Zarka V., Durand-Gasselin I. et al. Chemokine RANTES in severe pulmonary arterial hypertension. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2002; 165 (4): 534–539. DOI: 10.1164/ajrccm.165.4.2012112.
135. Humbert M., Monti G., Brenot F. et al. Increased interleukin-1 and interleukin-6 serum concentrations in severe primary pulmonary hypertension. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 1995; 151 (5): 1628–1631. DOI: 10.1164/ajrccm.151.5.7735624.
136. Nagaya N., Nishikimi T., Uematsu M. et al. Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation*. 2000; 102 (8): 865–870.
137. Leuchte H.H., El Nounou M., Tuerpe J.C. et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and renal insufficiency as predictors of mortality in pulmonary hypertension. *Chest*. 2007; 131 (2): 402–409. DOI: 10.1378/chest.06-1758.
138. Fijalkowska A., Kurzyna M., Torbicki A. et al. Serum N-terminal brain natriuretic peptide as a prognostic parameter in patients with pulmonary hypertension. *Chest*. 2006; 129 (5): 1313–1321. DOI: 10.1378/chest.129.5.1313.
139. Torbicki A., Kurzyna M., Kuca P. et al. Detectable serum cardiac troponin T as a marker of poor prognosis among patients with chronic precapillary pulmonary hypertension. *Circulation*. 2003; 108 (7): 844–848. DOI: 10.1161/01.CIR.0000084544.54513.E2.
140. Nickel N., Kempf T., Tapken H. et al. Growth differentiation factor-15 in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2008; 178 (5): 534–541. DOI: 10.1164/rccm.200802-235OC.
141. Nagaya N., Uematsu M., Satoh T. et al. Serum uric acid levels correlate with the severity and the mortality of primary pulmonary hypertension. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 1999; 160 (2): 487–492. DOI: 10.1164/ajrccm.160.2.9812078.
142. Lorenzen J.M., Nickel N., Kramer R. et al. Osteopontin in patients with idiopathic pulmonary hypertension. *Chest*. 2011; 139 (5): 1010–1017. DOI: 10.1378/chest.10-1146.
143. Warwick G., Thomas P.S., Yates D.H. Biomarkers in pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J*. 2008; 32 (2): 503–512. DOI: 10.1183/09031936.00160307.
144. Hoeper M.M., Markevych I., Spiekerkoetter E. et al. Goal-oriented treatment and combination therapy for pulmonary arterial hypertension. *Eur. Respir. J*. 2005; 26 (5): 858–863. DOI: 10.1183/09031936.05.00075305.
145. McLaughlin V.V., Gaine S.P., Howard L.S. et al. Treatment goals of pulmonary hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2013; 62 (25, Suppl.): D73–D81.

Поступила 02.03.17
Received March 02, 2017

Влияние вариантов генов *AGT*, *TGFB1*, *ESR1* и *VDR* на развитие и течение идиопатических интерстициальных пневмоний и саркоидоза органов дыхания

А.С.Улитина^{1,2}, Л.Н.Новикова¹, Ю.М.Илькович¹, О.П.Баранова¹, Т.В.Макарова³, Е.В.Волкова¹,
С.Н.Пчелина^{1,2}, М.М.Илькович¹, М.В.Дубина¹

- 1 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8;
- 2 – Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт» Федеральное государственное бюджетное учреждение «Петербургский институт ядерной физики им. Б.П.Константинова»: 188300, Ленинградская обл., Гатчина, мкрн Орлова роша, 1;
- 3 – Федеральное государственное бюджетное учреждение «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства»: 197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 9

Информация об авторах

Улитина Анна Сергеевна — к. м. н., старший научный сотрудник отдела молекулярно-генетических и нанобиологических технологий Научно-исследовательского центра Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; старший научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики человека отделения молекулярной и радиационной биофизики Национального исследовательского центра «Курчатовский институт» Федерального государственного бюджетного учреждения «Петербургский институт ядерной физики им. Б.П.Константинова»; тел.: (812) 338-67-23; e-mail: anna.s.ulitina@yandex.ru

Новикова Любовь Николаевна — к. м. н., доцент кафедры пульмонологии факультета последипломного образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 338-78-61; e-mail: novikoval06@mail.ru

Илькович Юлия Михайловна — к. м. н., доцент кафедры пульмонологии факультета последипломного образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 338-66-25; e-mail: ilkovich@mail.ru

Баранова Ольга Петровна — к. м. н., старший научный сотрудник Научно-исследовательского института интерстициальных и орфанных заболеваний легких Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 338-78-27; e-mail: dr_baranova@mail.ru

Макарова Татьяна Владимировна — клинический ординатор отделения специфической профилактики инфекционных заболеваний и иммунодефицитных состояний Федерального государственного бюджетного учреждения «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства»; тел.: (812) 234-57-59; e-mail: makvtv2009@gmail.com

Волкова Евгения Вячеславовна — младший научный сотрудник Отдела молекулярно-генетических и нанобиологических технологий Научно-исследовательского центра Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 338-67-23; e-mail: ignatyevaev@gmail.com

Пчелина Софья Николаевна — д. б. н., заведующая лабораторией медицинской генетики Отдела молекулярно-генетических и нанобиологических технологий Научно-исследовательского центра Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; заведующая лабораторией молекулярной генетики человека отделения молекулярной и радиационной биофизики Национального исследовательского центра «Курчатовский институт» Федерального государственного бюджетного учреждения «Петербургский институт ядерной физики им. Б.П.Константинова»; тел.: (812) 338-67-23; e-mail: sopcholina@hotmail.com

Илькович Михаил Михайлович — д. м. н., профессор, директор Научно-исследовательского института интерстициальных и орфанных заболеваний легких, заведующий кафедрой пульмонологии факультета последипломного образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 338-66-70; e-mail: mih.ilkovich@yandex.ru

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

Резюме

Идиопатическая интерстициальная пневмония (ИИП) и саркоидоз органов дыхания (СОД) являются наиболее распространенными интерстициальными заболеваниями легких. Этиология их неизвестна. Актуальность изучения генетических аспектов патогенеза и течения этих заболеваний обусловлена отсутствием эффективных методов лечения и неблагоприятным прогнозом, в особенности у больных ИИП.

Цель. Определение вклада вариантов генов ангиотензиногена (*AGT*), трансформирующего фактора роста- β (*TGFB1*), эстрогенового рецептора- α (*ESR1*) и рецептора витамина D (*VDR*) в развитие и течение ИИП и СОД у жителей Российской Федерации. **Материалы и методы.** В исследовании (дизайн «случай–контроль») принимали участие больные ИИП ($n = 104$), СОД ($n = 111$), а также лица ($n = 113$) контрольной группы. С помощью полимеразной цепной реакции и последующего рестрикционного анализа изучены 7 однонуклеотидных замен: rs5051 в гене *AGT*; rs1800469, rs1800470 и rs1800471 — в гене *TGFB1*; rs2234693 и rs9340799 — в гене *ESR1*; rs731236 — в гене *VDR*. **Результаты.** Выявлены ассоциации вариантов генов *TGFB1* (rs1800469) и *ESR1* (rs9340799) с клиническими исходами ИИП, а также генов *AGT* (rs5051) и *VDR* (rs731236) — со стадиями СОД. С неблагоприятным исходом ИИП (прогрессирование ИИП или смерть) ассоциировались варианты rs1800469 CC гена *TGFB1* ($p = 0,021$; отношение шансов (ОШ) — 2,83 (1,16–6,94)) и rs9340799 X (G) гена *ESR1* ($p = 0,012$; ОШ — 3,18 (1,27–8,00)), а также их сочетание ($p = 0,003$; ОШ — 3,88 (1,55–9,71)). У больных СОД стадии II–IV ассоциировались варианты rs5051 A гена *AGT* ($p = 0,010$; ОШ — 3,22 (1,30–7,98)) и rs731236 t (C) гена *VDR* ($p = 0,046$; ОШ — 2,45 (1,00–6,02)), а также их сочетание ($p = 0,041$; ОШ — 3,31 (1,14–9,60)). **Заключение.** Результаты работы позволяют более адекватно оценить влияние генетических факторов на течение ИИП и СОД.

Ключевые слова: интерстициальные заболевания легких, идиопатическая интерстициальная пневмония, саркоидоз, гены, однонуклеотидный полиморфизм.

Для цитирования: Улитина А.С., Новикова Л.Н., Илькович Ю.М., Баранова О.П., Макарова Т.В., Волкова Е.В., Пчелина С.Н., Илькович М.М., Дубина М.В. Влияние вариантов генов *AGT*, *TGFB1*, *ESR1* и *VDR* на развитие и течение идиопатических интерстициальных пневмоний и саркоидоза органов дыхания. *Пульмонология*. 2017; 27 (3): 346–356. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-3-346-356

Influence of *AGT*, *TGFB1*, *ESR1*, and *VDR* gene variants on development and course of idiopathic interstitial pneumonias and pulmonary sarcoidosis

Anna S. Ulitina^{1,2}, Lubov' N. Novikova¹, Yuliya M. Il'kovich¹, Olga P. Baranova¹, Tat'yana V. Makarova³, Evgeniya V. Volkova¹, Sofiya N. Pchelina^{1,2}, Mikhail M. Il'kovich¹, Mikhail V. Dubina¹

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

2 – B.P.Konstantinov St.-Petersburg Federal Institute of Nuclear Physics, National Research Center “Kurchatov Institute”: mknn Orlova roshcha 1, Gatchina of Leningrad oblast', 188300, Russia;

3 – Federal Research Institute of Paediatric Infections, Federal Medical and Biological Agency: ul. Professora Popova 9, Saint-Petersburg, 197092, Russia

Author information

Anna S. Ulitina, Candidate of Medicine, Senior Researcher at Division of Molecular and Nanobiological Technologies, Research Center, Academician I.P.Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; Senior Researcher at Laboratory of Human Molecular Genetics, B.P.Konstantinov St.-Petersburg Federal Institute of Nuclear Physics, National Research Center “Kurchatov Institute”; tel.: (812) 338-67-23; e-mail: anna.s.ulitina@yandex.ru

Lubov' N. Novikova, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Pulmonology, Faculty of Postgraduate Physician Training, Academician I.P.Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (812) 338-78-61; e-mail: novikoval06@mail.ru

Yuliya M. Il'kovich, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Pulmonology, Faculty of Postgraduate Physician Training, Academician I.P.Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (812) 338-66-25; e-mail: ilkovich@mail.ru

Olga P. Baranova, Candidate of Medicine, Senior Researcher, Academician I.P.Pavlov Research Institute of Interstitial and Orphan Diseases, Academician I.P.Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (812) 338-78-27; e-mail: dr_baranova@mail.ru

Tat'yana V. Makarova, Resident Physician, Department of Specific Prevention of Infectious Diseases and Immunodeficiencies, Federal Research Institute of Paediatric Infections, Federal Medical and Biological Agency; tel.: (812) 234-57-59; e-mail: maktv2009@gmail.com

Evgeniya V. Volkova, Junior Researcher, Division of Molecular and Nanobiological Technologies, Research Center, Academician I.P.Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (812) 338-67-23; e-mail: ignatyevaev@gmail.com

Sofiya N. Pchelina, Doctor of Biology, Head of Laboratory of Medical Genetics, Division of Molecular and Nanobiological Technologies, Research Center, Academician I.P.Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; Head of Laboratory of Human Molecular Genetics, B.P.Konstantinov St.-Petersburg Federal Institute of Nuclear Physics, National Research Center “Kurchatov Institute”; tel.: (812) 338-67-23; e-mail: sopchelina@hotmail.com

Mikhail M. Il'kovich, Doctor of Medicine, Professor, Director of Academician I.P.Pavlov Research Institute of Interstitial and Orphan Diseases, Head of Department of Pulmonology, Faculty of Postgraduate Physician Training, Academician I.P.Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (812) 338-66-70; e-mail: mih.il'kovich@yandex.ru

Mikhail V. Dubina, Doctor of Medicine, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of Division of Molecular and Nanobiological Technologies, Research Center, Academician I.P.Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (812) 338-67-23; e-mail: dubina@spbau.ru

Abstract

The aim of the study was to estimate the contribution of angiotensinogen (*AGT*), transforming growth factor beta-1 (*TGFB1*), estrogen receptor alpha (*ESR1*), and vitamin D receptor (*VDR*) gene variants to IIP and PS development and course in residents of Russian Federation. **Methods.** This case-control study involved 104 IIP patients, 111 PS patients, and 113 controls. Seven single nucleotide polymorphisms were investigated using polymerase chain reaction followed by restriction analysis, namely rs5051 in *AGT* gene; rs1800469, rs1800470, and rs1800471 in *TGFB1* gene; rs2234693 and rs9340799 in *ESR1* gene; rs731236 in *VDR* gene. **Results.** We revealed associations of *TGFB1* (rs1800469) and *ESR1* (rs9340799) gene variants with IIP clinical outcomes, as well as *AGT* (rs5051) and *VDR* (rs731236) gene variants with PS stage. Unfavorable IIP outcomes, i.e. IIP progression or death, were associated with variants rs1800469 CC in *TGFB1* gene ($p = 0.021$; odds ratio (OR) = 2.83; 95%CI: 1.16–6.94) and rs9340799 X (G) in *ESR1* gene ($p = 0.012$; OR = 3.18; 95%CI: 1.27–8.00), as well as with their combination ($p = 0.003$; OR = 3.88; 95%CI: 1.55–9.71). PS stages II–IV were associated with variants rs5051 A in *AGT* gene ($p = 0.010$; OR = 3.22; 95%CI: 1.30–7.98) and rs731236 t (C) in *VDR* gene ($p = 0.046$; OR = 2.45; 95%CI: 1.00–6.02), as well as with their combination ($p = 0.041$; OR = 3.31; 95%CI: 1.14–9.60). **Conclusion.** Results of the study contribute to understanding genetic factors that influence IIP and PS courses.

Key words: interstitial lung diseases, idiopathic interstitial pneumonias, sarcoidosis, genes, single nucleotide polymorphism.

For citation: Ulitina A.S., Novikova L.N., Il'kovich Yu.M., Baranova O.P., Makarova T.V., Volkova E.V., Pchelina S.N., Il'kovich M.M., Dubina M.V. Influence of *AGT*, *TGFB1*, *ESR1*, and *VDR* gene variants on development and course of idiopathic interstitial pneumonias and pulmonary sarcoidosis. *Russian Pulmonology*. 2017; 27 (3): 346–356 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-3-346-356

Интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ) — это гетерогенная группа заболеваний и патологических состояний, характеризующихся различной степенью паренхиматозного неинфекционного воспаления (по типу альвеолита и / или гранулематоза) с последующим развитием фиброза [1]. Значительная часть ИЗЛ относится к редким болезням (распространенность < 10 на 100 тыс. населения), однако они вносят существенный вклад в структуру смертности: по данным международного исследования *Global Burden of Disease Study*, в 2013 г. среди всех заболеваний по числу непрожитых лет жизни ИЗЛ отведено 40-е место с увеличением этого показателя на 86 % по сравнению с 1990-м годом [2], что, несомненно,

обусловлено тяжестью течения ИЗЛ и отсутствием эффективных методов лечения при большинстве из них. Следует отметить, что оказание специализированной медицинской помощи больным ИЗЛ в Российской Федерации все еще остается неудовлетворительным. Так, из пациентов с ИЗЛ ($n = 4\,596$), которые наблюдались за последние 30 лет в Клинике пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ошибочный диагноз до госпитализации (соответственно и лечение, способ-

ствующее прогрессированию болезни) установлен у 80 % больных [1], что свидетельствует о недостаточной осведомленности врачей о данной патологии, отсутствии клиничко-рентгенологических и в ряде случаев – о морфологических патогномичных симптомах, низкой информативности рутинных лабораторных тестов.

К наиболее распространенным ИЗЛ относятся идиопатические интерстициальные пневмонии (ИИП), среди которых идиопатический легочный фиброз (ИЛФ) составляет 40–60 %, а также саркоидоз органов дыхания (СОД). Указанные заболевания в значительной мере различаются по клиничко-рентгенологическим, функциональным, морфологическим проявлениям, течению и прогнозу.

Этиология ИИП остается неизвестной. Предполагают, что в патогенезе основную роль играет нарушение регенерации альвеолоцитов после повреждения, их повышенная склонность к апоптозу с последующей миграцией и пролиферацией фибробластов и миофибробластов. В итоге в легких происходит ремоделирование внеклеточного матрикса,

включая деструкцию базальной мембраны, ангиогенез и фиброз. Прогноз при ИИП неблагоприятен: медиана (*Me*) выживаемости при идиопатическом легочном фиброзе составляет 2–3 года с момента установления диагноза [2].

Саркоидоз – полисистемное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся развитием иммунного воспаления с формированием эпителиально-клеточных гранул без некроза с исходом в рассасывание или фиброз. Болезнь возникает преимущественно у лиц молодого и среднего возраста (20–40 лет). Отмечены определенные особенности течения заболевания у лиц разных рас: легкое, нередко бессимптомное течение, или острое, с благоприятным прогнозом – у представителей европеоидной расы и более тяжелое течение в сочетании с внелегочными поражениями (кожи, глаз, сердца и т. п.) – у лиц афроамериканской и японской популяций [3, 4]. При саркоидозе органы дыхания вовлекаются в патологический процесс в 95 % случаев.

С большой долей вероятности можно предположить наличие многофакторности в возникновении

Таблица 1
Клиническая характеристика пациентов с идиопатической интерстициальной пневмонией и саркоидозом органов дыхания
Table 1
Clinical characteristics of patients with idiopathic interstitial pneumonia and pulmonary sarcoidosis

Клинический параметр	ИИП	СОД
Число обследованных:	104	111
• мужчины / женщины	23 / 81	36 / 75
Средний возраст, годы	64,3 ± 10,2	48,9 ± 13,2
Длительность заболевания и особенности его начала	Средний возраст дебюта заболевания – 50,8 ± 10,9 года	Средняя длительность наблюдения – 59 (26; 123) мес.
		Установление диагноза – в среднем через 7 (0,5; 18) мес.
		На момент заболевания жалобы имелись у 51,8 % пациентов
	Установление диагноза – в среднем через 24 (10; 36) мес.	Стадия, на которой выявлен СОД, %:
	Длительность наблюдения, мес.:	I – 10,8
	• средняя – 60 (36; 120)	II – 82,0
	• у 49 % – > 60	III – 7,2
Доля пациентов с диагнозом, подтвержденным биопсией, %	39,8	77,5
Распределение пациентов в зависимости от особенностей лечения, %	Монотерапия сГКС – 63,4	сГКС – 68,2
	сГКС и N-ацетилцистеин – 23,7	
	сГКС и азатиоприн – 7,5	Трентал – 45,0
	сГКС, N-ацетилцистеин и азатиоприн – 5,4	Плазмаферез – 69,4
Течение заболевания, %	Хроническое – 68,8	Начало:
	Рецидивирующее – 30,1	• хроническое – 81,0
	Острое – 1,1	• синдром Лефгрена – 14,5
	Благоприятное течение – 20,9	• острое – 4,5
	Стабилизация состояния – 38,4	• благоприятное – 52,3
	Прогрессирование ИИП – 19,8	• стабильное – 13,5
	Летальный исход – 20,9	• прогрессирующее и рецидивирующее – 34,2
Прочие особенности заболевания, %	Варианты ИИП по данным КТ:	Внелегочные поражения саркоидозом – 43,2
	• неспецифическая – 59,3	Поражение:
	• обычная – 37,4	• кожи – 27,1
	• десквамативная – 3,3	• печени – 29,2
		• лимфатических узлов – 14,6

Примечание: ИИП – идиопатическая интерстициальная пневмония; СОД – саркоидоз органов дыхания; сГКС – системные глюкокортикостероиды; КТ – компьютерная томография.

ИИП и СОД, что позволяет отнести их к т. н. много-факторным заболеваниям. Определенное мнение о значимости генетических факторов в развитии ИИП и СОД существует, однако до настоящего времени неизвестно, какие именно генетические варианты вносят в патогенез этих заболеваний наибольший вклад [5, 6].

Гены-кандидаты выбирались на основе литературных данных о функциях их белковых продуктов и распространенности и значимости их однонуклеотидного полиморфизма (ОНП). При этом внимание обращалось в первую очередь на белки широкого спектра действия, участвующие в процессах фибро-зирования и иммунного ответа.

Целью исследования явилось определение ассоциации вариантов генов ангиотензиногена (*AGT*), трансформирующего фактора роста- β_1 (*TGFBI*), эстрогенового рецептора- α (*ESR1*) и рецептора витамина D (*VDR*) с развитием и течением ИИП и СОД у населения Российской Федерации.

Материалы и методы

В исследование (дизайн «случай—контроль») включены совершеннолетние жители России, европеои-

ды, не связанные родством. Обследованы также лица контрольной группы без патологии органов дыхания ($n = 113$: 54 мужчины, 59 женщин; средний возраст — $52,7 \pm 15,1$ года), больные ИИП ($n = 104$) и СОД ($n = 111$) (табл. 1). Всем пациентам проводилось комплексное клинично-лабораторное и инструментальное обследование в Научно-исследовательском институте интерстициальных и орфанных заболеваний легких Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

При этом изучены 7 однонуклеотидных замен в 4 генах (табл. 2).

Геномная ДНК выделялась из цельной венозной крови фенол-хлороформным методом. Аллельные варианты выявлялись путем полимеразной цепной реакции (ПЦР) с последующим рестрикционным анализом. Структуры праймеров и температуры их отжига представлены в табл. 3. Синтез праймеров выполнен компанией «Синтол» (Россия).

Каждый продукт ПЦР инкубировался с соответствующей эндонуклеазой рестрикции в условиях,

Таблица 2
Исследованные полиморфные участки генома
Table 2
Genome polymorphic loci investigated in this study

Ген	OMIM	Хромосома	Белковый продукт гена	ОНП	Локализация ОНП в гене	Традиционное название ОНП	Замена аминокислоты
<i>AGT</i>	106150	1q42.2	Ангиотензиноген	rs5051	Промотор	Промоторный полиморфизм -6G/A	Нет
<i>TGFBI</i>	190180	19q13.2	$TGF-\beta_1$	rs1800469	Промотор	Промоторный полиморфизм -509 C/T	Нет
				rs1800470	Экзон 1	Полиморфизм в кодоне 10 +869 T/C	Leu10Pro
				rs1800471	Экзон 1	Полиморфизм в кодоне 25 +915 G/C	Arg25Pro
<i>ESR1</i>	133430	6q25.1	Эстрогеновый рецептор- α	rs2234693	Инtron 1	PvuII-полиморфизм C/T	Нет
				rs9340799	Инtron 1	XbaI-полиморфизм A/G	Нет
<i>VDR</i>	601769	12q13.11	Рецептор витамина D	rs731236	Экзон 9	TaqI-полиморфизм T/C	Нет (синонимичный кодон)

Примечание: ОНП – однонуклеотидный полиморфизм; $TGF-\beta_1$ – трансформирующий фактор роста; OMIM – номер гена в каталоге Online Mendelian Inheritance in Man.
Note. OMIM, the gene number in the Online Mendelian Inheritance in Man catalogue.

Таблица 3
Структура и температуры отжига праймеров для полимеразной цепной реакции
Table 3
The structure and the temperature of annealing of primers for polymerase chain reaction

Ген	ОНП	Прямой (F) и обратный (R) праймеры	Температура, °C	Источник
<i>AGT</i>	rs5051	F: 5'-AGCCCACAGCTCAGTTACAT-3'	60,0	[7], с изм.
		R: 5'-TGGCCAAAGTGATGAACCTC-3'		
<i>TGFBI</i>	rs1800469	F: 5'-CACATGGGAGGTGCTCAGTA-3'	60,0	[8], с изм.
		R: 5'-GTCAGGCTGGGAACAAGGTA-3'		
	rs1800470	F: 5'-CCTCCCCACCACACAG-3'	58,5	[8]
	rs1800471	R: 5'-CCGCAGCTTGGACAGG-3'		
<i>ESR1</i>	rs2234693	F: 5'-GATATCCAGGGTTATGTGGCA-3'	60,0	[9]
	rs9340799	R: 5'-AGGTGTTGCCTATTATTAACCTTGA-3'		
<i>VDR</i>	rs731236	F: 5'-CAGAGCATGGACAGGGAGCAA-3'	63,0	[10]
		R: 5'-GCAACTCCTCATGGCTGAGGTCTC-3'		

Примечание: ОНП – однонуклеотидный полиморфизм.

Таблица 4
 Параметры рестрикционного анализа
 Table 4
 Parameters of the restriction analysis

Ген	ОНП	Эндонуклеаза рестрикции	Продукт ПЦР, п. о.	Аллель с сайтом рестрикции	Генотипы и соответствующие им продукты рестрикции, п. о.
<i>AGT</i>	rs5051	MvaI	209	A	GG – 163, 46 GA – 163, 108, 55, 46 AA – 108, 55, 46
<i>TGFBI</i>	rs1800469	Eco81I	160	C	TT – 160 TC – 160, 92, 68 CC – 92, 68
	rs1800470	MspA1I	235	C	TT – 104, 67, 40, 24 TC – 104, 92, 67, 40, 24, 12 CC – 92, 67, 40, 24, 12
	rs1800471	BglI		G	CC – 161, 74 CG – 161, 101, 74, 60 GG – 101, 74, 60
<i>ESR1</i>	rs2234693	PvuII	346	p (T)	PP (CC) – 346 Pp (CT) – 346, 243, 103 pp (TT) – 243, 103
	rs9340799	XbaI		x (A)	XX (GG) – 346 Xx (GA) – 346, 198, 148 xx (AA) – 198, 148
<i>VDR</i>	rs731236	TaqI	745	t (C)	TT (TT) – 745 Tt (TC) – 745, 496, 249 tt (CC) – 496, 249

Примечание: ОНП – однонуклеотидный полиморфизм; п. о. – пары оснований; ПЦР – полимеразная цепная реакция.

рекомендованных ее производителем. Продукты рестрикции подвергались электрофоретическому разделению в полиакриламидном геле. Затем фрагменты ДНК в составе геля окрашивались в водном растворе этидия бромид и визуализировались в ультрафиолете с помощью прибора *Gel Doc XR Plus* (Bio-Rad, США). Параметры рестрикционного анализа указаны в табл. 4, пары оснований обозначены как п. о.

Статистический анализ выполнен с помощью программ *Statistica 7.0* и *Haploview 4.2*. Различия считались статистически значимыми при уровне $p < 0,050$. Данные, согласующиеся с нормальным распределением по критерию Шапиро–Уилка, представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее арифметическое, m – среднеквадратичное отклонение; в противном случае данные представлены в виде Me (Q25; Q75), где Q25 и Q75 – квартили. Для сравнения выборок использованы непараметрические методы: критерии χ^2 , Манна–Уитни, Краскела–Уоллиса, а для малых выборок – критерий χ^2 с поправкой Йетса и точный критерий Фишера. Отношение шансов (ОШ) рассчитывались с 95%-ным доверительным интервалом (ДИ) по формуле:

$$\text{ОШ} = (a \times d) / (b \times c),$$

где a и b – число больных, имеющих и не имеющих данный генетический вариант; c и d – число лиц контрольной группы, имеющих и не имеющих данный генетический вариант соответственно.

Для анализа неравновесного сцепления определялись следующие показатели: D' – нормализованный коэффициент неравновесного сцепления (95%-ный ДИ), r^2 – квадрат коэффициента корреляции Пирсона, LOD – логарифм ОШ. Неравновесное

сцепление признавалось значимым при $\text{LOD} \geq 2$. Гаплотипы, встречающиеся с частотой $> 5\%$, считались основными.

Результаты и обсуждение

Распределение генотипов и аллелей в выборках обследованных представлено в табл. 5. Статистически

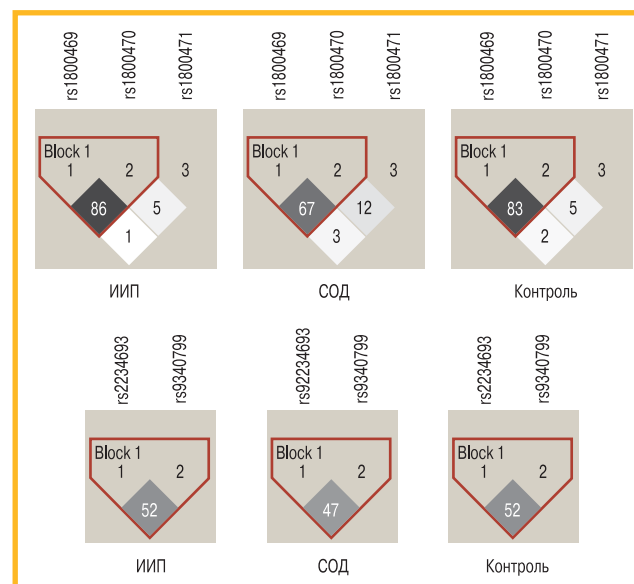


Рисунок. Структура неравновесного сцепления в генах *TGFBI* (rs1800469, rs1800470, rs1800471) и *ESR1* (rs2234693, rs9340799)

Примечание: в ячейках указаны значения r^2 ($\times 100$). Сила сцепления между локусами отображена при помощи цветовой гаммы (чем темнее ячейка, тем сильнее сцепление).

Figure. The structure of linkage disequilibrium in *TGFBI* (rs1800469, rs1800470, rs1800471) and *ESR1* (rs2234693, rs9340799) genes

Note. r^2 multiplied by 100 is given in boxes. Color spectrum reflects the linkage strength between gene loci; more dark color corresponds to more strong linkage.

значимых различий в распределении генетических вариантов между выборками не обнаружено. Отклонение от равновесия Харди–Вайнберга зафиксировано только в контрольной выборке для локуса rs2234693 ($\chi^2 = 8,00$; $df = 2$; $p = 0,018$); для локуса rs9340799 соответствие равновесию оказалось на границе статистической значимости ($\chi^2 = 5,79$; $df = 2$; $p = 0,055$; по данным программы *Haploview* $p = 0,029$).

Проведен анализ неравновесного сцепления для локусов, расположенных на одной хромосоме: rs1800469, rs1800470 и rs1800471 (хромосома 19, ген *TGFB1*), а также rs2234693 и rs9340799 (хромосома 6, ген *ESR1*) (см. рисунок). У гена *TGFB1* локусы rs1800469 и rs1800470 продемонстрировали сильное неравновесное сцепление во всех выборках: ИИП ($D' = 1,00$ (95%-ный ДИ – 0,94–1,00); $r^2 = 0,860$; $LOD = 32,52$), СОД ($D' = 0,91$ (95%-ный ДИ –

0,80–0,96); $r^2 = 0,670$; $LOD = 23,50$) и контроля ($D' = 0,98$ (95%-ный ДИ – 0,91–1,00); $r^2 = 0,839$; $LOD = 33,11$). Локусы гена *ESR1* продемонстрировали неравновесное сцепление в каждой из выборок: ИИП ($D' = 1,0$ (95%-ный ДИ – 0,9–1,0); $r^2 = 0,520$; $LOD = 18,69$), СОД ($D' = 0,97$ (95%-ный ДИ – 0,85–1,00); $r^2 = 0,474$; $LOD = 15,4$) и контроля ($D' = 0,87$ (95%-ный ДИ – 0,75–0,94); $r^2 = 0,525$; $LOD = 14,42$). Для локусов rs1800470 и rs1800471 в группах СОД и контроля выявлено слабое неравновесное сцепление ($D' = 1,00$ (95%-ный ДИ – 0,65–1,00); $r^2 = 0,126$; $LOD = 3,98$) и ($D' = 1,00$ (95%-ный ДИ – 0,38–1,00); $r^2 = 0,056$; $LOD = 2,10$) соответственно. Анализ неравновесного сцепления для локусов rs1800469 и rs1800471 оказался неинформативным вследствие низкой частоты минорного аллеля rs1800471 C ($D' = 1$; $LOD < 2,00$).

Таблица 5
Распределение генотипов и аллелей генов AGT, TGFB1, ESR1 и VDR
Table 5
AGT, TGFB1, ESR1, and VDR gene and allele distribution

Ген	ОНП	Генотип, аллель	Частота генотипа или аллеля (число носителей)		
			ИИП (n = 104)	СОД (n = 111)	контроль (n = 113)
AGT	rs5051	GG	0,308 (32)	0,369 (41)	0,230 (26)
		GA	0,529 (55)	0,469 (52)	0,487 (55)
		AA	0,163 (17)	0,162 (18)	0,283 (32)
		G	0,572 (87)	0,604 (93)	0,473 (81)
		A	0,428 (72)	0,396 (70)	0,527 (87)
TGFB1	rs1800469	TT	0,106 (11)	0,099 (11)	0,097 (11)
		TC	0,452 (47)	0,441 (49)	0,531 (60)
		CC	0,442 (46)	0,470 (51)	0,372 (42)
		T	0,331 (58)	0,319 (60)	0,362 (71)
		C	0,669 (93)	0,681 (100)	0,638 (102)
TGFB1	rs1800470	TT	0,388 (40)	0,396 (44)	0,339 (38)
		TC	0,505 (52)	0,477 (53)	0,527 (59)
		CC	0,107 (11)	0,127 (14)	0,134 (15)
		T	0,640 (92)	0,635 (97)	0,602 (97)
		C	0,360 (63)	0,365 (67)	0,398 (74)
TGFB1	rs1800471	CC	0,000 (0)	0,000 (0)	0,000 (0)
		CG	0,058 (6)	0,135 (15)	0,071 (8)
		GG	0,942 (98)	0,865 (96)	0,929 (105)
		C	0,029 (6)	0,068 (15)	0,035 (8)
		G	0,971 (104)	0,932 (111)	0,965 (113)
ESR1	rs2234693	PP (CC)	0,231 (24)	0,216 (24)	0,150 (17)
		Pp (CT)	0,481 (50)	0,550 (61)	0,628 (71)
		pp (TT)	0,288 (30)	0,234 (26)	0,222 (25)
		P (C)	0,471 (74)	0,490 (85)	0,464 (88)
		p (T)	0,529 (80)	0,510 (87)	0,536 (96)
ESR1	rs9340799	XX (GG)	0,087 (9)	0,081 (9)	0,088 (10)
		Xx (GA)	0,466 (48)	0,495 (55)	0,575 (65)
		xx (AA)	0,447 (46)	0,424 (47)	0,337 (38)
		X (G)	0,320 (57)	0,328 (64)	0,376 (75)
		x (A)	0,680 (94)	0,672 (102)	0,624 (103)
VDR	rs731236	TT (TT)	0,443 (42)	0,409 (45)	0,420 (47)
		Tt (TC)	0,402 (39)	0,482 (53)	0,482 (54)
		tt (CC)	0,165 (16)	0,109 (12)	0,098 (11)
		T (T)	0,634 (81)	0,650 (98)	0,660 (101)
		t (C)	0,366 (55)	0,350 (65)	0,340 (65)

Примечание: ОНП – однонуклеотидный полиморфизм; ИИП – идиопатическая интерстициальная пневмония; СОД – саркоидоз органов дыхания.

Для локусов, неравновесных по сцеплению, проведен анализ ассоциации гаплотипов с развитием ИИП и СОД. При этом статистически значимых различий в распределении гаплотипов генов *TGFBI* и *ESR1* между выборками не найдено (табл. 6).

Проведен анализ ассоциации изученных генетических вариантов с течением ИИП и СОД. Стратификация каждой группы пациентов на 2 подгруппы проводилась с учетом относительно небольших объемов выборок. При этом в выборке ИИП 1-ю подгруппу составили пациенты с благоприятным исходом заболевания или стабилизацией состояния; 2-ю подгруппу — лица с неблагоприятным исходом ИИП (прогрессирование заболевания или смерть). В выборке ИИП средняя продолжительность наблюдения составила 60 (36; 120) мес., у 49 % пациентов — > 60 мес.

В выборке СОД 1-ю группу составили пациенты с 0 или I стадией заболевания на фоне наблюдения; 2-ю — лица с II–IV стадией СОД на фоне наблюдения. Стадии СОД определялись по результатам рентгенологического исследования органов грудной клетки согласно международным соглашениям и клиническим рекомендациям Российского респираторного общества [6].

Выявлены ассоциации вариантов генов *TGFBI* (rs1800469) и *ESR1* (rs9340799) с клиническими исходами ИИП (табл. 7), а также вариантов генов *AGT* (rs5051) и *VDR* (rs731236) со стадиями СОД (табл. 8).

При этом с неблагоприятным исходом ИИП (прогрессирование ИИП или смерть) ассоциированы варианты rs1800469 CC гена *TGFBI* ($p = 0,021$; ОШ — 2,83 (1,16–6,94)) и rs9340799 X (G) гена *ESR1* ($p = 0,012$; ОШ — 3,18 (1,27–8,00)), а также их сочетание ($p = 0,003$; ОШ — 3,88 (1,55–9,71)). Уменьшало вероятность неблагоприятного исхода ИИП носительство вариантов rs1800469 T гена *TGFBI* ($p = 0,021$; ОШ — 0,35 (0,14–0,86)), XX (AA) гена *ESR1* ($p = 0,012$; ОШ — 0,31 (0,13–0,79)) и их сочетания ($p = 0,003$;

Таблица 6
Распределение гаплотипов генов *TGFBI* (rs1800469, rs1800470, rs1800471) и *ESR1* (rs2234693, rs9340799)
Table 6
***TGFBI* (rs1800469, rs1800470, rs1800471) and *ESR1* (rs2234693, rs9340799) gene haplotypes distribution**

Ген	Гаплотип	Частота гаплотипа		
		ИИП (n = 104)	СОД (n = 111)	контроль (n = 113)
<i>TGFBI</i>	CTG	0,635	0,615	0,602
	TCG	0,332	0,297	0,358
	CCC	0,028	0,065	0,035
	CCG	0,005	–	–
	TTG	–	0,020	0,005
	TCC	–	0,003	–
<i>ESR1</i>	TA	0,529	0,503	0,509
	CG	0,317	0,323	0,350
	CA	0,154	0,168	0,115
	TG	–	0,006	0,026

Примечание: ИИП – идиопатическая интерстициальная пневмония; СОД – саркоидоз органов дыхания; прочерк – гаплотип не выявлен; красным обозначены основные гаплотипы (частота > 5 %); порядок нуклеотидов в гаплотипе соответствует порядку расположения локусов на хромосоме.

Notes. Dash means no haplotype revealed; main haplotypes are in red and under the grey background (frequency, > 5%); the nucleotide order in the haplotype is done according to the loci order in the chromosome

ОШ — 0,14 (0,04–0,52)), а также сочетания вариантов rs1800469 T гена *TGFBI* и X (A) гена *ESR1* ($p = 0,007$; ОШ — 0,29 (0,12–0,73)).

У больных СОД со стадиями II–IV ассоциировались варианты rs5051 A гена *AGT* ($p = 0,010$; ОШ — 3,22 (1,30–7,98)) и rs731236 t (C) гена *VDR* ($p = 0,046$; ОШ — 2,45 (1,00–6,02)), а также их сочетание ($p = 0,041$; ОШ — 3,31 (1,14–9,60)). Уменьшало вероятность достижения СОД стадий II–IV носительство варианта rs5051 GG гена *AGT* ($p = 0,010$; ОШ — 0,31 (0,13–0,77)), а также следующих сочетаний вариантов: rs5051 GG гена *AGT* и rs731236 TT гена *VDR* ($p = 0,005$; ОШ — 0,20 (0,07–0,59)), rs5051 GG гена

Таблица 7
Ассоциации вариантов генов *TGFBI* и *ESR1* с клиническими исходами идиопатической интерстициальной пневмонии

Table 7
Associations of TGFBI and ESR1 genes with clinical outcomes of idiopathic interstitial pneumonia

ОНП и обусловлен- ный им вариант гена	Частота встречаемости варианта гена (число носителей)		Различия подгрупп			ОШ	95%-ный ДИ
	благоприятный исход или стабилизация ИИП (n = 50)	прогрессирование ИИП или смерть (n = 35)	χ^2	df	p		
rs1800469 в гене <i>TGFBI</i>							
CC	0,320 (16)	0,571 (20)	5,33	1	0,021	2,83	1,16–6,94
T	0,680 (34)	0,429 (15)	5,33	1	0,021	0,35	0,14–0,86
rs934079 в гене <i>ESR1</i>							
xx (AA)	0,560 (28)	0,286 (10)	6,27	1	0,012	0,31	0,13–0,79
X (G)	0,440 (22)	0,714 (25)	6,27	1	0,012	3,18	1,27–8,00
rs1800469 <i>TGFBI</i> + rs9340799 <i>ESR1</i>							
C + X (G)	0,360 (18)	0,685 (24)	8,74	1	0,003	3,88	1,55–9,71
T + x (A)	0,640 (32)	0,342 (12)	7,28	1	0,007	0,29	0,12–0,73
T + xx (AA)	0,400 (20)	0,085 (3)	8,77	1	0,003	0,14	0,04–0,52

Примечание: ИИП – идиопатическая интерстициальная пневмония; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал.

Таблица 8
Ассоциации вариантов генов *AGT* и *VDR* со стадиями саркоидоза органов дыхания
Table 8
Associations of *AGT* and *VDR* gene variants with pulmonary sarcoidosis stage

ОНП и обусловленный им вариант гена	Частота встречаемости варианта гена (число носителей)		Различия подгрупп			ОШ	95%-ный ДИ
	0–I стадии СОД n = 26	II–IV стадии СОД n = 84	χ^2	df	p		
rs5051 в гене AGT							
GG	0,576 (15)	0,297 (25)	6,69	1	0,010	0,31	0,13–0,77
A	0,424 (11)	0,703 (59)	6,69	1	0,010	3,22	1,30–7,98
rs731236 в гене VDR							
t (C)	0,423 (11)	0,642 (54)	3,97	1	0,046	2,45	1,00–6,02
rs5051 AGT + rs731236 VDR							
A + t (C)	0,192 (5)	0,440 (37)	4,18	1	0,041	3,31	1,14–9,60
GG + T (T)	0,576 (15)	0,250 (21)	9,64	1	0,002	0,24	0,10–0,61
GG + TT (TT)	0,346 (9)	0,095 (8)	7,74	1	0,005	0,20	0,07–0,59
G + TT (TT)	0,538 (14)	0,273 (23)	6,23	1	0,013	0,32	0,13–0,80

Примечание: ОНП – однонуклеотидный полиморфизм; СОД – саркоидоз органов дыхания; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал.

AGT и rs731236 T гена *VDR* ($p = 0,002$; ОШ – 0,24 (0,10–0,61)), rs5051 G гена *AGT* и rs731236 TT гена *VDR* ($p = 0,013$; ОШ – 0,32 (0,1–0,80)).

Здоровье человека зависит как от структурных и функциональных особенностей генома, так и от факторов внешней среды. Влияние генов на фенотип в значительной степени обусловлено ОНП. Физиологические и биохимические признаки (в частности, концентрации регуляторных молекул и активность рецепторов) находятся под воздействием комплекса средовых и генетических факторов. Таким образом, ОНП в той или иной степени оказывает влияние на течение любого нормального или патологического процесса в организме человека.

В настоящее время опубликованы результаты нескольких полногеномных исследований (*Genome-wide Association Studies* (GWAS)) по выявлению генетических факторов, ассоциированных с развитием ИЗЛ [11, 12]. Многократно подтверждена ассоциация вариантов генов главного комплекса гистосовместимости (человеческого лейкоцитарного антигена) *HLA* с развитием и течением ИЗЛ [13, 14]. Однако гены *HLA* не исчерпывают перечень генетических детерминант, способных влиять на патогенез и течение ИИП и СОД.

Исследована ассоциация вариантов генов *AGT*, *TGFB1*, *ESR1* и *VDR* с развитием и течением ИИП и СОД. Ассоциации с риском упомянутых заболеваний не выявлено, что согласуется с полученными ранее результатами [15]. Однако в настоящей работе выявлены ассоциации вариантов генов *TGFB1* (rs1800469) и *ESR1* (rs9340799) с клиническими исходами ИИП, а также генов *AGT* (rs5051) и *VDR* (rs731236) со стадиями СОД.

В настоящем исследовании вариант rs1800469 T гена *TGFB1* ассоциирован с благоприятным течением ИИП или стабилизацией состояния. Это согласуется с результатами *C.Arja et al.*, в работе которых вариант rs1800469 T ассоциировался с лучшими показателями легочных функций у больных хронической обструктивной болезнью легких мужчин-

курильщиков [16]. Трансформирующий фактор роста- β_1 (*TGF- β_1*) представляет собой многофункциональный цитокин, регулирующий клеточную пролиферацию и дифференцировку, клеточную адгезию, передачу сигналов между клетками, продукцию и деградацию внеклеточного матрикса. В дыхательной системе *TGF- β_1* играет важную роль в процессах воспаления и ремоделирования [17]. У носителей генотипа rs1800469 TT гена *TGFB1* концентрация *TGF- β_1* в плазме почти в 2 раза выше, чем у носителей генотипа rs1800469 CC [18].

Рассматриваемые в нашей работе ОНП гена *ESR1* расположены в интроне 1, вблизи промотора. Особенностью 1-го интрона по сравнению с остальными интронами является повышенное содержание в нем регуляторных последовательностей. ОНП rs2234693 и rs9340799 могут оказывать влияние на функциональную активность гена *ESR1* двумя способами – через изменение экспрессии вследствие нарушения связывания гена с транскрипционными факторами и через альтернативный сплайсинг. Транскрипция гена *ESR1* может происходить с альтернативных промоторов. В клетках человека выявлены множество транскриптов гена *ESR1*, являющихся результатом альтернативного сплайсинга; при этом на процессинг мРНК могут оказывать влияние как ОНП rs2234693, так и ОНП rs9340799 [19]. Эстрогеновые рецепторы представлены не только в репродуктивных органах, но и во многих других частях организма. В легких *ESR1* экспрессируется в структурных клетках, в т. ч. миофибробластах, и воздействие на эти клетки эстрогенов приводит к снижению пролиферации [20].

Выявлена ассоциация варианта rs9340799 X (G) с неблагоприятным течением ИИП. Интересно отметить, что в работе *G.H.Koppelman et al.*, посвященной бронхиальной астме, в качестве неблагоприятного фактора выявлен, наоборот, вариант rs9340799 AA, ассоциированный со снижением объема форсированного выдоха за 1-ю секунду [20]. Возможно, такое различие результатов является примером нередкой

ситуации, когда один и тот же ОНП в отношении разных заболеваний выступает как благоприятный или неблагоприятный фактор вследствие различий их патогенеза.

В настоящем исследовании выявлена ассоциация варианта rs5051 А гена *AGT* с более тяжелым течением СОД. В доступной литературе публикации, в которых описано влияние ОНП rs5051 гена *AGT* на развитие и течение СОД, отсутствуют. Известно, что ангиотензин является ростовым фактором, который играет важную роль в патогенезе ИИП. Ангиотензин в экспериментальных моделях пневмофиброза проявил себя как проапоптотический и профибротический фактор [21]. В работе *M.Molina-Molina et al.* показано, что вариант rs5051 А гена *AGT* не ассоциирован с предрасположенностью к ИИП, но ассоциирован с более тяжелым течением этого заболевания [15].

Предполагается, что в случае СОД реализуется тот же принцип, как и при ИИП — более функционально активный аллель А гена *AGT* обеспечивает повышенную концентрацию ангиотензиногена и, соответственно, ангиотензина в плазме крови, приводя к повышению давления в легочной артерии и стимуляции апоптоза и фиброза в легких. Однако конкретные механизмы взаимодействия клеток и регуляторных молекул в легочном интерстиции у больных СОД нуждаются в дальнейшем изучении.

Показана ассоциация варианта rs731236 гена *VDR* со стадиями СОД. Ранее при полногеномном исследовании выявлена ассоциация локуса 12q13.3—q14.1, в котором расположен ген *VDR*, с развитием саркоидоза [11]. Предполагается, что белковый продукт аллеля rs731236 t (С) гена *VDR* обладает сниженным сродством к витамину D, что затрудняет взаимодействие витамина D с его рецептором и, соответственно, снижает эффективность подавления гранулематозного воспаления при СОД, способствуя более тяжелому его течению. С такой точкой зрения согласуются результаты исследований данного ОНП и при других хронических воспалительных заболеваниях. Так, описана ассоциация rs731236 с хроническим периодонтитом; при носительстве аллеля t (С) и генотипа tt (СС) повышался риск развития хронического периодонтита в 2,4 и 4,6 раза соответственно [22]. В исследовании *L.Perna et al.* среди носителей варианта rs731236 tt (СС) отмечена более высокая смертность от рака молочной железы [23].

Витамин D является важным модулятором иммунного ответа; не вызывает сомнений нарушение регуляции синтеза витамина D у больных саркоидозом [24]. Моноциты и макрофаги в очагах гранулематозного воспаления при саркоидозе синтезируют активную форму витамина D (1,25-дигидроксивитамин D₃) из прекурсора. Витамин D осуществляет свои эффекты через ядерный рецептор, кодируемый геном *VDR*. Рецепторы витамина D обнаружены в активированных пролиферирующих лимфоцитах [25].

В данном исследовании в выборке ИИП ассоциации с клиническими параметрами выявлены для

вариантов генов *TGFBI* и *ESR1*, а в выборке СОД — для вариантов генов *AGT* и *VDR*. Это свидетельствует о том, что ИИП и СОД, несмотря на ряд общих черт (поражение легочного интерстиция с исходом в пневмофиброз, неясная этиология, хроническое течение, неинфекционность, улучшение состояния на фоне терапии глюкокортикостероидами), имеют существенные различия патогенеза. Интересно отметить, что в данном исследовании ассоциация с течением ИЗЛ продемонстрирована генетическими вариантами, расположенными в разных структурно-функциональных участках генов: промотор (rs5051 гена *AGT*, rs1800469 гена *TGFBI*); 1-й интрон, содержащий регуляторные элементы (rs9340799 гена *ESR1*); экзон (rs731236 гена *VDR*).

Заключение

Результаты данной работы являются вкладом в понимание генетических факторов, влияющих на течение ИИП и СОД и подтверждающих необходимость дальнейших исследований в этом направлении с увеличением объема выборок, анализом большего числа генетических вариантов и применением различных молекулярно-генетических технологий (анализ экспрессии генов, в т. ч. тканеспецифической экспрессии в легочном интерстиции; количественная оценка белковых продуктов генов и т. п.). Новейшие публикации свидетельствуют о том, что даже в пределах одной нозологии различные клинические фенотипы могут иметь в своей основе различные молекулярные механизмы, подверженные влиянию различных генетических детерминант [26]. Следовательно, при планировании дальнейших работ необходимо уделять пристальное внимание критериям формирования выборок для повышения таргетности молекулярно-генетического исследования.

Конфликт интересов

Конфликт интересов авторами не заявлен.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Литература

1. Илькович М.М., ред. Интерстициальные и орфанные заболевания легких. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016.
2. Kreuter M., Herth F.J., Wacker M. et al. Exploring Clinical and Epidemiological Characteristics of Interstitial Lung Diseases: Rationale, Aims, and Design of a Nationwide Prospective Registry — The EXCITING-ILD Registry. *Biomed. Res. Int.* 2015; 2015: 123876. DOI: 10.1155/2015/123876.
3. Bajwa A., Osmanzada D., Osmanzada S. et al. Epidemiology of uveitis in the mid-Atlantic United States. *Clin. Ophthalmol.* 2015; (9): 889–901. DOI: 10.2147/OPHT. S80972.
4. Mirsaeidi M., Machado R.F., Schraufnagel D. et al. Racial difference in sarcoidosis mortality in the United States. *Chest.* 2015; 147 (2): 438–449. DOI: 10.1378/chest.14-1120.
5. Илькович М.М., Новикова Л.Н., Сперанская А.А. Идиопатический фиброзирующий альвеолит: совре-

- менные представления. *Consilium Medicum*. 2009; (11): 24–29.
6. 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.
 7. Inoue I., Nakajima T., Williams C.S. et al. A nucleotide substitution in the promoter of human angiotensinogen is associated with essential hypertension and affects basal transcription in vitro. *J. Clin. Invest.* 1997; 99 (7): 1786–1797. DOI: 10.1172/JCI119343.
 8. Shu X.O., Gao Y.T., Cai Q. et al. Genetic polymorphisms in the TGF-beta 1 gene and breast cancer survival: a report from the Shanghai Breast Cancer Study. *Cancer Res.* 2004; 64 (3): 836–839.
 9. van Meurs J.B., Schuit S.C., Weel A.E. et al. Association of 5' estrogen receptor alpha gene polymorphisms with bone mineral density, vertebral bone area and fracture risk. *Hum. Mol. Genet.* 2003; 12 (14): 1745–1754.
 10. Horst-Sikorska W., Kalak R., Wawrzyniak A. et al. Association analysis of the polymorphisms of the VDR gene with bone mineral density and the occurrence of fractures. *J. Bone Miner. Metab.* 2007; 25 (5): 310–319. DOI: 10.1007/s00774-007-0769-5.
 11. Hofmann S., Fischer A., Nothnagel M. et al. Genome-wide association analysis reveals 12q13.3-q14.1 as new risk locus for sarcoidosis. *Eur. Respir. J.* 2013; 41 (4): 888–900. DOI:10.1183/09031936.00033812.
 12. Fingerlin T.E., Zhang W., Yang I.V. et al. Genome-wide imputation study identifies novel HLA locus for pulmonary fibrosis and potential role for auto-immunity in fibrotic idiopathic interstitial pneumonia. *BMC Genet.* 2016; 17 (1): 74. DOI: 10.1186/s12863-016-0377-2.
 13. Fischer A., Grunewald J., Spagnolo P. et al. Genetics of sarcoidosis. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2014; 35 (3): 296–306. DOI: 10.1055/s-0034-1376860.
 14. Zhou W., Wang Y. Candidate genes of idiopathic pulmonary fibrosis: current evidence and research. *Appl. Clin. Genet.* 2016; (9): 5–13. DOI: 10.2147/TACG.S61999.
 15. Molina-Molina M., Xaubet A., Li X. et al. Angiotensinogen gene G-6A polymorphism influences idiopathic pulmonary fibrosis disease progression. *Eur. Respir. J.* 2008; 32 (4): 1004–1008. DOI: 10.1183/09031936.00015808.
 16. Arja C., Ravuri R.R., Pulamaghatta V.N. et al. Genetic determinants of chronic obstructive pulmonary disease in South Indian male smokers. *PLoS One*. 2014; 9 (2): e89957. DOI: 10.1371/journal.pone.0089957.
 17. Yang Y.C., Zhang N., Van Crombruggen K. et al. Transforming growth factor-beta1 in inflammatory airway disease: a key for understanding inflammation and remodeling. *Allergy*. 2012; 67 (10): 1193–1202. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2012.02880.x.
 18. Shah R., Hurley C.K., Posch P.E. A molecular mechanism for the differential regulation of TGF-beta1 expression due to the common SNP -509C-T (c. -1347C > T). *Hum. Genet.* 2006; 120 (4): 461–469. DOI: 10.1007/s00439-006-0194-1.
 19. Jakimiuk A., Nowicka M., Bogusiewicz M. et al. Prevalence of estrogen receptor alpha PvuII and XbaI polymorphism in population of Polish postmenopausal women. *Folia. Histochem. Cytobiol.* 2007; 45 (4): 331–338.
 20. Koppelman G.H., Sayers I. Evidence of a genetic contribution to lung function decline in asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011; 128 (3): 479–484. DOI: 10.1016/j.jaci.2011.05.036.
 21. Uhal B.D., Kim J.K., Li X., Molina-Molina M. Angiotensin-TGF-beta 1 crosstalk in human idiopathic pulmonary fibrosis: autocrine mechanisms in myofibroblasts and macrophages. *Curr. Pharm. Des.* 2007; 13 (12): 1247–1256.
 22. Daing A., Singh S.V., Saimbi C.S. et al. Single nucleotide polymorphisms at interleukin (IL)-1β + 3954 and vitamin D receptor (VDR) TaqI in chronic periodontitis patients: A pilot study in North Indian population. *J. Int. Clin. Dent. Res. Organ.* 2015; 7: 18–23. DOI: 10.4103/2231-0754.153490.
 23. Perna L., Butterbach K., Haug U. et al. Vitamin D receptor genotype rs731236 (TaqI) and breast cancer prognosis. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2013; 22 (3): 437–442. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-12-0970-T.
 24. Barna B.P., Culver D.A., Kanchwala A. et al. Alveolar macrophage cathelicidin deficiency in severe sarcoidosis. *J. Innate Immun.* 2012; 4 (5–6): 569–578. DOI: 10.1159/000339149.
 25. Hewison M. Vitamin D and the intracrinology of innate immunity. *Mol. Cell Endocrinol.* 2010; 321 (2): 103–111. DOI: 10.1016/j.mce.2010.02.013.
 26. Rivera N.V., Ronninger M., Shchetynsky K. et al. High-density genetic mapping identifies new susceptibility variants in sarcoidosis phenotypes and shows genomic-driven phenotypic differences. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2016; 193 (9): 1008–1022. DOI: 10.1164/rccm.201507-1372OC.

Поступила 16.01.17

References

1. Il'kovich M.M., ed. Interstitial and orphan lung diseases. Moscow: GEOTAR-Media; 2016 (in Russian).
2. Kreuter M., Herth F.J., Wacker M. et al. Exploring Clinical and Epidemiological Characteristics of Interstitial Lung Diseases: Rationale, Aims, and Design of a Nationwide Prospective Registry – The EXCITING-ILD Registry. *Biomed. Res. Int.* 2015; 2015: 123876. DOI: 10.1155/2015/123876.
3. Bajwa A., Osmanzada D., Osmanzada S. et al. Epidemiology of uveitis in the mid-Atlantic United States. *Clin. Ophthalmol.* 2015; (9): 889–901. DOI: 10.2147/OPHTH.S80972.
4. Mirsaeidi M., Machado R.F., Schraufnagel D. et al. Racial difference in sarcoidosis mortality in the United States. *Chest*. 2015; 147 (2): 438–449. DOI: 10.1378/chest.14-1120.
5. Il'kovich M.M., Novikova L.N., Speranskaya A.A. Idiopathic pulmonary fibrosis: current issues. *Consilium Medicum*. 2009; (11): 24–29 (in Russian).
6. Chuchalin A.G., Vize' 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 course. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny*. 2014; 7 (4): 62–70 (in Russian).
7. Inoue I., Nakajima T., Williams C.S. et al. A nucleotide substitution in the promoter of human angiotensinogen is associated with essential hypertension and affects basal transcription in vitro. *J. Clin. Invest.* 1997; 99 (7): 1786–1797. DOI: 10.1172/JCI119343.
8. Shu X.O., Gao Y.T., Cai Q. et al. Genetic polymorphisms in the TGF-beta 1 gene and breast cancer survival: a report from the Shanghai Breast Cancer Study. *Cancer Res.* 2004; 64 (3): 836–839.
9. van Meurs J.B., Schuit S.C., Weel A.E. et al. Association of 5' estrogen receptor alpha gene polymorphisms with bone

- mineral density, vertebral bone area and fracture risk. *Hum. Mol. Genet.* 2003; 12 (14): 1745–1754.
10. Horst-Sikorska W., Kalak R., Wawrzyniak A. et al. Association analysis of the polymorphisms of the VDR gene with bone mineral density and the occurrence of fractures. *J. Bone Miner. Metab.* 2007; 25 (5): 310–319. DOI: 10.1007/s00774-007-0769-5.
11. Hofmann S., Fischer A., Nothnagel M. et al. Genome-wide association analysis reveals 12q13.3-q14.1 as new risk locus for sarcoidosis. *Eur. Respir. J.* 2013; 41 (4): 888–900. DOI:10.1183/09031936.00033812.
12. Fingerlin T.E., Zhang W., Yang I.V. et al. Genome-wide imputation study identifies novel HLA locus for pulmonary fibrosis and potential role for auto-immunity in fibrotic idiopathic interstitial pneumonia. *BMC Genet.* 2016; 17 (1): 74. DOI: 10.1186/s12863-016-0377-2.
13. Fischer A., Grunewald J., Spagnolo P. et al. Genetics of sarcoidosis. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2014; 35 (3): 296–306. DOI: 10.1055/s-0034-1376860.
14. Zhou W., Wang Y. Candidate genes of idiopathic pulmonary fibrosis: current evidence and research. *Appl. Clin. Genet.* 2016; (9): 5–13. DOI: 10.2147/TACG.S61999.
15. Molina-Molina M., Xaubet A., Li X. et al. Angiotensinogen gene G-6A polymorphism influences idiopathic pulmonary fibrosis disease progression. *Eur. Respir. J.* 2008; 32 (4): 1004–1008. DOI: 10.1183/09031936.00015808.
16. Arja C., Ravuri R.R., Pulamaghatta V.N. et al. Genetic determinants of chronic obstructive pulmonary disease in South Indian male smokers. *PLoS One.* 2014; 9 (2): e89957. DOI: 10.1371/journal.pone.0089957.
17. Yang Y.C., Zhang N., Van Crombruggen K. et al. Transforming growth factor-beta1 in inflammatory airway disease: a key for understanding inflammation and remodeling. *Allergy.* 2012; 67 (10): 1193–1202. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2012.02880.x.
18. Shah R., Hurley C.K., Posch P.E. A molecular mechanism for the differential regulation of TGF-beta1 expression due to the common SNP -509C-T (c. -1347C > T). *Hum. Genet.* 2006; 120 (4): 461–469. DOI: 10.1007/s00439-006-0194-1.
19. Jakimiuk A., Nowicka M., Bogusiewicz M. et al. Prevalence of estrogen receptor alpha PvuII and XbaI polymorphism in population of Polish postmenopausal women. *Folia. Histochem. Cytobiol.* 2007; 45 (4): 331–338.
20. Koppelman G.H., Sayers I. Evidence of a genetic contribution to lung function decline in asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011; 128 (3): 479–484. DOI: 10.1016/j.jaci.2011.05.036.
21. Uhal B.D., Kim J.K., Li X., Molina-Molina M. Angiotensin-TGF-beta 1 crosstalk in human idiopathic pulmonary fibrosis: autocrine mechanisms in myofibroblasts and macrophages. *Curr. Pharm. Des.* 2007; 13 (12): 1247–1256.
22. Daing A., Singh S.V., Saimbi C.S. et al. Single nucleotide polymorphisms at interleukin (IL)-1β + 3954 and vitamin D receptor (VDR) TaqI in chronic periodontitis patients: A pilot study in North Indian population. *J. Int. Clin. Dent. Res. Organ.* 2015; 7: 18–23. DOI: 10.4103/2231-0754.153490.
23. Perna L., Butterbach K., Haug U. et al. Vitamin D receptor genotype rs731236 (TaqI) and breast cancer prognosis. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2013; 22 (3): 437–442. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-12-0970-T.
24. Barna B.P., Culver D.A., Kanchwala A. et al. Alveolar macrophage cathelicidin deficiency in severe sarcoidosis. *J. Innate Immun.* 2012; 4 (5–6): 569–578. DOI: 10.1159/000339149.
25. Hewison M. Vitamin D and the intracrinology of innate immunity. *Mol. Cell Endocrinol.* 2010; 321 (2): 103–111. DOI: 10.1016/j.mce.2010.02.013.
26. Rivera N.V., Ronninger M., Shchetynsky K. et al. High-density genetic mapping identifies new susceptibility variants in sarcoidosis phenotypes and shows genomic-driven phenotypic differences. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2016; 193 (9): 1008–1022. DOI: 10.1164/rccm.201507-1372OC.

Received January 16, 2017

Хроническая обструктивная болезнь легких с легочной гипертензией: особенности течения, выживаемость, предикторы летальности

В.В.Гайнитдинова¹, С.Н.Авдеев²

1 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 450000, Уфа, ул. Ленина, 3;

2 – 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

Гайнитдинова Вилия Вилевна — д. м. н., доцент кафедры терапии и клинической фармакологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (347) 272-23-85; e-mail: ivv_08@mail.ru

Авдеев Сергей Николаевич — д. м. н., профессор, член-корр. Российской академии наук, руководитель клинического отдела Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства России»; тел.: (495) 465-52-64; e-mail: serg_avdeev@list.ru

Резюме

Цель. Изучение особенностей течения, выживаемости, выявление предикторов летальности у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) в зависимости от наличия и тяжести легочной гипертензии (ЛГ). **Материалы и методы.** В исследование включены больные ХОБЛ ($n = 288$: 276 мужчин, 12 женщин; средний возраст — $59,50 \pm 9,27$ года; индекс курения — $23,10 \pm 11,42$ пачко-лет; индекс массы тела — $27,20 \pm 12,06$ кг / м²; частота обострений в течение 1 года — $2,40 \pm 0,89$) II–IV степени тяжести (GOLD, 2016). Критерием ЛГ с учетом данных доплер-эхокардиографии являлось увеличение систолического давления в легочной артерии (СДЛА) > 40 мм рт. ст. в покое. В зависимости от наличия и степени повышения СДЛА пациенты были разделены на 3 группы: 1-я ($n = 168$) — без ЛГ (СДЛА < 40 мм рт. ст.), 2-я ($n = 101$) — с умеренной ЛГ (СДЛА = $40–55$ мм рт. ст.), 3-я ($n = 19$) — с тяжелой ЛГ (СДЛА > 55 мм рт. ст.). **Результаты.** Повышение СДЛА выявлено у 120 (41,7 %) пациентов: умеренная ЛГ зарегистрирована у 101 (35,1 %), тяжелая ЛГ — у 19 (6,6 %) больных. Показано, что симптомы и признаки, указывающие на наличие ЛГ, значительно выражены у пациентов с ХОБЛ и тяжелой ЛГ. **Заключение.** Предикторами летальности больных ХОБЛ при сочетании с ЛГ являются выраженность клинических симптомов по шкалам оценочного теста по ХОБЛ (COPD Assessment Test — CAT) и Borg, частота обострений ХОБЛ, размеры правого предсердия, уровень СДЛА, концентрация в крови С-реактивного белка, фибриногена, N-концевого натрийуретического пептида С- и В-типа (NT-proCNP и NT-proBNP соответственно). Выживаемость больных ХОБЛ при сочетании с ЛГ зависит от степени тяжести заболевания.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, легочная гипертензия, предикторы летальности, выживаемость.

Для цитирования: Гайнитдинова В.В., Авдеев С.Н. Хроническая обструктивная болезнь легких с легочной гипертензией: особенности течения, выживаемость, предикторы летальности. *Пульмонология*. 2017; 27 (3): 357–365. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-3-357-365

Chronic obstructive pulmonary disease and pulmonary hypertension: clinical course, survival and mortality predictors

Viliya V. Gaynitdinova¹, Sergey N. Avdeev²

1 – Bashkir Federal State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Lenina 3, Ufa, 450000, Bashkortostan Republic, Russia;

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

Authors information

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

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

The aim of this study was to investigate clinical course, survival and predictors of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) with or without pulmonary hypertension (PH). **Methods.** The study involved 288 patients with COPD (276 males, 12 females; mean age, 59.50 ± 9.27 years; smoking history, 23.10 ± 11.42 pack-years; body mass index, 27.20 ± 12.06 kg $\times$ m⁻²; the annual exacerbation rate, 2.40 ± 0.89), GOLD stage, II – IV (GOLD, 2016). PH was diagnosed if resting systolic pulmonary artery pressure (sysPAP) measured by Doppler echocardiography was > 40 mm Hg. The patients were divided on three groups: those without PH (sysPAP < 40 mm Hg; $n = 168$), those with moderate PH (sysPAP, $40 – 55$ mm Hg; $n = 101$), and those with severe PH (sysPAP > 55 mm Hg; $n = 19$). **Results.** Increased sysPAP was found in 120 patients (41.7%) including 101 patients with moderate PH (35.1%) and 19 patients with severe PH (6.6%). Clinical symptoms of PH were more prominent in COPD patients with severe PH. Clinical symptoms assessed by CAT and Borg's scales, COPD exacerbation rate, the right atrium size, sysPAP, blood levels of C-reactive protein, fibrinogen, NT-proCNP and NT-proBNP predicted mortality of patients with COPD and PH. Survival of COPD patients with PH depended on PH severity. **Conclusion.** In most patients with COPD and PH, PH was moderate. PH aggravated severity of clinical signs and symptoms and increased the risk of mortality. In-hospital survival of patients with COPD and PH depended on PH severity.

Key words: chronic obstructive pulmonary, pulmonary hypertension, mortality predictors, survival.

For citation: Gaynitdinova V.V., Avdeev S.N. Chronic obstructive pulmonary disease and pulmonary hypertension: clinical course, survival and mortality predictors. *Russian Pulmonology*. 2017; 27 (3): 357–365 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-3-357-365.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одной из основных причин хронической заболеваемости и смертности в мире [1, 2]. Наиболее частым и неблагоприятным осложнением ХОБЛ является легочная гипертензия (ЛГ) [3]. ЛГ при ХОБЛ чаще бывает легкой и умеренной [4–6], однако у некоторых больных встречается тяжелая ЛГ, непропорциональная степени ограничения воздушного потока [7]. Истинная распространенность ЛГ у пациентов с легкой или умеренной ХОБЛ неизвестна по причине отсутствия крупномасштабных эпидемиологических исследований, а прямые измерения среднего давления в легочной артерии (ДЛА_{ср.}) путем катетеризации правых отделов сердца проводились лишь у небольшого числа пациентов с преимущественно тяжелой ХОБЛ [4].

Целью настоящего исследования явилось изучение особенностей течения, выживаемости, предикторов летальности у больных ХОБЛ в зависимости от наличия и тяжести ЛГ.

Материалы и методы

В исследование включены пациенты ($n = 288$: 276 мужчин, 12 женщин; средний возраст — $59,50 \pm 9,27$ года; индекс курения (ИК) — $23,10 \pm 11,42$ пачко-лет; частота обострений в течение года — $2,40 \pm 0,89$; индекс массы тела (ИМТ) — $27,20 \pm 12,06$ кг / м²) с ХОБЛ II–IV степени тяжести, установленной по спирометрической классификации (GOLD, 2016). Критерием ЛГ с учетом параметров доплер-эхокардиографии (ЭхоКГ) являлось увеличение систолического давления в легочной артерии (СДЛА) > 40 мм рт. ст. в покое [8]. В зависимости от наличия и степени повышения СДЛА пациенты были разделены на 3 группы: 1-я ($n = 168$) — без ЛГ (СДЛА < 40 мм рт. ст.), 2-я ($n = 101$) — с умеренной ЛГ (СДЛА 40–55 мм рт. ст.), 3-я ($n = 19$) — с тяжелой ЛГ (СДЛА > 55 мм рт. ст.) [8].

Критериями исключения из исследования являлись хроническая сердечная недостаточность (фракция выброса левого желудочка < 50 %), портальная гипертензия, тромбоэмболия легочной артерии, заболевания соединительной ткани, инфицирование вирусом иммунодефицита человека.

Пациенты включались в исследование только после подписания информированного согласия. Диагноз ХОБЛ устанавливался в соответствии с рекомендациями GOLD (2016). У всех больных оценивались демографические показатели, интенсивность курения, ИМТ, симптомы, данные объективного, лабораторно-инструментального обследования, определялись сопутствующие заболевания, число обострений в течение последнего года. Для оценки питательного статуса пациентов использовался ИМТ, который рассчитывался по общепринятой формуле: $\text{ИМТ} = \text{масса тела (кг)} / \text{рост (м)}^2$. Для оценки выраженности симптомов использовались модифицированный вопросник Британского медицинского исследовательского совета (*Modified Medical Research Council (mMRC) questionnaire*) и тест оценки ХОБЛ (COPD

Assessment Test — CAT), переносимость физической нагрузки оценивалась с помощью 6-минутного шагового теста (6-МШТ) с последующим определением тяжести одышки по шкале *Borg* [1]. Пульсоксиметрия (SpO₂) проводилась с помощью пульсоксиметра MD300C (Бейджинг Чойс Электроник Технолоджи Ко Лтд, КНР) до и после 6-МШТ.

Комплексная оценка функции внешнего дыхания (ФВД) проводилась с помощью бодиплетизмографии по следующим показателям: общая емкость легких (ОЕЛ), остаточный объем легких (ООЛ), функциональная остаточная емкость, внутригрудной объем, ООЛ / ОЕЛ; компьютерная спирометрия по показателям форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁), ОФВ₁ / ФЖЕЛ; определение бронхиального сопротивления, бронхиальной проводимости, альвеолярного давления; исследование диффузионной способности легких (ДСЛ); «одиночный вдох» по показателям ДСЛ при задержке дыхания (ДСЛ_{зд}), объема альвеолярной вентиляции (АВ), отношения ДСЛ_{зд} / АВ. Измерения проводились на оборудовании *Master Screen Body* (Erich Jaeger, Германия).

ЭхоКГ сердца проводилось на аппарате *Philips En Visor CHD* (Голландия) с применением стандартных доступов (левый парастеральный, апикальный, субкостальный), изучались стандартные параметры гемодинамики. Определение максимального СДЛА проводилось с помощью непрерывно-волновой доплерографии. Систолический градиент давления между правым желудочком (ПЖ) и правым предсердием (ПП) рассчитывался по уравнению Бернулли с использованием пиковой скорости потока трикуспидальной регургитации. Сумма транстрикуспидального градиента и давления в ПП принималась равной СДЛА (в отсутствие стеноза клапана легочной артерии). Давление в ПП оценивалось эмпирически, использовался метод *B. Kircher* (1990). Согласно рекомендациям [9], критерием артериальной ЛГ считалось повышение ДЛА_{ср.} > 25 мм рт. ст. (СДЛА > 40 мм рт. ст.).

Статистическая обработка данных производилась с использованием пакета прикладных программ *Statistica V.7.0* (Statsoft Inc, США). Для всех имеющихся выборок проводился анализ соответствия вида распределения количественных признаков закону нормального распределения с помощью критерия Шапиро–Уилка. Если распределение признаков в группах соответствовало нормальному закону распределения, для сравнения групповых средних использовался параметрический *t*-критерий Стьюдента. В противном случае сравнительный анализ групп проводился с помощью непараметрических методов. Для сравнения 3 групп использовался ранговый анализ вариаций по Краскеллу–Уоллису. В случае если нулевая гипотеза об отсутствии различий отклонялась, проводилось парное сравнение групп с использованием непараметрического теста Манна–Уитни. Количественные данные представлены в виде *Mean (M) ± SD* или медианы (*M*) с 25–75 %

интерквартильным размахом (IQR) в абсолютных числах с указанием процентов. Для определения предикторов госпитальной летальности рассчитывалась модель пропорциональных рисков (*Cox regression*). Для оценки выживаемости в зависимости от признака использовался анализ Каплана–Майера. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Зависимость количественных показателей оценивалась с помощью корреляционного анализа.

Результаты и обсуждение

Повышение СДЛА отмечалось у 120 (41,7 %), умеренная ЛГ – у 101 (35,1 %), тяжелая ЛГ – у 19 (6,6 %) пациентов. Группы пациентов не различались по возрасту и длительности заболевания. Однако интенсивность курения ($p_{1-2} = 0,02$; $p_{1-3} = 0,002$; $p_{2-3} = 0,03$) и частота обострений заболевания в течение 1 года ($p_{1-2} = 0,03$; $p_{1-3} = 0,001$; $p_{2-3} = 0,001$) были значительно выше у пациентов с тяжелой ЛГ по сравнению с больными без ЛГ и умеренной ЛГ (табл. 1).

Умеренная и тяжелая ЛГ наблюдались у 5 (5,0 %) и 2 (10,5 %) пациентов с ХОБЛ II степени тяжести (GOLD, 2013), у 46 (45,5 %) и 3 (15,8 %) – III сте-

пени, у 50 (49,5 %) и 14 (73,7 %) – IV степени соответственно. Тяжелая ЛГ отмечалась в основном у лиц с ХОБЛ IV спирометрического класса (СК), умеренная – в 50 % случаев у пациентов с ХОБЛ как III, так и IV СК. В зависимости от СК ХОБЛ у пациентов с ХОБЛ II степени тяжести средние значения уровня СДЛА составили $33,50 \pm 10,37$ мм рт. ст., III степени – $35,80 \pm 10,23$ мм рт. ст., IV степени – $45,70 \pm 9,48$ мм рт. ст.

Жалобы на кашель отмечались практически у всех пациентов исследуемых групп: с выделением вязкой слизистой и слизисто-гнойной мокроты – у 156 (92,8 %) лиц 1-й группы, 96 (95,0 %) – 2-й группы и 17 (89,5 %) – 3-й; кровохарканье наблюдалось у 1 (5,3 %) больного группы тяжелой ЛГ (табл. 2).

Одышка различной степени тяжести наблюдалась у всех больных: при умеренной физической нагрузке – у 121 (72,0 %) пациента 1-й группы и 26 (25,7 %) – 2-й; одышка при незначительной физической нагрузке – у 94 (55,9 %) пациентов 1-й, 41 (40,6 %) – 2-й и 11 (57,9 %) лиц 3-й группы; на одышку в покое в 1-й группе жаловались 16 (9,5 %), во 2-й – 33 (32,7 %), в 3-й – 8 (42,1 %) пациентов.

Таблица 1
Клиническая характеристика больных хронической обструктивной болезнью легких
Table 1
Clinical characteristics of patients with chronic obstructive pulmonary disease

Показатель	СДЛА, мм рт. ст.			p		
	≤ 40	40–55	> 55	1–2	1–3	2–3
	n = 168	n = 101	n = 19			
	1	2	3			
Возраст, годы	61,10 ± 9,26	59,50 ± 9,51	61,80 ± 9,11	0,14	0,79	0,45
Пол:						
мужчины	159	98	18			
женщины	9	3	1			
Длительность ХОБЛ, годы	13,70 ± 5,76	12,80 ± 5,96	12,02 ± 5,68	0,28	0,11	0,56
Частота обострений в год	1,50 ± 0,76	1,70 ± 0,83	3,05 ± 0,99	0,03	0,001	0,001
Степень тяжести (GOLD), л:						
II	60	5	2	–	–	–
III	94	46	3	–	–	–
IV	14	50	14	–	–	–
ИК, пачко-лет	26,60 ± 8,91	30,10 ± 9,14	37,70 ± 9,82	0,02	0,002	0,03
ИМТ, кг / м ²	23,80 ± 4,95	32,50 ± 3,38	29,30 ± 3,69	0,04	0,001	0,12
ФЖЕЛ, %	66,50 ± 17,95	61,60 ± 16,13	49,70 ± 15,88	0,07	0,001	0,001
ОФВ ₁ , %	38,70 ± 16,89	32,90 ± 15,71	27,20 ± 13,72	0,02	0,002	0,05
ОФВ ₁ / ФЖЕЛ	44,30 ± 12,17	42,60 ± 11,47	46,20 ± 13,10	0,16	0,87	0,23
ЧДД, в минуту	20,30 ± 2,34	23,00 ± 2,01	25,10 ± 4,04	0,04	0,02	0,05
ЧСС, в минуту	98,50 ± 12,78	99,00 ± 15,52	107,60 ± 10,90	0,74	0,001	0,001
mMRC, баллы	3,10 ± 0,41	3,32 ± 0,49	3,90 ± 0,32	0,06	0,001	0,001
САТ, баллы	27,10 ± 6,30	29,50 ± 5,62	33,30 ± 4,78	0,01	0,001	0,001
6-МШТ, м	238,80 ± 43,38	227,30 ± 48,95	174,20 ± 37,91	0,04	0,001	0,001
Одышка по Borg, баллы	5,36 ± 0,63	5,62 ± 0,80	6,70 ± 0,73	0,07	0,001	0,001
SpO ₂ , %	94,03 ± 3,50	89,20 ± 3,19	85,40 ± 4,99	0,005	0,001	0,001
SpO ₂ после 6-МШТ, %	90,50 ± 3,52	80,10 ± 3,48	74,30 ± 3,06	0,005	0,001	0,001

Примечание: СДЛА – систолическое давление в легочной артерии; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ИК – индекс курения; ИМТ – индекс массы тела; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ЧДД – частота дыхательных движений; ЧСС – частота сердечных сокращений; mMRC (*Medical Research Council Dyspnea Scale*) – модифицированный вопросник Британского медицинского исследовательского совета; САТ (*COPD Assessment Test*) – оценочный тест по ХОБЛ; 6-МШТ – 6-минутный шаговый тест; Borg – шкала оценки одышки по Боргу; SpO₂ – насыщенность артериальной крови кислородом.

Таблица 2
Клинические признаки и симптомы, указывающие на наличие легочной гипертензии у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких; n (%)
Table 2
Clinical symptoms and signs of pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease

Жалобы и симптомы	СДЛА, мм рт. ст.		
	< 40	40–55	> 55
	n = 168	n = 101	n = 19
Кашель	156 (92,8)	96 (95)	17 (89,5)
Кровохарканье	–	–	1 (5,3)
Одышка при физической нагрузке:			
умеренной	121 (72,0)	26 (25,7)	–
незначительной	94 (55,9)	41 (40,6)	11 (57,9)
в покое	16 (9,5)	33 (32,7)	8 (42,1)
Боль, стеснение в груди	29 (17,3)	64 (63,4)	18 (94,7)
Головокружение	11 (6,5)	30 (29,7)	16 (84,2)
Обмороки (синкопе)	–	2 (1,9)	2 (10,5)
Снижение толерантности к физической нагрузке	131 (77,9)	93 (92,1)	19 (100)
Общая слабость	129 (76,8)	89 (88,1)	19 (100)
Потеря массы тела	69 (41,1)	43 (42,6)	9 (47,4)
Потеря (снижение) аппетита	67 (39,9)	42 (41,6)	13 (68,4)
Акроцианоз	23 (13,7)	53 (56,4)	19 (100)
Изменение фаланг пальцев по типу барабанных палочек и ногтей в виде часовых стекол	26 (15,4)	48 (47,5)	19 (100)
Эмфизематозная грудная клетка	52 (30,9)	69 (68,3)	19 (100)
Набухание шейных вен	–	62 (61,4)	19 (100)
Гепатомегалия	–	28 (27,7)	17 (89,5)
Периферические отеки	–	18 (17,8)	17 (89,5)
Асцит	–	–	2 (10,5)
Акцент II тона на легочной артерии	–	32 31,7 ()	19 (100)

Примечание: СДЛА – систолическое давление в легочной артерии.

Боль и чувство дискомфорта, стеснения в области сердца отмечены у 29 (17,3 %), 64 (63,4 %) и 18 (94,7 %) пациентов 1–3-й групп; учащенное сердцебиение, перебои в работе сердца – у 76 (75,2 %) и 18 (94,7 %) лиц 2-й и 3-й групп соответственно. Также пациенты жаловались на головокружение, общую слабость, усталость, снижение переносимости физической нагрузки и появление отеков нижних конечностей.

При объективном обследовании акроцианоз наблюдался у 23 (13,7 %) больных 1-й, 53 (56,4 %) – 2-й и 19 (100 %) – 3-й группы. Изменение фаланг пальцев и ногтей по типу барабанных палочек и часовых стекол, а также грудной клетки по эмфизематозному типу отмечено у 26 (15,4 %) и 52 (30,9 %) больных без ЛГ; у 48 (47,5 %) и 69 (68,3 %) лиц с умеренной ЛГ и у 19 (100 %) – с тяжелой ЛГ. Набухание шейных вен, гепатомегалия, периферические отеки, акцент II тона на легочной артерии отмечались у больных 2-й и 3-й групп. Асцит развился у 2 (10,5 %) пациентов с тяжелой ЛГ.

При тяжелой ЛГ отмечено статистически значимое по сравнению с 1-й и 2-й группами повышение средних показателей частоты дыхательных движений ($p_{1-2} = 0,04$; $p_{1-3} = 0,02$; $p_{2-3} = 0,05$), частоты сердечных сокращений ($p_{1-2} = 0,74$; $p_{1-3} = 0,001$; $p_{2-3} = 0,001$), снижение показателей систолического ($p_{1-2} = 0,04$; $p_{1-3} = 0,02$; $p_{2-3} = 0,05$) и диастолического ($p_{1-2} = 0,04$; $p_{1-3} = 0,02$; $p_{2-3} = 0,05$) артериального давления, сатурации крови кислородом ($p_{1-2} = 0,005$; $p_{1-3} = 0,001$; $p_{2-3} = 0,001$).

Выраженность симптомов по mMRC и CAT у больных без ЛГ составила $3,10 \pm 0,41$ и $27,1 \pm 6,3$ балла; с умеренной ЛГ – $3,32 \pm 0,49$ и $29,50 \pm 5,62$ балла; с тяжелой ЛГ – $3,90 \pm 0,32$ и $33,30 \pm 4,78$ балла соответственно. Отмечалось статистически значимое усиление выраженности симптомов по мере появления и усиления ЛГ ($p_{1-2} = 0,06$; $p_{1-3} = 0,001$; $p_{2-3} = 0,001$; $p_{1-2} = 0,01$; $p_{1-3} = 0,001$; $p_{2-3} = 0,001$).

Таблица 3
Показатели комплексной оценки функции внешнего дыхания у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в зависимости от наличия и степени тяжести легочной гипертензии
Table 3
The lung function comprehensive assessment in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in dependence of presence and severity of pulmonary hypertension

Показатель	СДЛА, мм рт. ст.			p		
	≤ 40	40–55	> 55	1–2	1–3	2–3
	n = 168	n = 101	n = 19			
	1	2	3			
ФЖЕЛ, %	66,50 ± 17,95	61,60 ± 16,13	49,70 ± 15,88	0,07	0,001	0,001
ОФВ ₁ , %	38,70 ± 16,89	32,90 ± 15,71	27,20 ± 13,72	0,02	0,002	0,05
ОФВ ₁ / ФЖЕЛ	44,30 ± 12,17	42,60 ± 11,47	46,20 ± 13,10	0,16	0,87	0,23
ОЕЛ, л	9,60 ± 2,08	9,90 ± 2,36	11,10 ± 3,52	0,21	0,04	0,13
ООЛ, л	4,90 ± 0,10	5,20 ± 0,12	5,40 ± 0,13	0,001	0,001	0,38
ООЛ / ОЕЛ, %	195,50 ± 21,18	201,10 ± 26,81	223,20 ± 28,25	0,04	0,001	0,002
ДСЛ, %	69,50 ± 19,80	67,60 ± 19,22	63,30 ± 17,41	0,08	0,008	0,05
АВ, %	78,60 ± 11,25	76,60 ± 10,72	57,70 ± 9,09	0,12	0,001	0,001

Примечание: СДЛА – систолическое давление в легочной артерии; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ОЕЛ – общая емкость легких; ООЛ – остаточный объем легких; ДСЛ – диффузионная способность легких; АВ – альвеолярная вентиляция.

По мере появления и нарастания тяжести ЛГ при проведении функциональных нагрузочных проб также выявлено снижение переносимости физической нагрузки — уменьшение дистанции 6-МШТ до $227,30 \pm 48,95$ и $174,20 \pm 37,91$ м; увеличение одышки по *Borg* на $5,62 \pm 0,80$ и $6,70 \pm 0,73$ балла; снижение сатурации крови кислородом после физической нагрузки на 10,2 и 12,9 % в группах больных с умеренной и тяжелой ЛГ соответственно. В группе больных ХОБЛ без ЛГ дистанция 6-МШТ составила $238,80 \pm 43,38$ м, одышка по *Borg* — $5,36 \pm 0,63$ балла, десатурация крови после физической нагрузки — 3,8 %.

Средние спирометрические показатели в группах больных без ЛГ и умеренной ЛГ соответствовали III (тяжелой) степени: ФЖЕЛ составила $66,50 \pm 17,95$ % и $61,6 \pm 16,13$ %_{долж.}; ОФВ₁ — $38,70 \pm 16,89$ и $32,90 \pm 15,71$ %_{долж.}; модифицированный индекс Тиффно — $44,30 \pm 12,17$ и $42,60 \pm 11,47$ % соответственно. Бронхиальная обструкция в группе больных с умеренной ЛГ была более выраженной по сравнению с лицами без ЛГ (табл. 3).

Наиболее значимые нарушения ФВД отмечались у пациентов с тяжелой ЛГ. Так, наблюдались значительно более низкий показатель ФЖЕЛ (в среднем $49,70 \pm 15,88$ %_{долж.}; $p_{2-3} = 0,001$; $p_{1-3} = 0,001$); показатель ОФВ₁ соответствовал IV степени тяжести (в среднем $27,20 \pm 13,72$ %_{долж.}; $p_{2-3} = 0,05$; $p_{1-3} = 0,001$); ОФВ₁ / ФЖЕЛ — $46,2 \pm 13,1$ ($p_{2-3} = 0,23$; $p_{1-3} = 0,87$).

При определении легочных объемов показано статистически значимое увеличение ОЕЛ у пациентов с тяжелой ЛГ по сравнению с аналогичным показателем в 1-й и 2-й группах ($p_{1-2} = 0,21$; $p_{2-3} = 0,13$; $p_{1-3} = 0,04$), а также увеличение ООЛ у больных с умеренной и тяжелой ЛГ по сравнению с таковым в группе больных без ЛГ ($p_{1-2} = 0,001$; $p_{1-3} = 0,001$). Наблюдались также выраженные различия между группами по показателям ООЛ / ОЕЛ ($p_{1-2} = 0,04$; $p_{2-3} = 0,002$; $p_{1-3} = 0,001$). При помощи корреляционного анализа выявлены умеренные отрицательные взаимосвязи уровня СДЛА с ФЖЕЛ ($r = -0,31$;

$p = 0,05$), ОФВ₁ ($r = -0,36$; $p = 0,04$), ООЛ ($r = -0,32$; $p = 0,05$), ДСЛ ($r = -0,34$; $p = 0,03$) и АВ ($r = -0,36$; $p = 0,04$), а также положительные взаимосвязи с ОЕЛ ($r = 0,29$; $p = 0,05$).

При изучении гемодинамики установлено усугубление процессов ремоделирования правых и левых отделов сердца, систолической, диастолической дисфункции обоих желудочков, утолщение, парадоксальные движения межжелудочковой перегородки, выраженность трикуспидальной регургитации по мере появления и усиления степени тяжести ЛГ.

С помощью регрессионного анализа пропорциональных рисков Кокса госпитальной летальности больных ХОБЛ с ЛГ выявлен уровень риска 9 следующих предикторных переменных: выраженность одышки по САТ (относительный риск (ОР) — 1,36; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) — 1,2–1,5; $p = 0,001$) и по шкале *Borg* (ОР — 3,69; 95%-ный ДИ — 1,1–0,9; $p = 0,001$), частота обострений в год (ОР — 4,37; 95%-ный ДИ — 2,1–8,9; $p = 0,001$), размеры ПП (ОР — 1,21; 95%-ный ДИ — 1,1–1,3; $p = 0,001$), СДЛА (ОР — 1,34; 95%-ный ДИ — 1,0–1,1; $p = 0,009$), содержание С-реактивного белка (СРБ) (ОР — 1,18; 95%-ный ДИ — 1,1–1,2; $p = 0,001$), фибриногена (ОР — 1,25; 95%-ный ДИ — 1,0–1,5; $p = 0,009$), концентрация N-концевого натрийуретического пептида С-типа (NT-proCNP) (ОР — 1,32; 95%-ный ДИ — 1,2–2,6; $p = 0,001$) и В-типа (NT-proBNP) соответственно (ОР — 1,6; 95%-ный ДИ — 1,7–6,9; $p = 0,001$), табл. 4.

Госпитальная летальность больных с обострением ХОБЛ составила 19 (6,59 %) человек. При сравнительном анализе госпитальной выживаемости со сроком наблюдения 22 дня Каплана—Майера в группах больных ХОБЛ с ЛГ показано, что функция выживания у пациентов с умеренной ЛГ статистически значимо выше, чем в группе больных с тяжелой ЛГ ($\log\text{-rank} = -4,96$; $p_{2-3} = 0,001$), см. рисунок.

По данным литературы частота выявления ЛГ у пациентов с умеренной и тяжелой ХОБЛ колеблет-

Таблица 4
Регрессионная модель пропорциональных рисков Кокса, демонстрирующая влияние переменных на риск смерти у пациентов с обострением хронической обструктивной болезни легких и легочной гипертензией

Table 4
Cox proportional hazards model which shows effects of the variables on the risk of death in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease and pulmonary hypertension

Предикторная переменная	Коэффициент β	Стандартная ошибка	Статистика Вальда χ^2	p	ОР	95%-ный ДИ
САТ, баллы	0,30	0,06	22,60	0,001	1,36	1,2–1,5
<i>Borg</i> , баллы	1,31	0,32	16,38	0,001	3,69	1,9–0,1
Частота обострений в год	1,47	0,24	16,56	0,001	4,37	2,1–8,9
ПП, мм	0,19	0,05	12,96	0,001	1,21	1,1–1,3
СДЛА, мм рт. ст.	0,4	0,01	6,71	0,009	1,34	1,0–1,1
СРБ, мг / л	0,16	0,024	43,48	0,001	1,18	1,1–1,2
Фибриноген, г / л	0,22	0,09	6,78	0,009	1,25	1,1–1,5
NT-proCNP, пг / мл	0,35	0,08	13,79	0,001	1,32	1,2–2,6
NT-proBNP, пг / мл	0,47	0,19	15,18	0,001	1,6	1,7–6,9

Примечание: ОР — относительный риск; ДИ — доверительный интервал; САТ (COPD Assessment Test) — оценочный тест по ХОБЛ; *Borg* — шкала оценки одышки по Боргу; ПП — правое предсердие; СДЛА — систолическое давление в легочной артерии; СРБ — С-реактивный белок; NT-proCNP, NT-proBNP — N-концевой натрийуретический пептид С- и В-типа соответственно.

ся от 25 до 50 % [8], при этом есть мнение, что распространенность ЛГ при ХОБЛ составляет примерно 5–40 % [7], а частота выявления ЛГ находится в прямой зависимости от степени тяжести ХОБЛ.

ЛГ при ХОБЛ носит преимущественно умеренный характер, однако у небольшого числа больных ХОБЛ встречается выраженная ЛГ [10]. По результатам исследований показано, что при тяжелом течении ХОБЛ примерно в 90 % случаев ДЛА_{ср.} составляет > 20 мм рт. ст., при этом у большинства пациентов оно колеблется от 20 до 35 мм рт. ст., а у 2–7 % лиц составляет > 35–40 мм рт. ст. [10–12].

Повышение СДЛА отмечено у 120 (41,7 %) из 288 пациентов. У большинства больных регистрировалась умеренная ЛГ, тяжелая ЛГ встречалась в 6,6 % случаев, что не противоречит результатам других исследований [6, 10, 13]. Интенсивность курения и частота обострений заболевания в течение 1 года были значительно выше у пациентов с тяжелой ЛГ по сравнению с больными с умеренной ЛГ и без таковой.

При наличии ЛГ у больных ХОБЛ ухудшается газообмен, усиливается одышка, развивается дисфункция ПЖ и периферических отеков [14–16]. В исследовании [7] показано сокращение площади капиллярного русла у больных ХОБЛ с тяжелой ЛГ, что заметно ограничивает их физическую активность.

В проведенном исследовании клинические симптомы и признаки, указывающие на наличие ЛГ, выраженность одышки по результатам mMRC, САТ, шкалы *Borg*, снижение толерантности к физической нагрузке (по результатам функциональных нагрузочных проб), десатурация крови после физической нагрузки усиливались по мере появления и нарастания тяжести ЛГ.

Высокая частота ЛГ показана у больных с эмфиземой [12]. *S.M.Scharf et al.* установлено, что среди

пациентов с тяжелой эмфиземой ($n = 120$; среднее ОФВ₁ – 27 %, парциальное давление кислорода (PaO₂) – 66 мм рт. ст.) доля лиц с ДЛА_{ср.} > 20 мм рт. ст. в покое составила 91 % [5]. Считается, что к развитию ЛГ при ХОБЛ приводят сокращение площади капиллярного русла, сопровождающее деструкцию паренхимы легких и характерное для эмфиземы, и компрессия легочных сосудов в результате выраженной легочной гиперинфляции (эффект создания зон Веста II), которая также наблюдается при тяжелой эмфиземе [17]. Функциональными критериями эмфиземы легких, предложенными Американским торакальным обществом, являются снижение коэффициента диффузии диффузионной способности легких по монооксиду углерода < 80 %_{долж.} при одновременном снижении ОФВ₁ < 80 %_{долж.} и / или повышение ООЛ > 120 % [18]. Для больных ХОБЛ с выраженной ЛГ характерными функциональными особенностями являлись значительное снижение ДСЛ, тяжелая гипоксемия без гиперкапнии и умеренное снижение ОФВ₁ (около 50 %) [7, 10].

У обследуемых больных отмечалось увеличение отношения ООЛ / ОЕЛ > 50 %, а также значимое изменение структуры ОЕЛ за счет выраженного увеличения ООЛ, снижение показателей ФЖЕЛ, ОФВ₁, ДСЛ и объема АВ. Функциональные нарушения легочной вентиляции были более выражены в группе больных ХОБЛ с тяжелой ЛГ, что подтверждают умеренные корреляционные взаимосвязи показателей комплексного исследования ФВД и СДЛА. Полученные данные не противоречат результатам ранее проведенных исследований [8].

Ремоделирование легочной артерии у больных ХОБЛ, сопровождающее развитие ЛГ, встречается уже на ранних этапах заболевания [19], несмотря на то, что тяжелая ЛГ в настоящем исследовании регистрировалась в основном у пациентов с ХОБЛ IV СК; тяжелая ЛГ наблюдалась также у 10,5 % больных ХОБЛ II СК и 15,8 % – III СК. Умеренная ЛГ наблюдалась у 50 % пациентов с ХОБЛ как III, так и IV СК, нетяжелая ЛГ – у 4,9 % лиц с ХОБЛ II СК.

Согласно литературным данным, независимо от «запускающего» фактора, ведущее значение в формировании насосной недостаточности ПЖ играет ЛГ и повышение постнагрузки ПЖ [20]. У обследуемых пациентов при изучении центральной и внутрисердечной гемодинамики показано, что структурно-функциональные изменения правых и левых отделов сердца усугубляются по мере прогрессирования заболевания и усиления ЛГ. Однако выявленные изменения геометрических и функциональных показателей сердца в группе больных ХОБЛ без ЛГ свидетельствуют о том, что у лиц с ХОБЛ ЛГ не является единственной причиной ремоделирования сердца [3, 21, 22]. Кроме того, корреляционные взаимосвязи между гемодинамическими показателями правых и левых отделов сердца у больных ХОБЛ могут свидетельствовать об изменении структурно-функционального состояния сердца в целом, развивающихся под воздействием общих факторов, влияющих на ремоделирование обоих желудочков [23].

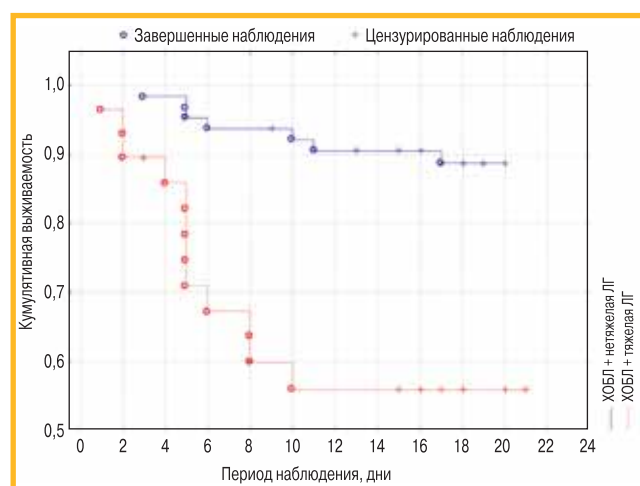


Рисунок. Кривая функции выживания Каплана–Майера больных с обострением хронической обструктивной болезни легких в зависимости от тяжести легочной гипертензии (срок наблюдения 22 дня)

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

Figure. The Kaplan–Meyer survival curve in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in dependence of severity of pulmonary hypertension (the follow-up length is 22 days)

ЛГ у больных ХОБЛ ухудшает переносимость физической нагрузки и является предиктором госпитализации и смертности [24–28]. Наличие ЛГ (даже умеренной) является значимым предиктором летальности при ХОБЛ с обратной корреляционной связью между ДЛА_{ср.} и / или легочным сосудистым сопротивлением и выживанием [11, 12, 25, 28–30].

Предикторы летальности при ХОБЛ проанализированы во многих исследованиях. Независимыми предикторами смерти при ХОБЛ являются возраст, показатели легочной функции (ОФВ₁ / ОЕЛ), одышка, сопутствующие заболевания, ИМТ, индекс жировой массы тела, толерантность к физической нагрузке, артериальное напряжение кислорода, СРБ, индекс BODE (ИМТ, степень обструкции дыхательных путей, одышка и переносимость физической нагрузки), ограничение воздушного потока, а также количество предыдущих госпитализаций [31, 32]. В исследовании *A. Moreno et al.* (2009) [35] при проведении многофакторного регрессионного анализа Кокса показано, что при тяжелой ХОБЛ определяющими риск смерти факторами являются возраст, наличие легочного сердца, IV степень СК (GOLD), частые предшествующие госпитализации. Необходимость госпитализации в отделения интенсивной терапии являлась независимым фактором, определяющим высокий риск смерти. Также в исследовании [33] показано, что высокий риск смерти у пациентов с тяжелой ХОБЛ определяется частыми сопутствующими заболеваниями в этой группе. По результатам европейских когортных исследований [34–38] показана связь между питанием и смертностью. В датской когорте для пациентов с ОФВ₁ < 50 % относительный риск смерти составил 1,62 (95%-ный ДИ – 1,15–2,31) при ИМТ < 20 кг / м² – 0,62 (95%-ный ДИ – 0,41–0,94) – при ИМТ ≥ 30 кг / м² [38].

В данном исследовании при регрессионном анализе пропорциональных рисков Кокса 22-дневной госпитальной летальности больных ХОБЛ с ЛГ выявлен уровень риска 9 предикторных переменных (выраженность симптомов по САТ и шкале *Borg*, частота обострений в год, размеры ПП, СДЛА, содержание СРБ, концентрация NT-proCNP и NT-proBNP).

На повышенный риск летальности у больных с ЛГ также указывает снижение насыщения кислородом артериальной крови на > 10 % при проведении 6-МШТ [39].

Заключение

При сравнительном анализе 22-дневной госпитальной выживаемости Каплана–Майера больных ХОБЛ с ЛГ показано, что выживаемость при умеренной ЛГ значительно выше, чем в группе тяжелой ЛГ.

Таким образом, установлено, что в большинстве случаев при умеренной ЛГ у больных ХОБЛ усиливается выраженность клинических проявлений, увеличивается риск летальности. Госпитальная выживаемость больных ХОБЛ с ЛГ зависит от степени ее тяжести.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует. Исследование проводилось без участия спонсоров.

Conflict of interest

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

Литература

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, 2016. Available at: <http://goldcopd.org>
2. Chuchalin A.G., Khaltaev N., Antonov N.S. et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *Int. J. COPD*. 2014; 9: 963–974. DOI: 10.2147/COPD.S67283.
3. Weitzenblum E., Hirth C., Ducolone A. et al. Prognostic value of pulmonary artery pressure in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 1981; 36 (10): 752–758.
4. Sertogullarindan B., Gumrukcuoglu H.A., Sezgi C. et al. Frequency of pulmonary hypertension in patients with COPD due to biomass smoke and tobacco smoke. *Int. J. Med. Sci*. 2012; 9 (6): 406–412. DOI: 10.7150/ijms.4715.
5. Scharf S.M., Iqbal M., Keller C. et al. Hemodynamic characterization of patients with severe emphysema. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2002; 166 (3): 314–322. DOI: 10.1164/rccm.2107027.
6. Vizza C.D., Lynch J.P., Ochoa L.L. et al. Right and left ventricular dysfunction in patients with severe pulmonary disease. *Chest*. 1998; 113 (3): 576–583.
7. Chaouat A., Bugnet A.-S., Kadaoui N. et al. Severe pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2005; 172 (2): 189–194. DOI: 10.1164/rccm.200401-006OC.
8. Seeger W., Adir Y., Barberà J.A. et al. Pulmonary hypertension in chronic lung diseases. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2013; 62 (25, Suppl.): D110–116. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.10.036.
9. Galiè N., Humbert M., Vachiery J.-L. et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary 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.
10. Thabut G., Dauriat G., Stern J.B. et al. Pulmonary hemodynamics in advanced COPD candidates for lung volume reduction surgery or lung transplantation. *Chest*. 2005; 127 (5): 1531–1536. DOI: 10.1378/chest.127.5.1531
11. Andersen K.H., Iversen M., Kjaergaard J. et al. Prevalence, predictors and survival in pulmonary hypertension related to end-stage chronic obstructive pulmonary disease. *J. Heart Lung Transplant*. 2012; 31: 373–380. DOI: 10.1016/j.healun.2011.11.020.
12. Авдеев С.Н. Современные подходы к диагностике и терапии легочной гипертензии у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. *Пульмонология*. 2009; (1): 90–101.
13. Неклюдова Г.В., Авдеев С.Н., Баймаканова Г.Е. Хроническая обструктивная болезнь легких и легочная гипертензия: мозговой натрийуретический пептид как маркер легочной гипертензии. *Пульмонология*. 2013; (3): 31–35. DOI: 10.18093/0869-0189-2013-0-3-31-35.
14. Jyothula S., Safdar Z. Update on pulmonary hypertension complicating chronic obstructive pulmonary disease. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis*. 2009; 4: 351–363. DOI: 10.2147/COPD.S5102.

15. Oswald-Mammosser M., Weitzenblum E., Quoix E. et al. Prognostic factors in COPD patients receiving long-term oxygen therapy. Importance of pulmonary artery pressure. *Chest*. 1995; 107 (5): 1193–1198.
16. Kessler R., Oswald-Mammosser M. Does lung volume reduction surgery compromise the pulmonary circulation? *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160 (4): 1429–1430. DOI: 10.1164/ajrccm.160.4.16040_2.
17. Fessler H.E. Heart-lung interactions: applications in the critically ill. *Eur. Respir. J.* 1997; 10 (1): 226–237.
18. Sanders C., Nath P.H., Bailey W. Detection of emphysema with computed tomography: correlation with pulmonary function tests and chest radiography. *Invest. Radiol.* 1988; 23 (4): 262–266.
19. Barberà J.A., Peinado V.I., Santos S. Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2003; 21 (5): 892–905.
20. Жаринов О.И., Сааид С., Коморовский Р.Р. Состояние правого желудочка и межжелудочковое взаимодействие у больных с хронической сердечной недостаточностью. *Кардиология*. 2000; 11: 45–49.
21. Naeije R. Pulmonary hypertension and right heart failure in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2005; 2 (1): 20–22. DOI: 10.1513/pats.200407-037MS.
22. Некрасов А.А., Кузнецов А.Н., Мельниченко О.В., Кабанова Т.И. Ремоделирование сердца при хронической обструктивной болезни легких с разной степенью легочной гипертензии при применении ингибиторов АПФ. *Пульмонология*. 2012; (2): 52–55. DOI: 10.18093/0869-0189-2012-0-2-52-55.
23. Kohama A., Tanouchi J., Masatsugu H. et al. Pathologic involvement of the left ventricle in chronic cor pulmonale. *Chest*. 1990; 98 (4): 794–800.
24. Oswald-Mammosser M., Weitzenblum E., Quoix E. et al. Prognostic factors in COPD patient receiving long-term oxygen therapy. Importance of pulmonary artery pressure. *Chest*. 1995; 107 (5): 1193–1198.
25. Kessler R., Faller M., Weitzenblum E. et al. “Natural history” of pulmonary hypertension in a series of 131 patients with chronic obstructive lung disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164 (2): 219–224. DOI: 10.1164/ajrccm.164.2.2006129.
26. Sims M.W., Margolis D.J., Localio A.R. et al. Impact of pulmonary artery pressure on exercise function in severe COPD. *Chest*. 2009; 136 (2): 412–419. DOI: 10.1378/chest.08-2739.
27. Jyothula S., Safdar Z. Update on pulmonary hypertension complicating chronic obstructive pulmonary disease. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2009; 4: 351–363.
28. Cavaillès A., Brinchault-Rabin G., Dixmier A. et al. Comorbidities of COPD. *Eur. Respir. Rev.* 2013; 22: 454–475. DOI: 10.1183/09059180.00008612.
29. Weitzenblum E., Sautegau A., Ehrhart M. et al. Long-term course of pulmonary arterial pressure in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1984; 130 (6): 993–998. DOI: 10.1164/arrd.1984.130.6.993.
30. Burrows B., Kettel L.J., Niden A.H. et al. Patterns of cardiovascular dysfunction in chronic obstructive lung disease. *N. Engl. J. Med.* 1972; 286 (17): 912–918.
31. Celli B.R., Cote C.G., Marin J.M. et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350 (10): 1005–1012. DOI: 10.1056/NEJMoa021322.
32. Cazzola M., MacNee W., Martinez F.J. et al. Outcomes for COPD pharmacological trials: from lung function to biomarkers. *Eur. Respir. J.* 2008; 31 (2): 416–469. DOI: 10.1183/09031936.00099306.
33. Moreno A., Monton C., Belmonte Y. et al. Causes of death and risk factors for mortality in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Arch. Bronconeumol.* 2009; 45 (4): 181–186. DOI: 10.1016/j.arbres.2008.09.004.
34. Vestbo J., Prescott E., Almdal T. et al. Body mass, fat-free body mass, and prognosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease from a random population sample: findings from the Copenhagen City Heart Study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 173 (1): 79–83. DOI: 10.1164/rccm.200506-969OC.
35. Schols A.M., Broekhuizen R., Weling-Scheepers C.A., Wouters E.F. Body composition and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Clin. Nutr.* 2005; 82 (1): 53–59.
36. Landbo C., Prescott E., Lange P. et al. Prognostic value of nutritional status in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160 (6): 1856–1861. DOI: 10.1164/ajrccm.160.6.9902115.
37. Chailleux E., Laaban J.P., Veale D. Prognostic value of nutritional depletion in patients with COPD treated by long term oxygen therapy: data from the ANTADIR observatory. *Chest*. 2003; 123 (5): 1460–1466.
38. Soler-Cataluña J.J., Sánchez-Sánchez L., Martínez-García M.A. et al. Mid-arm muscle area is a better predictor of mortality than body mass index in COPD. *Chest*. 2005; 128 (4): 2108–2115. DOI: 10.1378/chest.128.4.2108.
39. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Авдеев С.Н. и др. Диагностика и лечение легочной гипертензии. Клинические рекомендации. М.; 2013. Доступно на: http://mzdrav.rk.gov.ru/file/mzdrav_18042014

Поступила 03.11.16

References

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, 2016. Available at: <http://goldcopd.org>
2. Chuchalin A.G., Khaltayev N., Antonov N.S. et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *Int. J. COPD*. 2014; 9: 963–974. DOI: 10.2147/COPD.S67283.
3. Weitzenblum E., Hirth C., Ducolone A. et al. Prognostic value of pulmonary artery pressure in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 1981; 36 (10): 752–758.
4. Sertogullarindan B., Gumrukcuoglu H.A., Sezgi C. et al. Frequency of pulmonary hypertension in patients with COPD due to biomass smoke and tobacco smoke. *Int. J. Med. Sci.* 2012; 9 (6): 406–412. DOI: 10.7150/ijms.4715.
5. Scharf S.M., Iqbal M., Keller C. et al. Hemodynamic characterization of patients with severe emphysema. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166 (3): 314–322. DOI: 10.1164/rccm.2107027.
6. Vizza C.D., Lynch J.P., Ochoa L.L. et al. Right and left ventricular dysfunction in patients with severe pulmonary disease. *Chest*. 1998; 113 (3): 576–583.
7. Chaouat A., Bugnet A.-S., Kadaoui N. et al. Severe pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 172 (2): 189–194. DOI: 10.1164/rccm.200401-006OC.
8. Seeger W., Adir Y., Barberà J.A. et al. Pulmonary hypertension in chronic lung diseases. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 62 (25, Suppl.): D110–116. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.10.036.
9. Galiè N., Humbert M., Vachiery J.-L. et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary 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.
10. Thabut G., Dauriat G., Stern J.B. et al. Pulmonary hemodynamics in advanced COPD candidates for lung volume reduction surgery or lung transplantation. *Chest.* 2005; 127 (5): 1531–1536. DOI: 10.1378/chest.127.5.1531
 11. Andersen K.H., Iversen M., Kjaergaard J. et al. Prevalence, predictors and survival in pulmonary hypertension related to end-stage chronic obstructive pulmonary disease. *J. Heart Lung Transplant.* 2012; 31: 373–380. DOI: 10.1016/j.healun.2011.11.020.
 12. Avdeev S.N. Current approach to diagnosis and therapy of pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Pul'monologiya.* 2009; (1): 90–101 (in Russian).
 13. Neklyudova G.V., Avdeev S.N., and Baymakanova G.E. Chronic obstructive pulmonary disease and pulmonary hypertension: brain natriuretic peptide as a marker of pulmonary hypertension. *Pul'monologiya.* 2013; (3): 31–35 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2013-0-3-31-35.
 14. Jyothula S., Safdar Z. Update on pulmonary hypertension complicating chronic obstructive pulmonary disease. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2009; 4: 351–363. DOI: 10.2147/COPD.S5102.
 15. Oswald-Mammossier M., Weitzenblum E., Quoix E. et al. Prognostic factors in COPD patients receiving long-term oxygen therapy. Importance of pulmonary artery pressure. *Chest.* 1995; 107 (5): 1193–1198.
 16. Kessler R., Oswald-Mammossier M. Does lung volume reduction surgery compromise the pulmonary circulation? *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160 (4): 1429–1430. DOI: 10.1164/ajrccm.160.4.16040_2.
 17. Fessler H.E. Heart-lung interactions: applications in the critically ill. *Eur. Respir. J.* 1997; 10 (1): 226–237.
 18. Sanders C., Nath P.H., Bailey W. Detection of emphysema with computed tomography: correlation with pulmonary function tests and chest radiography. *Invest. Radiol.* 1988; 23 (4): 262–266.
 19. Barberà J.A., Peinado V.I., Santos S. Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2003; 21 (5): 892–905.
 20. Zharinov O.I., Saaid S., and Komorovskiy R.R. The right heart and interventricular interaction in patients with chronic heart failure. *Kardiologiya.* 2000; 11: 45–49 (in Russian).
 21. Naeije R. Pulmonary hypertension and right heart failure in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2005; 2 (1): 20–22. DOI: 10.1513/pats.200407-037MS.
 22. Nekrasov A.A., Kuznetsov A.N., Mel'nichenko O.V., and Kabanova T.I. Heart remodeling in patients with chronic obstructive pulmonary disease and pulmonary hypertension treated with ACE inhibitors. *Pul'monologiya.* 2012; (2): 52–55 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2012-0-2-52-55.
 23. Kohama A., Tanouchi J., Masatsugu H. et al. Pathologic involvement of the left ventricle in chronic cor pulmonale. *Chest.* 1990; 98 (4): 794–800.
 24. Oswald-Mammossier M., Weitzenblum E., Quoix E. et al. Prognostic factors in COPD patient receiving long-term oxygen therapy. Importance of pulmonary artery pressure. *Chest.* 1995; 107 (5): 1193–1198.
 25. Kessler R., Faller M., Weitzenblum E. et al. “Natural history” of pulmonary hypertension in a series of 131 patients with chronic obstructive lung disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164 (2): 219–224. DOI: 10.1164/ajrccm.164.2.2006129.
 26. Sims M.W., Margolis D.J., Localio A.R. et al. Impact of pulmonary artery pressure on exercise function in severe COPD. *Chest.* 2009; 136 (2): 412–419. DOI: 10.1378/chest.08-2739.
 27. Jyothula S., Safdar Z. Update on pulmonary hypertension complicating chronic obstructive pulmonary disease. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2009; 4: 351–363.
 28. Cavaillès A., Brinchault-Rabin G., Dixmier A. et al. Co-morbidities of COPD. *Eur. Respir. Rev.* 2013; 22: 454–475. DOI: 10.1183/09059180.00008612.
 29. Weitzenblum E., Sautegeau A., Ehrhart M. et al. Long-term course of pulmonary arterial pressure in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1984; 130 (6): 993–998. DOI: 10.1164/arrd.1984.130.6.993.
 30. Burrows B., Kettel L.J., Niden A.H. et al. Patterns of cardiovascular dysfunction in chronic obstructive lung disease. *N. Engl. J. Med.* 1972; 286 (17): 912–918.
 31. Celli B.R., Cote C.G., Marin J.M. et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350 (10): 1005–1012. DOI: 10.1056/NEJMoa021322.
 32. Cazzola M., MacNee W., Martinez F.J. et al. Outcomes for COPD pharmacological trials: from lung function to biomarkers. *Eur. Respir. J.* 2008; 31 (2): 416–469. DOI: 10.1183/09031936.00099306.
 33. Moreno A., Monton C., Belmonte Y. et al. Causes of death and risk factors for mortality in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Arch. Bronconeumol.* 2009; 45 (4): 181–186. DOI: 10.1016/j.arbres.2008.09.004.
 34. Vestbo J., Prescott E., Almdal T. et al. Body mass, fat-free body mass, and prognosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease from a random population sample: findings from the Copenhagen City Heart Study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 173 (1): 79–83. DOI: 10.1164/rccm.200506-969OC.
 35. Schols A.M., Broekhuizen R., Weling-Scheepers C.A., Wouters E.F. Body composition and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Clin. Nutr.* 2005; 82 (1): 53–59.
 36. Landbo C., Prescott E., Lange P. et al. Prognostic value of nutritional status in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160 (6): 1856–1861. DOI: 10.1164/ajrccm.160.6.9902115.
 37. Chailleur E., Laaban J.P., Veale D. Prognostic value of nutritional depletion in patients with COPD treated by long term oxygen therapy: data from the ANTADIR observatory. *Chest.* 2003; 123 (5): 1460–1466.
 38. Soler-Cataluña J.J., Sánchez-Sánchez L., Martínez-García M.A. et al. Mid-arm muscle area is a better predictor of mortality than body mass index in COPD. *Chest.* 2005; 128 (4): 2108–2115. DOI: 10.1378/chest.128.4.2108.
 39. Chazova I.E., Martynyuk T.V., Avdeev S.N. et al. Diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Clinical guidelines. Moscow; 2013 (in Russian). Available at: http://mzdrav.rk.gov.ru/file/mzdrav_18042014

Received November 03, 2016

Пресепсин – маркер сепсиса и тяжелой пневмонии

Е.А.Титова¹, Е.М.Реуцкая², А.Р.Эйрих²

1 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 656038, Алтайский край, Барнаул, пр. Ленина, 40;

2 – Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Краевая клиническая больница»: 656024, Алтайский край, Барнаул, ул. Ляпидевского, 1

Информация об авторах

Титова Елена Александровна – д. м. н., профессор кафедры терапии и общей врачебной практики с курсом дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (3852) 36-60-91; e-mail: tea6419@yandex.ru

Реуцкая Елена Михайловна – заведующая отделением пульмонологии Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница»; тел.: (3852) 68-96-84; e-mail: hospital@hospital.e4u.ru

Эйрих Андрей Рудольфович – заведующий лабораторией экспресс-диагностики Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница»; тел.: (3852) 68-99-89; e-mail: areyrih@mail.ru

Резюме

Маркер воспаления пресепсин (ПСП) применяется для диагностики пневмонии и сепсиса. **Цель.** Изучение ПСП для улучшения диагностики тяжелой пневмонии, сепсиса. **Материалы и методы.** Обследованы больные ($n = 54$; возраст – от 17 до 77 лет) пневмонией, сепсисом, другими воспалительными заболеваниями. Уровень ПСП определялся количественно (пг / мл) на иммунохемилюминесцентном анализаторе *Pathfast (Mitsubishi Chemical Medience Corporation, Япония)*. Все больные до поступления в стационар получали антибактериальную терапию (АБТ) в других медицинских учреждениях. **Результаты.** При пневмогенном сепсисе уровень ПСП в общей группе ($n = 14$) составил $3\,083,8 \pm 598,1$ пг / мл ($\bar{X} \pm m$), при абдоминальном сепсисе ($n = 16$) – $2\,867,40 \pm 503,64$ пг / мл, у лиц с другими воспалительными заболеваниями ($n = 8$) – $873,00 \pm 132,92$ пг / мл. В группе пациентов с пневмогенным сепсисом уровень ПСП составил $471,7 \pm 221,8$ пг / мл ($n = 6$), у лиц с тяжелым пневмогенным сепсисом – $5\,430,50 \pm 721,97$ ($n = 4$; $p < 0,05$). Уровень ПСП у больных с тяжелой пневмонией ($n = 10$) составил $642,00 \pm 140,59$ пг / мл, нетяжелой пневмонией ($n = 6$) – $231,30 \pm 54,26$ пг / мл ($p < 0,05$). **Заключение.** Высокий уровень ПСП является показателем активной инфекционной патологии, отражающим степень тяжести пневмонии и сепсиса. Сохранение высокого уровня ПСП на фоне проводимой ранее АБТ и других лечебных мероприятий является свидетельством их недостаточной эффективности. Установлено, что ПСП – надежный маркер диагностики, определения тяжести пневмонии, сепсиса и эффективности проводимой терапии.

Ключевые слова: пресепсин, пневмония, сепсис.

Для цитирования: Титова Е.А., Реуцкая Е.М., Эйрих А.Р. Пресепсин – маркер сепсиса и тяжелой пневмонии. *Пульмонология*. 2017; 27 (3): 366–370. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-3-366-370

Presepsin as a marker of sepsis and severe pneumonia

Elena A. Titova¹, Elena M. Reutskaya², Andrey R. Eyrikh²

1 – Altay State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: pr. Lenina 40, Barnaul, 656038, Russia;

2 – Altay State Territorial Teaching Hospital: ul. Lyapidevskogo 1, Barnaul, 656024, Russia

Author information

Elena A. Titova, Doctor of Medicine, Professor, Department of Therapy, General Medical Practice and Postgraduate Physician Training; Altay State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (3852) 36-60-91; e-mail: tea6419@yandex.ru

Elena M. Reutskaya, Head of Department of Pulmonology, Altay State Territorial Teaching Hospital; tel.: (3852) 68-96-84; e-mail: hospital@hospital.e4u.ru

Andrey R. Eyrikh, Head of Laboratory of Rapid Diagnostics, Altay State Territorial Teaching Hospital; tel.: (3852) 68-99-89; e-mail: areyrih@mail.ru

Abstract

The aim of this study was to evaluate a role of presepsin for diagnosis of severe pneumonia and sepsis. **Methods.** The study involved 54 patients with pneumonia, sepsis, and other inflammatory diseases, aged 17 to 77 years. Presepsin level was measured in all the patients using immunochemiluminiscent analysis. Before entering the study, all patients were treated with antibacterials in other healthcare institutions. **Results.** Presepsin level was 3083.8 ± 598.1 pg/mL in patients with pneumogenic sepsis ($n = 14$), 2867.40 ± 503.64 pg/mL in patients with abdominal sepsis ($n = 16$), and 873.00 ± 132.92 pg/mL in patients with other inflammatory diseases ($n = 8$). Presepsin level was 5430.50 ± 721.97 pg/mL in patients with severe pneumogenic sepsis ($n = 4$) compared to 471.7 ± 221.8 pg/mL in those with non-severe pneumogenic sepsis ($n = 6$; $p < 0.05$) and 642.00 ± 140.59 pg/mL in patients with severe pneumonia ($n = 10$) compared to 231.30 ± 54.26 pg/mL in patients with non-severe pneumonia ($n = 6$; $p < 0.05$). **Conclusion.** A high level of presepsin could be used as a marker of active infection as it reflects severity of pneumonia and sepsis. Persistent high level of presepsin under antibiotic treatment could indicate failure of the therapy. Therefore, presepsin could be used as a reliable diagnostic marker which helps to determine severity of pneumonia and sepsis, and therapeutic efficacy.

Key words: presepsin, pneumonia, sepsis.

For citation: Titova E.A., Reutskaya E.M., Eyrikh A.R. Presepsin as a marker of sepsis and severe pneumonia. *Russian Pulmonology*. 2017; 27 (3): 366–370 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-3-366-370

Биологические маркеры как индикаторы биологических и патофизиологических процессов применяются с начала 1990 гг. [1]. В качестве биологических маркеров при пневмонии, сепсисе используются

прокальцитонин, пресепсин (ПСП), интерлейкин-6, С-реактивный белок, лейкоциты [2, 3].

ПСП – новый биомаркер бактериальных и грибковых системных инфекций [2]. Ключевую роль

в образовании ПСП играет активация макрофагов / моноцитов, на поверхности которых расположен мембранный рецепторный белок mCD14. Этот белок-рецептор распознает сигнал о наличии инфицирующих бактерий и включает систему неспецифического иммунитета и связанный с ней воспалительный процесс. После активации макрофагов mCD14 отсоединяется от мембраны, выходит в циркуляцию и становится растворимым sCD14. Далее происходит активация фагоцитоза с помощью лизосомальных протеиназ. Протеиназы расщепляют sCD14 с образованием sCD14-ST (ПСП).

По сравнению с другими провоспалительными маркерами преимущества ПСП состоят в следующем:

- раннее повышение;
- четкое отражение тяжести и динамики сепсиса;
- прогноз исхода;
- прогноз рецидива сепсиса.

Однако для уточнения роли ПСП требуется дальнейшее исследование.

Целью исследования явилось изучение ПСП для повышения эффективности диагностики тяжелой пневмонии и сепсиса. Для этого проведено определение уровня ПСП у больных пневмонией, сепсисом с предшествующей антибактериальной терапией (АБТ).

Материалы и методы

Обследованы пациенты ($n = 54$: 34 (63,2 %) мужчины, 20 (36,8%) женщин; средний возраст — $54,4 \pm 2,44$ года (17–77 лет); $\bar{X} \pm m$), находившиеся в 2014–2016 гг. на лечении в Краевом государственном бюджетном учреждении здравоохранения «Краевая клиническая больница» (пульмонологическое, хирургической инфекции, реанимационное отделение и отделение интенсивной терапии). Пациенты были разделены на 4 группы: 1-ю составили 16 (29,6 %) больных пневмонией; 2-ю — 14 (25,9 %) пациентов с пневмогенным сепсисом, 3-ю — 16 (29,6 %) больных с абдоминальным сепсисом, 4-ю — 8 (14,9 %) пациентов с другими воспалительными заболеваниями (гнойный пиелонефрит, флегмонозный аппендицит, холецистит и т. п.). Разделение проводилось согласно классификации сепсиса: сепсис, тяжелый сепсис, септический шок [4].

Уровень ПСП определялся количественно на иммунохемилюминесцентном анализаторе *Pathfast*

(*Mitsubishi Chemical Medience Corporation*, Япония). Результаты измерения представлены в пикограммах на 1 миллилитр (пг / мл). ПСП определялся при поступлении.

Ведение больных осуществлялось в соответствии с действующими клиническими рекомендациями и стандартами. При проведении АБТ использовались пенициллины (ампициллин, ампициллин / сульбактам, амоксициллин / клавуланат), цефалоспорины (цефазолин, цефтриаксон, цефотаксим, цефтазидим, цефоперазон, цефоперазон / сульбактам, цефепим, цефтаролин), карбапенемы (меропенем, эртапенем, имипенем / циластатин); аминогликозиды (амикацин, гентамицин); макролиды (азитромицин); гликопептиды (ванкомицин); оксазолидиноны (линезолид); другие антибиотики (тигеклицин); нитроимидазолы (метронидазол); сульфаниламиды и триметоприм (котримоксазол); хинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин, ципрофлоксацин); противогрибковые средства (флуконазол); противовирусные средства (осельтамивир, ацикловир). Всем пациентам до поступления в Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Краевая клиническая больница» АБТ проводилась в других медицинских организациях.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета программ *Microsoft Excel*. Для определения статистически значимых различий вычислялся t-критерий Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Уровень ПСП при сепсисе и других воспалительных заболеваниях представлен в табл. 1.

Уровень ПСП при пневмогенном сепсисе ($n = 14$) в общей группе составил $3\,083,8 \pm 598,1$ пг / мл, при абдоминальном сепсисе ($n = 16$) в общей группе — $2\,867,4 \pm 503,64$ пг / мл ($p > 0,05$). У больных другими воспалительными заболеваниями ($n = 8$) уровень ПСП составил $873,00 \pm 132,92$ пг / мл, что отличалось от ПСП при пневмогенном и абдоминальном сепсисе ($p < 0,05$).

Уровень ПСП при пневмогенном сепсисе в зависимости от тяжести представлен в табл. 2.

Уровень ПСП при пневмогенном сепсисе ($n = 6$) составил $1\,471,7 \pm 221,8$ пг / мл — ниже по сравнению с лицами с тяжелым пневмогенным сепсисом ($n = 4$) — $5\,430,50 \pm 721,97$ пг / мл ($p < 0,05$). ПСП

Таблица 1
Уровень пресепсина у больных пневмогенным, абдоминальным сепсисом и другими воспалительными заболеваниями ($\bar{X} \pm m$)

Table 1

Presepsin level in patients with pneumogenic and abdominal sepsis and other inflammatory diseases

Показатель	Группа больных			p		
	1-я (пневмогенный сепсис)	2-я (абдоминальный сепсис)	3-я (другие воспалительные заболевания)	1-2	1-3	2-3
	n = 14	n = 16	n = 8			
ПСП при поступлении	$3\,083,8 \pm 598,1$	$2\,867,40 \pm 503,64$	$873,00 \pm 132,92$	$> 0,05$	$< 0,05$	$< 0,05$

Примечание: ПСП – пресепсин.

Таблица 2
Уровень пресепсина при пневмогенном сепсисе различной тяжести ($\bar{X} \pm m$)
Table 2
Presepsin level in patients with pneumogenic sepsis

Показатель	Группа больных			p		
	1-я (пневмогенный сепсис)	2-я (тяжелый пневмогенный сепсис)	3-я (септический шок)	1-2	1-3	2-3
	n = 6	n = 4	n = 4			
ПСП при поступлении	1 471,7 ± 221,8	5 430,50 ± 721,97	3 151,50 ± 1 106,49	< 0,05	> 0,05	> 0,05

Примечание: ПСП – пресепсин.

у больных с пневмогенным сепсисом, а также с тяжелым пневмогенным сепсисом и септическим шоком статистически значимо не различался.

Концентрация ПСП при абдоминальном сепсисе ($n = 4$) составила $2\ 266,50 \pm 510,09$ пг / мл, что не отличалось от таковой при тяжелом абдоминальном сепсисе ($n = 12$) – $2\ 831,70 \pm 623,37$ пг / мл ($p > 0,05$). Септического шока у хирургических больных не выявлено.

Уровень ПСП при тяжелом абдоминальном сепсисе ($n = 12$) – $2\ 831,70 \pm 623,37$ пг / мл был ниже, чем при тяжелом пневмогенном сепсисе ($n = 4$) – $5\ 430,50 \pm 721,97$ пг / мл ($p < 0,05$).

Уровень ПСП у больных нетяжелой и тяжелой пневмонией представлен в табл. 3.

Уровень ПСП у лиц с тяжелой пневмонией ($n = 10$) составил $642,00 \pm 140,59$ пг / мл – выше, чем при нетяжелой пневмонии ($n = 6$) – $231,30 \pm 54,26$ пг / мл ($p < 0,05$).

Сравнение уровня ПСП при тяжелой пневмонии, сепсисе, тяжелом сепсисе, септическом шоке представлено в табл. 4.

Таблица 3
Уровень пресепсина у больных пневмонией различной степени тяжести ($\bar{X} \pm m$)
Table 3
Presepsin level in patients with pneumonia

Показатель	Группа больных		p ₁₋₂
	1-я (нетяжелая пневмония)	2-я (тяжелая пневмония)	
	n = 6	n = 10	
ПСП при поступлении	231,30 ± 54,26	642,00 ± 140,59	< 0,05

Примечание: ПСП – пресепсин.

ПСП у пациентов с тяжелой пневмонией был ниже, чем при пневмогенном сепсисе, тяжелом пневмогенном сепсисе, септическом шоке.

Уровень ПСП при пневмогенном сепсисе ($n = 14$) в общей группе – $3\ 083,8 \pm 598,1$ пг / мл не отличался от ПСП при абдоминальном сепсисе ($n = 16$) – $2\ 867,40 \pm 503,64$ пг / мл ($p > 0,05$). У лиц с другими воспалительными заболеваниями ($n = 8$) уровень ПСП ($873,00 \pm 132,92$ пг / мл) отличался от ПСП при пневмогенном и абдоминальном сепсисе ($p < 0,05$). При сравнении значений ПСП у больных в зависимости от тяжести течения сепсиса в группе пациентов с пневмогенным сепсисом ($n = 6$) уровень ПСП составил $1\ 471,7 \pm 221,80$ пг / мл – ниже, чем при тяжелом пневмогенном сепсисе ($n = 4$) – $5\ 430,50 \pm 721,97$ ($p < 0,05$). Полученные данные несколько отличаются от литературных.

В исследовании *T.Shozushima et al.* установлены следующие уровни ПСП: локальная инфекция – $721,0 \pm 611,3$ пг / мл; сепсис – $817,9 \pm 572,7$ пг / мл; тяжелый сепсис – $1\ 992,9 \pm 1\ 509,2$ пг / мл [5]. В рекомендациях по ведению пациентов при подозрении на сепсис предложены следующие значения ПСП:

- < 200 пг / мл – очень низкий риск развития сепсиса;
- 200–300 пг / мл – низкий риск развития сепсиса;
- 300–500 пг / мл – умеренный риск развития сепсиса;
- 500–1000 пг / мл – сепсис;
- 1 000 пг / мл – тяжелый сепсис, септический шок¹ [2].

В исследовании *M.Behnes et al.* при сепсисе установлен диагностический уровень ПСП ≥ 530 пг / мл, при тяжелом сепсисе – ≥ 600 пг / мл. В исследова-

Таблица 4
Уровень пресепсина при тяжелой пневмонии и сепсисе различной степени тяжести ($\bar{X} \pm m$)
Table 4
Presepsin level in patients with pneumonia and sepsis

Показатель	Группа больных				p		
	1-я (тяжелая пневмония)	2-я (пневмогенный сепсис)	3-я (тяжелый пневмогенный сепсис)	4-я (септический шок)	1-2	1-3	1-4
	n = 10	n = 6	n = 4	n = 4			
ПСП при поступлении	642,00 ± 140,59	1 471,7 ± 221,8	5 430,50 ± 721,97	3 151,50 ± 1 106,49	< 0,05	< 0,05	< 0,05

Примечание: ПСП – пресепсин.

¹ Spanuth E., Wilhelm J., Loppnow H. et al. Utility of PATHFAST Presepsin in Septic Patients Admitted to the Emergency Room. 1st Central and Eastern European Sepsis Forum Seps East. Budapest, September 19–23, 2012.

нии подчеркивается, что в диагностике тяжести сепсиса уровень ПСП является значимым [3].

В настоящем исследовании у пациентов с сепсисом и тяжелым сепсисом отмечены более высокие значения ПСП, чем указывается в литературе. Это свидетельствует о крайней тяжести состояния обследованных. Оптимальный пограничный уровень для выявления развития сепсиса при искусственной вентиляции легких составил 1 965 пг / мл, в отсутствие сепсиса — < 1 600 пг / мл². ПСП фильтруется в клубочках почек, реабсорбируется и метаболизируется в проксимальных извитых канальцах. Есть данные о повышении концентрации ПСП у пациентов с нарушением функции почек даже при отсутствии инфекции [6]. Концентрация ПСП у больных с терминальной почечной недостаточностью перед трансплантацией почки составила 1 252 ± 451 пг / мл. После операции уровень ПСП понизился. Эти данные свидетельствуют, что почки играют важную роль в выведении ПСП и объясняют высокие значения ПСП у больных с тяжелым сепсисом, септическим шоком в настоящем исследовании.

У лиц с тяжелым пневмогенным сепсисом и септическим шоком уровень ПСП статистически значимо не различался.

При пневмогенном и абдоминальном сепсисе уровни ПСП не различались, однако при тяжелом абдоминальном сепсисе ($n = 12$) его значение было ниже, чем при тяжелом пневмогенном сепсисе ($n = 4$) — $5\,430,50 \pm 721,97$ пг / мл vs $2\,831,70 \pm 623,7$ пг / мл ($p < 0,05$). Септического шока у хирургических больных не выявлено. Гемодиализ лицам с абдоминальным сепсисом не назначался. Следовательно, больные с пневмогенным сепсисом были более тяжелыми и по сравнению с пациентами с абдоминальным сепсисом, что подтверждается различием уровней ПСП. В систематическом обзоре [7] показано, что ПСП является эффективным биомаркером сепсиса, который дополняет клиническую оценку.

Уровень ПСП у больных тяжелой пневмонией ($n = 10$) составил $642,00 \pm 140,59$ пг / мл — выше, чем при нетяжелой пневмонии ($n = 6$) — $231,30 \pm 54,26$ пг / мл ($p < 0,05$).

Уровень ПСП при нетяжелой и тяжелой пневмонии в настоящем исследовании соответствует литературным данным [8]. Уровень ПСП был значительно выше у выживших пациентов с тяжелой внебольничной пневмонией ($520,0$ ($352,0$ – $1\,014,5$) пг / мл), чем у больных внебольничной пневмонией ($361,0$ ($218,0$ – $589,0$) пг / мл). При этом точность диагностики повышалась при использовании показателей ПСП.

Следует особо подчеркнуть, что высокие значения ПСП выявлены у больных, которым в течение нескольких дней проводилась массивная АБТ в других медицинских организациях. Следовательно, сохранение высокого уровня ПСП является надежным свидетельством неэффективности проводимой АБТ.

Заключение

По результатам изложенного сделаны следующие выводы:

- высокий уровень ПСП — показатель активной инфекционной патологии. При пневмогенном сепсисе в общей группе показатель ПСП составил $3\,083,8 \pm 598,1$ пг / мл, при абдоминальном сепсисе — $2\,867,40 \pm 503,64$ пг / мл, у больных другими воспалительными заболеваниями — $873,00 \pm 132,92$ пг / мл;
- чем выше уровень ПСП, тем тяжелее пневмония и сепсис; в группе больных пневмогенным сепсисом уровень ПСП составил $1\,471,7 \pm 221,8$ пг / мл, у больных тяжелым пневмогенным сепсисом — $5\,430,50 \pm 721,97$ ($p < 0,05$). ПСП у больных тяжелой пневмонией составил $642,00 \pm 140,59$ пг / мл, у больных нетяжелой пневмонией — $231,30 \pm 54,26$ пг / мл ($p < 0,05$);
- сохранение высокого уровня ПСП на фоне проводимой ранее АБТ и других лечебных мероприятий является свидетельством их недостаточной эффективности;
- ПСП — надежный маркер диагностики, определения тяжести пневмонии, сепсиса и эффективности проводимой терапии.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует. Исследование проводилось без участия спонсоров.

Conflict of interest

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

Литература

1. Чучалин А.Г. Биологические маркеры при респираторных заболеваниях. *Терапевтический архив*. 2014; 86 (3): 4–13.
2. Вельков В.В. Использование биомаркера «Пресепсин» для ранней и высокоспецифической диагностики сепсиса. Клинические рекомендации. М.; 2014. Доступно на: http://www.fedlab.ru/upload/medialibrary/e5e/kochetov-ag.-klin-rek.-kld.-presepsin_-dek-2014.pdf (дата обращения 02.02.17).
3. Behnes M., Bertsch T., Lepiorz D. et al. Diagnostic and prognostic utility of CD 14 subtype (presepsin) for severe sepsis and septic shock during the first week of intensive care treatment. *Crit. Care*. 2014, 18 (5): 507. DOI: 10.1186/s13054-014-0507-z.
4. Чучалин А. Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С. и др. Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых. М., 2014. Доступно на: <http://nii.pulmonology.ru/resources/guide.php> (дата обращения 02.02.17).
5. Shozushima T., Takahashi G., Matsumoto N. et al. Usefulness of presepsin (sCD 14-ST) measurements as a marker for the diagnosis and severity of sepsis that satisfied diagnostic criteria of systemic inflammatory response syndrome. *J. Infect. Chemother*. 2011; 17 (6): 764–769. DOI: 10.1007/s10156-011-0254-x.

² Spanuth E., Giannitsis E. Diagnosis of sepsis and monitoring of weaning from mechanical ventilation in critical ill patients by PATHFASTP reepsin. 20th IFCC-EFLM European Congress of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, May 19 – 23, 2013, Milano, Italy. TO22.

6. Saito J., Hashiba E., Kushikata T. et al. Changes in pre-sepsin concentrations in surgical patients with end-stage kidney disease undergoing living kidney transplantation: a pilot study. *J. Anesth.* 2016; 30 (1): 174–177. DOI: 10.1007/s00540-015-2065-1.
7. Zhang J., Hu Z., Song J. et al. Diagnostic value of presepsin for sepsis. *Medicine.* 2015; 94 (47): e2158. DOI: 10.1097/md.0000000000002158.
8. Liu B., Yin Q., Chen Y. X. et al. Role of Presepsin (sCD14-ST) and the CURB65 scoring system in predicting severity and outcome of community-acquired pneumonia in an emergency department. *Respir. Med.* 2014; 108 (8): 1204–1213. DOI: 10.1016/j.med.2014.05.005.
9. Chuchalin A.G., Sinopal'nikov A.I., Kozlov R.S. et al. Clinical Guidelines on Diagnosis, Treatment and Prevention of Severe Community-Acquired Pneumonia. Moscow; 2014. Available at: <http://nii.pulmonology.ru/resources/guide.php> (in Russian).
10. Shozushima T., Takahashi G., Matsumoto N. et al. Usefulness of presepsin (sCD 14-ST) measurements as a marker for the diagnosis and severity of sepsis that satisfied diagnostic criteria of systemic inflammatory response syndrome. *J. Infect. Chemother.* 2011; 17 (6): 764–769. DOI: 10.1007/s10156-011-0254-x.
11. Saito J., Hashiba E., Kushikata T. et al. Changes in pre-sepsin concentrations in surgical patients with end-stage kidney disease undergoing living kidney transplantation: a pilot study. *J. Anesth.* 2016; 30 (1): 174–177. DOI: 10.1007/s00540-015-2065-1.
12. Zhang J., Hu Z., Song J. et al. Diagnostic value of presepsin for sepsis. *Medicine.* 2015; 94 (47): e2158. DOI: 10.1097/md.0000000000002158.
13. Liu B., Yin Q., Chen Y.X. et al. Role of Presepsin (sCD14-ST) and the CURB65 scoring system in predicting severity and outcome of community-acquired pneumonia in an emergency department. *Respir. Med.* 2014; 108 (8): 1204–1213. DOI: 10.1016/j.med.2014.05.005.

Поступила 16.01.17

References

1. Chuchalin A.G. Biological markers in respiratory diseases. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2014; 86 (3): 4–13 (in Russian).
2. Vel'kov V.V. Use of Presepsin as an Early and High-Specific Diagnostic Biomarker of Sepsis. Moscow; 2014. Available at: http://www.fedlab.ru/upload/medialibrary/e5e/kochetov-ag.-klin-rek.-kld.-presepsin_-dek-2014.pdf (in Russian).
3. Behnes M., Bertsch T., Lepiorz D. et al. Diagnostic and prognostic utility of CD 14 subtype (presepsin) for severe sepsis and septic shock during the first week of intensive care treatment. *Crit. Care.* 2014, 18 (5): 507. DOI: 10.1186/s13054-014-0507-z.
4. Chuchalin A.G., Sinopal'nikov A.I., Kozlov R.S. et al. Clinical Guidelines on Diagnosis, Treatment and Prevention of Severe Community-Acquired Pneumonia. Moscow; 2014. Available at: <http://nii.pulmonology.ru/resources/guide.php> (in Russian).
5. Shozushima T., Takahashi G., Matsumoto N. et al. Usefulness of presepsin (sCD 14-ST) measurements as a marker for the diagnosis and severity of sepsis that satisfied diagnostic criteria of systemic inflammatory response syndrome. *J. Infect. Chemother.* 2011; 17 (6): 764–769. DOI: 10.1007/s10156-011-0254-x.
6. Saito J., Hashiba E., Kushikata T. et al. Changes in pre-sepsin concentrations in surgical patients with end-stage kidney disease undergoing living kidney transplantation: a pilot study. *J. Anesth.* 2016; 30 (1): 174–177. DOI: 10.1007/s00540-015-2065-1.
7. Zhang J., Hu Z., Song J. et al. Diagnostic value of presepsin for sepsis. *Medicine.* 2015; 94 (47): e2158. DOI: 10.1097/md.0000000000002158.
8. Liu B., Yin Q., Chen Y.X. et al. Role of Presepsin (sCD14-ST) and the CURB65 scoring system in predicting severity and outcome of community-acquired pneumonia in an emergency department. *Respir. Med.* 2014; 108 (8): 1204–1213. DOI: 10.1016/j.med.2014.05.005.

Received January 16, 2017

Качество диагностики идиопатического легочного фиброза врачами первичного звена Краснодарского края

Е.В.Болотова^{1,2}, Л.В.Шульженко^{1,2}, В.А.Порханов^{1,2}, И.Н.Райбова¹, О.С.Леонова¹

1 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России: 350065, Краснодар, ул. Седина, 4;

2 – Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Научно-исследовательский институт – краевая клиническая больница № 1 имени С.В.Очаповского»: 360086, Краснодар, ул. 1 Мая, 167

Информация об авторах

Болотова Елена Валентиновна – д. м. н., профессор кафедры пульмонологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России; тел.: (862) 252-73-93; e-mail: bolotowa_e@mail.ru

Шульженко Лариса Владимировна – д. м. н., профессор, заведующая кафедрой пульмонологии ФПК и ППС Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России; тел.: (862) 252-73-93; e-mail: larisa_shulzhenko@mail.ru

Порханов Владимир Алексеевич – д. м. н., профессор, академик Российской академии наук, главный врач Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Научно-исследовательский институт – краевая клиническая больница № 1 имени С.В.Очаповского», заведующий кафедрой торакальной хирургии с курсом онкологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России; тел.: (861) 252-95-58; e-mail: vladimirporhanov@mail.ru

Райбова Ирина Николаевна – клинический интерн кафедры терапии № 1 факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России; тел.: (862) 252-73-93; e-mail: serebrianca@mail.ru

Леонова Ольга Сергеевна – студентка VI курса лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России; тел.: (862) 252-73-93; e-mail: olania_2@mail.ru

Резюме

Целью исследования явилась оценка качества диагностики идиопатического легочного фиброза (ИЛФ) врачами первичного звена Краснодарского края. **Материалы и методы.** Проведен ретроспективный анализ 83 медицинских карт пациентов (форма 003-У), госпитализированных в пульмонологическое отделение Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Научно-исследовательский институт – краевая клиническая больница № 1 имени С.В.Очаповского» в 2013–2015 гг., с установленным в стационаре диагнозом ИЛФ. Среди больных ИЛФ преобладали лица мужского пола (63,86 %) в возрасте старше 50 лет (90,37 %). Среди сопутствующих заболеваний у больных ИЛФ наиболее часто отмечались ишемическая болезнь сердца (20,48 %), гипертоническая болезнь (16,87 %), гастроэзофагеальный рефлюкс (15,66 %). При наличии типичной клинической картины диагноз ИЛФ был заподозрен врачами первичного звена у 22,89 % пациентов. **Результаты.** Установлено, что при интерпретации данных компьютерной томографии врачами лучевой диагностики первичного звена имеет место гиподиагностика диффузных ретикулярных изменений, «сотового легкого», тракционных бронхоэктазов и гипердиагностика двусторонней инфильтрации легочной ткани, двусторонних мелкоочаговых образований, изменений по типу «матового стекла». **Заключение.** У большинства пациентов диагноз ИЛФ устанавливается впервые на стадии «сотового легкого», что свидетельствует о поздней диагностике заболевания.

Ключевые слова: идиопатический легочный фиброз, клиника, диагностика.

Для цитирования: Болотова Е.В., Шульженко Л.В., Порханов В.А., Райбова И.Н. Качество диагностики идиопатического легочного фиброза врачами первичного звена Краснодарского края. *Пульмонология*. 2017; 27 (3): 371–375. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-3-371-375

The quality of diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis carried out by primary care physicians of Krasnodarski Krai

Elena V. Bolotova^{1,2}, Larisa V. Shulzhenko^{1,2}, Vladimir A. Porkhanov^{1,2}, Irina N. Raybova¹, Olga S. Leonova¹

1 – Federal Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education «Kuban State Medical University under the Health Care Ministry of Russian Federation»: ul. Sedina 4, Krasnodar, 350065, Russia;

2 – Federal Budgetary Healthcare Institution «Research Institute – Regional Hospital №1. Named after S.V.Ochapovskiy»: ul. Pervogo Maya 167, Krasnodar, 360086, Russia

Author information

Elena V. Bolotova, Doctor of Medicine, Professor at the Department of Pulmonology, Faculty of Postgraduate Physician Training, Kuban State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (862) 252-73-93; e-mail: bolotowa_e@mail.ru

Larisa V. Shulzhenko, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Pulmonology, Faculty of Postgraduate Physician Training, Kuban State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (862) 252-73-93; e-mail: larisa_shulzhenko@mail.ru

Vladimir A. Porkhanov, Doctor of Medicine, Academician of Russian Academy of Medical Science, Professor, Chief Medical Officer of S.V.Ochapovskiy Territorial Teaching Hospital No.1; Head of Department of Thoracic Surgery and Oncology, Kuban State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (861) 252-95-58; e-mail: vladimirporhanov@mail.ru

Irina N. Raybova, Junior Physician, Department of Therapy No.1, Faculty of Postgraduate Physician Training, Kuban State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (862) 252-73-93; e-mail: serebrianca@mail.ru

Olga S. Leonova, 6th year student, Medical Faculty, Kuban State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (862) 252-73-93; e-mail: olania_2@mail.ru

Abstract

The aim of the study is to assess the quality of diagnosis made by the primary care physicians of Krasnodarski krai in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) admitted to the Pulmonology Department of our hospital for the period of 2013 – 2015. **Methods.** A retrospective analysis of 83 medical records (form 003-U) of patients with IPF diagnosed in our Department has been performed. Men (63.86%) over the age of 50 years

(90,37%) prevailed in the study. The most frequent concomitant conditions in patients with IPF were ischemic heart disease (20,48%), hypertension (16,87%), and gastroesophageal reflux disease (15,66%). In the presence of typical clinical picture, the diagnosis of IPF was suspected by primary care physicians in 22,89% of patients. **Results.** It was revealed that underdiagnosis of diffuse reticular changes, honeycombing, traction bronchiectasis and overdiagnosis of bilateral infiltration of the lung tissue, bilateral small focal formations, and ground-glass opacities took place in interpreting of CT images by primary care radiologists. **Conclusion.** In most patients the diagnosis of IPF is established for the first time at the stage of «honeycombing», which indicates late diagnosis of the disease.

Key words: idiopathic pulmonary fibrosis, clinical picture, diagnosis.

For citation: Bolotova E.V., Shulzhenko L.V., Porkhanov V.A., Raybova I.N., Leonova O.S. The quality of diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis carried out by primary care physicians of Krasnodarski Krai. *Russian Pulmonology*. 2017; 27 (3): 371–375 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-3-371-375

Идиопатический легочный фиброз (ИЛФ) — особая форма хронической прогрессирующей фиброзирующей интерстициальной пневмонии неизвестной этиологии, которая возникает преимущественно у людей пожилого возраста, поражает только легкие и связана с гистологическим и / или рентгенологическим паттерном обычной интерстициальной пневмонии [1]. Распространенность ИЛФ среди лиц в возрасте от 50 лет и старше составляет от 8,8 до 17,4 случая на 100 тыс. населения [2], а у лиц в возрасте 75 лет и старше — от 27,1 до 76,4 случая на 100 тыс. населения [3, 4]. По результатам многочисленных исследований подтверждено, что точность диагностики ИЛФ на основе результатов компьютерной томографии (КТ) высокого разрешения (КТВР) опытным врачом лучевой диагностики превышает 90 % [5]. Однако в практике врача лучевой диагностики остаются трудности и присутствуют диагностические ошибки в интерпретации данных, несмотря на широкое использование метода КТ в диагностике ИЛФ. Дифференциальная диагностика ИЛФ в практике врача-терапевта первичного звена, являясь одной из сложных задач, основывается на результатах комплексного исследования, что значительно увеличивает сроки постановки окончательного диагноза [6].

Целью настоящего исследования явилась оценка качества диагностики ИЛФ врачами первичного звена Краснодарского края.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ медицинских карт (форма 003-У) пациентов ($n = 83$) из 45 муниципальных территорий края, госпитализированных в пульмонологическое отделение Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Научно-исследовательский институт — краевая клиническая больница № 1 имени С.В.Очаповского» в 2013–2015 гг. с установленным в отделении диагнозом ИЛФ, что составило 52,2 % всех госпитализированных с интерстициальными заболеваниями легких (ИЗЛ). Среди госпитализированных пациентов в возрасте $63,96 \pm 11,40$ (31–82) года преобладали мужчины — 53 (63,86 %), доля женщин составила 36,14 %; возраст большинства больных — 75 (90,37 %) составил 50 лет, 15 (18,07 %) пациентов — 50–59 лет; 29 (34,94 %) — 60–69 лет; 29 (34,94 %) — 70–79 лет; 2 (2,41 %) — не моложе 80 лет.

Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (*Good*

Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом. До включения в исследование у всех пациентов получено письменное информированное согласие.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы *Statistica 7.0*. Статистические данные представлены в виде $M \pm SD$.

Результаты и обсуждение

Целью направления врачом-терапевтом первичного звена пациентов к пульмонологу Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Научно-исследовательский институт — краевая клиническая больница № 1 имени С.В.Очаповского» в большинстве случаев явилось уточнение диагноза (80,7 %) и неэффективность терапии по месту жительства (19,3 %).

На консультацию к пульмонологу пациенты направлялись со следующими диагнозами: подозрение на ИЗЛ — 19 (22,89 %), пневмония — 54 (56,24 %), бронхообструктивный синдром — 10 (12,05 %), бронхоэктатическая болезнь — 4 (4,82 %) случая. Средняя продолжительность заболевания с момента обращения к врачу первичного звена до направления на консультацию к пульмонологу Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Научно-исследовательский институт — краевая клиническая больница № 1 имени С.В.Очаповского» составила $1,64 \pm 0,91$ года. Антимикробная терапия без эффекта по поводу затяжной пневмонии, хронического бронхита или бронхоэктазов по месту жительства получали 92,77 % больных; 8,43 % назначена терапия бронхолитическими препаратами; 16,87 % получали лечение по поводу ишемической болезни сердца (ИБС) и хронической сердечной недостаточности. Профессиональные вредности в анамнезе отмечены у 32 (38,55 %) больных, в т. ч. контакт с ядохимикатами — у 12 (14,46 %), контакт с пылью — у 20 (24,1 %), в т. ч. органической — у 9 (10,84 %); отягощенный аллергологический анамнез — у 11 (13,25 %), в т. ч. лекарственная аллергия — у 7 (8,43 %), пищевая аллергия — у 4 (4,82 %). Курильщиками являлись 31,33 % больных ИЛФ, у 10,84 % курение отмечено в анамнезе; средний стаж курения составил $37,46 \pm 13,81$ года. У 57 пациентов выявлены следующие сопутствующие заболевания: гастроэзофагеальный рефлюкс (ГЭР) — у 13 (15,66 %), сахарный диабет 2-го типа — у 6 (7,22 %), гипертоническая болезнь — у 14 (16,87 %), ИБС — у 17 (20,48 %), аутоиммунный тиреоидит — у 1 (1,21 %). Хронический вирусный гепатит С

в анамнезе установлен в 7 (8,43 %) случаях, вирусный гепатит В — в 5 (6,02 %); во всех случаях активность гепатита отсутствовала, внепеченочных симптомов гепатита не выявлено; согласно лабораторным данным, средний уровень аспартатаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы находился в пределах нормы ($28,16 \pm 8,64$ и $27,17 \pm 10,53$ МЕ / л соответственно).

При поступлении основной жалобой 74 (89,16 %) пациентов являлась инспираторная одышка. При оценке степени одышки по шкале mMRS эти больные были распределены следующим образом: I степень выявлена у 3 (4,05 %) пациентов, II — у 25 (33,78 %), III — у 36 (48,65 %), IV — у 10 (13,51 %). Жалобы на кашель отмечены у 71 (85,54 %) больных ИЛФ, в т. ч. на непродуктивный кашель — у 30 (42,25 %). Снижение массы тела в течение последних 6 мес. до настоящей госпитализации отмечено в 29 (34,94 %) случаях, боль в нижних отделах грудной клетки — в 23 (27,71 %), слабость, потливость — в 42 (50,6 %), чувство неполного вдоха — в 7 (8,43 %), артралгии — в 9 (10,84 %).

При физикальном обследовании средняя частота дыхательных движений составила $20,13 \pm 2,29$ в минуту (максимальная — 29 в минуту, минимальная — 16 в минуту). Феномен «склеросифонии» в нижних отделах легких выслушивался у 75 (90,36) пациентов, у 9,64 % — крепитирующие мелкопузырчатые хрипы. Дыхательная недостаточность (ДН) по данным пульсоксиметрии выявлена у 52 (62,65 %) больных ИЛФ. Средние значения сатурации кислородом (SpO_2) при поступлении в пульмонологическое отделение составили $93,06 \pm 6,59$ %. ДН I степени (SpO_2 — 90–94 %) зарегистрирована в 15 (18,07 %) случаях, II (SpO_2 — 75–89 %) — в 12 (14,46 %), III (SpO_2 < 75 %) — в 4 (4,82 %). После выполнения с 6-минутного шагового теста SpO_2 снизилась до $90,88 \pm 4,14$ %; среднее расстояние, пройденное в течение 6 мин, составило $359,45 \pm 111,58$ м (максимальное — 700 м, минимальное — 100 м).

У всех пациентов по данным спирометрии выявлены нарушения вентиляции по рестриктивному типу. Средняя величина форсированной жизненной емкости легких составила $64,79 \pm 21,75$ %_{долж.}; средний показатель объема форсированного выдоха за 1-ю секунду — $72,17 \pm 22,49$ %_{долж.} Показатель диффузионной способности легких был снижен до $44,29 \pm 6,73$ % (максимальное значение — 50 %, минимальное — 31 %).

Из 56 (67,47 %) пациентов с продуктивным кашлем слизистый характер мокроты выявлен у 49 (59,04 %) пациентов, слизисто-гнойный — у 17 (20,48 %). Уровень С-реактивного белка у пациентов с ИЛФ был повышен и составил $18,74 \pm 42,55$ мг / л.

Проведено сравнение результатов КТВР, выполненной в условиях пульмонологического отделения, с данными КТ, выполненной по месту жительства (см. таблицу). Проведенный анализ свидетельствует о гиподиагностике диффузных ретикулярных изменений, «сотового легкого», тракционных бронхоэк-

Таблица
Сравнительные результаты компьютерной томографии органов грудной клетки, выполненной на догоспитальном и стационарном этапах (n = 83); %
Table
Comparative results of computed tomography of the chest performed on prehospital and hospital stages (n = 83); %

Рентгенологический признак	КТ	КТВР
Диффузные ретикулярные изменения	43,37	53,01
Преобладание ретикулярных изменений в базальных, кортикальных отделах	21,69	50,60
Двусторонняя инфильтрация легочной ткани	16,87	—
Двусторонние мелкоочаговые образования	33,73	—
Изменения по типу «сотового легкого»	49,40	75,90
Тракционные бронхоктазы	2,41	14,46
Изменения по типу «матового стекла»	67,46	13,25

Примечание: КТ — компьютерная томография; КТВР — компьютерная томография высокого разрешения.

тазов и гипердиагностике двусторонней инфильтрации легочной ткани, двусторонних мелкоочаговых образований, изменений по типу «матового стекла» при интерпретации данных КТ по месту жительства. У большинства пациентов с ИЛФ по данным КТВР выявлены изменения по типу «сотового легкого», свидетельствующие о необратимой, терминальной стадии болезни.

У 27 (32,53 %) пациентов диагноз ИЛФ поставлен на основании проведения клинко-рентгенологического сопоставления по критериям диагностики в соответствии с международными рекомендациями [7].

Морфологическое исследование с целью верификации диагноза выполнено у 56 (67,47 %) пациентов, в т. ч. чрезбронхиальная биопсия легких — у 52 (62,65 %), трансторакальная биопсия — у 4 (4,82 %). По данным биопсии у всех пациентов выявлены гистологические признаки обычной интерстициальной пневмонии (ОИП). У 65,4 % больных ИЛФ, которым выполнена морфологическая верификация диагноза, выявлены «малые признаки» ОИП — гиперплазия гладких мышц, эндартериит, скопление нейтрофилов и макрофагов внутри альвеол, очаговое внутриальвеолярное скопление фибрина. «Большие» признаки ОИП в виде фибробластических фокусов с участками фиброза и интерстициального хронического воспаления, формирования «сот» отмечены у 18 (34,6 %) пациентов.

Полученные результаты о преобладании среди больных ИЛФ лиц мужского пола старшего возраста согласуются с литературными данными. В эпидемиологическом исследовании в Корее распространенность ИЛФ среди мужчин составила 16,4 на 100 тыс. vs 9,7 на 100 тыс. у женщин [8]. По данным канадского регистра, частота ИЛФ также была выше у мужчин старше 50 лет [3]. Аналогичные полученные данные о более высокой распространенности ИЛФ в возрасте старше 50 лет получены в крупнейшем эпидемиологическом исследовании последних лет, проведенном в Северной Италии [9].

Сопутствующие заболевания часто встречаются у пациентов с ИЛФ. В настоящем исследовании наиболее часто отмечались ИБС (20,48 %), гипертоническая болезнь (16,87 %), ГЭР (15,66 %). Это согласуется с данными систематического литературного обзора о значимых сопутствующих заболеваниях при ИЛФ, включающих ИБС (3–68 %) и ГЭР (0–94 %). Вместе с тем выявление и своевременное лечение сопутствующих заболеваний может иметь клинически значимое влияние на прогноз у пациентов с ИЛФ [10]. О высокой частоте ГЭР у больных ИЛФ (62,3 %) свидетельствуют и результаты крупного когортного исследования *F.Gao et al.* [11]. В настоящее время роль вирусной инфекции (Эпштейна–Барр, цитомегаловирус, вирусы гепатита В и С, вирусы герпеса) в качестве фактора риска развития ИЛФ оценивается противоречиво [12], что обусловлено их высокой распространенностью не только среди больных ИЛФ, но и в популяции в целом [13]. На сомнительную роль вирусов гепатита В и С в развитии фиброза легких у наших пациентов указывает отсутствие активности гепатита и внепеченочных проявлений, нормальные показатели трансаминаз.

Как известно, клинические особенности ИЛФ включают прогрессирующую одышку и кашель вследствие прогрессирующего фиброза и разрушения паренхимы легкого [4]. Выявление феномена «склеросифонии» при аускультации легких предложена в качестве одного из ключевых симптомов у больных с ИЗЛ, особенно при ИЛФ. При многофакторном анализе наличие феномена «склеросифонии» независимо ассоциируется с паттерном ИЛФ и должно быть принято во внимание врачами первичного звена [14]. Согласно полученным данным, при наличии типичной клинической картины диагноз ИЗЛ врачами первичного звена был заподозрен только у 22,89 % пациентов через 1 год и более от начала заболевания. Начальные проявления заболевания (одышка при физической нагрузке, сухой кашель), как правило, изначально интерпретировались и были отнесены к курению или сопутствующей ИБС. Вместе с тем удлинение сроков от начала одышки до момента установления диагноза ИЛФ связано с повышенным риском смерти, независимо от тяжести заболевания. Ошибочной оказалась также интерпретация спирометрических показателей по месту жительства, когда рестриктивные нарушения расценивались как следствие двусторонней пневмонии либо тяжелого бронхообструктивного синдрома.

Диагноз ИЛФ у 32,53 % пациентов поставлен на основании проведения клинко-рентгенологического сопоставления без проведения биопсии легкого, что несколько ниже результатов зарубежных исследований, согласно которым КТВР может устранить необходимость биопсии легкого у 60 % пациентов [15].

Таким образом, по результатам данного исследования подтверждено мнение экспертов о том, что диагноз ИЛФ зависит от умения клинициста, в т. ч. врача первичного звена, интегрировать клинические,

лабораторные и рентгенологические данные с целью выявления клинко-инструментальной корреляции, которая позволяет предположить диагноз ИЛФ [16].

Заключение

По результатам изложенного сделаны следующие выводы:

- среди больных ИЛФ выявлено преобладание лиц мужского пола (63,86 %) в возрасте старше 50 лет (90,37 %);
- наиболее частыми сопутствующими заболеваниями у больных ИЛФ являлись ИБС (20,48 %), гипертоническая болезнь (16,87 %) и ГЭР (15,66 %);
- при наличии типичной клинической картины диагноз ИЛФ был заподозрен врачами первичного звена всего лишь у 22,89 % пациентов;
- при интерпретации данных КТ врачами лучевой диагностики первичного звена имеет место гиподиагностика диффузных ретикулярных изменений, «сотового легкого», тракционных бронхоэктазов и гипердиагностика двусторонней инфильтрации легочной ткани, двусторонних мелкоочаговых образований, изменений по типу «матового стекла»;
- у большинства пациентов с впервые установленным диагнозом ИЛФ по данным КТВР отмечены изменения по типу «сотового легкого», свидетельствующие о поздней диагностике заболевания.

Конфликт интересов

Конфликт интересов авторами 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.

Литература

1. Raghu G., Collard H.R., Egan J.J. et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 183 (6): 788–824. DOI: 10.1164/rccm.2009-040GL.
2. Fernández Pérez E.R., Daniels C.E., Schroeder D.R. et al. Incidence, prevalence, and clinical course of idiopathic pulmonary fibrosis: a population-based study. *Chest.* 2010; 137 (1): 129–137. DOI: 10.1378/chest.09-1002.
3. Hopkins R.B., Burke N., Fell C. et al. Epidemiology and survival of idiopathic pulmonary fibrosis from national data in Canada. *Eur. Respir. J.* 2016; 48 (1): 187–195. DOI: 10.1183/13993003.01504-2015.
4. Lynch J.P., Huynh R.H., Fishbein M.C. et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Epidemiology, Clinical Features, Prognosis, and Management. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2016; 37 (3): 331–357. DOI: 10.1055/s-0036-1582011.
5. Misumi S., Lynch D.A. Idiopathic pulmonary fibrosis/usual interstitial pneumonia: imaging diagnosis, spectrum of abnormalities, and temporal progression. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2006; 3 (4): 307–314. DOI:10.1513/pats.200602-018TK.
6. Болотова Е.В., Шульженко Л.В., Порханов В.А. Ошибки в диагностике интерстициальных заболеваний легких на догоспитальном этапе. *Пульмонология.* 2015; 25 (1): 41–44. DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-1-41-44.

7. Travis W.D., Costabel U., Hansell D.M. et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 188 (6): 733–748. DOI: 10.1164/rccm.201308-1483ST.
8. Lee H.E., Myong J.P., Kim H.R. et al. Incidence and prevalence of idiopathic interstitial pneumonia and idiopathic pulmonary fibrosis in Korea. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2016; 20 (7): 978–984. DOI: 10.5588/ijtld.16.0003.
9. Harari S., Madotto F., Caminati A. et al. Epidemiology of Idiopathic Pulmonary Fibrosis in Northern Italy. *PLoS One.* 2016; 11 (2): e0147072. DOI: 10.1371/journal.pone.0147072.
10. Raghu G., Amatto V.C., Behr J., Stowasser S. Comorbidities in idiopathic pulmonary fibrosis patients: a systematic literature review. *Eur. Respir. J.* 2015; 46 (4): 1113–1130. DOI: 10.1183/13993003.02316-2014.
11. Gao F., Hobson A.R., Shang Z.M. et al. The prevalence of gastro-esophageal reflux disease and esophageal dysmotility in Chinese patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *BMC Gastroenterol.* 2015; 15: 26. DOI: 10.1186/s12876-015-0253-y.
12. Raghu G., Collard H.R., Egan J.J. et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis; evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 183 (6): 788–824. DOI: 10.1164/rccm.2009-040GL.
13. 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.
14. Sellarés J., Hernández-González F., Lucena C.M. et al. Auscultation of velcro crackles is associated with usual interstitial pneumonia. *Medicine* (Baltimore). 2016; 95 (5): e2573. DOI: 10.1097/MD.0000000000002573.
15. Kishaba T. Practical management of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2015; 32 (2): 90–98.
16. Oikonomou A. Role of imaging in the diagnosis of diffuse and interstitial lung diseases. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2014; 20 (5): 517–524. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000083.
17. Sgalla G., Biffi A., Richeldi L. Idiopathic pulmonary fibrosis: Diagnosis, epidemiology and natural history. *Respirology.* 2016; 21 (3): 427–437. DOI: 10.1111/resp.12683.
- in Canada. *Eur. Respir. J.* 2016; 48 (1): 187–195. DOI: 10.1183/13993003.01504-2015.
4. Lynch J.P., Huynh R.H., Fishbein M.C. et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Epidemiology, Clinical Features, Prognosis, and Management. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2016; 37 (3): 331–357. DOI: 10.1055/s-0036-1582011.
5. Misumi S., Lynch D.A. Idiopathic pulmonary fibrosis/usual interstitial pneumonia: imaging diagnosis, spectrum of abnormalities, and temporal progression. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2006; 3 (4): 307–314. DOI: 10.1513/pats.200602-018TK.
6. Bolotova E.V., Shul'zhenko L.V., Porkhanov V.A. Misdiagnosis of interstitial lung diseases in outpatients. *Pul'monologiya.* 2015; 25 (1): 41–44. DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-1-41-44 (in Russian).
7. Travis W.D., Costabel U., Hansell D.M. et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 188 (6): 733–748. DOI: 10.1164/rccm.201308-1483ST.
8. Lee H.E., Myong J.P., Kim H.R. et al. Incidence and prevalence of idiopathic interstitial pneumonia and idiopathic pulmonary fibrosis in Korea. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2016; 20 (7): 978–984. DOI: 10.5588/ijtld.16.0003.
9. Harari S., Madotto F., Caminati A. et al. Epidemiology of Idiopathic Pulmonary Fibrosis in Northern Italy. *PLoS One.* 2016; 11 (2): e0147072. DOI: 10.1371/journal.pone.0147072.
10. Raghu G., Amatto V.C., Behr J., Stowasser S. Comorbidities in idiopathic pulmonary fibrosis patients: a systematic literature review. *Eur. Respir. J.* 2015; 46 (4): 1113–1130. DOI: 10.1183/13993003.02316-2014.
11. Gao F., Hobson A.R., Shang Z.M. et al. The prevalence of gastro-esophageal reflux disease and esophageal dysmotility in Chinese patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *BMC Gastroenterol.* 2015; 15: 26. DOI: 10.1186/s12876-015-0253-y.
12. Raghu G., Collard H.R., Egan J.J. et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis; evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 183 (6): 788–824. DOI: 10.1164/rccm.2009-040GL.
13. 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).
14. Sellarés J., Hernández-González F., Lucena C.M. et al. Auscultation of velcro crackles is associated with usual interstitial pneumonia. *Medicine* (Baltimore). 2016; 95 (5): e2573. DOI: 10.1097/MD.0000000000002573.
15. Kishaba T. Practical management of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2015; 32 (2): 90–98.
16. Oikonomou A. Role of imaging in the diagnosis of diffuse and interstitial lung diseases. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2014; 20 (5): 517–524. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000083.
17. Sgalla G., Biffi A., Richeldi L. Idiopathic pulmonary fibrosis: Diagnosis, epidemiology and natural history. *Respirology.* 2016; 21 (3): 427–437. DOI: 10.1111/resp.12683.

Поступила 07.02.17

References

1. Raghu G., Collard H.R., Egan J.J. et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 183 (6): 788–824. DOI: 10.1164/rccm.2009-040GL.
2. Fernández Pérez E.R., Daniels C.E., Schroeder D.R. et al. Incidence, prevalence, and clinical course of idiopathic pulmonary fibrosis: a population-based study. *Chest.* 2010; 137 (1): 129–137. DOI: 10.1378/chest.09-1002.
3. Hopkins R.B., Burke N., Fell C. et al. Epidemiology and survival of idiopathic pulmonary fibrosis from national data

Received February 07, 2017

Эпидемиологические особенности хронической респираторной патологии при вакцинации против пневмококковой инфекции

Г.Л.Игнатова, В.Н.Антонов

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 454092, Челябинск, Воровского, 64

Информация об авторах

Игнатова Галина Львовна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой терапии Института дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (351) 742-66-40; e-mail: iglign@mail.ru

Антонов Владимир Николаевич — к. м. н., доцент кафедры терапии Института дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (351) 742-66-40; e-mail: ant-vn@yandex.ru

Резюме

За последние годы произошли изменения в подходах и концепциях вакцинопрофилактики как на международном уровне, так и в отечественном здравоохранении. Приоритет отдается изучению эффективности вакцинации пневмококковой конъюгированной вакциной. В Городском консультативно-диагностическом пульмонологическом центре (Челябинск) вакцинация пневмококковой конъюгированной вакциной (ПКВ-13) Превенар-13 проводится с 2012 г., база наблюдения составляет > 500 пациентов. Опыт применения вакцинопрофилактики за последние годы обобщен в предыдущих публикациях. **Целью** настоящего исследования явился анализ проспективной клинической и экономической эффективности вакцинопрофилактики ПКВ-13 у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) за 4 года. **Материалы и методы.** В исследование были включены пациенты ($n = 394$) мужского пола, проходившие лечение или наблюдаемые в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения «Областная клиническая больница № 4» и Городском пульмонологическом центре (Челябинск) в 2012–2016 гг. Проведен анализ количества обострений ХОБЛ, госпитализаций в стационар, числа случаев развития пневмонии, степени одышки, функциональных показателей. Рассчитаны прогностические оценочные индексы BODE, DOSE, ADO. Проведена оценка экономической эффективности вакцинации. **Результаты.** При включении вакцинопрофилактики ПКВ-13 в план ведения пациентов стабилизируются основные функциональные показатели респираторной системы. Индексы BODE, DOSE и ADO имеют достоверную, статистически значимую тенденцию к уменьшению через 1 год с сохранением эффекта через 4 года наблюдения. Использование прогностических оценочных индексов является надежным инструментом для контроля эффективности проводимой терапии. У некурящих пациентов через 4 года после применения ПКВ-13 достоверно снижается число инфекционных обострений и пневмоний. На фоне приема ингаляционных глюкокортикостероидов в 2,6 раза увеличивается число пневмоний и обострений ХОБЛ. **Заключение.** Показано, что за счет сохранения эффекта на протяжении всех 4 лет наблюдения вакцинация с применением ПКВ-13 позволяет минимизировать число обострений ХОБЛ, показатели заболеваемости пневмонией и расходы системы здравоохранения, при этом экономия бюджета может достигать 78,5 % в год от предполагаемых затрат на данных пациентов.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, пневмококковая конъюгированная вакцина Превенар-13, вакцинопрофилактика.

Для цитирования: Игнатова Г.Л., Антонов В.Н. Эпидемиологические особенности хронической респираторной патологии при вакцинации против пневмококковой инфекции. *Пульмонология*. 2017; 27 (3): 376–383. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-3-376-383

Epidemiological characteristics of chronic respiratory diseases in patients vaccinated against pneumococcal infection

Galina L. Ignatova, Vladimir N. Antonov

South Ural State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; ul. Vоровского 64, Chelyabinsk, 454092, Russia

Author information

Galina L. Ignatova, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Therapy, Institute of Postgraduate Physician Training, South Ural State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; Head of the City Pulmonology Center; Chief pulmonologist of Chelyabinsk; tel.: (351) 742-66-40; e-mail: iglign@mail.ru

Vladimir N. Antonov, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Therapy, Institute of Postgraduate Physician Training, South Ural State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; Head of the City Pulmonology Center; Chief pulmonologist of Chelyabinsk; tel.: (351) 742-66-40; e-mail: ant-vn@yandex.ru

Abstract

The purpose of this study was to analyze prospectively clinical and economic effects of vaccination of COPD patients using conjugated pneumococcal vaccine PCV13 (Prevenar 13). **Methods.** The study involved 394 male patients treated in the Teaching Hospital No.4 and Chelyabinsk Pulmonary Center in 2012 – 2016. Number of COPD exacerbations, hospitalizations and cases of pneumonia was analyzed; dyspnea and lung function were also measured; BODE, DOSE, and ADO prognostic indices were calculated. The cost-efficacy of vaccination was assessed. **Results.** Vaccination with PCV13 vaccine allowed stabilization basic respiratory functional parameters. In a year after the vaccination, BODE, DOSE, and ADO indices significantly decreased and this effect maintained during four years. Number of infectious exacerbations and pneumonia cases significantly decreased in 4 years after vaccination in non-smoking patients. **Conclusion.** The prognostic indices are a reliable tool to evaluate efficacy of treatment. Vaccination allowed saving up to RUR 394.3 million (78.5%) per a year due to reduction in number of COPD exacerbations and rate of pneumonia.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, PCV13, vaccination.

For citation: Ignatova G.L., Antonov V.N. Epidemiological characteristics of chronic respiratory diseases in patients vaccinated against pneumococcal infection. *Russian Pulmonology*. 2017; 27 (3): 376–383 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-3-376-383

Вопросам профилактики пневмококковыми вакцинами на кафедре терапии Института дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации уделяется повышенное внимание с 2006 г. До появления конъюгированных вакцин активно применялась и изучалась пневмококковая полисахаридная 23-валентная вакцина (ППВ-23); с 2012 г. приоритет отдается изучению эффективности вакцинации пневмококковой конъюгированной вакциной (ПКВ-13). За это время произошли изменения в подходах и концепциях вакцинации как на международном уровне, так и в отечественном здравоохранении. В бюллетене Всемирной организации здравоохранения от 06.04.12 подчеркнуто, что для формирования иммунной памяти иммунизацию против пневмококковой инфекции предпочтительно начинать с вакцины ПКВ-13¹. Проведение иммунопрофилактики, в т. ч. у взрослых, в Российской Федерации регламентируются Федеральным законом от 17.09.98 № 157-ФЗ «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней», и календарем профилактических прививок (Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 21.03.14 № 125н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям»^{2,3}). С 2014 г. в национальный календарь профилактических прививок введена вакцинация против пневмококковой инфекции конъюгированными пневмококковыми вакцинами, где наряду с иммунизацией детей 1-го года жизни рекомендована вакцинация против пневмококковой инфекции детей в возрасте от 2 до 5 лет, а также взрослых из групп риска, включая лиц, подлежащих призыву на военную службу³. При этом в части «Порядок проведения гражданам профилактических прививок в рамках национального календаря профилактических прививок» указано, что при проведении вакцинации населения используются вакцины, содержащие актуальные для Российской Федерации антигены, позволяющие обеспечить максимальную эффективность иммунизации, что приобретает особую важность в свете последних изменений возрастных ограничений ПКВ-13. В соответствии с решением Департамента государственного регулирования обращения лекарственных средств от 20.09.15 ПКВ-13 (Превенар-13) может применяться с 2 мес. жизни и далее — без ограничения по возрасту. В календаре профилактических прививок по эпидемическим показаниям, предусмотренном Приложением № 2 к Приказу от 16.06.16, дополнены категории пациентов старше 60 лет, страдающих хроническими заболеваниями легких⁴.

В опубликованном докладе рабочей группы GOLD (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* — Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), 2017) приоритет начала вакцинопрофилактики также отдается ПКВ-13, при этом оговариваются определенные схемы вакцинации и для ППВ-23, а также их совместного применения. В российских рекомендациях по ХОБЛ (2016) в разделе «Вакцинация» указано: «Пациентам с ХОБЛ рекомендуется вакцинация против пневмококковой инфекции, что существенно снижает заболеваемость пневмококковой пневмонией у этих пациентов» [1].

В последние годы особое внимание уделяется комплексному подходу в прогнозировании исходов заболевания и оценке проводимой терапии. В 2004 г. предложена шкала BODE, основанная не только на функциональных показателях (объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁)), но и на таких параметрах, как индекс массы тела (ИМТ), дистанция при проведении 6-минутного шагового теста (6-МШТ), одышка (диспноэ). Каждый из этих показателей имеет большой прогностический вес. Оценка состояния больных с помощью шкалы BODE позволяет лучше, чем по показателям ОФВ₁, прогнозировать риск летальности у пациентов с ХОБЛ [2]. Индекс BODE может снижаться при проведении интенсивных реабилитационных и лечебных мероприятий, в т. ч. вакцинопрофилактики.

Кроме того, в последние годы высокая актуальность вакцинопрофилактики связана также с тем, что ХОБЛ затрагивает, как правило, трудоспособное население, увеличивая экономические потери, как прямые, так и косвенные. По данным И.С. Крысанова (2014), экономическое бремя ХОБЛ в РФ (прямые затраты без учета затрат на медикаментозную терапию) составляет 61,6 млрд руб. В структуре прямых затрат государства на лечение ХОБЛ в РФ 77 % приходится на госпитализацию, 21 % — на амбулаторно-поликлиническое обслуживание, 2 % — на скорую медицинскую помощь. Наибольшая доля затрат на лечение ХОБЛ связана с обострениями заболевания [3].

Целью исследования явился анализ проспективной клинической и экономической эффективности вакцинопрофилактики ПКВ-13 (Превенар-13) у больных ХОБЛ за 4 года.

Материалы и методы

В исследование включены пациенты ($n = 394$: все — мужчины; средний возраст — $62,13 \pm 6,16$ года), проходившие лечение или наблюдаемые в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения «Областная клиническая больница № 4» и Городском пульмонологическом центре (Челябинск)

¹ <http://www.who.int/wer>

² <https://www.rosminzdrav.ru/documents/8007-federalnyy-zakon-157-fz-ot-17-sentyabrya-1998-g>

³ <http://base.garant.ru/70647158>

⁴ <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71336258/>

в 2012–2016 гг. Диагноз ХОБЛ выставлялся на основании критериев постановки диагноза (GOLD, 2011) [4]. Структура пациентов представлена в табл. 1. У всех больных проводились клинические и инструментальные исследования – пульсоксиметрия; спирография на аппарате *Microlab (MicroMedicalLtd*, Великобритания), общая бодиплетизмография на приборе *Master Screen Body (Jaeger*, Германия). Степень одышки оценивалась по шкале Медицинского исследовательского центра (*Medical Research Council Scal*, MRC; *C.Fletcher*, 1952) в баллах от 0 до 4 [5]. Проводился 6-МШТ [4]. Рассчитан индекс массы тела (ИМТ) по стандартной формуле:

$$\text{ИМТ} = \text{масса тела (кг)} / \text{рост (м)}^2.$$

Рассчитаны прогностические оценочные индексы BODE, DOSE, ADO [4]. Индекс BODE широко применяется для оценки состояния пациентов с бронхолегочной патологией и представляет собой мультипараметрическую систему балльной оценки состояния пациента с ХОБЛ, позволяющую предсказывать риск летального исхода от любой причины и легочной патологии. Включает оценку следующих параметров:

- ограничение воздушного потока (ОФВ₁);
- пройденная дистанция при 6-МШТ;
- степень одышки по модифицированной шкале одышки mMRC (*modified Medical Research Council*);
- ИМТ.

Расчет индекса производится следующим образом: определяется величина каждого показателя и соответствующий этой величине балл; далее все баллы суммируются. Итоговое значение может быть в диапазоне от 0 до 10.

Индекс DOSE включает оценку диспноэ (*Dyspnea*), обструкции (*Airflow Obstruction*), статуса курильщика (*Smoking Status*), частоты обострений (*Exacerbation Frequency*) и позволяет прогнозировать будущее обострение. Расчет производится аналогично расчету индекса BODE.

Индекс ADO – это мультипараметрическая система балльной оценки состояния пациента с ХОБЛ, включающая анализ обструкции (*Airflow obstruction*), диспноэ (*Dyspnea*) и возраст больного (*Old are*).

Учтена частота госпитализаций с обострениями ХОБЛ и развития пневмоний. У всех пациентов про-

веден анализ медикаментозной терапии. Для вакцинопрофилактики использовались ПКВ-13 (Превенар-13) и ППВ-23 (Пневмо-23).

После подтверждения диагноза ХОБЛ пациенты были разделены на 3 группы: 1-ю ($n = 150$) составили больные, вакцинированные ПКВ-13; 2-ю – пациенты с ХОБЛ, наблюдаемые в Городском пульмонологическом центре, но по разным причинам не привитые пневмококковыми вакцинами; 3-ю ($n = 32$) – вакцинированные ППВ-23. Группа наблюдения состояла из 212 лиц.

Для статистической обработки полученных результатов использовалась программа *Statistica для Windows 13*. Использовался 3-хвостовой с неравными дисперсиями *t-test*. При анализе связей внутри групп применялся линейный парный коэффициент корреляции Пирсона.

Результаты и обсуждение

В обеих группах преобладали тяжелые формы заболевания и фенотип частых обострений. Группы были сопоставимы по возрасту и степени тяжести заболевания.

Исходные показатели тяжести одышки и функциональные показатели респираторной системы были сопоставимы в 3 группах без существенных различий. В группах вакцинированных пациентов (1-я и 3-я) по сравнению с невакцинированными (2-я группа) уже через 1 год наблюдения отмечалось достоверное снижение степени выраженности одышки по шкале слабости – *Medical Research Council Weakness Scale* (MRC). Однако к 4-му году наблюдения прослеживаются различия: в группе вакцинированных ПКВ-13 отмечено сохранение динамики снижения одышки, а в группе ППВ-23 – практически возвращение к ее исходным значениям (табл. 2). В группе невакцинированных установлено недостоверное снижение одышки в 1-й год наблюдения за счет коррекции бронхолитической терапии без тенденции к сохранению, через 4 года наблюдения данный показатель превышал исходные значения.

В 1-й год наблюдения в группах вакцинированных выявлены следующие тенденции к статистически недостоверному увеличению показателей ОФВ₁: при использовании ПКВ-13 – практически без измене-

Таблица 1
Возрастной состав пациентов
Table 1
Age distribution of patients

Степень тяжести (GOLD)	Риск	Группа					
		1-я		2-я		3-я	
		число пациентов	возраст, годы	число пациентов	возраст, годы	число пациентов	возраст, годы
I	A	9	61,44 ± 4,11	8	62,24 ± 4,24	0	–
II	B	22	63,21 ± 4,34	21	64,13 ± 4,94	6	60,35 ± 5,12
III	C	69	63,64 ± 4,50	89	64,66 ± 4,28	10	61,24 ± 6,19
IV	D	50	62,19 ± 4,35	94	64,69 ± 4,72	16	61,12 ± 6,56
Всего		150	62,62 ± 4,32	212	63,93 ± 4,54	32	60,90 ± 5,95

Примечание: GOLD (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*) – Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких.

Таблица 2
Клинико-функциональные показатели в процессе наблюдения
Table 2
Clinical and functional parameters during the follow-up

Группа	Число пациентов	Степень одышки, баллы				ОФВ ₁ , %				Достоверность различий внутри группы
		исходно	годы наблюдения			исходно	годы наблюдения			
			1-й	3-й	4-й		1-й	3-й	4-й	
			1	2	3	4	5	6	7	
1-я	150	2,99 ± 0,77	1,47 ± 0,54	1,50 ± 0,56	1,64 ± 0,56	48,88 ± 4,50	57,00 ± 3,51	56,51 ± 4,60	56,12 ± 4,52	$p_{1-2,3} < 0,05$
2-я	212	3,10 ± 1,19	2,55 ± 0,74	3,00 ± 0,99	3,22 ± 0,48	51,41 ± 4,51	50,42 ± 4,61	49,99 ± 4,60	48,25 ± 4,12	–
3-я	32	3,06 ± 0,66	1,51 ± 0,56	2,50 ± 0,51	2,8 ± 0,52	49,96 ± 8,41	55,53 ± 6,28	52,43 ± 6,24	50,14 ± 5,67	–
Достоверность различий меж- ду группами	–	–	$p_{1-2} < 0,05$	$p_{1-2} < 0,05$	–	–	$p_{1-2} < 0,05$	$p_{1-2} < 0,05$	–	–

Примечание: ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду.

ния в последующие годы, а в группе ППВ-23 – постепенное снижение к 4-му году. В данном случае отмечено некоторое стабилизирующее влияние вакцинации на функциональные показатели респираторной функции за счет уменьшения системного воспалительного ответа. В группе невакцинированных подобных изменений не зарегистрировано, однако установлена устойчивая, хотя и недостоверная тенденция к снижению ОФВ₁ (см. табл. 2). Это полностью укладывается в воспалительную концепцию развития ХОБЛ с прогрессивным нарастанием необратимой обструкции, несмотря на проводимую терапию [1].

Частые обострения ХОБЛ наблюдались в среднем у 70 % пациентов на момент обращения. Через 1 год наблюдения у вакцинированных 1-й и 3-й групп отмечается снижение числа обострений в 6,5 раза: со 130 до 25 случаев – в группе ПКВ-13 и с 25 до 4 случаев – в группе ППВ-23. У вакцинированных ПКВ-13 после вакцинации количество обострений через 3 года значимо не изменилось в сравнении с 1-м годом, т. е. эффективность вакцинации сохранялась как минимум в течение этого времени, однако к 4-му году наблюдения количество обострений ХОБЛ выросло на 28 % по сравнению с предыдущим годом. При анализе структуры обращений 95 % из них трактовались как неинфекционные – 90 % больных являлись курильщиками. Среди

некурящих обострений ХОБЛ не зафиксировано. В то же время число случаев во 2-й группе (невакцинированные) не изменилось – 178 случаев на 4-м году наблюдения (0,7 случая на 1 пациента) по сравнению 178 случаями исходно. У вакцинированных ППВ-23 количество обострений достоверно снизилось только в 1-й год наблюдения, затем наблюдалось возвращение к исходным показателям – 23 эпизода обострения ХОБЛ по сравнению с 25 эпизодами исходно.

К 4-му году отмечается и рост случаев госпитализаций за счет увеличения числа обострений. В группе сравнения количество госпитализаций через 1 год не уменьшилось с тенденцией к увеличению через 4 года наблюдения, в основном по причине инфекционного обострения. Рост числа обострений и госпитализаций во всех группах связан с прогрессированием воспалительных процессов в легочной ткани – как отражение системного воспаления.

Одним из основных показателей эффективности вакцинации являлось число пневмоний на фоне течения ХОБЛ – в течение 1-го года наблюдения после вакцинации Превенар-13 отмечалось 8 эпизодов из 25 эпизодов исходно (более чем в 3 раза). Через 3 года наблюдения зафиксировано только 6 госпитализаций с диагнозом внебольничная пневмония, т. е. 4-кратное снижение. К 4-му году наблюдения

Таблица 3
Динамика частоты обострений, госпитализаций и пневмоний
Table 3
Change in the rates of exacerbation, hospitalizations and pneumonia

Группа	Число пациентов	Количество обострений ХОБЛ в год				Количество госпитализаций в год				Количество пневмоний в год				Число умерших	Достоверность различий
		исходно	годы наблюдения			исходно	годы наблюдения			исходно	годы наблюдения				
			1-й	3-й	4-й		1-й	3-й	4-й		1-й	3-й	4-й		
1-я	150	130	25	24	32	143	25	25	32	24	8	9	7	2	$p < 0,05$
2-я	212	178	150	171	178	191	191	190	201	36	18	31	45	3	$p < 0,05$
3-я	32	25	4	11	23	28	6	24	28	8	2	8	13	2	$p < 0,05$
Достоверность различий меж- ду группами	–	–	$p_{1-2} < 0,05$	$p_{1-2} < 0,05$	–	–	$p_{1-2} < 0,05$	$p_{1-2} < 0,05$	–	–	$p_{1-2} < 0,05$	$p_{1-2} < 0,05$	$p_{1-2} < 0,05$	–	–

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

зарегистрировано 8 случаев внебольничной пневмонии – у пациентов, принимающих ингаляционные глюкокортикостероиды (иГКС). При микробиологической диагностике мокроты отмечены либо отсутствие роста (62 % случаев), либо фиксация флоры ротоглотки в недиагностических титрах.

У невакцинированных лиц количество пневмоний составило 28 случаев в 1-й год (снижение на 13 %); к 4-му году наблюдения отмечалось увеличение числа госпитализаций по поводу пневмоний на 25 % (табл. 3). У вакцинированных ППВ-23 в 1-й год данный показатель снизился в 4 раза, однако через 4 года наблюдения превышал исходный уровень – 12 случаев *vs* 8 случаев.

По данным метаанализа *J.A.Walters, S.Smith et al.* (2010) [6], применение пневмококковых вакцин оказывает некоторое влияние на симптомы, но не может оказать существенного влияния на долговременные исходы. В настоящем исследовании при анализе смертности в группе вакцинированных ПКВ-13 зафиксировано 2 (0,013 %) летальных исхода, ППВ-23 – 2 (0,06 %), в группе невакцинированных – 3 (0,014 %). Все случаи были связаны с прогрессирующей сердечно-легочной недостаточностью.

В обеих группах наблюдения проведен анализ бронходилатационной терапии, а в подгруппах

ХОБЛ – количества обострений. В группах вакцинированных и невакцинированных пациентов базисная терапия ХОБЛ не различалась и в зависимости от степени тяжести (I, II степень по GOLD), включала, как правило, пролонгированные β_2 -агонисты или М-холинолитические препараты (М-ХП). Больным ХОБЛ III и IV степени по GOLD назначалась комбинированная терапия пролонгированными β_2 -агонистами и М-ХП, иГКС. Пероральная терапия ГКС ни в одной из групп не проводилась. При сопоставлении количества обострений показано, что в группе вакцинированных, не получавших иГКС, за 4 года наблюдения таковых не зарегистрировано. Напротив, у получавших иГКС наблюдался значительный рост обострений, особенно в группе невакцинированных. Возможно, это связано с инфекционными обострениями, отмеченными у таких пациентов (табл. 4).

Кроме того, в ходе исследования до и после вакцинации рассчитывались и анализировались прогностические оценочные индексы BODE, DOSE, ADO. Результаты представлены в табл. 5.

Через 1 год в группе вакцинированных ПКВ-13 отмечено статистически значимое снижение индексов BODE, DOSE и ADO с сохранением эффекта через 4 года наблюдения. У пациентов после вакцина-

Таблица 4
Взаимосвязь терапии хронической обструктивной болезни легких и обострений
Table 4
A relationship between COPD therapy and exacerbations

Степень тяжести (GOLD)	Группа							
	1-я			2-я			3-я	
	число пациентов	терапия	количество обострений через 4 года	число пациентов	терапия	количество обострений через 4 года	терапия	количество обострений через 4 года
I	9	Пролонгированные β_2 -агонисты, М-ХП	0	8	Пролонгированные β_2 -агонисты, М-ХП	8	Пролонгированные β_2 -агонисты, М-ХП	0
II	22	Пролонгированные, М-ХП β_2 -агонисты, М-ХП	0	21	Пролонгированные β_2 -агонисты, М-ХП	13	Пролонгированные β_2 -агонисты, М-ХП	1
III	69	Пролонгированные β_2 -агонисты, М-ХП + иГКС	8	89	Пролонгированные β_2 -агонисты, М-ХП + иГКС	58	Пролонгированные β_2 -агонисты, М-ХП + иГКС	5
IV	50	Пролонгированные β_2 -агонисты, М-ХП + высокие дозы иГКС	24	94	Пролонгированные β_2 -агонисты, М-ХП + высокие дозы иГКС	99	Пролонгированные β_2 -агонисты, М-ХП + высокие дозы иГКС	18

Примечание: GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) – Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких; М-ХП – М-холинолитические препараты; иГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды.

Таблица 5
Динамика показателей оценочных индексов
Table 5
Change in estimative indexes

Индекс	Исходно			1-й год			3-й год			4-й год		
	группа											
	ПКВ-13	невакцини- рованные	ППВ-23	ПКВ-13	невакцини- рованные	ППВ-23	ПКВ-13	невакцини- рованные	ППВ-23	ПКВ-13	невакцини- рованные	ППВ-23
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
BODE*	4,66 ± 1,20	4,66 ± 1,04	4,75 ± 1,41	2,41 ± 1,01	4,29 ± 1,02	2,68 ± 1,3	2,44 ± 1,04	4,86 ± 1,21	4,09 ± 1,39	2,52 ± 1,02	5,34 ± 1,02	4,26 ± 1,10
DOSE**	3,63 ± 0,95	3,46 ± 0,90	2,0 ± 0,8	1,50 ± 0,59	3,99 ± 0,78	1,50 ± 0,71	1,58 ± 0,63	3,45 ± 0,90	2,62 ± 0,83	2,01 ± 0,96	3,78 ± 0,71	2,21 ± 0,78
ADO	4,70 ± 1,01	5,01 ± 0,78	4,50 ± 0,98	3,06 ± 0,60	4,41 ± 0,83	2,96 ± 0,89	3,12 ± 0,62	4,94 ± 0,91	3,96 ± 0,64	3,34 ± 0,95	5,05 ± 0,65	4,21 ± 0,89

Примечание: ПКВ-13 – пневмококковая конъюгированная 13-валентная вакцина; ППВ-23 – пневмококковая полисахаридная 23-валентная вакцина; * – $p_{1-4} < 0,05$; $p_{1-7} < 0,05$; $p_{1-10} < 0,05$; $p_{3-6} < 0,05$; ** – $p_{1-4} < 0,05$; $p_{1-7} < 0,05$.

ции ППВ-23 в 1-й год наблюдения отмечалась подобная же динамика, однако к 4-му году индексы BODE, DOSE и ADO статистически значимо повысились.

В группе невакцинированных выявлена недостаточная и незначительная динамика к снижению индексов за 1-й год наблюдения, вероятно, за счет коррекции терапии. К 4-му году наблюдения установлено практическое возвращение индексов BODE, DOSE и ADO к исходным показателям.

Экономическая оценка применения пневмококковой конъюгированной вакцины Превенар-13

Помимо клинических аспектов профилактики обострения ХОБЛ, все большую актуальность приобретают вопросы экономической целесообразности. На основании полученных данных о частоте обострений ХОБЛ, заболеваемости пневмонией и числа госпитализаций оценена экономическая эффективность применения вакцинации ППВ-23 и ПКВ-13. В результате анализа эффективности профилактики обострений ХОБЛ установлено, что применение ППВ-23 в целом оставалось эффективным в течение первых 2 лет после вакцинации, статистически значимо сокращая число госпитализаций и амбулаторных обращений по причине ХОБЛ. Аналогичные результаты получены для схемы профилактики, включающей ПКВ-13, однако статистически значимого преимущества, несмотря на более выраженный эффект по сравнению с вакцинацией ППВ-23, не достигнуто. В то же время на 3-м году после вакцинации отмечается потеря эффекта от вакцинации с применением ППВ-23 – число госпитализаций по причине ХОБЛ (относительный риск (*relative risk* (RR)) – 0,84; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) – 0,68–1,03) и пневмоний (RR – 1,71;

95%-ный ДИ – 0,86–3,38) значимо не отличалось от такового в отсутствие вакцинации. На 4-й год после профилактики в группе вакцинированных ППВ-23 в сравнении с невакцинированными отличий с точки зрения эпизодов обострения ХОБЛ не наблюдалось (RR – 0,95; 95%-ный ДИ – 0,86–1,04), но отмечено значимое повышение числа обращений по причине пневмонии (RR – 2,01; 95%-ный ДИ – 1,24–3,27). В то же время при вакцинации с применением ПКВ-13 эффект сохранялся на протяжении 4 лет наблюдения, статистически достоверно сокращая число обращений как по причине ХОБЛ, так и пневмонии, достоверно превосходя ППВ-23 на 3-м и 4-м годах после вакцинации (табл. 6).

Учитывая различия в клинической эффективности по предотвращению обострений ХОБЛ и заболеваемости пневмонией, для каждой группы пациентов рассчитаны прямые затраты, связанные с издержками на вакцинацию, госпитализацию и амбулаторные обращения к врачу. Расчеты проводились согласно тарифному соглашению территориального отделения обязательного медицинского страхования Челябинской области. Стоимость 1 законченного случая стационарного лечения ХОБЛ составляет 16 500 руб., при пневмонии таковая достигает 22 000 руб.; при амбулаторном лечении ХОБЛ или пневмонии – 450 руб. Стоимость вакцин определена согласно результатам конкурсных торгов в Челябинской области и составила 1 400 и 1 550 руб. за 1 дозу ППВ-23 и ПКВ-13 соответственно.

Как видно из данных, представленных на рисунке, в 1-й год вакцинация позволяет сократить издержки системы здравоохранения в среднем на 11 420 руб. (68–72 %) для каждого больного ХОБЛ (без значимых различий между вакцинами). Схожие результаты получены при анализе прямых затрат системы здравоохранения на 2-й год после вакцина-

Таблица 6
Относительный риск нежелательных событий
Table 6
Relative risk of adverse events

Нежелательное событие	RR (95%-ный ДИ) ППВ-23 по сравнению с невакцинированными			RR (95%-ный ДИ) ПКВ-13 по сравнению с невакцинированными			RR (95%-ный ДИ) ПКВ-13 по сравнению с ППВ-23		
	год								
	1-й	3-й	4-й	1-й	3-й	4-й	1-й	3-й	4-й
Госпитализация или амбулаторное обращение при ХОБЛ	0,29 (0,17–0,51)	0,84 (0,71–0,99)	0,95 (0,86–1,04)	0,17 (0,12–0,25)	0,17 (0,12–0,25)	0,22 (0,16–0,30)	0,59 (0,31–1,15)	0,21 (0,14–0,30)	0,23 (0,17–0,32)
Амбулаторное обращение при ХОБЛ	0,18 (0,07–0,44)	0,43 (0,26–0,69)	0,90 (0,73–1,11)	0,24 (0,16–0,34)	0,20 (0,14–0,29)	0,25 (0,19–0,35)	1,33 (0,50–3,57)	0,47 (0,25–0,85)	0,28 (0,20–0,41)
Госпитализация при ХОБЛ	0,21 (0,10–0,43)	0,84 (0,68–1,03)	0,97 (0,88–1,07)	0,18 (0,13–0,27)	0,19 (0,13–0,27)	0,22 (0,17–0,22)	0,89 (0,40–1,99)	0,22 (0,15–0,33)	0,23 (0,17–0,32)
Госпитализация или амбулаторное обращение при пневмонии	0,74 (0,18–3,02)	1,71 (0,86–3,38)	2,01 (1,24–3,27)	0,63 (0,28–1,41)	0,41 (0,20–0,84)	0,22 (0,10–0,47)	0,85 (0,19–3,83)	0,24 (0,10–0,57)	0,11 (0,05–0,25)
Амбулаторное обращение при пневмонии	1,89 (0,41–8,71)	– –	4,18 (1,05–16,6)	0,40 (0,09–1,92)	1,41 (0,29–6,91)	0,85 (0,21–3,49)	0,21 (0,03–1,46)	– –	0,20 (0,04–0,96)
Госпитализация при пневмонии	– –	1,89 (0,95–3,78)	1,74 (0,98–3,10)	0,77 (0,29–2,04)	0,30 (0,13–0,71)	0,14 (0,05–0,39)	– –	0,16 (0,06–0,43)	0,08 (0,03–0,24)

Примечание: RR (*relative risk*) – относительный риск; ДИ – доверительный интервал; ПКВ-13 – пневмококковая конъюгированная 13-валентная вакцина; ППВ-23 – пневмококковая полисахаридная 23-валентная вакцина; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

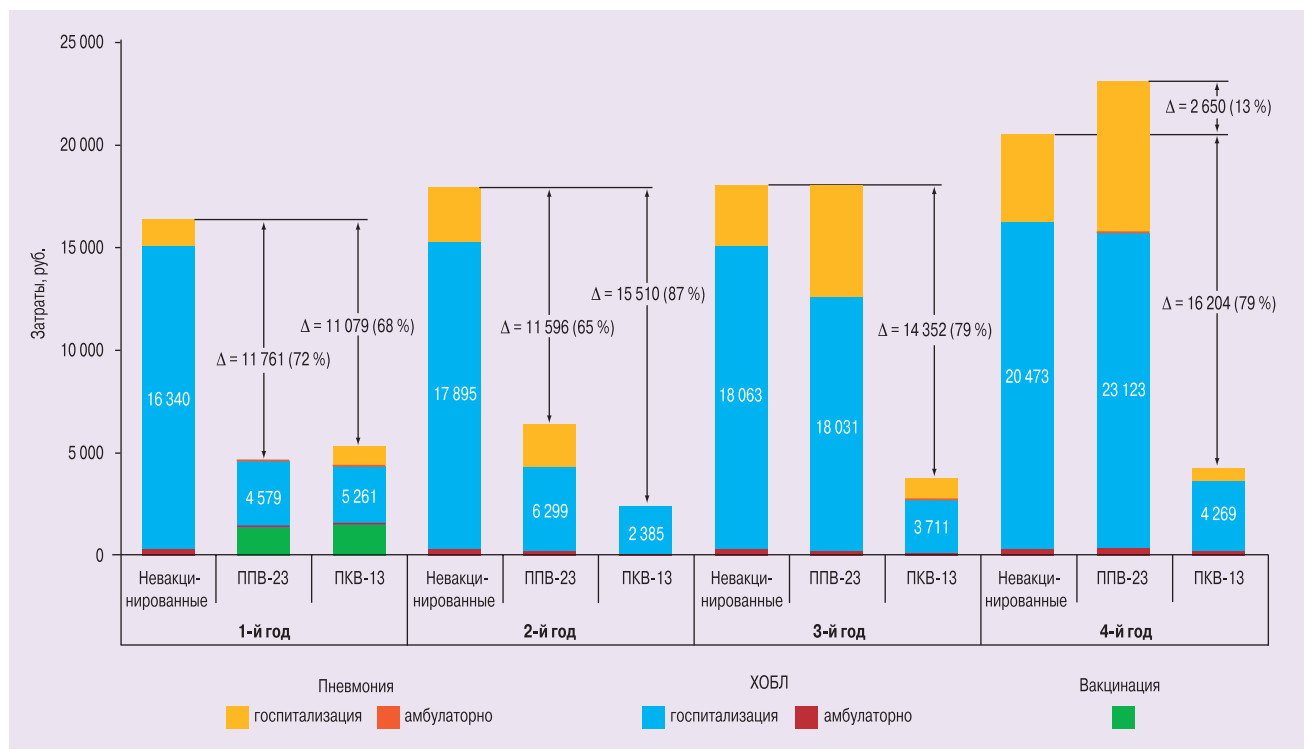


Рисунок. Затраты на профилактику и лечение обострений хронической обструктивной болезни легких из расчета на 1 пациента
Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

Figure. Costs (in rubles) of prevention and treatment of COPD exacerbations per one patient

ции – экономия в сравнении с отсутствием профилактики достигала 11 596 руб. (65 %) – в случае применения ППВ-23 и 15 510 руб. (87 %) – ПКВ-13. Однако на 3-й год после вакцинации на фоне потери эффекта от профилактики с применением ППВ-23 расходы для данной альтернативы не отличались от таковых при отсутствии профилактики (18 031 и 18 063 руб. соответственно), в то время как ПКВ-13 сохраняет эффект и позволяет достигнуть экономии до 14 352 руб. (79 %) в год на 1 пациента. Применение ППВ-23 связано с ростом расходов системы здравоохранения, достигавших 23 123 руб. на 4-й год, что на 13 % выше, чем при отсутствии профилактики. Данные дополнительные расходы в первую очередь связаны с большим числом госпитализаций по причине пневмонии, в то время как при профилактике с применением ПКВ-13 экономия составляет 16 204 руб. (79 %) в год на 1 пациента. Учитывая число зарегистрированных больных ХОБЛ ($n \approx 27\,600$) в Челябинской области в год, установлено, что профилактика с применением вакцин ППВ-23 и ПКВ-13 позволит значительно сократить текущие издержки системы здравоохранения, достигающие в среднем 502,1 млн руб. в год. При этом максимальная экономия бюджетных средств отмечается на фоне вакцинации с применением ПКВ-13 за счет большей эффективности при предотвращении эпизодов обострений ХОБЛ и максимального сокращения числа госпитализаций без «ускользания» эффекта. Данная альтернатива позволит сократить ежегодные издержки системы здравоохранения до 107,8 млн руб. (в среднем на 78,5 %) в год.

Заключение

По результатам изложенного сделаны следующие выводы:

- включение вакцинопрофилактики ПКВ-13 в план ведения пациентов позволяет стабилизировать основные функциональные показатели респираторной системы;
- после вакцинации ПКВ-13 у пациентов отмечается достоверная, статистически значимая тенденция к снижению индексов BODE, DOSE и ADO через 1 год с сохранением эффекта через 4 года наблюдения. Использование прогностических оценочных индексов являются надежным инструментом для контроля эффективности проводимой терапии;
- у некурящих пациентов через 4 года после применения ПКВ-13 достоверно снижается количество инфекционных обострений и пневмоний;
- на фоне приема иГКС количество пневмоний и обострений ХОБЛ увеличивается в 2,6 раза;
- за счет сохранения эффекта на протяжении 4 лет наблюдения вакцинация с применением ПКВ-13 позволяет минимизировать число обострений ХОБЛ, заболеваемость пневмонией и расходы системы здравоохранения, при этом экономия, при этом экономия бюджета может достигать 78,5 % в год от предполагаемых затрат на данных пациентов.

Благодарности

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

Acknowledgements

Pfizer provided financial support to an author for the development of the manuscript. The author's opinion could differ from the official position of the company.

Конфликт интересов

Конфликт интересов авторами не заявлен.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Литература

1. GOLD 2017. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. Available at: <http://gold-copd.org/gold-2017-global-strategy-diagnosis-management-prevention-copd/> (дата обращения 10.07.2017).
2. Biscione G.L. BODE index and pulmonary rehabilitation in chronic respiratory failure. *Eur. Respir. J.* 2006; 27: 1320. DOI: 10.1183/09031936.06.0147705.
3. Белевский А.С. Клинико-экономическая эффективность терапии хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*. 2016; 26 (1): 73–78. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-1-73-78.
4. GOLD 2011. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. Available at: <http://gold-copd.org/gold-2011-global-strategy-diagnosis-management-prevention-copd/> (дата обращения 10.07.2017).
5. The MRC breathlessness scale adapted from Fletcher C.M., Discussion on the Diagnosis of Pulmonary Emphysema. *J. R. Soc. Med.* 1952; 45: 576–586.
6. Walters J.A., Smith S., Poole P. et al. Injectable vaccines for preventing pneumococcal infection in patients with chronic

obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2010; (11): CD001390. DOI: 10.1002/14651858.cd001390.pub3.

Поступила 13.07.17

References

1. GOLD 2017. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. Available at: <http://gold-copd.org/gold-2017-global-strategy-diagnosis-management-prevention-copd/> [Accessed 10 July, 2017].
2. Biscione G.L. BODE index and pulmonary rehabilitation in chronic respiratory failure. *Eur. Respir. J.* 2006; 27: 1320. DOI: 10.1183/09031936.06.0147705.
3. Belevskiy A.S. Clinical and economic efficacy of treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Pul'monologiya*. 2016; 26 (1): 73–78. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-1-73-78 (in Russian).
4. GOLD 2011. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. Available at: <http://gold-copd.org/gold-2011-global-strategy-diagnosis-management-prevention-copd/> [Accessed 10 July, 2017].
5. The MRC breathlessness scale adapted from Fletcher C.M., Discussion on the Diagnosis of Pulmonary Emphysema. *J. R. Soc. Med.* 1952; 45: 576–586.
6. Walters J.A., Smith S., Poole P. et al. Injectable vaccines for preventing pneumococcal infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2010; (11): CD001390. DOI: 10.1002/14651858.cd001390.pub3.

Received July 13, 2017

Базисная терапия неконтролируемой и частично контролируемой бронхиальной астмы: сравнительный опыт применения отечественного и зарубежного комбинированных препаратов

Л.В.Лусс^{1,2}, Н.В.Шартанова¹, О.И.Сидорович¹, Е.Ф.Глушкова¹

1 – Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр "Институт иммунологии" Федерального медико-биологического агентства»: 115478, Москва, Каширское шоссе, 24;

2 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И.Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 127473, Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1

Информация об авторах

Лусс Людмила Васильевна — д. м. н., заведующая научно-консультативным отделением Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр "Институт иммунологии" Федерального медико-биологического агентства», профессор кафедры клинической аллергологии и иммунологии лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И.Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 617-36-18; e-mail: instimmun@yandex.ru

Шартанова Наталия Валерьевна — д. м. н., заведующая поликлиническим отделением Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр "Институт иммунологии" Федерального медико-биологического агентства»; тел.: (499) 612-99-70; e-mail: instimmun@yandex.ru

Сидорович Ольга Игоревна — к. м. н., старший научный сотрудник поликлинического отделения Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр "Институт иммунологии" Федерального медико-биологического агентства»; тел.: (499) 618-87-97; e-mail: instimmun@yandex.ru

Глушкова Евгения Федоровна — врач аллерголог-иммунолог Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр "Институт иммунологии" Федерального медико-биологического агентства»; тел.: (499) 311-67-78; e-mail: instimmun@yandex.ru

Резюме

Целью данного исследования явилась оценка клинической эффективности, переносимости и безопасности 2 фиксированных комбинаций — Салтиказон®-аэронатив (ООО «Натива», Россия) и препарата сравнения Серетид® («ГлаксоСмитКляйн Фармасьютикалз С.А.», Польша). **Материалы и методы.** Для оценки эффективности и безопасности на базе нескольких российских клинических центров у пациентов ($n = 116$) с неконтролируемой и частично контролируемой бронхиальной астмой (БА) в течение 12 нед. проводилось клиническое исследование эффективности и безопасности применения препарата Салтиказон®-аэронатив, аэрозоль для ингаляций дозированный, 25 мкг (сальметерол) + 125 мкг (флутиказон), в сравнении с разрешенным к медицинскому применению препаратом Серетид®, аэрозоль для ингаляций дозированный, 25 мкг (сальметерол) + 125 мкг (флутиказон). **Результаты.** У пациентов 2 групп (исследования и контрольной) с неконтролируемой и частично контролируемой БА продемонстрирована сходная динамика изменения первичного показателя эффективности (объем форсированного выдоха за 1-ю секунду) и его сопоставимые конечные значения, что подтверждает эквивалентную эффективность препарата Салтиказон®-аэронатив в сравнении с препаратом Серетид® по данному показателю. К концу исследования в обеих группах показатели пиковой скорости выдоха, уровня контроля над БА и качества жизни также улучшились. **Заключение.** Показана эквивалентная эффективность в сочетании с хорошим профилем безопасности препарата Салтиказон®-аэронатив, сравнимые с таковыми препарата Серетид®.

Ключевые слова: бронхиальная астма, бронхиальная астма средней степени тяжести, Салтиказон®-аэронатив, сальметерол / флутиказон.

Для цитирования: Лусс Л.В., Шартанова Н.В., Сидорович О.И., Глушкова Е.Ф. Базисная терапия неконтролируемой и частично контролируемой бронхиальной астмы: сравнительный опыт применения отечественного и зарубежного комбинированных препаратов. *Пульмонология*. 2017; 27 (3): 384–390. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-3-384-390

Basic therapy of uncontrolled and poorly controlled asthma: a comparison of Russian and foreign combined drugs

Lyudmila V. Luss^{1,2}, Nataliya V. Shartanova¹, Ol'ga I. Sidorovich¹, Evgeniya F. Glushkova¹

1 – Federal Academic Center "Institute of Immunology", Federal Medical and Biological Agency of Russia: Kashirskoe shosse 24, Moscow, 115478, Russia;

2 – A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Healthcare Ministry of Russia, Moscow: ul. Delegatskaya 20, build. 1, Moscow, 127473, Russia

Author information

Lyudmila V. Luss, Doctor of Medicine, Head of Research and Referral Division, Federal Academic Center "Institute of Immunology", Federal Medical and Biological Agency of Russia; Professor at Department of Clinical Allergology and Immunology, Therapeutic Faculty, A.I.Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (499) 617-36-18; e-mail: instimmun@yandex.ru

Nataliya V. Shartanova, Doctor of Medicine, Head of Outpatient Division, Federal Academic Center "Institute of Immunology", Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (499) 612-99-70; e-mail: instimmun@yandex.ru

Ol'ga I. Sidorovich, Candidate of Medicine, Senior Researcher, Outpatient Division, Federal Academic Center "Institute of Immunology", Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (499) 618-87-97; e-mail: instimmun@yandex.ru

Evgeniya F. Glushkova, allergist and immunologist, Federal Academic Center "Institute of Immunology", Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (499) 311-67-78; e-mail: instimmun@yandex.ru

Abstract

The aim. This study was aimed at assessment of clinical efficacy, tolerability and safety of two fixed combinations: Salticason® Aeronativ (salmeterol + fluticasone) 25/125 µg (Russia) compared to Seretide® 25/125 3 µg (GlaxoSmithKline Pharmaceuticals C.A., Poland) in patients with uncontrolled and partly controlled asthma. **Methods.** This was a multicenter open randomized clinical trial involving two groups of patients at 1 : 1 ratio: patients treated with Salticason® Aeronativ or Seretide®, two doses b.i.d. during 12 weeks. The primary endpoints were change in FEV₁ from the baseline to the end of the study and proportion of patients achieving good asthma control to the end of the study according to ACT questionnaire. The secondary endpoints were change in the peak expiratory flow rate from the baseline to the end of the study; the average daily number of inhalations of short-acting beta-agonists as needed according to the patient's diary; time to the first exacerbation of asthma; asthma control level according to ACT questionnaire; change in asthma control according to ACQ questionnaire; change in quality of life according to AQLQ questionnaire; number of asthma exacerbations or seek for emergency care during the study. **Results.** One hundred and sixteen patients were included in the study, 58 patients in each group. The maximal length of the therapy was 98 days. Two groups did not differ significantly in all the primary and secondary end-points at baseline or in 12 weeks of therapy. The peak expiratory flow rate, asthma control level and quality of life improved equally in both the groups to the end of the study. **Conclusion.** The Russian combined aerosol inhaler Salticason® Aeronativ (salmeterol + fluticasone), 25/125 µg is equally effective as Seretide® 25/125 3 µg (GlaxoSmithKline Pharmaceuticals C.A., Poland) in patients with uncontrolled and partly controlled asthma. Salticason® Aeronativ has the similar safety profile and tolerability as Seretide®.

Key words: asthma, control, Salticason® Aeronativ, salmeterol + fluticasone, fixed combination.

For citation: Luss L.V., Shartanova N.V., Sidorovich O.I., Glushkova E.F. Basic therapy of uncontrolled and poorly controlled asthma: a comparison of Russian and foreign combined drugs. *Russian Pulmonology*. 2017; 27 (3): 384–390 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-3-384-390

Бронхиальная астма (БА) — хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, в развитии которого принимают участие тучные клетки, эозинофилы и Т-лимфоциты. БА страдают около 300 млн человек всех возрастов. Заболеваемость БА в разных странах составляет от 1 до 18 % населения (в России — 6,2 %) [1]. БА остается актуальной проблемой современной медицины с социальным аспектом, поскольку заболеваемость и распространенность этого заболевания продолжает расти среди всех групп населения.

Хроническое воспаление обуславливает развитие бронхиальной гиперреактивности, что приводит к повторяющимся эпизодам свистящих хрипов, одышки, чувства заложенности в груди и кашля, в особенности по ночам или ранним утром. Эти симптомы связаны с распространенной, но вариабельной обструкцией дыхательных путей (бронхиального дерева), частично обратимой — спонтанно или под влиянием лечения.

Основными группами лекарственных средств для лечения БА являются бронходилататоры, в т. ч. длительно действующие агонисты β_2 -адренорецепторов (ДДБА), ингаляционные глюкокортикостероиды (иГКС) и их комбинации.

Комбинированные ингаляционные препараты, содержащие иГКС и ДДБА, имеют определенные преимущества, поскольку иГКС потенцируют действие ДДБА и препятствуют снижению чувствительности β_2 -рецепторов. Эффект этой комбинации обусловлен не простой суммацией действий лекарственных компонентов, а их комплементарностью, что позволяет рассматривать их в качестве синергистов. Одной из комбинаций ДДБА и иГКС является известная комбинация салметерола и флутиказона [2].

Комбинация салметерола и флутиказона — один из препаратов выбора первой линии терапии у пациентов с БА, ранее не получавших ни один из компонентов данной комбинации. По данным контролируемых исследований [3, 4] показано, что введение таких препаратов с помощью одного ингалятора, со-

державшего фиксированную комбинацию, не менее эффективно, чем прием каждого препарата при помощи отдельных ингаляторов.

Ингаляционный путь введения медицинских аэрозолей является наиболее эффективным способом доставки лекарственных препаратов при заболеваниях легких: препарат непосредственно направляется к месту своего действия — в дыхательные пути пациента [5]. При приеме фиксированных комбинаций с помощью аэрозольных ингаляторов, наиболее удобных для пациентов, улучшается комплаентность (выполнение пациентами назначений врача); в этом случае прием ДДБА вместе с иГКС гарантирован [6].

Эффективность и безопасность использования комбинации салметерола и флутиказона для лечения БА доказаны и подтверждены многочисленными клиническими исследованиями и многолетним опытом применения в клинической практике, в т. ч. отечественной, — открытым несравнимым исследованием [7], выполненном в условиях реальной клинической практики, в котором пациенты ($n = 21$: 11 женщин, 10 мужчин) с диагнозом неконтролируемой БА средней степени тяжести в течение 3 мес. принимали в виде ингаляций комбинацию салметерола и флутиказона 50 / 250 мкг 2 раза в сутки (утром и вечером). Наряду с положительной динамикой клинических симптомов и снижением суточной потребности в короткодействующих агонистах β_2 -адренорецепторов (КДБА) у пациентов улучшились показатели функции внешнего дыхания (ФВД). Увеличение значений динамических показателей легочной функции было наиболее выраженным по окончании 4-й недели лечения, в дальнейшем этот показатель оставался стабильным. Проявлений кардиотоксического действия (нарушений сердечного ритма, изменений отрезка QT на электрокардиограмме) не зарегистрировано. В числе незначительных побочных эффектов отмечались осиплость голоса ($n = 3$) и усиленное сердцебиение ($n = 1$). Во всех случаях эти явления были кратковременными и компенсировались самостоятельно [7].

БА гетерогенно проявляется в отношении возраста дебюта, триггеров, паттерна воспаления, тяжести клинических проявлений, причины возникновения заболевания, разнообразия клинических проявлений и ответа на скорпомощную и базисную терапию, поэтому персонализированный подход к терапии больного БА с учетом фенотипа заболевания является основной задачей на пути достижения контроля над заболеванием, поддержание которого и является основной целью терапии [8].

Таким образом, более широкое практическое применение комбинированного препарата салметерол + флутиказон при использовании дозированного аэрозольного ингалятора (ДАИ) врачами терапевтического профиля, наблюдающими пациентов с БА, будет способствовать лучшей комплаентности терапии и достижению стойкого контроля над заболеванием.

Значимым является вопрос и фактической ценовой доступности данного комбинированного препарата — салметерол + флутиказон (ДАИ) как в рамках программы льготного лекарственного обеспечения пациентов, так и наличия данного препарата в аптеках во всех регионах Российской Федерации.

Целью настоящего исследования явилось изучение клинической эффективности, безопасности и переносимости применения у пациентов с неконтролируемой и частично контролируемой БА первого и единственного отечественного препарата Салтиказон®-аэронатив — салметерол + флутиказон (ДАИ) — в дозе 25 / 125 мкг (ООО «Натива», Россия) в сравнении с препаратом Серетид® (аэрозоль для ингаляций дозированный) в дозе 25 / 125 мкг («ГлаксосмитКляйн Фармасьютикалз С.А.», Польша).

Задачей исследования являлась демонстрация достаточного совпадения клинической эффективности, профиля безопасности и переносимости применения препарата Салтиказон®-аэронатив (ООО «Натива», Россия) и препарата сравнения Серетид® («ГлаксосмитКляйн Фармасьютикалз С.А.», Польша) при терапии пациентов с неконтролируемой и частично контролируемой БА.

Материалы и методы

Многоцентровое клиническое исследование осуществлялось по открытой рандомизированной параллельной схеме при использовании «метода конвертов». Пациенты ($n = 116$) рандомизированы в 2 группы (1 : 1):

- 1-я группа (исследования; $n = 58$: 39 женщин, 19 мужчин; средний возраст — $49,81 \pm 11,95$ (18–69) года) — получавшие Салтиказон®-аэронатив (ООО «Натива», Россия);
- 2-я группа (контроль; $n = 58$: 44 женщины, 14 мужчин; средний возраст — $50,47 \pm 11,30$

(22–69) года) — получавшие Серетид® («ГлаксосмитКляйн Фармасьютикалз С.А.», Польша).

Длительность заболевания БА в 1-й группе составила в среднем $12,02 \pm 11,49$ года, во 2-й — $9,67 \pm 6,99$ года.

Ежедневная потребность в КДБА составляла ≤ 8 ингаляций в день в течение 2 последовательных дней.

В исследование включены пациенты с показателями теста по контролю над БА (*Asthma Control Test* (ACT)) ≤ 19 баллов, по опроснику контроля над БА (*Asthma Control Questionnaire* (ACQ)) > 1 балла.

Общая максимальная продолжительность исследования для каждого пациента составила > 3 мес. (98 дней). Применение исследуемых препаратов осуществлялось ингаляционно в течение всего исследования в виде 2 ингаляций по 25 мкг салметерола + 125 мкг флутиказона 2 раза в сутки. Окончательная оценка эффективности проводилась на последнем визите, безопасности и переносимости терапии — через 5 дней после последнего визита.

После рандомизации по группам пациентам назначались либо Салтиказон®-аэронатив, либо Серетид®. Назначенный препарат пациенты принимали самостоятельно, в дозе 2 ингаляции 2 раза в сутки, ежедневно в течение всего периода исследования (12 нед.).

В исследовании для лечения пациентов с БА применялась стандартная доза, рекомендованная в инструкции по медицинскому применению референтного и исследуемого препаратов^{1, 2}. Разовая доза комбинации салметерола и флутиказона 50 / 250 мкг (2 ингаляции (ДАИ) — 25 / 125 мкг 2 раза в сутки) определялась в соответствии с требованиями к проводимой терапии и была одинаковой для обоих препаратов.

Клиническое исследование проводилось в 11 клинических центрах 5 регионов России:

- Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр "Институт иммунологии" Федерального медико-биологического агентства России», Москва;
- Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва;
- Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации;
- Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени И.В.Давыдовского» Депар-

¹ Инструкция по медицинскому применению препарата Серетид® (ГлаксосмитКляйн Фармасьютикалз С.А., Польша). 2014. Доступно на: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=2ca0f3c2-4167-4c7f-96db-9943f5507a15&t=

² Инструкция по медицинскому применению препарата Салтиказон®-аэронатив (ООО «Натива», Россия). 2016. Доступно на: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=1b18eff8-57a5-464d-bd5d-21ba726a5027&t=

тамента здравоохранения города Москвы (прежнее название — Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница № 23 «Медсантруд» Департамента здравоохранения города Москвы»);

- Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Ярославской области «Областная клиническая больница» и др.

Результаты и обсуждение

В соответствии с целью и задачами исследования при проведении анализа эффективности терапии за весь период исследования у пациентов ($n = 116$) оценены результаты ФВД, уровень контроля над БА, состояние по опросникам АСТ, ACQ и AQLQ(S) (специализированный опросник по оценке качества жизни при БА — *The Standardised Asthma Quality of Life Questionnaire*), потребность в КДБА, данные по обострениям БА.

При проведении статистического анализа отмечено, что группы пациентов были сопоставимы по возрасту, полу, исходным показателям ФВД и сопутствующей патологии. При сравнении начальных характеристик качества жизни выявлены достоверные различия между группами данных средних значений опросников АСТ, ACQ и AQLQ, подтвержденные результатом непараметрического теста Манна—Уитни (за исключением ACQ).

Продemonстрирована сходная динамика изменения первичного показателя эффективности (ОФВ₁, %) и его сопоставимые конечные значения в 1-й и 2-й группах, что подтверждает неменьшую эффективность препарата Салтиказон®-аэронатив в сравнении с препаратом Серетид® по данному по-

казателю у пациентов с неконтролируемой и частично контролируемой БА. В целом динамика ОФВ₁ в обеих группах представлена на рис. 1, 2. При проведении дисперсионного анализа для повторных измерений различий в динамике ОФВ₁ не обнаружено ($p = 0,980$).

Таким образом, по показателю «Динамика показателей ОФВ₁ (%_{долж.}) в 1-й и 2-й группах» исследуемый препарат Салтиказон®-аэронатив и препарат Серетид® сопоставимы. Для определения показателя «Доля пациентов, у которых достигнут уровень контроля над БА» и оценки клинического контроля над БА использовался АСТ.

При статистической обработке показателя «Доля пациентов, у которых достигнут уровень контроля над БА > 20 баллов по результатам опросника АСТ» с использованием критерия χ^2 по Пирсону различий не выявлено ($p = 0,84210$). Таким образом, по данному показателю группы были сопоставимы.

Анализ вторичных показателей эффективности

Для оценки эффективности применения исследуемых препаратов комбинации салметерол + флутиказон в 2 группах определены следующие вторичные показатели:

- динамика показателей пикфлоуметрии по данным стандартизованного Дневника пациента;
- среднесуточная потребность в КДБА по данным стандартизованного Дневника пациента;
- время до 1-го обострения БА;
- среднее значение уровня контроля над БА по данным АСТ;
- динамика по опроснику контроля над БА по ACQ;
- динамика состояния по опроснику качества жизни пациентов с БА по AQLQ(S);
- количество обострений БА (случаи) / частота обращений за неотложной помощью в течение периода наблюдения.

Пикфлоуметрический показатель — пиковая скорость выдоха (ПСВ) является важным методом оценки эффективности терапии БА. Регистрация ПСВ проводилась пациентами самостоятельно на протяжении всего исследования, в т. ч. в межвизитный период, с помощью пикфлоуметра с обязательным внесением данных в стандартизованный Дневник пациента.

Перед статистическим анализом ПСВ проведена оценка на нормальность распределения данного показателя (тесты Колмогорова—Смирнова, Шапиро—Уилка). В 1-й группе среднее значение показателя ПСВ / утро ($Mean \pm SD$) в начале исследования составило $310,3448 \pm 92,071$, а на 5-м визите (12-я неделя) — $369,569 \pm 104,1182$ л / мин; ПСВ / вечер — $327,6724 \pm 98,6586$ и $384,2241 \pm 104,3518$ л / мин соответственно ($p < 0,05$). Во 2-й группе значение ПСВ / утро ($Mean \pm SD$) на 1-м визите составило $325,5172 \pm 105,2886$, на 5-м визите — $374,3103 \pm 101,892$ л / мин; ПСВ / вечер — $336,3793 \pm 107,9628$ и $385,0 \pm 101,3332$ л / мин соответственно ($p < 0,05$).

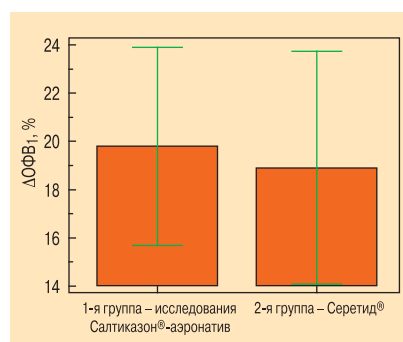


Рис. 1. Динамика показателя $\Delta\text{ОФВ}_1$
Примечание: ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за 1-ю секунду.
Figure 1. Changes in FEV_1 ; %

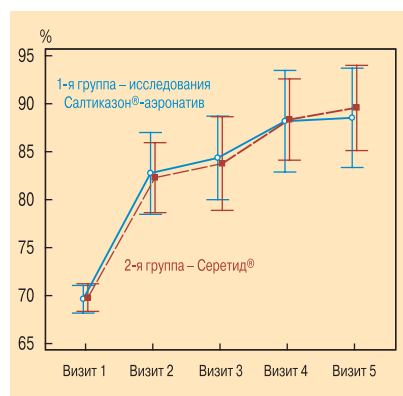


Рис. 2. Доля пациентов с достигнутым уровнем контроля над бронхиальной астмой > 20 баллов по опроснику АСТ (95%-ный доверительный интервал и среднее значение)
Примечание: АСТ (*Asthma Control Test*) — тест по контролю над бронхиальной астмой.
Figure 2. A proportion of patients achieving asthma control > 20 according to ACT questionnaire (the mean and 95% CI)

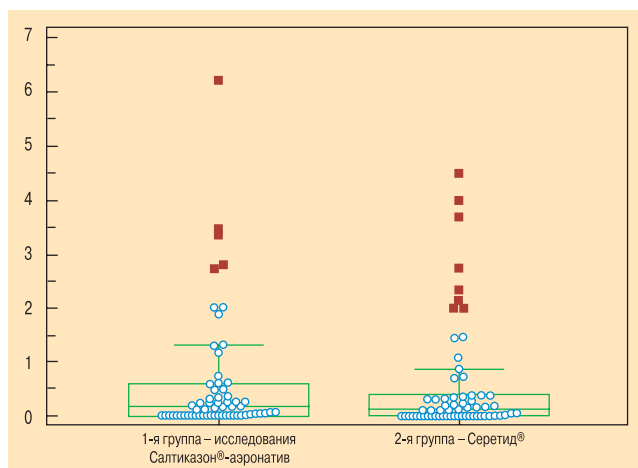


Рис. 3. Среднесуточная потребность (кратность приема) в короткодействующих β_2 -адреномиметиках
Figure 3. The average daily need in short-acting β_2 -agonists (number of daily inhalations)

Статистически значимое увеличение показателя ПСВ наблюдалось в обеих группах, различий не выявлено ($p > 0,05$). Таким образом, по показателю «Динамика показателей пикфлоуметрии по данным дневника пациента» пациенты 2 групп были сопоставимы.

В данном клиническом исследовании среднесуточная потребность в КДБА использована как вторичный критерий эффективности. Данный показатель оценивался по данным Дневника пациента, в котором больные отмечали кратность приема использования салбутамола в день утром и вечером (кроме комбинации салметерола и флутиказона, в ходе исследования пациентам разрешалось применение КДБА – салбутамола).

При сравнении среднесуточной потребности в КДБА различий между 1-й и 2-й группами не выявлено (тест Манна–Уитни; $p = 0,8731$); по данному показателю группы были сопоставимы (рис. 3).

Во время клинического исследования все обострения БА регистрировались в первичной документации и индивидуальных регистрационных картах. В 1-й группе обострения БА зарегистрированы у 1 (1,7 %) пациента, во 2-й – у 2 (3,4 %).

При сравнительном статистическом анализе (критерий Гехана–Уилкоксона) различий между группами по времени до 1-го обострения БА не выявлено ($p = 0,56370$); группы сопоставимы ($p > 0,05$).

АСТ – инструмент, созданный специально для выявления пациентов с плохо контролируемой БА [9].

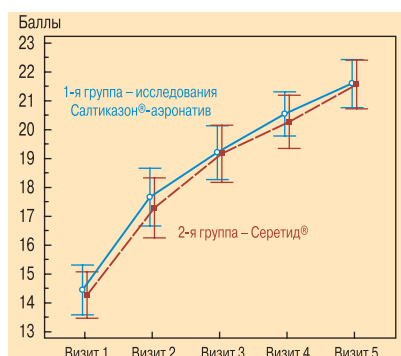


Рис. 4. Динамика показателя среднего значения ($Mean \pm SD$) уровня контроля над бронхиальной астмой по опроснику АСТ; баллы
Примечание: АСТ (Asthma Control Test) – тест по контролю над бронхиальной астмой.
Figure 4. Change in asthma control according to ACT questionnaire (Mean $\pm$ SD)

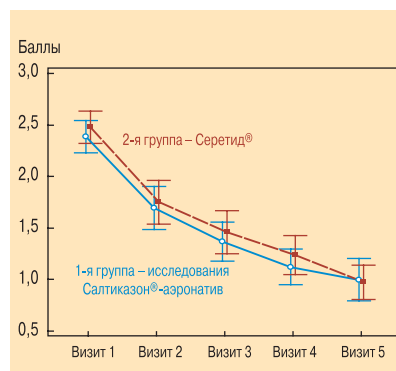


Рис. 5. Динамика улучшения уровня контроля над бронхиальной астмой по опроснику АСВ; баллы
Примечание: АСВ (Asthma Control Questionnaire) – опросник по контролю над бронхиальной астмой.
Figure 5. Improvement in asthma control according to ACQ questionnaire (score)

Этот опросник уже несколько лет применяется в РФ [10]. Данный тест разработан на основе опроса пациентов с БА, наблюдавшихся у врачей-специалистов. Изменения показателя среднего значения уровня контроля над БА по данным опросника АСТ у пациентов 1-й и 2-й групп представлены далее.

В 1-й группе среднее значение по опроснику АСТ ($Mean \pm SD$) в начале исследования составило $14,2759 \pm 3,0366$, а на последнем визите – $21,569 \pm 3,1905$ балла. Среднее значение по опроснику АСТ ($Mean \pm SD$) во 2-й группе на 1-м визите составило $14,4483 \pm 3,2615$, на последнем – $21,6034 \pm 3,1564$ балла. В обеих группах отмечено достоверное увеличение ($p < 0,001$) суммы баллов по опроснику АСТ, что демонстрирует улучшение уровня контроля над БА. По показателю «Среднее значение уровня контроля над БА по данным опросника АСТ пациентов 1-й и 2-й групп» группы были сопоставимы (рис. 4).

Опросник по контролю над БА (АСВ) применяется для оценки клинического контроля над БА. В настоящее время АСВ является инструментом, который чаще всего используется в клинических исследованиях, кроме того, для этого опросника установлено минимальное клинически значимое различие – 0,5 балла, что делает его чувствительным при оценке [11]. В обеих группах отмечено достоверное снижение ($p < 0,001$) баллов по опроснику АСВ, что показывает улучшение уровня контроля над БА. По показателю «Динамика по АСВ» обе исследуемые группы сопоставимы (рис. 5).

Основной метод оценки качества жизни пациентов – использование опросников. Для оценки качества жизни пациентов с БА используется специализированный опросник AQLQ(S). Динамика общего результата в сторону уменьшения показывает улучшение качества жизни пациента по AQLQ(S).

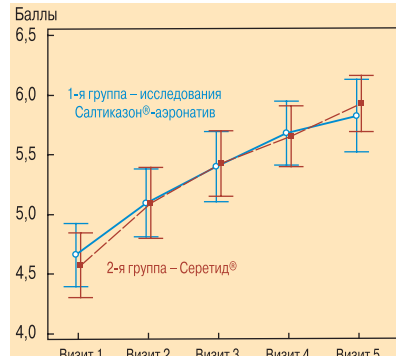


Рис. 6. Динамика улучшения качества жизни по опроснику AQLQ(S); баллы
Примечание: AQLQ(S) (The Standardised Asthma Quality of Life Questionnaire) – специализированный опросник по оценке качества жизни при БА.
Figure 6. Improvement in quality of life according to AQLQ questionnaire (score)

В обеих группах отмечено достоверное снижение ($p < 0,001$) суммы баллов по опроснику AQLQ(S), что показывает улучшение качества жизни пациентов. По показателю «Динамика состояния по AQLQ(S)» обе группы были сопоставимы (рис. 6).

Эффективность применения исследуемых препаратов оценивалась комплексно и всесторонне по первичным и вторичным показателям. К исследуемым показателям эффективности применения препаратов в исследовании относились результаты оценки ФВД, уровень контроля над БА, состояние пациентов по опросникам АСТ, АСQ и AQLQ(S), потребность в КДБА, данные по обострениям БА.

В 1-й группе зарегистрировано 3 (5,2 %) случая нежелательных явлений (НЯ) — острая респираторная вирусная инфекция легкой степени ($n = 1$), гипертонический криз ($n = 1$) и 1 (1,7 %) случай обострения БА. Во всех случаях связь с приемом препарата отсутствовала.

Во 2-й группе зарегистрировано 5 случаев НЯ легкой степени — острая респираторная вирусная инфекция легкой степени ($n = 3$) и обострение БА ($n = 2$). В 2 случаях связь между развитием НЯ и приемом препарата была достоверной, в остальных таковая отсутствовала. Все НЯ легкой и средней степени тяжести купировались самостоятельно, какого-либо медицинского вмешательства и преждевременного завершения исследования не потребовалось. Досрочного завершения исследования по любым причинам не отмечено.

Каких-либо данных, изменяющих соотношение риск / польза при применении указанных препаратов у пациентов, включенных в исследование, не получено.

В проведенном многоцентровом клиническом исследовании оценка безопасности и переносимости применения указанных препаратов проведена в полном объеме в соответствии со всеми критериями, предусмотренными Протоколом исследования. По результатам статистического анализа отклонения показателей лабораторных анализов, жизненно важных функций организма не имели систематического характера; данные, полученные в 2 группах, были сопоставимы.

На основании полученных данных сделано заключение о неменьшей безопасности и переносимости исследуемого препарата Салтиказон®-аэронатив по сравнению с референтным препаратом Серетид®.

По результатам проведенного многоцентрового клинического исследования у пациентов с неконтролируемой и частично контролируемой персистирующей БА доказана клиническая эффективность препарата Салтиказон®-аэронатив, аэрозоль для ингаляций дозированный, 25 мкг (салметерол) + 125 мкг (флутиказон) (ООО «Натива», Россия). Профиль улучшения первичных и вторичных параметров эффективности и их конечные значения достоверно не уступали аналогичным параметрам у пациентов, принимавших препарат сравнения Серетид®.

По результатам анализа применения у пациентов с неконтролируемой и частично контролируемой персистирующей БА исследуемого препарата

Салтиказон®-аэронатив доказаны его безопасность и хорошая переносимость. При этом частота и степень изменения всех анализируемых параметров безопасности не отличалась от таковых у пациентов, принимавших препарат сравнения Серетид®.

Заключение

При обобщении данных проведенного открытого сравнительного многоцентрового рандомизированного исследования клинической эффективности и безопасности применения у пациентов с БА препаратов Салтиказон®-аэронатив в дозе 25 + 125 мкг, аэрозоль для ингаляций дозированный (ООО «Натива», Россия) и Серетид® в дозе 25 + 125 мкг, аэрозоль для ингаляций дозированный («ГлаксосмитКляйн Фармасьютикалз С.А.», Польша) можно сделать следующие выводы:

- профиль клинической эффективности препарата Салтиказон®-аэронатив сопоставим с таковым у препарата сравнения Серетид® по всем первичным и вторичным показателям эффективности у пациентов с неконтролируемой и частично контролируемой персистирующей БА;
- профиль безопасности и переносимости препарата Салтиказон®-аэронатив не отличается от такового у препарата Серетид®.

Конфликт интересов

Публикация осуществлена при финансовой поддержке компании «Натива». Статья опубликована в соответствии с внутренними политиками компании «Натива» и действующим законодательством Российской Федерации. Компания «Натива» не несет ответственности за возможные нарушения авторских прав и иных прав третьих лиц в результате публикации и распространения данной информации. ООО «Натива», его работники либо представители не принимали участия в написании настоящей статьи, не несут ответственности за содержание статьи, а также не несут ответственности за любые возможные относящиеся к данной статье договоренности либо финансовые соглашения с любыми третьими лицами. Мнение автора может не совпадать с позицией компании.

Conflict of interest

This publication is supported by Nativa company, Russia, in accordance to the domestic policy and under the current legislation of Russian Federation. Nativa company, its personnel and representatives did not participate in writing this article and are not responsible for the article content as well as for any possible concerns or financial agreements with any third party. The author's and editorial's opinions could differ from the position of the Nativa company.

Литература

1. Белевский А.С. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (пересмотр 2011 г.). М.: Российское респираторное общество; 2014.
2. Дворецкий Л.И. Пожилой больной ХОБЛ: стратегия и тактика бронхолитической терапии. *Атмосфера. Пульмонология и аллергология*. 2006; (4): 13–16.
3. Almqvist C., Larsson P.H., Egmar A.C. et al. School as a risk environment for children allergic to cats and a site for transfer of cat allergen to homes. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1999; 103 (6): 1012–1017.
4. Custovic A., Green R., Taggart S.C. et al. Domestic allergens in public places II: dog (Can f 1) and cockroach (Bla g 2) allergens in dust and mite, cat, dog and cockroach

- allergens in the air in public buildings. *Clin. Exp. Allergy*. 1996; 26 (11): 1246–1252.
5. Tashkin D.P. Dosing strategies for aerosol delivery to the airways. *Respir. Care*. 1991; 36 (9): 977–988.
6. Enberg R.N., Shamie S.M., McCullough J., Ownby D.R. Ubiquitous presence of cat allergen in cat free buildings: probable dispersal from human clothing. *Ann. Allergy*. 1993; 70 (6): 471–474.
7. Ильина Н.И., Червинская Т.А., Бондарева Г.П. и др. Эффективность и безопасность применения комбинированного препарата Серетид мультидиск у больных среднетяжелой бронхиальной астмой. *Лечащий врач*. 2002; (10): 46–48.
8. Лусс Л.В., Белоусов Ю.Б., Сидорович О.И., Глушкова Е.Ф. Новые возможности в лечении бронхиальной астмы. Эффективная фармакотерапия. *Пульмонология и оториноларингология*. 2017; (1): 10–17.
9. Nathan R.A., Sorkness C.A., Kosinski M. et al. Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004; 113 (1): 59–65. DOI: 10.1016/j.jaci.2003.09.008.
10. Белевский А.С. Тест контроля астмы – «новая игрушка» или важный инструмент? *Атмосфера. Пульмонология и аллергология*. 2005; (1): 1–2.
11. Juniper E.F., O'Byrne P.M., Guyatt G.H. et al. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. *Eur. Respir. J.* 1999; 14 (4): 902–907.
3. Almqvist C., Larsson P.H., Egmar A.C. et al. School as a risk environment for children allergic to cats and a site for transfer of cat allergen to homes. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1999; 103 (6): 1012–1017.
4. Custovic A., Green R., Taggart S.C. et al. Domestic allergens in public places II: dog (Can f 1) and cockroach (Bla g 2) allergens in dust and mite, cat, dog and cockroach allergens in the air in public buildings. *Clin. Exp. Allergy*. 1996; 26 (11): 1246–1252.
5. Tashkin D.P. Dosing strategies for aerosol delivery to the airways. *Respir. Care*. 1991; 36 (9): 977–988.
6. Enberg R.N., Shamie S.M., McCullough J., Ownby D.R. Ubiquitous presence of cat allergen in cat free buildings: probable dispersal from human clothing. *Ann. Allergy*. 1993; 70 (6): 471–474.
7. Il'ina N.I., Chervinskaya T.A., Bondareva G.P. et al. Efficacy and safety of the combined drug Seretide Multidisk in patients with moderate asthma. *Lechashchiy vrach*. 2002; (10): 46–48 (in Russian).
8. Luss L.V., Belousov Yu.B., Sidorovich O.I., Glushkova E.F. Novel abilities for asthma treatment. *Effektivnaya farmakoterpiya. Pul'monologiya i otorinolaringologiya*. 2017; (1): 10–17 (in Russian).
9. Nathan R.A., Sorkness C.A., Kosinski M. et al. Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004; 113 (1): 59–65. DOI: 10.1016/j.jaci.2003.09.008.
10. Belevskiy A.S. Is Asthma Control Test a new toy or an important instrument? *Atmosfera. Pul'monologiya i allergologiya*. 2005; (1): 1–2 (in Russian).
11. Juniper E.F., O'Byrne P.M., Guyatt G.H. et al. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. *Eur. Respir. J.* 1999; 14 (4): 902–907.

Поступила 22.06.17

References

1. Belevskiy A.S. Global Strategy for Diagnosis and Prevention of Asthma. Updated 2011. Moscow: Rossiyskoe respiratornoe obshchestvo; 2014 (in Russian).
2. Dvoretzkiy L.I. COPD in elderly: strategy of bronchodilating therapy. *Atmosfera. Pul'monologiya i allergologiya*. 2006; (4): 13–16 (in Russian).

Received June 22, 2017



Эффективные терапевтические решения для лечения хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астмы



РУ: ЛП-003744



РУ: ЛП-003359



РУ: ЛП-002166



РУ: ЛП-002051



РУ: ЛП-003125



РУ: ЛП-003400



РУ: ЛП-003681



РУ: ЛП-003487



РУ: ЛП-003180



РУ: Р N002275/02



РУ: Р N000442/02



РУ: ЛП-004222



РУ: ЛП-002943



РУ: ЛП-003139

НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ



Компания «Натива» является исполнителем государственных контрактов Министерства промышленности и торговли Российской Федерации в рамках федеральной целевой программы «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу».

Информация предназначена только для специалистов здравоохранения. Для получения дополнительной информации обращайтесь в ООО «Натива» по адресу: 143402, Московская область, Красногорский р-н, г. Красногорск, ул. Октябрьская, д. 15, (495) 608-33-80, (495) 644-37-67, e-mail: info@nativa.pro, www.nativa.pro



ПРОИЗВОДСТВО ПОЛНОГО ЦИКЛА,
СЕРТИФИЦИРОВАННОЕ В СООТВЕТСТВИИ
СО СТАНДАРТАМИ GMP

Иммунокомпрометированные пациенты в многопрофильном лечебном учреждении

М.Л.Каракина¹, Н.Ф.Климушева¹, Т.В.Чернова²

1 – Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Свердловской области «Свердловская областная клиническая больница № 1»:
620102, Екатеринбург, ул. Волгоградская, 185;

2 – Государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Уральский научно-практический центр медико-социальных и экономических проблем здравоохранения»: 620075, Екатеринбург, ул. Карла Либкнехта, 8Б

Информация об авторах

Каракина Марина Леонидовна — к. м. н., врач-аллерголог-иммунолог Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Свердловской области «Свердловская областная клиническая больница № 1»; тел.: (343) 351-15-85; e-mail: mkarakina@gmail.com

Климушева Наталия Федоровна — к. м. н., заместитель главного врача по медицинской части Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Свердловской области «Свердловская областная клиническая больница № 1»; тел.: (343) 351-16-16; e-mail: klimusheva@okb1.ru

Чернова Татьяна Владимировна — д. м. н., профессор, заместитель директора по учебной работе Государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Уральский научно-практический центр медико-социальных и экономических проблем здравоохранения»; тел.: (343) 287-57-36; e-mail: tvch-umsep@yandex.ru

Резюме

Доля иммунокомпрометированных пациентов с необратимой стадией хронических заболеваний жизненно важных органов в многопрофильном лечебном учреждении, оснащение которого позволяет не только оказывать высокотехнологичную медицинскую помощь, но и проводить трансплантацию органов, может достигать 80 %. Работа иммунологов заключается в сопровождении данных пациентов, включающем подготовку и проведение вакцинации против инфекций с целью их профилактики. **Цель.** Оценка групп иммунокомпрометированных пациентов в многопрофильном лечебном учреждении — Государственном бюджетном учреждении здравоохранения Свердловской области (ГБУЗ СО) «Свердловская областная клиническая больница № 1» (Екатеринбург). **Материалы и методы.** Проведен статистический анализ факторов риска развития заболеваний, причин заболеваемости, методов терапии, профилактики и смертности по группам иммунокомпрометированных больных, наблюдаемых и получающих лечение в ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1». **Результаты.** На примере иммунокомпрометированных пациентов ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1» установлено, что под наблюдением врачей оказываются лица в основном со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания. Представлены результаты анализа применяемых методов терапии и профилактики у пациентов с различными заболеваниями. **Заключение.** Продemonстрировано, что доля иммунокомпрометированных больных разного профиля в данном лечебном учреждении является высокой. Отмечается необходимость анализа инфекционных осложнений и профилактики инфекций у данных пациентов.

Ключевые слова: иммунокомпрометированные пациенты, многопрофильное лечебное учреждение, уровни иммуносупрессии, вакцинация.

Для цитирования: Каракина М.Л., Климушева Н.Ф., Чернова Т.В. Иммунокомпрометированные пациенты в многопрофильном лечебном учреждении. *Пульмонология*. 2017; 27 (3): 392–397. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-3-392-397

Immunocompromised patients in a multi-profile hospital

Marina L. Karakina¹, Nataliya F. Klimusheva¹, Tat'yana V. Chernova²

1 – Sverdlovsk State Regional Clinical Hospital No.1: ul. Volgogradskaya 185, Ekaterinburg, 620102, Russia;

2 – Ural State Academic and Practical Center of Medical, Social and Economic Healthcare Problems: ul. Karla Libknekhta 8B, Ekaterinburg, 620075, Russia

Author information

Marina L. Karakina, Candidate of Medicine, an allergist and immunologist, Sverdlovsk State Regional Clinical Hospital No.1; tel.: (343) 351-15-85; e-mail: mkarakina@gmail.com

Nataliya F. Klimusheva, Candidate of Medicine, Deputy Director for Clinical Care, Sverdlovsk State Regional Clinical Hospital No.1; tel.: (343) 351-16-16; e-mail: klimusheva@okb1.ru

Tat'yana V. Chernova, Doctor of Medicine, Professor, Deputy Director for Education, Ural State Academic and Practical Center of Medical, Social and Economic Healthcare Problems; tel.: (343) 287-57-36; e-mail: tvch-umsep@yandex.ru

Abstract

The aim of this study was to describe immunocompromised patients admitted in a multi-profile hospital. **Methods.** Risk factors, morbidity, treatment, prevention and mortality of immunocompromised patients were analyzed. **Results.** Immunocompromised patients included patients with primary immunodeficiency, diabetes mellitus, kidney transplant recipients, Crohn's disease and patients treated with immunosuppressors. Patients generally had moderate to severe course of the disease. **Conclusion.** The proportion of immunocompromised patients in a multi-profile hospital as high as 80%. Infectious complications and prevention of infections is important in those patients and require additional analysis.

Key words: immunocompromised patients, multi-profile hospital, immunosuppression, vaccination.

For citation: Karakina M.L., Klimusheva N.F., Chernova T.V. Immunocompromised patients in a multi-profile hospital. *Russian Pulmonology*. 2017; 27 (3): 392–397 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-3-392-397

Иммунокомпрометированными являются пациенты с риском развития тяжелых инфекций вследствие дефектов иммунной системы [1], которые могут

быть обусловлены наследственными причинами — первичными иммунодефицитами (ПИД): X-сцепленной агаммаглобулинемией [2], тяжелым комби-

нированным иммунодефицитом [3], дефектами системы комплемента [4]. Дефекты, возникающие вследствие каких-либо инфекций, состояний, заболеваний или приема иммунодепрессантов называются вторичными иммунодефицитами (например, при инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека [5], при приеме ритуксимаба, метотрексата [6]).

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Свердловской области (ГБУЗ СО) «Свердловская областная клиническая больница № 1» (Екатеринбург) — многопрофильное лечебное учреждение, обладающее соответствующей материально-технической базой и высококвалифицированными медицинскими кадрами, в котором оказывается высокотехнологичная медицинская помощь. В практику данного медицинского учреждения внедрены также трансплантационные методики — доля иммунокомпрометированных пациентов с необратимой стадией хронических заболеваний жизненно важных органов может достигать 80 % [7, 8]. У указанных лиц могут отмечаться повышенные показатели не только восприимчивости к инфекциям, в т. ч. нозокомиальным, но и заболеваемости и смертности вследствие этих причин [9]. Кроме того, иммунные нарушения могут различаться внутри групп пациентов с иммунодефицитами по степени и виду иммунного дефекта, режимам иммуносупрессивной терапии (ИТ), возрасту и нутритивному статусу [10].

Для пациентов любого профиля в настоящее время различаются следующие уровни ИТ [10]:

- высокий: наличие комбинированного ПИД (в т. ч. тяжелого комбинированного иммунодефицита), применение химиотерапии, период после трансплантации органа, прием системных глюкокортикостероидов (сГКС) — ≥ 20 мг в сутки преднизолон или его эквивалента (≥ 14 дней) и / или биологических иммунных модуляторов (блокаторы фактора некроза опухоли- α или ритуксимаб) [11]. К этой группе относится трансплантация гемопоэтических стволовых клеток с продолжительной иммуносупрессией;
- низкий: прием сГКС < 20 мг в сутки преднизолон / эквивалента (≥ 14 дней), применение альтернирующей схемы приема сГКС, прием таких препаратов, как метотрексат, азатиоприн, меркаптопурин и др. [12].

Работа иммунологов должна быть направлена на «иммунологическое сопровождение» данных пациентов, в т. ч. подготовку и проведение вакцинации против инфекций с целью их профилактики, проведение аллерген-специфической иммунотерапии, а также применение иммуноглобулинов как метода иммуномодуляции у определенных категорий пациентов.

В ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1» (Екатеринбург), трансплантационные технологии внедрены в 1990 г., с тех пор вы-

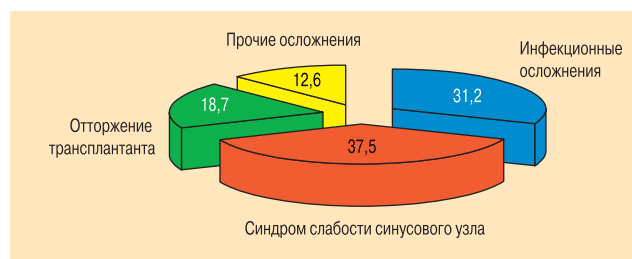


Рисунок. Структура осложнений в течение 1-го года после трансплантации сердца ($n = 32$)¹

Figure. Spectrum of complications during 1 year after heart transplantation ($n = 32$)¹

полнено > 400 трансплантаций почки, а с 2005 г. — > 100 трансплантаций печени; с 2006 г. — > 30 трансплантаций сердца.

В течение 20 лет осуществляется аутологичная и аллогенная родственная трансплантация костного мозга лицам с заболеваниями крови, а также при рассеянном склерозе. За эти годы выполнено > 400 трансплантаций.

Актуальной задачей остается комплексный подход к ведению пациентов в посттрансплантационном периоде с целью минимизации осложнений, в первую очередь инфекционных¹. Структура осложнений в течение 1-го года после трансплантации сердца, среди которых большую долю составляют инфекционные, показана на рисунке.

Как видно из рисунка, инфекционные осложнения на фоне ИТ развились почти у $1/3$ пациентов после трансплантации сердца. Эти показатели коррелируют с данными других исследований. Анализ инфекционных осложнений в структуре заболеваемости лиц после трансплантации сердца свидетельствует о преобладающей роли заболеваний органов дыхания — доля пневмоний составляет 47,37 % [13].

По данным исследований, проведенных в Российской Федерации, пневмококковая этиология внебольничных пневмоний была подтверждена почти у $1/4$ взрослых больных разных возрастных групп, госпитализированных в стационар [14]. Большую часть болезней органов дыхания, вызванных пневмококком, можно предупредить с помощью вакцинопрофилактики. По данным Всемирной организации здравоохранения показано, что специфическая вакцинопрофилактика в разных странах является наиболее доступным и экономичным способом влияния на заболеваемость пневмококковой инфекцией [15–17].

Целью данной работы являлась оценка показателей в группах иммунокомпрометированных пациентов многопрофильного лечебного учреждения ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1».

Материалы и методы

При помощи статистических и аналитических методов проведен анализ факторов риска развития забо-

¹ Климушева Н.Ф. Трансплантация солидных органов: пути оптимизации и повышение эффективности: Дисс. ... д-ра мед. наук. М.; 2016.

леваний, причин заболеваемости, методов терапии, профилактики и смертности по группам иммунокомпрометированных пациентов с необратимой стадией хронических заболеваний жизненно важных органов разного профиля – лиц с ПИД ($n = 111$), сахарным диабетом (СД), болезнью Крона (БК) ($n = 122$), а также ожидающих трансплантации почки, реципиентов почки, наблюдаемых и получающих лечение в ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1».

Результаты и обсуждение

В таблице представлены несколько случаев ведения иммунокомпрометированных пациентов разного профиля, наблюдаемых и получающих и лечение в отделениях ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1».

Представлено несколько случаев ведения иммунокомпрометированных пациентов разного профиля, получающих и лечение в ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1».

Пациенты с первичными иммунодефицитами

В настоящее время в Регистр ПИД Свердловской области включены взрослые пациенты ($n = 111$). Включение в Регистр осуществляется врачом аллергологом-иммунологом [18]. В Регистре отмечаются сведения о больном, нозологической форме ПИД, дебюте заболевания, семейном анамнезе, основных клинических и лабораторных симптомах болезни, а также проводимой терапии и ее эффективности [19, 20]. Основную группу пациентов с ПИД составляют лица с преимущественными дефектами антителопродукции – 86 (77,5 %); 20 (18,1 %) больных получают заместительную терапию стандартными иммуноглобулинами внутривенного применения [21].

Вакцинация рядом вакцин у пациентов с любым ПИД может быть малоэффективна² [22–23] и даже опасна вследствие врожденного иммунного дефекта [10, 23], поэтому должна осуществляться специалистами – аллергологами-иммунологами [24].

Так, пациенты с преимущественными дефектами антителопродукции, получающие регулярную терапию стандартными иммуноглобулинами, могут получать все инаktivированные вакцины, но и им, и лицам из их ближайшего окружения противопоказано назначение оральной полиомиелитной вакцины вследствие высокого риска возникновения вакциноассоциированного полиомиелита [10, 23]. Другие живые вакцины (корь, краснуха) противопоказаны только пациентам с ПИД, но могут применяться у лиц ближайшего окружения, т. к. вакцинные штаммы этих вирусов не могут передаваться от человека к человеку [24]. Живые бактериальные вак-

цины, такие как *Bacillus Calmette–Guérin* (БЦЖ), оральная тифозная вакцина не могут быть назначены у пациентов с фагоцитарными дефектами, тогда как живые вирусные вакцины могут применяться у лиц с хронической гранулематозной болезнью, врожденной или циклической нейтропенией [10].

Пациенты с сахарным диабетом

Согласно статистическим данным, заболеваемость СД взрослых лиц Свердловской области, впервые выявленных в 2014 г., составляет 11 875 случаев, из них 552 случая – СД 1-го типа³. Всего в области 142 тыс. больных СД, а инсулинозависимых – около

Таблица
Профиль иммунокомпрометированных пациентов, наблюдаемых и получающих и лечение в отделениях ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1»
Table
Characteristics of immunocompromised patients of Sverdlovsk State Regional Clinical Hospital No.1

Отделение	Профиль иммунокомпрометированных пациентов
Аллергологии и иммунологии	Тяжелые формы бронхиальной астмы и других заболеваний дыхательных путей Получаемая ИТ ПИД
Кардиологическое	Включение в лист ожидания трансплантации сердца Реципиенты сердца
Гастроэнтерологическое	Терминальные стадии неопухолевых заболеваний печени Включение в лист ожидания трансплантации печени Реципиенты печени
Гематологическое	Получаемая химиотерапия Трансплантация костного мозга / гемопоэтических стволовых клеток в анамнезе Лимфопролиферативные заболевания Предстоящая плановая спленэктомия, состояние после спленэктомии
Ревматологическое	Получаемая ИТ
Колопроктологическое	Воспалительные заболевания кишечника Получаемая ИТ
Диализный центр	Терминальная стадия почечной недостаточности Включение в лист ожидания трансплантации почки Реципиенты почки
Нефрологическое	Получаемая ИТ по поводу гломерулонефрита
Эндокринологическое	СД и другие эндокринопатии
Неврологическое	Получаемая ИТ по поводу рассеянного склероза, миастении, демиелинизирующих заболеваний

Примечание: ИТ – иммуносупрессивная терапия; ПИД – первичный иммунодефицит; СД – сахарный диабет.

² Immune Deficiency Foundation. IDF Medical Advisory Committee Resolution on Vaccination for Primary Immunodeficiency Patients on Immunoglobulin Replacement Therapy. August 3, 2011.

³ Министерство здравоохранения Российской Федерации, Департамент мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России. Заболеваемость взрослого населения России в 2014 году. Статистические материалы. Часть III. М.; 2015.

30 тыс.⁴. Основной причиной заболеваемости и смертности при этом являются инфекции дыхательных путей (ДП), в частности грипп и пневмония [25].

СД является фактором риска развития инфекций ДП вследствие дефектов функций лимфоцитов, снижения фагоцитарной возможности моноцитов, слабого гуморального ответа [26]. Кроме того, риск развития инфекций ДП у больных СД увеличивается при плохом контроле глюкозы крови, длительном течении заболевания, наличии микроангиопатии, в т. ч. в легочной ткани, легочной патологии [27]. Поэтому во многих странах существуют специальные руководства и программы иммунизации пациентов с СД против гриппа и пневмококковой инфекции [28–29]. Данные программы постепенно включаются в стандарты ведения больных СД.

Пациенты, включенные в лист ожидания трансплантации почки, реципиенты почки

В разные годы в лист ожидания трансплантации почки были включены от 80 до 200 больных с терминальной стадией хронической почечной недостаточности. В качестве индукционной терапии интраоперационно применялся солумедрол, а с 2003 г. — моноклональные антитела (базиликсимаб и даклизумаб). В послеоперационном периоде используются различные протоколы ИТ. Лечение кризов отторжения проводится с помощью пульс-терапии солумедролом, а при ГКС-резистентных кризах назначаются антилимфоцитарный антиген, атгам, тимоглобулин.

При анализе причин летальных исходов после трансплантации почки, проведенном в ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1», наиболее частой были инфекционные осложнения (37,7 %), среди которых превалировала пневмония (46,2 % всех инфекционных осложнений). Таким образом, профилактика инфекций, в частности вакцинация, является одним из приоритетных направлений улучшения результатов трансплантации почки¹.

Пациенты с болезнью Крона

На учете в ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1» состоят пациенты ($n = 122$) с БК. При исследовании эпидемиологических особенностей БК в Свердловской области выявлено, что под наблюдением врачей оказываются в основном лица со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания. Так, тяжелое течение заболевания отмечалось в 52 (42,6 %), средней тяжести — в 43 (35,2 %), легкое — в 27 (24,2 %) случаях. Распространенное поражение желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) наблюдалось у 28 (22,9 %), а поражение верхних отделов ЖКТ — у 14 (11,4 %) больных. Осложнения БК

(наружные и внутренние свищи, инфильтрат брюшной полости, абсцессы, стриктуры, кишечная непроходимость, анальные трещины, парапроктит, кишечное кровотечение) установлены у 87 (71,3 %) лиц с БК. Оперативное лечение проводилось в 49 (40,1 %) случаях. Для поддержания ремиссии БК 87 (71,3 %) пациентам назначена ИТ, а 16 (13,1 %) — биологические препараты (ингибиторы фактора некроза опухоли (антицитокиновая терапия)) [30]. В настоящее время проводится работа по оценке возможностей профилактики инфекций ДП у больных указанной группы.

Заключение

По результатам изложенного сделаны следующие выводы:

- в многопрофильном лечебном учреждении ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1» высока доля иммунокомпрометированных пациентов разного профиля и с разными дефектами иммунной системы;
- необходим анализ инфекционных осложнений у таких пациентов;
- важной является профилактика инфекций у иммунокомпрометированных пациентов, в т. ч. путем проведения вакцинации.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Исследование проводилось без участия спонсора.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Исследование проводилось без участия спонсора.

Литература

1. Rich R.R., Fleisher T.A., Shearer W.T. et al. Clinical Immunology: Principles and Practice. 4th Ed. Elsevier; 2013.
2. Chear C.T., Ripen A.M., Mohamed S.A., Dhaliwal J.S. A novel BTK gene mutation creates a de-novo splice site in an X-linked agammaglobulinemia patient. *Gene*. 2015; 560 (2): 245–253. DOI: 10.1016/j.gene.2015.02.019.
3. Hacein-Bey-Abina S., Hauer J., Lim A. et al. Efficacy of gene therapy for X-linked severe combined immunodeficiency. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363 (4): 355–419. DOI: 10.1056/NEJMoa1000164.
4. Audemard-Verger A., Descloux E., Ponard D. et al. Infections Revealing complement deficiency in adults: A french nationwide study enrolling 41 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95 (19): 1–4. DOI: 10.1097/MD.0000000000003548.
5. Gokengin D., Oprea C., Uysal S., Begovac J. The growing HIV epidemic in Central Europe: a neglected issue? *J. Virus Erad.* 2016; 2 (3): 156–217.
6. Pruetpongpan N., Khawcharoenporn T., Damronglerd P. et al. Disseminated talaromyces marneffei and Mycobacterium abscessus in a patient with anti-interferon- γ autoantibodies. *Open Forum Infect Dis.* 2016; 3 (2): 1–4. DOI: 10.1093/ofid/ofw093.
7. Готье С.В., Мойсюк Я.Г., Хомяков С.М. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации

⁴ Малишевская А.С. Актуальные вопросы оказания медицинской помощи пациентам с сахарным диабетом в Свердловской области. Доклад на Междисциплинарном научно-практическом форуме «Россия без ожирения» 24 декабря 2015 г., Екатеринбург.

- в 2014 году. VII сообщение регистра Российского трансплантологического общества. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2015; 17 (2): 7–22. DOI: 10.15825/1995-1191-2015-2-7-22.
8. Готье С.В., Хомяков С.М. Оценка потребности населения в трансплантации органов, донорского ресурса и планирование эффективной сети медицинских организаций (центров трансплантации). *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2013; (3): 11–24.
9. Burroughs M., Moscona A. Immunization of pediatric solid organ transplant candidates and recipients. *Clin. Infect. Dis.* 2000; 30 (6): 857–869. DOI: 10.1086/313823.
10. Rubin L.G., Levin M.J., Ljungman P. et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin. Infect. Dis.* 2014; 58 (3): 309–318. DOI: 10.1093/cid/cit816.
11. Heijstek M.W., Ott de Bruin L.M., Bijl M. et al. EULAR recommendations for vaccination in paediatric patients with rheumatic diseases. *Ann. Rheum. Dis.* 2011; 70 (10): 1704–1712. DOI: 10.1136/ard.2011.150193.
12. Harpaz R., Ortega-Sanchez I.R., Seward J.F. Prevention of herpes zoster: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm. Rep.* 2008; 57 (RR-5): 1–30.
13. Островский Ю.П., Рачок Л.В., Гребенюк И.А. и др. Инфекционные осложнения у пациентов, перенесших ортотопическую трансплантацию сердца. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2011; (4): 24–31.
14. 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): 30–36.
15. Позиция ВОЗ по полисахаридной пневмококковой вакцине. *Еженедельный эпидемиологический бюллетень*. 2008; 83 (42): 373–384.
16. Moberley S., Holden J., Tatham D.P., Andrews R.M. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2008; (1): CD000422.
17. Updated recommendations for prevention of invasive pneumococcal disease among adults using the 23 valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPSV23). Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm. Rep.* 2010; 59 (34): 1102–1106.
18. Каракина М.Л. Регистр взрослых пациентов с первичными иммунодефицитами Свердловской области. *Общественное здоровье и здравоохранение*. 2016; (1): 57–63.
19. Виноградов А.В., Бельтюков Е.К., Каракина М.Л. и др. Опыт организации оказания персонализированной медицинской помощи больным первичными иммунодефицитами в медицинских организациях Свердловской области. *Уральский медицинский журнал*. 2014; 6 (120): 31–34.
20. Бельтюков Е.К., Виноградов А.В., Тузанкина И.А., Каракина М.Л. Об организации специализированной медицинской помощи взрослому населению Свердловской области по профилю «Аллергология и иммунология». *Российский иммунологический журнал*. 2014; (3): 482–483.
21. Виноградов А.В., Бельтюков Е.К., Каракина М.Л., Чадова Е.А. Организация оказания медицинской помощи взрослым больным первичными иммунодефицитами с дефектами антителопродукции в Свердловской области. *Уральский медицинский журнал*, 2015; 9 (132): 57–60.
22. Shearer W.T., Fleisher A., Buckley R.H. et al. Recommendations for live viral and bacterial vaccines in immunodeficient patients and their close contacts. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014; 133 (4): 961–966. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.11.043.
23. Aguilar C., Malphettes M., Donadieu J. et al. Prevention of infections during primary immune deficiencies. *Immunocompromised Hosts. Clinical Infectious Diseases Advance Access published September 28, 2014. Available at: <http://cid.oxfordjournals.org>*
24. Снегова Н.Ф., Харит С.М., Лянко Л.М. Основные подходы к иммунизации детей с первичными иммунодефицитами. *Бюллетень «Вакцинация. Новости вакцинопрофилактики». Иммунодефициты*. 2003; 6 (30): 32–35.
25. International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 5th ed. Brussels; 2011. Available at: <http://www.idf.org/diabetesatlas>
26. Kornum J.B., Thomsen R.W., Riis A. et al. Type 2 diabetes and pneumonia outcomes: A population-based cohort study. *Diabetes Care*. 2007; 30 (9): 2251–2257. DOI: 10.2337/dc06-2417.
27. Smith S.A., Poland G.A. Use of influenza and pneumococcal vaccines in people with diabetes. *Diabetes Care*. 2000; 23 (1): 95–108.
28. Fiore A.E., Shay D.K., Broder K. et al. Prevention and control of influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm. Rep.* 2008; 57 (RR-7): 1–60.
29. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes – 2012. *Diabetes Care*. 2012; 35 (Suppl. 1): S11–S63. DOI: 10.2337/dc12-s011.
30. Ощепков А.В., Цаур Г.А., Есеева С.С. и др. Эпидемиологические аспекты болезни Крона в Свердловской области. *Вестник уральской медицинской академической науки*. 2015; (3): 36–38.

Поступила 11.09.16

References

1. Rich R.R., Fleisher T.A., Shearer W.T. et al. *Clinical Immunology: Principles and Practice*. 4th Ed. Elsevier; 2013.
2. Chear C.T., Ripen A.M., Mohamed S.A., Dhaliwal J.S. A novel BTK gene mutation creates a de-novo splice site in an X-linked agammaglobulinemia patient. *Gene*. 2015; 560 (2): 245–253. DOI: 10.1016/j.gene.2015.02.019.
3. Hacein-Bey-Abina S., Hauer J., Lim A. et al. Efficacy of gene therapy for X-linked severe combined immunodeficiency. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363 (4): 355–419. DOI: 10.1056/NEJMoa1000164.
4. Audemard-Verger A., Descloux E., Ponard D. et al. Infections Revealing complement deficiency in adults: A french nationwide study enrolling 41 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95 (19): 1–4. DOI: 10.1097/MD.0000000000003548.
5. Gokengin D., Oprea C., Uysal S., Begovac J. The growing HIV epidemic in Central Europe: a neglected issue? *J. Virus Erad.* 2016; 2 (3): 156–217.
6. Pruettpongpan N., Khawcharoenporn T., Damronglerd P. et al. Disseminated talaromyces marneffe and Mycobacterium abscessus in a patient with anti-interferon-γ autoantibodies. *Open Forum Infect Dis.* 2016; 3 (2): 1–4. DOI: 10.1093/ofid/ofw093.
7. Got'e S.V., Moysyuk Ya.G., and Khomyakov S.M. Organ donation and transplantation in Russian Federation in 2014. The 7th Report of Russian Transplantology Society Register. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov*. 2015; 17 (2): 7–22. DOI: 10.15825/1995-1191-2015-2-7-22 (in Russian).

8. Got'e S.V., Khomyakov S.M. An evaluation of population's need in organ transplantation and donor resources, and scheduled efficacy of transplantation centers. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov*. 2013; (3): 11–24 (in Russian).
9. Burroughs M., Moscona A. Immunization of pediatric solid organ transplant candidates and recipients. *Clin. Infect. Dis.* 2000; 30 (6): 857–869. DOI: 10.1086/313823.
10. Rubin L.G., Levin M.J., Ljungman P. et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin. Infect. Dis.* 2014; 58 (3): 309–318. DOI: 10.1093/cid/cit816.
11. Heijstek M.W., Ott de Bruin L.M., Bijl M. et al. EULAR recommendations for vaccination in paediatric patients with rheumatic diseases. *Ann. Rheum. Dis.* 2011; 70 (10): 1704–1712. DOI: 10.1136/ard.2011.150193.
12. Harpaz R., Ortega-Sanchez I.R., Seward J.F. Prevention of herpes zoster: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm. Rep.* 2008; 57 (RR-5): 1–30.
13. Ostrovskiy Yu.P., Rachok L.V., Grebenyuk I.A. et al. Infectious complications in orthotopic heart transplantation survivors. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov*. 2011; (4): 24–31 (in Russian).
14. Bilichenko T.N., Argunova A.N., Antonova O.A. et al. Prevalence of pneumococcal pneumonia in adult patients of therapeutic hospitals at three regions of Russian Federation. *Pul'monologiya*. 2013; (4): 30–36 (in Russian).
15. WHO statement on polysaccharide pneumococcal vaccination. *Ezhenedel'nyy epidemiologicheskij byulleten'*. 2008; 83 (42): 373–384 (in Russian).
16. Moberley S., Holden J., Tatham D.P., Andrews R.M. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2008; (1): CD000422.
17. Updated recommendations for prevention of invasive pneumococcal disease among adults using the 23 valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPSV23). Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm. Rep.* 2010; 59 (34): 1102–1106.
18. Karakina M.L. A register of adult patients with primary immunodeficiency at Sverdlovsk region. *Obshchestvennoe zdorov'e i zdavoookhranenie*. 2016; (1): 57–63 (in Russian).
19. Vinogradov A.V., Bel'tyukov E.K., Karakina M.L. et al. An experience of personalized medical care for patients with primary immunodeficiency at Sverdlovsk region. *Ural'skiy meditsinskiy zhurnal*. 2014; 6 (120): 31–34 (in Russian).
20. Bel'tyukov E.K., Vinogradov A.V., Tuzankina I.A., Karakina M.L. About management of specialized allergology and immunology care for adult population of Sverdlovsk region. *Rossiyskiy immunologicheskij zhurnal*. 2014; (3): 482–483 (in Russian).
21. Vinogradov A.V., Bel'tyukov E.K., Karakina M.L., Chadova E.A. Healthcare management for adults with primary immunodeficiency and antibody production defects in Sverdlovsk region. *Ural'skiy meditsinskiy zhurnal*, 2015; 9: 57–60 (in Russian).
22. Shearer W.T., Fleisher A., Buckley R.H. et al. Recommendations for live viral and bacterial vaccines in immunodeficient patients and their close contacts. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014; 133 (4): 961–966. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.11.043.
23. Aguilar C., Malphettes M., Donadieu J. et al. Prevention of infections during primary immune deficiencies. Immunocompromised Hosts. Clinical Infectious Diseases Advance Access published September 28, 2014. Available at: <http://cid.oxfordjournals.org>
24. Snegova N.F., Kharit S.M., Lyanko L.M. General approach to immunization of children with primary immunodeficiency. *Byulleten' «Vaktsinatsiya. Novosti vaktsinoprofilaktiki». Immunodefitsity*. 2003; 6 (30): 32–35 (in Russian).
25. International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 5th ed. Brussels; 2011. Available at: <http://www.idf.org/diabetesatlas>
26. Kornum J.B., Thomsen R.W., Riis A. et al. Type 2 diabetes and pneumonia outcomes: A population-based cohort study. *Diabetes Care*. 2007; 30 (9): 2251–2257. DOI: 10.2337/dc06-2417.
27. Smith S.A., Poland G.A. Use of influenza and pneumococcal vaccines in people with diabetes. *Diabetes Care*. 2000; 23 (1): 95–108.
28. Fiore A.E., Shay D.K., Broder K. et al. Prevention and control of influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm. Rep.* 2008; 57 (RR-7): 1–60.
29. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes, 2012. *Diabetes Care*. 2012; 35 (Suppl. 1): S11–S63. DOI: 10.2337/dc12-s011.
30. Oshchepkov A.V., Tsaur G.A., Eseva S.S. et al. Epidemiological aspects of Crohn's disease at Sverdlovsk region. *Vestnik ural'skoy meditsinskoy akademicheskoy nauki*. 2015; (3): 36–38 (in Russian).

Received September 11, 2016

Трехкомпонентная модель механической активности легких

Ф.Ф.Тетенев, К.Ф.Тетенев, Т.С.Агеева, Т.Н.Бодрова, А.И.Карзилов, П.Е.Месько, А.В.Тетенева

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 634050, Томск, Московский тракт, 2

Информация об авторах

Тетенев Федор Федорович — д. м. н., профессор, академик Российской академии естествознания, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (3822) 90-11-01; e-mail: ftetenev@list.ru

Тетенев Константин Федорович — к. м. н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (3822) 90-11-01; e-mail: ktetenev@bk.ru

Агеева Татьяна Сергеевна — д. м. н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (3822) 53-07-27; e-mail: ts.ageeva@mail.ru

Бодрова Тамара Николаевна — д. м. н., профессор, академик Российской академии естествознания, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (3822) 90-11-01; e-mail: tn.bodrova@gmail.com

Карзилов Александр Иванович — д. м. н., профессор, член-корреспондент Российской академии естествознания, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (3822) 90-11-01; e-mail: karzilov@mail.ru

Месько Павел Евгеньевич — к. м. н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (3822) 90-11-01; e-mail: mpe106@mail.ru

Тетенева Анна Валентиновна — д. м. н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (3822) 90-11-01; e-mail: ktetenev@bk.ru

Резюме

Представлен обзор основных работ, в которых определено формирование гипотезы о самостоятельной механической активности легких, а также важнейшие этапы ее развития — от размышлений с позиции филогенетического анализа дыхательных движений у земноводных и млекопитающих животных до исследования механики дыхания. При использовании методики прерывания воздушного потока выявлен отрицательный эластический гистерезис легких. С позиции фундаментальных законов физики (I и II законов термодинамики) этот парадокс был расценен как доказательство самостоятельной механической активности легких. Преобладание дыхательных колебаний давления в заклиненном бронхе над амплитудой внутригрудного давления расценивается как проявление регионарной механической активности легких. Клинико-экспериментальные исследования механики дыхания позволили сформировать гипотезу о функционировании 3 уровней механической активности легких. Интегральная механическая активность легких обеспечивает соучастие легких в инспираторном и экспираторном движении легких. Гладкая мускулатура бронхов поддерживает просвет бронхов на выдохе, противодействуя клапанной их обструкции (2-й уровень механической активности). Инспираторное действие гладкой мускулатуры терминальных отделов легких является функциональным компонентом наряду с сурфактантом, обеспечивающим стабильность альвеол на выдохе (3-й компонент).

Ключевые слова: механика дыхания, механическая активность легких, клапанная обструкция бронхов, интегральная механическая активность легких, трехкомпонентная модель механической активности легких.

Для цитирования: Тетенев Ф.Ф., Тетенев К.Ф., Агеева Т.С., Бодрова Т.Н., Карзилов А.И., Месько П.Е., Тетенева А.В. Трехкомпонентная модель механической активности легких. *Пульмонология*. 2017; 27 (3): 398–403. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-3-398-403

Three-component model of pulmonary mechanical activity

Fedor F. Tetenev, Konstantin F. Tetenev, Tat'yana S. Ageeva, Tamara N. Bodrova, Aleksandr I. Karzilov, Pavel E. Mes'ko, Anna V. Teteneva

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

Author information

Fedor F. Tetenev, Doctor of Medicine, Professor, Academician of Russian Academy of Natural Science, Head of Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Siberian State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (3822) 90-11-01; e-mail: ftetenev@list.ru

Konstantin F. Tetenev, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Siberian State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (3822) 90-11-01; e-mail: ktetenev@bk.ru

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

Tamara N. Bodrova, Doctor of Medicine, Professor, Academician of Russian Academy of Natural Science, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Siberian State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (3822) 90-11-01; e-mail: tn.bodrova@gmail.com

Aleksandr I. Karzilov, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Natural Science, Associate Professor, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Siberian State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (3822) 90-11-01; e-mail: karzilov@mail.ru

Pavel E. Mes'ko, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Siberian State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (3822) 90-11-01; e-mail: mpe106@mail.ru

Anna V. Teteneva, Doctor of Medicine, Associate Professor, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Siberian State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (3822) 90-11-01; e-mail: ktetenev@bk.ru

Abstract

The article provides a review of key studies of the hypothesis about an independent pulmonary mechanical activity: from phylogenetic analysis of respiratory movements in amphibians and mammals to respiratory mechanics research. The airflow interruption method revealed negative elastic lung hysteresis. Given the basic physical laws (the first and the second laws of thermodynamics), this paradox was considered as evidence of the inde-

pendent mechanical activity of the lungs. Predominance of breathing-related pressure fluctuations in an obstructed bronchus over the intrathoracic pressure amplitude was considered as a manifestation of the regional pulmonary mechanical activity. Experimental studies of respiratory mechanics allowed formulation a hypothesis about three levels of pulmonary mechanical activity. The integral pulmonary mechanical activity provides inspiratory and expiratory movements. Smooth muscles of the bronchial wall keep the bronchial lumen during expiration and preclude valvular obstruction of the bronchus (the second level of the mechanical activity). The inspiratory action of the smooth muscles in distal parts of the lungs is a functional component along with surfactant that provides the consistency of alveoli during expirations (the third component).

Key words: respiratory mechanics, pulmonary mechanical activity, valvular bronchial obstruction, integral pulmonary mechanical activity, three-component model of pulmonary mechanical activity.

For citation: Tetenev F.F., Tetenev K.F., Ageeva T.S., Bodrova T.N., Karzilov A.I., Mes'ko P.E., Teteneva A.V. Three-component model of pulmonary mechanical activity. *Russian Pulmonology*. 2017; 27 (3): 398–403 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-3-398-403

Гипотеза о механической активности легких у млекопитающих появилась в 1779 г., когда *M. Varnier* впервые описал сокращение участков легких кролика¹. Этим исследованием поддержана гипотеза, построенную на основе филогенетического анализа механизма дыхательных движений у разных животных — от амфибий и рептилий. Механической активностью обладают легкие амфибий, у которых нет каркаса грудной полости, и легкие самостоятельно производят инспираторные и экспираторные движения [1]. Механизм этих движений остается неизученным. У млекопитающих аппарат внешнего дыхания, включающий грудную клетку с дыхательной мускулатурой, диафрагму и систему плевральных листков, намного сложнее. Вопрос том, что произошло со способностью легких самостоятельно осуществлять механические движения, остался открытым. При этом возникли 2 противоположные гипотезы: наиболее простая и прагматичная заключалась в том, что легким млекопитающих стала ненужной самостоятельная механическая активность и аппарат, ее осуществляющий, редуцировался; согласно другой гипотезе, механическая активность легких у млекопитающих сохранилась и выполняет какую-то сложную, до сих пор неизученную функцию.

Если принять во внимание учение *Т. Куна* [2] о структуре научных революций, наука о механизме дыхательных движений легких развивалась ненормально, т. е. единая теория, объясняющая механику движения легких, отсутствовала. Первая гипотеза не требовала особых научных поисков, она прямолинейна и предельно проста: при пневмотораксе легкие приходят в состояние коллапса. Чем больше воздуха в плевральной полости, тем полнее коллапс. Для проверки 2-й гипотезы методов исследования не существовало. В 1853 г. *F. Donders* [3] опубликовал результаты экспериментального исследования пассивной вентиляции изолированных легких с помощью специального стеклянного колокола, имитировавшего каркас грудной клетки, и резиновой мембраны, имитировавшей диафрагму. По результатам эксперимента практически однозначно поддержана 1-я гипотеза, ставшая господствующей теорией (парадигмой). В рамках парадигмы наука о механических

движениях легких стала развиваться нормально. Эта теория сохраняется в качестве парадигмы в современной физиологии, патологии дыхания и в пульмонологии в целом. В XIX столетии, в период господства механистического толкования физиологии, исследователи не обратили внимания на то, что сравнение изолированных легких и легких при жизни весьма условное. Физиология дыхания только начинала наполняться научными сведениями о различных функциях легких, она развивалась в рамках парадигмы *F. Donders*. К началу XXI века физиология дыхания обогатилась огромным объемом знаний, однако мировоззрение исследователей остается таким же, как в XIX столетии.

Вторая гипотеза была богата различными предположениями, суждениями и гипотезами 2-го порядка. Наиболее ранней и оригинальной являлась гипотеза *F. Orsos* [4, 5] об инспираторной и экспираторной механической активности легких. Сравнивалась структура эластических и гладкомышечных волокон по аналогии со скелетной мускулатурой. О том, что гладкая мускулатура легких создает напряжение эластических волокон и, вероятно, участвует в инспираторном и экспираторном движении легких, описано в обсуждении морфологических исследований². Жировая дистрофия гладких мышц приводит к выпрямлению эластических волокон, что лежит в основе развития эмфиземы легких.

На инспираторную механическую активность легких указывали угловые дыхательные смещения бронхов, опережающие увеличение объема легких³ [6]. Результаты соответствующих рентгенологических исследований оставались недоказанными, т. к. опирались на плоскостной метод измерения дыхательных изменений объема легких. Опережение дыхательных колебаний давления в легочной артерии дыхательных колебаний внутригрудного давления тщательно изучалось в 1980-х годах XX столетия [7], при этом создана теория, согласно которой механическая энергия на вдохе поступает в систему механики дыхания из системы кровообращения. Однако экспериментальных доказательств теории по причине отсутствия развитой научной школы не приведены.

¹ Цин Тай-Пин. Экспериментальные материалы к фармакологическому анализу активного тонуса легких: Дис. ... канд. мед. наук. Л.; 1958.

² Есипова И.К., Таков Р.Г. Значение изменений гладких мышц в патогенезе эмфиземы легких. В кн.: Пороки развития, реактивные изменения и хронические заболевания легких: Материалы симпозиума. М.; 1969: 166–169.

³ Макаров И.В. Трахеобронхиальное дерево в норме и при бронхиальной астме (бронхографические наблюдения): Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. М.; 1964.

Наблюдения клинической картины и в эксперименте необычного «поведения» легких при наложении искусственного пневмоторакса сформировались в учение о плевропульмональном рефлексе [8–13]. В эту же категорию исследований следует отнести наблюдения необычного расположения жидкости в плевральной полости вопреки силе гравитации. Эти работы носят описательный характер и не вскрывают природу описываемых явлений. Теоретическое обоснование состоит в рассмотрении т. н. тонуса легких⁴. Согласно этой теории, легочный тонус является инструментом для поддержания отрицательного внутриплеврального давления^{1, 5} [14, 15]. Доказательство существования активного тонуса легких получено в очень сложном эксперименте [15]. Методика исследования состояла в том, что легкие экспериментального животного были изолированы от грудной клетки. Дыхательные колебания внутриплеврального давления создавались в лаборатории, в которой находились и животное, и экспериментатор. Вентиляция легких производилась из помещения за пределами лаборатории, однако данная методика не нашла применения для научных исследований.

Многочисленные и разнообразные исследования легочного тонуса не могли обеспечить получение убедительных доказательств его существования в связи с тем, что исследователи не могли разделить силы, которые прикладываются к поверхности легких со стороны грудной клетки и силы, определяющей тонус легких.

Исследования механики дыхания стали возможными с 1927 г., когда была применена одновременная регистрация дыхательных колебаний объема легких и транспульмонального давления (разница между внутриплевральным давлением и давлением во рту обследуемого) [16, 17]. При этом измеряется только то давление, которое прикладывается к поверхности легких. После успешной замены методики измерения внутриплеврального давления на измерение давления в пищеводе [18] в 1950-е годы проведены клинические и экспериментальные исследования [19–23]. В физиологию и функциональную диагностику добавилось большое количество новых показателей неэластического и эластического сопротивления легких, однако ничего принципиально нового для использования этих показателей в практической диагностике не получено. Это объясняется приверженностью исследователей обструктивной теории, построенной в рамках парадигмы *F.Donders*. Извращение дыхательной петли в эксперименте на животных [24] объяснялось нефизиологическим положением тела животного во время эксперимента. В ряде исследований выявлено более отрицательное давление в альвеолах по сравнению с внутриплевральным давлением и создана спекулятивная теория взаимо-

зависимости альвеол [25]. Преобладание амплитуды давления в заклиненном бронхе над амплитудой внутриплеврального давления объяснялось действием особого периальвеолярного давления [26]. Обратимое снижение эластического напряжения легких при обратимом увеличении общей емкости легких и функциональной остаточной емкости легких при провокации бронхообструктивного синдрома у больных бронхиальной астмой отнесено к области удивительного, но не к области знания [27]. Таким образом, в науке о механике дыхания обнаружены парадоксы, анализ которых должен был заставить исследователей подумать о кризисе парадигмы *F.Donders*, но этого не случилось. Так, очевидно, была сильна действующая парадигма. Мысль о заманчивой перспективе обнаружить в легких сократительные элементы высказал *P.Macklem* (1978) [28], хотя сложная структура гладкомышечных волокон, эластических и коллагеновых волокон достаточно подробно исследовалась с помощью электронно-лучевой микроскопии [29].

В научной лаборатории кафедры пропедевтики внутренних болезней Сибирского медицинского университета в 1963 г. обращалось внимание на опережение дыхательных колебаний давления в легочной артерии дыхательных колебаний внутригрудного давления, однако этот парадокс не описан, но послужил стимулом для изучения парадоксальных явлений в механике дыхания. Первым вполне научно доказанным был парадокс отрицательного эластического гистерезиса легких, выявленного у практически здоровых людей. Во время прерывания воздушного потока по методике *W.Stead et al.* [30] альвеолярное давление было больше общего неэластического давления, что можно объяснить инспираторным и экспираторным действием самих легких. Таким образом, методика прерывания воздушного потока позволила разъединить действие внелегочного и внутрилегочного источников механической энергии. Отрицательный эластический гистерезис, с одной стороны, означал отсутствие тканевого трения, что противоречит II закону термодинамики. С другой стороны, отрицательный эластический гистерезис указывал на результат действия источника механической энергии внутри легких. Это требование I закона термодинамики [31]. Далее этот парадокс был детально исследован клинически и в эксперименте [32]. С этих же позиций изучено парадоксальное преобладание амплитуды дыхательных колебаний давления в заклиненном бронхе над таковыми внутригрудного давления с той лишь разницей, что этот парадокс стал методикой определения регионарной механической активности легких. В итоге сформулирована теория механической активности легких [33, 34]. Легкие млекопитающих и человека способны активно присасыв-

⁴ Перельман Л.Р. Роль гладкой мускулатуры легких в нормальных и патологических условиях. В кн.: Труды 5-го Всесоюзного съезда врачей-фтизиатров. М.; 1950: 92–100.

⁵ Кузьмина Е.Г. Плевропульмональный рефлекс и его физиологическое значение: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. Ижевск; 1963.

вать и изгонять из себя воздух помимо действия сил со стороны грудной клетки и диафрагмы, но в условиях целостности аппарата внешнего дыхания. При клинико-экспериментальном изучении клапанного механизма обструкции бронхов выявлен дополнительный, 2-й механизм механической активности легких — экспираторное расширение просвета бронхов, или своеобразный тетанус бронхиальной мускулатуры, позволяющий сохранить необходимый просвет бронхов на выдохе, в т. ч. при дыхании в экстремальных условиях и при кашле [35, 36].

При изучении соотношения между транспульмональным давлением и объемом легких в самом начале вдоха у практически здоровых людей, больных эмфиземой легких, а также в изолированных нормальных и эмфизематозных легких выявлен 3-й необходимый компонент механической активности легких. Между выдохом и вдохом в нормальных условиях паузы нет. Вдох начинается плавно в соответствии с началом падения внутригрудного давления. При эмфиземе легких начало вдоха требует более значительного падения внутригрудного давления в связи с необходимостью преодолевать повышенное неэластическое сопротивление легких, включающее повышенное аэродинамическое сопротивление, тканевое трение и инерционное сопротивление. Тем не менее «вдох» начинается относительно плавно. Растяжимость легких более значительно снижена в начале «вдоха» (см. рисунок). В изолированных нормальных и эмфизематозных легких механика «вдоха» значительно изменена. В нормальных легких транспульмональное давление достигает $-13,6$ см вод. ст. и только тогда происходит увеличение объема легких, происходит «вдох». В эмфизематозных легких вдох начинается при достижении давления $-7,9$ см вод. ст. Разница приведенных давлений относится к исследованиям, представленным на рисунке.

В среднем для 14 нормальных и 5 эмфизематозных легких разница статистически недостоверная. В нормальных и эмфизематозных изолированных легких «вдох» становится возможным после преодоления сил поверхностного натяжения и прорыва воздуха в ацинусы. Этот процесс хорошо определяется визуально. На «выдохе» часть раскрывшихся участков легких спадается, часть участков остается в раскрытом состоянии и объем легких увеличивается, вероятно, в связи с перерастяжением эластических волокон. Стабильность легочных пузырьков обеспечивается сурфактантом, открытым в 1929 г. [37]. Сурфактант в изолированных легких остается без изменений по сравнению с его состоянием при жизни [38]. Можно прийти к заключению, что при жизни сурфактант как пассивный фактор не может полностью обеспечить стабильность терминальных структур легких. Есть основание высказать гипотезу о 3-м факторе механической активности легких на уровне терминальных отделов легких. На выдохе данный функциональный фактор осуществляет инспираторное действие, усиливая стабильность терминальных структур легких. На вдохе инспираторное действие этого фактора снижается. Таким образом, система, поддерживающая стабильность терминальных отделов легких, включает постоянно действующий пассивный фактор и 3-й функциональный фактор механической активности легких. Важно отметить, что 2-й и 3-й факторы осуществляют действие в противоположном направлении интегральной механической активности легких.

Заключение

Предложена новая концепция механической активности легких, которая заключается в том, что при спонтанном форсированном дыхании, при патологии, а также в экстремальных условиях и при кашле

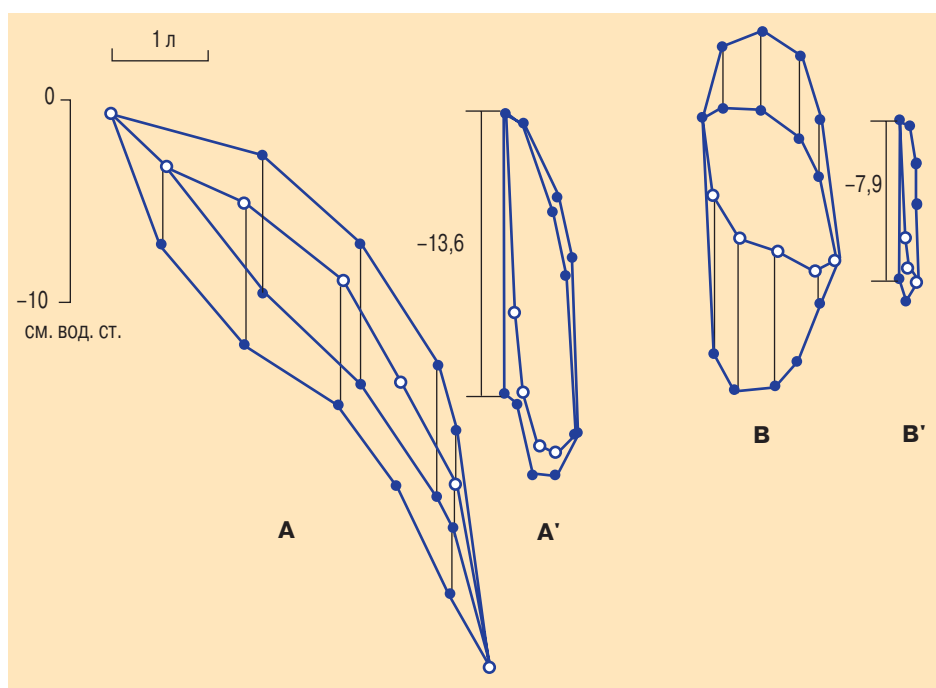


Рисунок. Петли общего легочного и эластического гистерезиса:

A — у здорового человека;
A' — в изолированных нормальных легких; B — у больного хронической обструктивной болезнью легких с выраженной эмфиземой легких; B' — в изолированных эмфизематозных легких

Примечание: ○ — величина статического транспульмонального давления на вдохе; ○— — диаграмма статического эластического давления на вдохе; ● — статическое транспульмональное давление на выдохе; ●— — диаграмма статического транспульмонального давления на выдохе.

Figure. Total pulmonary and elastic hysteresis curves. A, in the healthy subject; A', in isolated normal lungs; B, in the patient with COPD and severe emphysema.

Notes. ○, static inspiratory transpulmonary pressure; ○—, diagram of static inspiratory elastic pressure; ●, static expiratory transpulmonary pressure; ●—, diagram of static expiratory elastic pressure.

вентиляция легких поддерживается функцией внутрилегочного источника механической энергии, действие которого подразделяется на 3 уровня:

- 1-й — интегральная механическая активность, связанная с функцией гладкой мускулатуры в периальвеолярном пространстве, соучаствующей с работой дыхательной мускулатуры на вдохе и выдохе;
- 2-й — экспираторное расширение бронхов, или тетанус мускулатуры бронхов, обеспечивающих необходимый просвет бронхов на выдохе в различных условиях в качестве механизма, противодействующего клапанной обструкции бронхов;
- 3-й — инспираторное действие гладкой мускулатуры терминальных отделов легких в качестве функционального фактора, который добавляется к постоянно действующему фактору (сурфактанту), обеспечивающих стабильность альвеол на выдохе, противодействие экспираторному ателектазу и плавность начала последующего вдоха.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Литература

1. Carlson A., Luckhardt A. Studies on the visceral sensory nervous system. The action of certain drugs on the lungmotor mechanism of the reptilian. *Am. J. Physiol.* 1921; 55: 13.
2. Кун Т. Структура научных революций: Пер. с англ. М.; 1975.
3. Donders F. Beitrage zum Mechanismus der Respiration und Circulation im gesunden und kranken Zustande. *Ztschr. F. Rat. Med.* 1853; (3): 287.
4. Orsos F. Uber die elastischen Geruste der normalen und der Emphysem lunge. *Beitr. Z. Path. Anatom.* 1907; 41: 95.
5. Orsos F. Die Gerustsysteme der Lunge und deren physiologische und pathologische Bedeutung. *Beitr. Zur. Klinik Fbc.* 1936; 87: 586.
6. Макаров И.В. Дыхательные изменения бронхов в рентгенологически контрастном отображении у детей. *Вопросы охраны материнства и детства.* 1967; 12 (8): 87–88.
7. Gonzalez-Bogen A. The new theory of respiratory dynamics. Caracas: Ediciones de la biblioteca; 1985.
8. Белов Е.И. О зависимости колебаний внутригрудного давления от тонуса гладкой мускулатуры легких. *Физиологический журнал СССР.* 1959; 45 (11): 1384–1387.
9. Михайлов Ф.А. О функции нервно-мышечного аппарата легкого. *Клиническая медицина.* 1949; (5): 3–8.
10. Михайлов Ф.А. О рефлексорных реакциях легкого при искусственном пневмотораксе. *Клиническая медицина.* 1951; 29 (6): 21–26.
11. Михайлов Ф.А., Антонов Ю.В. О сократительности легкого и ее значении для акта дыхания. *Клиническая медицина.* 1952; (8): 18–21.
12. Хомяков Ю.С. К вопросу об активной сократительности легкого. *Советская медицина.* 1957; (6): 79–84.
13. Bucher R., Lang V. Anderungen des Lungenvolumens durch Pneumothorax. *Schweiz. Ztschr. F. Fuberk.* 1954; 11 (2): 146–152.
14. Михайлов Д.М. Активный легочный тонус, внешнее дыхание, механика дыхания и поверхностно-активные явления при эмфиземе и ателектазе легких (экспериментальное исследование). Ижевск; 1972.
15. Reinhardt E. Beitrage zur kenntnis der Lunge als neurovascularen und neuromuskularen Organs. *Virchows Archiv.* 1934; 292: 322–355.
16. Neergaard K., Wirz K. Uber eine Methode zur Messung der Lungelastizitat am Lebenden Menschen, insbesondere beim Emphysem. *Ztschr. Klin. Med.* 1927; 105: 35–50.
17. Neergaard K., Wirz K. Die Messung der Stromungs-stande in den Atemwegen des Menschen insbesondere bei Asthma und Emphysem. *Ztschr. Klin. Med.* 1927; 105: 51–82.
18. Buytendijk H. Oesophagusdruck on Longelasticeit. Groninger; 1949.
19. McIlroy M., Marshall R., Christie A. The work of breathing in normal subjects. *Clin. Sci.* 1954; 13: 127–136.
20. McIlroy M., Marshall R. The mechanical properties of the lung in asthma. *Clin. Sci.* 1954; 13: 137–146.
21. McIlroy M., Christie R. The work of breathing in emphysema. *Clin. Sci.* 1954; 13: 147–154.
22. Marshall R., Christie R. The visco-clastic properties of the lungs in acute pneumonia. *Clin. Sci.* 1954; 13: 403–408.
23. Brown C., Fry D., Ebert R. The mechanism of pulmonary ventilation in patient with heart disease. *Am. J. Med.* 1954; 17: 438–446.
24. Wohl M., Furner J., Mead J. Static volume-pressure curves of dog lungin vivo and vitro. *J. Appl. Physiol.* 1968; 24 (3): 348–354.
25. Macklem P., Murphy B., Eng B. The Forces Applied to lung in Health and Disease. *Am. J. Med.* 1974; 57 (10): 371–377.
26. Webb W., Smith J., Campbell Y. Peri-alveolar Pressure. *Ann. Surg.* 1961; 153 (5): 650–657.
27. Peress L., Sybrecht Y., Marklem P. The Mechanism of increase in Total lung Capacity During Acute Asthma. *Am. J. Med.* 1976; 61 (8): 165–169.
28. Machlem P. Respiratory mechanics. *Annu. Rev. Physiol.* 1978; 40: 157–184.
29. Nagaishi C., Ocada G. The structure of the bronchoalveolar System with special reference to its fine structure. *Acta Tubercul. Jap.* 1960; 10 (1): 20–38.
30. Stead W., Fry D., Ebert R. The elastic properties of the lung in normal men and in patients with emphysema. *J. Lab. Clin. Med.* 1952; 40: 674–681.
31. Тетенев Ф.Ф. Работа дыхания у больных эмфиземой легких. *Терапевтический архив.* 1968; (11): 29–35.
32. Тетенев Ф.Ф. Легочный эластический гистерезис в норме и при эмфиземе. *Бюллетень экспериментальной биологии.* 1974; 77 (6): 21–23.
33. Тетенев Ф.Ф. Биомеханика дыхания. Томск: Издательство Томского университета; 1981.
34. Тетенев Ф.Ф., Тетенев К.Ф. Теория механической активности легких — история создания, настоящее и перспективы развития. *Успехи физиологических наук.* 2014; 45 (2): 77–95.
35. Тетенев К.Ф., Тетенев Ф.Ф., Агеева Т.С. и др. Механизмы противодействия клапанной обструкции бронхов при обструктивной эмфиземе. *Бюллетень сибирской медицины.* 2015; 14 (4): 75–81.
36. Тетенев Ф.Ф., Тетенев К.Ф., Агеева Т.С. и др. Интегральная работа внутрилегочного источника механической энергии у здоровых людей и при обструктивных заболеваниях легких. *Пульмонология.* 2015; 25 (5): 586–592. DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-5-586-592.
37. Neergaard K. Neue Auffasungen uber einen Grundbegriff der Atemmchanik. Die Retraktionskraft der Lunge, abhangig von der Oberflachenspannung in den Alveolen. *Ztschr. Ges. Exper. Med.* 1929; 66: 373–394.

38. Pattle R. Surface lining of lung alveoli. *Physiol. Rev.* 1965; 45 (1): 48–79.

Поступила 30.05.16

References

- Carlson A., Luckhardt A. Studies on the visceral sensory nervous system. The action of certain drugs on the lungmotor mechanism of the reptilian. *Am. J. Physiol.* 1921; 55: 13.
- Kuhn T. The Structure of Scientific Revolutions. Translated from English. Moscow; 1975.
- Donders F. Beitrage zum Mechanismus der Respiration und Circulation im gesunden und kranken Zustande. *Ztschr. F. Rat. Med.* 1853; (3): 287.
- Orsos F. Uber die elastischen Geruste der normalen und der Emphysem lunge. *Beitr. Z. Path. Anatom.* 1907; 41: 95.
- Orsos F. Die Gerustsysteme der Lunge und deren physiologische und pathologische Bedeutung. *Beitr. Zur. Klinik Fbc.* 1936; 87: 586.
- Makarov I.V. Bronchial breathing-related change in children using radiological methods with contrast enhancement. *Voprosy okhrany materinstva i detstva.* 1967; 12 (8): 87–88 (in Russian).
- Gonzalez-Bogen A. The new theory of respiratory dynamics. Caracas: Ediciones de la biblioteca; 1985.
- Belov E.I. About relations between intrathoracic pressure fluctuations and smooth muscle tone in the lungs. *Fiziologicheskij zhurnal SSSR.* 1959; 45 (11): 1384–1387 (in Russian).
- Mikhaylov F.A. About functions of the neuromuscular system of the lungs. *Klinicheskaya meditsina.* 1949; (5): 3–8 (in Russian).
- Mikhaylov F.A. About reflectory reactions of the lungs in artificial pneumothorax. *Klinicheskaya meditsina.* 1951; 29 (6): 21–26 (in Russian).
- Mikhaylov F.A. and Antonov Yu.V. About contractility of the lungs and its role for breathing. *Klinicheskaya meditsina.* 1952; (8): 18–21 (in Russian).
- Khomyakov Yu.S. About the active contractility of the lungs. *Sovetskaya meditsina.* 1957; (6): 79–84 (in Russian).
- Bucher R., Lang V. Anderungen des Lungenvolumens durch Pneumothorax. *Schweiz. Ztschr. F. Fuberk.* 1954; 11 (2): 146–152.
- Mikhaylov D.M. The active tone of the lungs, breathing, respiratory mechanics and surface-active events in emphysema and atelectasis (an experimental study). Izhevsk; 1972 (in Russian).
- Reinhardt E. Beitrage zur kenntnis der Lunge als neurovascularen und neuromuskularen Organs. *Virchows Archiv.* 1934; 292: 322–355.
- Neergaard K., Wirz K. Uber eine Methode zur Messung der Lungelastizitat am Lebenden Menschen, insbesondere beim Emphysem. *Ztschr. Klin. Med.* 1927; 105: 35–50.
- Neergaard K., Wirz K. Die Messung der Stromungssiderstande in den Atemwegen des Menschen insbesondere bei Asthma und Emphysem. *Ztschr. Klin. Med.* 1927; 105: 51–82.
- Buytendijk H. Oesophagusdruck on Longelasticeit. Groninger; 1949.
- Mcllroy M., Marshall R., Christie A. The work of breathing in normal subjects. *Clin. Sci.* 1954; 13: 127–136.
- Mcllroy M., Marshall R. The mechanical properties of the lung in asthma. *Clin. Sci.* 1954; 13: 137–146.
- Mcllroy M., Christie R. The work of breathing in emphysema. *Clin. Sci.* 1954; 13: 147–154.
- Marshall R., Christie R. The visco-clastic properties of the lungs in acute pneumonia. *Clin. Sci.* 1954; 13: 403–408.
- Brown C., Fry D., Ebert R. The mechanism of pulmonary ventilation in patient with heart disease. *Am. J. Med.* 1954; 17: 438–446.
- Wohl M., Furner J., Mead J. Static volume-pressure curves of dog lungin vivo and vitro. *J. Appl. Physiol.* 1968; 24 (3): 348–354.
- Macklem P., Murphy B., Eng B. The Forces Applied to lung in Health and Disease. *Am. J. Med.* 1974; 57 (10): 371–377.
- Webb W., Smith J., Campbell Y. Peri-alveolar Pressure. *Ann. Surg.* 1961; 153 (5): 650–657.
- Peress L., Sybrecht Y., Marklem P. The Mechanism of increase in Total lung Capacity During Acute Asthma. *Am. J. Med.* 1976; 61 (8): 165–169.
- Macklem P. Respiratory mechanics. *Annu. Rev. Physiol.* 1978; 40: 157–184.
- Nagaishi C., Ocada G. The structure of the bronchoalveolar System with special reference to its fine structure. *Acta Tubercul. Jap.* 1960; 10 (1): 20–38.
- Stead W., Fry D., Ebert R. The elastic properties of the lung in normal men and in patients with emphysema. *J. Lab. Clin. Med.* 1952; 40: 674–681.
- Tetenev F.F. Work of breathing in patients with emphysema. *Terapevticheskiy arkhiv.* 1968; (11): 29–35 (in Russian).
- Tetenev F.F. Elastic lung hysteresis in health and in disease. *Byulleten' eksperimental'noy biologii.* 1974; 77 (6): 21–23 (in Russian).
- Tetenev F.F. Respiratory Biomechanics. Tomsk: Izdatel'stvo Tomskogo univesiteta; 1981 (in Russian).
- Tetenev F.F., Tetenev K.F. A theory of mechanic activity of the lungs: development, state of art and future perspectives. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk.* 2014; 45 (2): 77–95 (in Russian).
- Tetenev K.F., Tetenev F.F., Ageeva T.S. et al. Antagonistic mechanisms of valve obstruction of the bronchi in obstructive emphysema. *Byulleten' sibirskoy meditsiny.* 2015; 14 (4): 75–81 (in Russian).
- Tetenev F.F., Tetenev K.F., Ageeva T.S. et al. Integral work of intrapulmonary source of mechanic energy in healthy subjects and in patients with obstructive lung diseases. *Pul'monologiya.* 2015; 25 (5): 586–592. DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-5-586-592 (in Russian).
- Neergaard K. Neue Auffassungen uber einen Grundbegriff der Atemmchanik. Die Retraktionskraft der Lunge, abhangig von der Oberflachenspannung in den Alveolen. *Ztschr. Ges. Exper. Med.* 1929; 66: 373–394.
- Pattle R. Surface lining of lung alveoli. *Physiol. Rev.* 1965; 45 (1): 48–79.

Received May, 30, 2016

О роли загрязнения атмосферного воздуха взвешенными веществами в патогенезе хронических заболеваний легких

А.Ф.Колпакова¹, Р.Н.Шарипов^{1,2}, Ф.А.Колпаков¹

1 – Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт вычислительных технологий» Сибирского отделения Российской академии наук: 630090, Новосибирск, ул. Академика Ржанова, 6;

2 – Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный университет»: 630090, Новосибирск, ул. Пирогова, 2

Информация об авторах

Колпакова Алла Федоровна – д. м. н., профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории биоинформатики Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт вычислительных технологий» Сибирского отделения Российской академии наук; тел.: (913) 521-61-02; e-mail: kolpakova44@mail.ru

Шарипов Руслан Нильевич – инженер-программист Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт вычислительных технологий» Сибирского отделения Российской академии наук, старший преподаватель Государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Новосибирский государственный университет»; тел.: (923) 119-35-60; e-mail: shrus79@gmail.com

Колпаков Федор Анатольевич – к. б. н., заведующий лабораторией биоинформатики Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт вычислительных технологий» Сибирского отделения Российской академии наук; тел.: (913) 943-16-49; e-mail: fkolpakov@gmail.com

Резюме

В обзоре приведены современные литературные данные и результаты собственных исследований о влиянии загрязнения воздуха взвешенными частицами (ВЧ) на бронхолегочную систему человека в зависимости от их размера, происхождения и химического состава. Особую опасность представляют ВЧ дорожно-транспортного происхождения, содержащие металлы с переменной валентностью. По результатам анализа литературных данных показано, что кратковременная экспозиция высоких концентраций мелких частиц ассоциирована с увеличением числа случаев госпитализации и смерти от хронических заболеваний легких, долговременная – с инициацией канцерогенеза легких, хронической обструктивной болезни легких, бронхиальной астмы. Основными триггерами оксидативного стресса, вызванного действием ВЧ, являются воспалительные реакции, а активные формы кислорода при этом вызывают продукцию и освобождение цитокинов из клеток (в т. ч. клеток бронхов и легких), опосредованных транскрипционными факторами. В случае оксидативного стресса изменяется проницаемость эпителиальных клеток, что в свою очередь приводит к повреждению ДНК, перекисному окислению липидов, модификации белков и другим нарушениям, способствующим возникновению хронических заболеваний легких. Формализованное описание позволяет систематизировать полученные данные и лучше понять роль загрязнения атмосферного воздуха ВЧ в патогенезе заболеваний.

Ключевые слова: загрязнение воздуха, взвешенные частицы, патогенез, хронические заболевания легких.

Для цитирования: Колпакова А.Ф., Шарипов Р.Н., Колпаков Ф.А. О роли загрязнения атмосферного воздуха взвешенными веществами в патогенезе хронических заболеваний легких. *Пульмонология*. 2017; 27 (3): 404–409. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-3-404-409

About a role of particle pollution for pathogenesis of chronic lung diseases

Alla F. Kolpakova¹, Ruslan N. Sharipov^{1,2}, Fedor A. Kolpakov¹

1 – Federal State Institute of Computing Technology, Siberian Department of Russian Academy of Science: ul. Akademika Rzhanova 6, Novosibirsk, 630090, Russia;

2 – Novosibirsk State University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Pirogova 2, Novosibirsk, 630090, Russia

Author information

Alla F. Kolpakova, Doctor of Medicine, Professor, Leading Researcher, Laboratory of Bioinformatics, Federal State Institute of Computing Technology, Siberian Department of Russian Academy of Science; tel.: (913) 521-61-02; e-mail: kolpakova44@mail.ru

Ruslan N. Sharipov, a software engineer, Federal State Institute of Computing Technology, Siberian Department of Russian Academy of Science; Senior Lecturer, Novosibirsk State University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (923) 119-35-60; e-mail: shrus79@gmail.com

Fedor A. Kolpakov, Candidate of Biology, Head of laboratory of Bioinformatics, Federal State Institute of Computing Technology, Siberian Department of Russian Academy of Science; tel.: (913) 943-16-49; e-mail: fkolpakov@gmail.com

Abstract

Authors analyzed recently published data and own study results on influence of particulate matter (PM) of different size, origin and chemical composition on the human respiratory system. Traffic-related air pollution is particularly dangerous as it contains transition metals. Short-term exposure of high concentrations of fine particles was associated with an increase in number of hospitalizations and mortality from chronic lung diseases. Long-term exposure of such particles was associated with development of chronic obstructive pulmonary disease, asthma, and lung carcinoma. PM-induced oxidative stress is the key trigger of inflammation. Reactive oxygen species stimulate production and release of cytokines from the cells including bronchial and the lung tissues. The oxidative stress can change the epithelial cell permeability that leads to DNA damage, lipid peroxidation, protein modification, and other disturbances, which facilitate development of chronic lung diseases. There is a need to systematize the available results and better understand the role of PM air pollution for pathogenesis of the respiratory diseases.

Key words: air pollution, particulate matter, pathogenesis, chronic lung diseases.

For citation: Kolpakova A.F., Sharipov R.N., Kolpakov F.A. About a role of particle pollution for pathogenesis of chronic lung diseases. *Russian Pulmonology*. 2017; 27 (3): 404–409 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-3-404-409

Загрязнение воздуха остается значительной угрозой для здоровья людей во всем мире, несмотря на внедрение совершенных технологий в промышленности, энергетике и на транспорте. Осознание важности этой угрозы растет с числом доказательств о корреляции между воздействием воздушных поллютантов и развитием тяжелых респираторных заболеваний у человека [1–6]. Наиболее чувствительны к действию загрязненного воздуха дети, люди пожилого и старческого возраста [7, 8].

По официальным данным, в 2013 г. в России объем выбросов загрязняющих веществ от стационарных и дорожно-транспортных источников составил 222 т на 1 человека в год; 52 % городского населения страны проживают в городах с высоким уровнем загрязнения воздуха, а в 81 % городов, где проживают 66,6 млн человек, средняя концентрация одного или нескольких загрязняющих веществ превышает предельно допустимые концентрации [9, 10].

Респираторная система является одной из наиболее тесно соприкасающихся с окружающей средой систем организма, принимающих на себя основную часть экспозиции вредных веществ атмосферного воздуха. Многими исследователями доказана связь между степенью техногенного загрязнения окружающей среды и распространенностью заболеваний бронхолегочной системы [3, 5, 11, 12]. Загрязнение воздуха взвешенными частицами (ВЧ), или *particulate matter*, может инициировать такие социально значимые заболевания органов дыхания, как хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), бронхиальная астма (БА), пневмофиброз, рак легких [6, 12, 13].

Влияние размера и состава взвешенных частиц на бронхолегочную систему человека

Из всех загрязняющих атмосферу веществ особую роль играют взвешенные частицы, т. е. все твердые и жидкие вещества малого размера, содержащиеся в воздухе в виде аэрозоля, при этом на проникающую способность ВЧ в организм человека, в частности, нижние дыхательные пути, оказывает влияние размер частиц. Так, крупнодисперсные частицы, аэродинамический диаметр которых составляет 2,5–10 мкм (ВЧ-10) достигают бронхов и могут накапливаться в тканях легких; мелкодисперсные (0,1–2,5 мкм) (ВЧ-2,5) могут достигать бронхиол и альвеол; респираторные или ультрамелкодисперсные (0,1–0,001 мкм) (ВЧ-0,1) проникают в кровоток и затем могут попасть в любую ткань организма человека [6, 14, 15]. Риск для здоровья человека при воздействии наночастиц (1–100 нм) недостаточно изучен. При ингаляционном способе проникновения наночастицы вызывают местные воспалительные реакции с последующим образованием фиброза, гранулем в легких и провоцируют обострение уже имеющихся заболеваний бронхолегочной системы [2, 15, 16].

Химический состав ВЧ зависит от многочисленных факторов: географических, метеорологических, особенностей источников их происхождения. Обыч-

но ВЧ включают в себя неорганические компоненты, элементарный и органический углерод, биологические компоненты (бактерии, споры, пыльца растений), также в ВЧ часто определяются металлы [17–19]. Отмечено, что автомобили с пробегом > 100 тыс. км и новые, работающие на дизельном топливе, являются источником поступления в атмосферный воздух частиц размером < 10 мкм и токсичных металлов [20].

По результатам анализа литературных данных показано, что кратковременное увеличение концентрации ВЧ-2,5 на 10 мкг / м³ в день ассоциировано с увеличением числа госпитализаций и смертности от хронических заболеваний легких, особенно у лиц пожилого возраста в теплое время года [7, 21–23].

Длительное воздействие ВЧ-2,5 способствует возникновению и обострению ХОБЛ [13, 24, 25], снижению показателей функции внешнего дыхания [26–28]. С увеличением уровня ВЧ в атмосферном воздухе отмечается увеличение распространенности и симптомов БА [22, 29]. Так, по данным Н.В.Ермакова (2014) при концентрации ВЧ-10 в воздухе установлена корреляция с заболеваемостью БА в жилых кварталах Москвы [30].

Международным агентством по изучению рака (*International Agency for Research on Cancer*) ВЧ классифицируются как канцерогены 1-й группы [31]. O.Raaschou-Nielsen et al. (2016) проанализированы результаты 14 когортных исследований, проводившихся в 8 европейских странах [32]. В течение 13 лет диагностировано 1 878 случаев рака легких, причиной которого, предположительно, явились ВЧ-2,5 и ВЧ-10. Для каждой когорты были построены регрессионные модели Кокса. По результатам анализа, проведенного с помощью моделей, учитывающих действие 2 поллютантов на развитие рака легких, показано, что ВЧ-2,5 играют в этом процессе наибольшую, но не исключительную роль.

Механизм действия взвешенных частиц

Известно, что легкие являются первой линией защиты при воздействии ВЧ на клеточном уровне благодаря пулу фагоцитирующих макрофагов и эпителиальным клеткам [6, 12]. По данным обзора литературы Y.F.Xing et al. (2016), основными доказанными механизмами действия ВЧ-2,5, повреждающих респираторную систему, являются перекисное окисление липидов, обусловленное свободными радикалами, нарушение внутриклеточного баланса кальция, воспаление [13].

Металлы с переменной валентностью (редокс-активные), находящиеся в составе ВЧ-2,5, способны вызывать генерацию свободных радикалов и окислительный стресс. По результатам исследований [33, 34] показано, что у жителей Таймырского автономного округа, подвергающихся воздействию ВЧ, содержащих металлы из выбросов Норильского горно-металлургического комбината, повышается уровень никеля, меди и свинца в эритроцитах крови и волосах, что отражает долговременность экспозиции,

нарушаются окислительно-восстановительные процессы. Повышение уровня метгемоглобина у больных ХОБЛ и БА свидетельствуют об интенсификации процесса перекисного окисления липидов. При этом отмечается уменьшение антиоксидантной активности плазмы крови, характеризующееся снижением уровня церулоплазмينا, и эритроцитов — снижением уровня супероксиддисмутазы.

В случае оксидативного стресса изменяется проницаемость эпителиальных клеток, что приводит к повреждению ДНК, перекисидации липидов, модификации белков и другим нарушениям, способствующим возникновению воспалительных процессов, включая хронические болезни органов дыхания [35, 36]. Оксидативный стресс регулирует экспрессию важного провоспалительного транскрипционного ядерного фактора- κ B, который в свою очередь стимулирует синтез воспалительных цитокинов и активацию проапоптотической системы [6, 37]. Эффекты ВЧ-2,5 на легкие взаимосвязаны с провоспалительными цитокинами, которые участвуют как переда-

точное звено в гиперэкспрессии генов транскрипционных факторов, в результате чего возникает система с положительной обратной связью через возвратную активацию генов цитокинов, что приводит к воспалительному повреждению тканей [13].

Редокс-неактивные металлы, такие как кадмий, мышьяк и свинец, оказывают токсическое действие, связывая сульфгидрильные группы белков и уменьшая запасы глутатиона — важного клеточного антиоксиданта [17, 36, 38]. На рисунке, выполненном с использованием отечественной компьютерной системы BioUML (*Biological Universal Modeling Language*; <http://www.biouml.org>), представлено формальное описание влияния металлов, входящих в состав ВЧ, на патогенез респираторных заболеваний.

По результатам исследования на крысах *R.Li et al.* (2015) [39] показано, что воздействие ВЧ-2,5 приводит к повышению внутриклеточной концентрации ионов кальция, что может увеличить количество свободных радикалов или продукцию активных форм кислорода и азота.

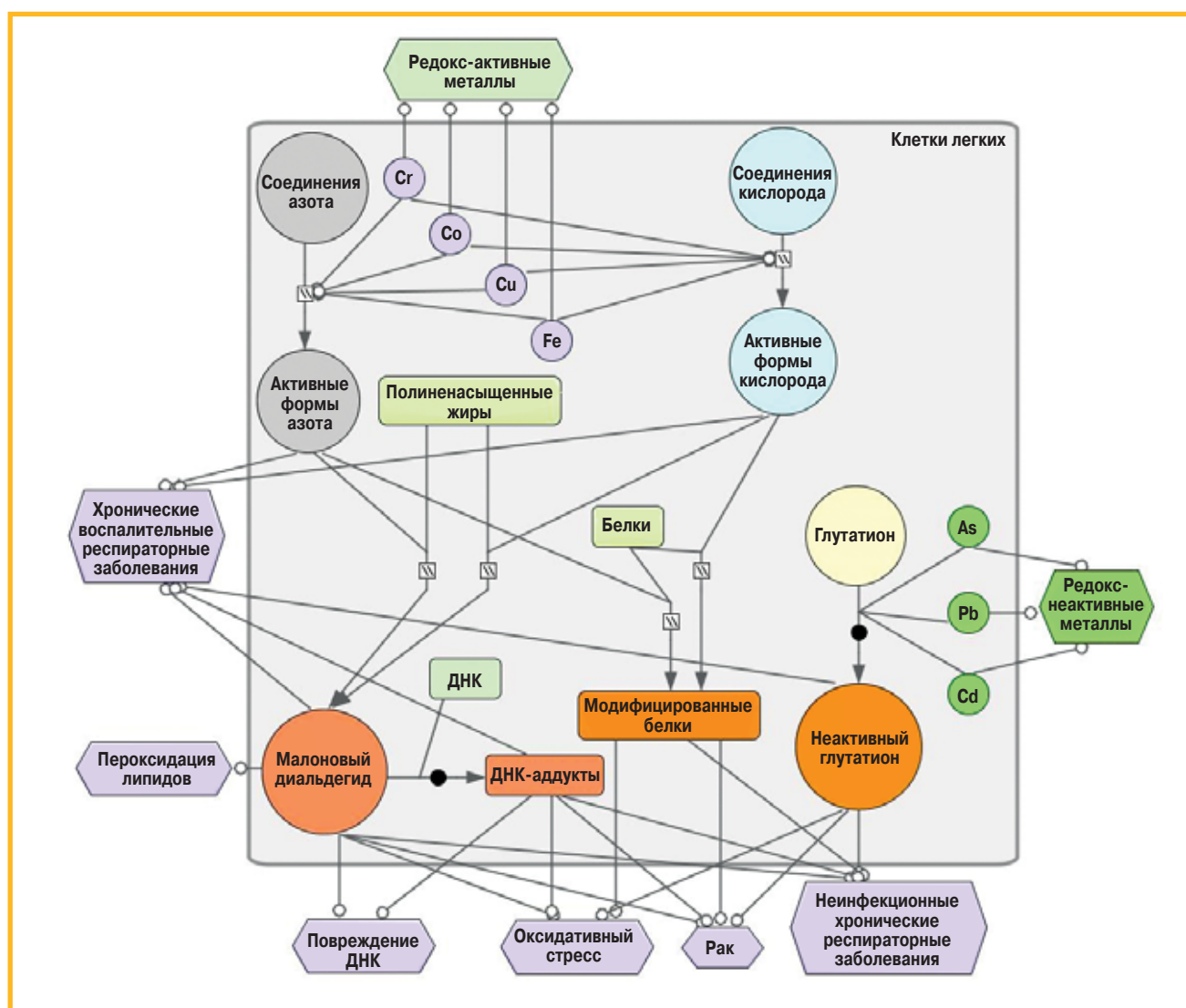


Рисунок. Формальное описание влияния редокс-активных и редокс-неактивных металлов из взвешенных частиц на развитие заболеваний респираторной системы человека (платформа BioUML; графическая нотация SBGN); <http://www.sbgn.org>
 Figure. A formal description of particulate matter redox-active or redox-inactive metal effects on development of the human respiratory diseases (the BioUML platform, SBGN graphical notation); <http://www.sbgn.org>

Согласно некоторым данным литературы, хроническое воздействие ВЧ способствует развитию фиброза легких [6]. Однако *M.P.Jones et al.* (2014) убедительных литературных данных в пользу этой гипотезы [40] не обнаружено.

Долговременная экспозиция ВЧ ассоциирована с инициацией канцерогенеза. Персистирующее воздействие аэрополлютантов на поверхность дыхательных путей приводит к утолщению бронхиальной стенки, ее структурной перестройке с гипертрофией бокаловидных клеток, гладких миоцитов и субэпителиального фиброза, что показано на модели БА и ХОБЛ [37]. При фокальной десквамации с нарушением целостности эпителиального слоя бронхов вследствие прямого действия ВЧ активируются процессы репарации эпителия. Неконтролируемая усиленная пролиферация и дифференцировка клеток-предшественников в последующем становится основной причиной легочного онкогенеза [41].

Апоптоз клеток под действием аэрополлютантов является важным этапом в иницировании и прогрессии опухолевого процесса [37]. В обзоре *С.К.Содоаевой и соавт.* (2015) отмечено, что в эксперименте в результате цитотоксического влияния ВЧ на респираторный эпителий происходят индукция апоптоза клеток в условиях оксидативного стресса, снижение трансмембранного потенциала митохондрий, активация каспаз, фрагментация ДНК. По результатам анализа литературных данных и собственных исследований сделано заключение, что препарат N-ацетилцистеин может быть использован с целью коррекции неблагоприятного воздействия ВЧ на респираторную систему [42]. Однако по результатам рандомизированных контролируемых исследований не доказано защитное действие N-ацетилцистеина у лиц с риском рака легких или леченых от рака. Поэтому N-ацетилцистеин не рекомендуется использовать для первичной, вторичной и третичной профилактики рака легких [43].

Заключение

Таким образом, загрязнение воздуха взвешенными частицами, особенно содержащими металлы, является важным фактором риска развития хронических поражений органов дыхания. Оксидативный стресс, вызванный действием ВЧ, является центральной ступенью провоспалительной реакции, при этом активные формы кислорода могут быть триггерами продукции и освобождения цитокинов из клеток (в т. ч. клеток бронхов и легких), опосредованных транскрипционными факторами.

Конфликт интересов

Конфликт интересов авторами не заявлен.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Литература

1. Hamra G.B., Guha N., Cohen A. et al. Outdoor particulate matter exposure and lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Environ. Health Perspect.* 2014; 122 (9): 906–911. DOI: 10.1289/ehp.1408092.
2. Kumar P., Morawska L., Birmili W. et al. Ultrafine particles in cities. *Environ. Int.* 2014; 66: 1–10. DOI: 10.1016/j.envint.2014.01.013.
3. Веремчук Л.В., Черпак Н.А., Гвозденко Т.А., Волкова М.В. Влияние загрязнения воздушной среды на формирование уровней общей заболеваемости бронхолегочной патологии во Владивостоке. *Здоровье. Медицинская экология. Наука.* 2014; 1: 4–6.
4. Веремчук Л.В., Янькова В.И., Вяткина Т.И. и др. Загрязнение атмосферы как системный процесс взаимодействия факторов окружающей среды. *Здоровье. Медицинская экология. Наука.* 2015; 61 (3): 35–42.
5. Ревич Б.А., Шапошников Д.А., Авалиани С.Л. и др. Изменение качества атмосферного воздуха в Москве в 2006–2012 гг. и риски для здоровья населения. *Проблемы экологического мониторинга и моделирования экосистем.* 2015; 26 (1): 91–122.
6. Falcon-Rodriguez C.I., Osornio-Vargas A.R., Sada-Ovalle I., Segura-Medina P. Aeroparticles, composition, and lung diseases. *Front. Immunol.* 2016; 7: 3. DOI: 10.3389/fimmu.2016.00003.
7. Samoli E., Stafoggia M., Rodopoulou S. et al. Associations between fine and coarse particles and mortality in Mediterranean cities: results from the MED-PARTICLES Project. *Environ. Health Perspect.* 2013; 121 (8): 932–938. DOI: 10.1289/ehp.1206124.
8. Simoni M., Baldacci S., Maio S. et al. Adverse effects of outdoor pollution in the elderly. *J. Thorac. Dis.* 2015; 7 (1): 34–45. DOI: 10.3978/j.issn.2072-1439.2014.12.10.
9. Государственный доклад «О состоянии и об охране окружающей среды Российской Федерации в 2013 году» Министерства природных ресурсов и экологии Российской Федерации. Доступно на: <http://www.ecogodoklad.ru/default.aspx>
10. Рахманин Ю.А., Михайлова Р.И. Окружающая среда и здоровье: приоритеты профилактической медицины. *Гигиена и санитария.* 2014; 93 (5): 5–10.
11. Ляпунова Е.В., Попова И.В., Петров Б.А., Беляков В.А. Влияние загрязненности атмосферного воздуха на распространенность основных симптомов бронхиальной астмы у детей. *Гигиена и санитария.* 2011; 2: 38–41.
12. Симонова И.Н., Антонюк М.В. Роль техногенного загрязнения воздушной среды в развитии бронхолегочной патологии. *Здоровье. Медицинская экология. Наука.* 2015; 1 (59): 14–20.
13. Xing Y.F., Xu Y.H., Shi M.H., Lian Y.X. The impact of PM2.5 on the human respiratory system. *J. Thorac. Dis.* 2016; 8 (1): e69–74. DOI: 10.3978/j.issn.2072-1439.2016.01.19.
14. Franck U., Odeh S., Wiedensohler A. et al. The effect of particle size on cardio-vascular disorders – the smaller the worse. *Sci. Total Environ.* 2011; 409 (20): 4217–4221. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2011.05.049.
15. Nemmar A., Beegam S., Yuvaraju P. et al. Interaction of amorphous silica nanoparticles with erythrocytes in vitro: role of oxidative stress. *Cell. Physiol. Biochem.* 2014; 34 (2): 255–265. DOI: 10.1159/000362996.
16. Симонова И.Н., Вяткина Т.И. Влияние наночастиц воздушной среды на состояние бронхолегочной системы. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания.* 2013; 49: 115–120.
17. Lodovici M., Bigagli E. Oxidative stress and air pollution exposure. *J. Toxicol.* 2011; 2011: 487074. DOI: 10.1155/2011/487074.
18. Леванчук А.В. Загрязнение окружающей среды продуктами эксплуатационного износа автомобильно-дорожного комплекса. *Гигиена и санитария.* 2014; 93 (6): 17–21.
19. Sarnat S.E., Winquist A., Schauer J.J. et al. Fine particulate matter components and emergency department visits for cardiovascular and respiratory diseases in the St. Louis, Missouri-Illinois, Metropolitan Area. *Environ. Health Perspect.* 2015; 123 (5): 437–444. DOI: 10.1289/ehp.1307776.

20. Голохваст К.С., Христофорова Н.К., Чернышев В.В. и др. Состав суспензии выхлопных газов автомобилей. *Проблемы региональной экологии*. 2013; 6: 95–101.
21. Cortez-Lugo M., Ramírez-Aguilar M., Pérez-Padilla R. et al. Effect of personal exposure to PM_{2.5} on respiratory health in a Mexican panel of patients with COPD. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2015; 12 (9): 10635–10647. DOI: 10.3390/ijerph120910635.
22. Xu Q., Li X., Wang S. et al. Fine particulate air pollution and hospital emergency room visits for respiratory disease in urban areas in Beijing, China, in 2013. *PLoS One*. 2016; 11 (4): e0153099. DOI: 10.1371/journal.pone.0153099.
23. Li M.H., Fan L.C., Mao B. et al. Short-term exposure to ambient fine particulate matter increases hospitalizations and mortality in COPD: A systematic review and meta-analysis. *Chest*. 2016; 149 (2): 447–458. DOI: 10.1378/chest.15-0513.
24. Ni L., Chuang C.C., Zuo L. Fine particulate matter in acute exacerbation of COPD. *Front. Physiol.* 2015; 6: 294. DOI: 10.3389/fphys.2015.00294.
25. Wu S., Ni Y., Li H. et al. Short-term exposure to high ambient air pollution increases airway inflammation and respiratory symptoms in chronic obstructive pulmonary disease patients in Beijing, China. *Environ. Int.* 2016; 94: 76–82. DOI: 10.1016/j.envint.2016.05.004.
26. Adam M., Schikowski T., Carsin A.E. et al. Adult lung function and long-term air pollution exposure. ESCAPE: a multicentre cohort study and meta-analysis. *Eur. Respir. J.* 2015; 45 (1): 38–50. DOI: 10.1183/09031936.00130014.
27. Rice M.B., Ljungman P.L., Wilker E.H. et al. Long-term exposure to traffic emissions and fine particulate matter and lung function decline in the Framingham heart study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2015; 191 (6): 656–664. DOI: 10.1164/rccm.201410-1875OC.
28. Wong S.L., Coates A.L., To T. Exposure to industrial air pollutant emissions and lung function in children: Canadian Health Measures Survey, 2007 to 2011. *Health Rep.* 2016; 27 (2): 3–9.
29. Nishimura K.K., Galanter J.M., Roth L.A. et al. Early-life air pollution and asthma risk in minority children: the GALA II and SAGE II studies. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 188 (3): 309–318. DOI: 10.1164/rccm.201302-0264OC.
30. Ермаков Н.В. Медико-экономические аспекты экопрофилактики детской atopической бронхиальной астмы и других неинфекционных болезней органов дыхания и социально значимых заболеваний населения г. Москвы, обусловленных загрязнением атмосферного воздуха. *Практическая пульмонология*. 2014; (1): 11–14.
31. International Agency for Research on Cancer, World Health Organization. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Trichloroethylene, tetrachloroethylene, and some other chlorinated agents. Lyon, France; 2014. Vol. 106.
32. Raaschou-Nielsen O., Beelen R., Wang M. et al. Particulate matter air pollution components and risk for lung cancer. *Environ. Int.* 2016; 87: 66–73. DOI: 10.1016/j.envint.2015.11.007.
33. Колпакова А.Ф. Современные представления о механизме вредного действия загрязнения атмосферного воздуха на систему органов дыхания: В кн.: Колпакова А.Ф., Горбунов Н.С., Бургарт Т.В. Клинико-морфологические особенности хронической обструктивной болезни легких у мужчин. Красноярск: КрасГМУ; 2011: 38–59.
34. Колпакова А.Ф., Симкин Ю.Я., Колпаков Ф.А. Загрязнение окружающей среды и заболевания нижних дыхательных путей. Красноярск: СибГТУ; 2008.
35. Jomova K., Valko M. Advances in metal-induced oxidative stress and human disease. *Toxicology*. 2011; 283 (2–3): 65–87. DOI: 10.1016/j.tox.2011.03.001.
36. Cachon B.F., Firmin S., Verdin A. et al. Proinflammatory effects and oxidative stress within human bronchial epithelial cells exposed to atmospheric particulate matter (PM_{2.5} and PM₁₀) collected from Cotonou, Benin. *Environ. Pollut.* 2014; 185: 340–351. DOI: 10.1016/j.envpol.2013.10.026.
37. Zhou B., Liang G., Qin H. et al. p53-Dependent apoptosis induced in human bronchial epithelial (16-HBE) cells by PM_{2.5} sampled from air in Guangzhou, China. *Toxicol. Mech. Methods*. 2014; 24 (8): 552–559.
38. Andreau K., Leroux M., Bouharrou A. Health and cellular impacts of air pollutants: from cytoprotection to cytotoxicity. *Biochem. Res. Int.* 2012; 2012: 493894. DOI: 10.1155/2012/493894.
39. Li R., Kou X., Geng H. et al. Mitochondrial damage: An important mechanism of ambient PM_{2.5} exposure-induced acute heart injury in rats. *J. Hazard. Mater.* 2015; 287: 392–401. DOI: 10.1016/j.jhazmat.2015.02.006.
40. Jones M.G., Richeldi L. Air pollution and acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis: back to miasma? *Eur. Respir. J.* 2014; 43 (4): 956–959. DOI: 10.1183/09031936.00204213.
41. Sullivan J.P., Minna J.D., Shay J.W. Evidence for self-renewing lung cancer stem cells and their implications in tumor initiation, progression, and targeted therapy. *Cancer Metastasis Rev.* 2010; 29 (1): 61–72.
42. 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.
43. Szabo E., Mao J.T., Lam S. et al. Chemoprevention of lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013; 143 (5, Suppl.): e40S–60S.

Поступила 07.09.16

References

1. Hamra G.B., Guha N., Cohen A. et al. Outdoor particulate matter exposure and lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Environ. Health Perspect.* 2014; 122 (9): 906–911. DOI: 10.1289/ehp.1408092.
2. Kumar P., Morawska L., Birmili W. et al. Ultrafine particles in cities. *Environ. Int.* 2014; 66: 1–10. DOI: 10.1016/j.envint.2014.01.013.
3. Veremchuk L.V., Cherpak N.A., Gvozdenko T.A., Volkova M.V. Effects of air pollution on respiratory morbidity in Vladivostok. *Zdorov'e. Meditsinskaya ekologiya. Nauka*. 2014; (1): 4–6 (in Russian).
4. Veremchuk L.V., Yan'kova V.I., Vyatkina T.I. et al. The atmospheric air pollution as a systemic interaction process of environmental factors. *Zdorov'e. Meditsinskaya ekologiya. Nauka*. 2015; 61 (3): 35–42 (in Russian).
5. Revich B.A., Shaposhnikov D.A., Avaliani S.L. et al. Change in the atmospheric air quality in Moscow in 2006 – 2012 and risks for the population health. *Problemy ekologicheskogo monitoringa i modelirovaniya ekosistem*. 2015; 26 (1): 91–122 (in Russian).
6. Falcon-Rodriguez C.I., Osornio-Vargas A.R., Sada-Ovalle I., Segura-Medina P. Aeroparticles, composition, and lung diseases. *Front. Immunol.* 2016; 7: 3. DOI: 10.3389/fimmu.2016.00003.
7. Samoli E., Stafoggia M., Rodopoulou S. et al. Associations between fine and coarse particles and mortality in Mediterranean cities: results from the MED-PARTICLES Project. *Environ. Health Perspect.* 2013; 121 (8): 932–938. DOI: 10.1289/ehp.1206124.
8. Simoni M., Baldacci S., Maio S. et al. Adverse effects of outdoor pollution in the elderly. *J. Thorac. Dis.* 2015; 7 (1): 34–45. DOI: 10.3978/j.issn.2072-1439.2014.12.10.
9. The State Report of the Ministry of Environmental Resources and Ecology of Russian Federation 'About the environmental control in Russian Federation in 2013'. Available at: <http://www.ecogosedoklad.ru/default.aspx> (in Russian).

10. Rakhmanin Yu.A., Mikhaylova R.I. Environment and health: priorities of preventive medicine. *Gigiena i sanitariya*. 2014; 93 (5): 5–10 (in Russian).
11. Lyapunova E.V., Popova I.V., Petrov B.A., Belyakov V.A. Effects of air pollution on prevalence of asthma symptoms in children. *Gigiena i sanitariya*. 2011; 2: 38–41 (in Russian).
12. Simonova I.N., Antonyuk M.V. A role of technogenic air pollution on development of respiratory diseases. *Zdorov'e. Meditsinskaya ekologiya. Nauka*. 2015; 1 (59): 14–20 (in Russian).
13. Xing Y.F., Xu Y.H., Shi M.H., Lian Y.X. The impact of PM_{2.5} on the human respiratory system. *J. Thorac. Dis.* 2016; 8 (1): e69–74. DOI: 10.3978/j.issn.2072-1439.2016.01.19.
14. Franck U., Odeh S., Wiedensohler A. et al. The effect of particle size on cardio-vascular disorders – the smaller the worse. *Sci. Total Environ.* 2011; 409 (20): 4217–4221. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2011.05.049.
15. Nemmar A., Beegam S., Yuvaraju P. et al. Interaction of amorphous silica nanoparticles with erythrocytes in vitro: role of oxidative stress. *Cell. Physiol. Biochem*. 2014; 34 (2): 255–265. DOI: 10.1159/000362996.
16. Simonova I.N. and Vyatkina T.I. Effects of air nanoparticles on the respiratory system. *Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya*. 2013; 49: 115–120 (in Russian).
17. Lodovici M., Bigagli E. Oxidative stress and air pollution exposure. *J. Toxicol.* 2011; 2011: 487074. DOI: 10.1155/2011/487074.
18. Levanchuk A.V. Ambient air pollution caused by car and road wear. *Gigiena i sanitariya*. 2014; 93 (6): 17–21 (in Russian).
19. Sarnat S.E., Winquist A., Schauer J.J. et al. Fine particulate matter components and emergency department visits for cardiovascular and respiratory diseases in the St. Louis, Missouri-Illinois, Metropolitan Area. *Environ. Health Perspect.* 2015; 123 (5): 437–444. DOI: 10.1289/ehp.1307776.
20. Golokhvast K.S., Khristoforova N.K., Chernyshev V.V. et al. Vehicle exhaust gas composition. *Problemy regional'noy ekologii*. 2013; (6): 95–101 (in Russian).
21. Cortez-Lugo M., Ramírez-Aguilar M., Pérez-Padilla R. et al. Effect of personal exposure to PM_{2.5} on respiratory health in a Mexican panel of patients with COPD. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2015; 12 (9): 10635–10647. DOI: 10.3390/ijerph120910635.
22. Xu Q., Li X., Wang S. et al. Fine particulate air pollution and hospital emergency room visits for respiratory disease in urban areas in Beijing, China, in 2013. *PLoS One*. 2016; 11 (4): e0153099. DOI: 10.1371/journal.pone.0153099.
23. Li M.H., Fan L.C., Mao B. et al. Short-term exposure to ambient fine particulate matter increases hospitalizations and mortality in COPD: A systematic review and meta-analysis. *Chest*. 2016; 149 (2): 447–458. DOI: 10.1378/ chest.15-0513.
24. Ni L., Chuang C.C., Zuo L. Fine particulate matter in acute exacerbation of COPD. *Front. Physiol.* 2015; 6: 294. DOI: 10.3389/fphys.2015.00294.
25. Wu S., Ni Y., Li H. et al. Short-term exposure to high ambient air pollution increases airway inflammation and respiratory symptoms in chronic obstructive pulmonary disease patients in Beijing, China. *Environ. Int.* 2016; 94: 76–82. DOI: 10.1016/j.envint.2016.05.004.
26. Adam M., Schikowski T., Carsin A.E. et al. Adult lung function and long-term air pollution exposure. ESCAPE: a multicentre cohort study and meta-analysis. *Eur. Respir. J.* 2015; 45 (1): 38–50. DOI: 10.1183/09031936.00130014.
27. Rice M.B., Ljungman P.L., Wilker E.H. et al. Long-term exposure to traffic emissions and fine particulate matter and lung function decline in the Framingham heart study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2015; 191 (6): 656–664. DOI: 10.1164/rccm.201410-1875OC.
28. Wong S.L., Coates A.L., To T. Exposure to industrial air pollutant emissions and lung function in children: Canadian Health Measures Survey, 2007 to 2011. *Health Rep.* 2016; 27 (2): 3–9.
29. Nishimura K.K., Galanter J.M., Roth L.A. et al. Early-life air pollution and asthma risk in minority children: the GALA II and SAGE II studies. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 188 (3): 309–318. DOI: 10.1164/rccm.201302-0264OC.
30. Ermakov N.V. Medical and economic aspects of ecoprevention of childhood atopic asthma and other non-infectious respiratory diseases and socially significant diseases caused by the air pollution in Moscow population. *Prakticheskaya pul'monologiya*. 2014; (1): 11–14 (in Russian).
31. International Agency for Research on Cancer, World Health Organization. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Trichloroethylene, tetrachloroethylene, and some other chlorinated agents. Lyon, France; 2014. Vol. 106.
32. Raaschou-Nielsen O., Beelen R., Wang M. et al. Particulate matter air pollution components and risk for lung cancer. *Environ. Int.* 2016; 87: 66–73. DOI: 10.1016/j.envint.2015.11.007.
33. Kolpakova A.F. Current view on mechanisms of hazardous effects of the air pollution on the respiratory system. In: Kolpakova A.F., Gorbunov N.S., and Burgart T.V. Clinical and Morphological Features of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Males. Krasnoyarsk: KrasGMU; 2011: 38–59 (in Russian).
34. Kolpakova A.F., Simkin Yu.Ya., Kolpakov F.A. Ambient Air Pollution and the Lower Respiratory Tract Diseases. Krasnoyarsk: SibGTU; 2008 (in Russian).
35. Jomova K., Valko M. Advances in metal-induced oxidative stress and human disease. *Toxicology*. 2011; 283 (2–3): 65–87. DOI: 10.1016/j.tox.2011.03.001.
36. Cachon B.F., Firmin S., Verdin A. et al. Proinflammatory effects and oxidative stress within human bronchial epithelial cells exposed to atmospheric particulate matter (PM_{2.5}) and PM(>2.5)) collected from Cotonou, Benin. *Environ. Pollut.* 2014; 185: 340–351. DOI: 10.1016/j.envpol.2013.10.026.
37. Zhou B., Liang G., Qin H. et al. p53-Dependent apoptosis induced in human bronchial epithelial (16-HBE) cells by PM_{2.5} sampled from air in Guangzhou, China. *Toxicol. Mech. Methods*. 2014; 24 (8): 552–559.
38. Andreau K., Leroux M., Bouharrou A. Health and cellular impacts of air pollutants: from cytoprotection to cytotoxicity. *Biochem. Res. Int.* 2012; 2012: 493894. DOI: 10.1155/2012/493894.
39. Li R., Kou X., Geng H. et al. Mitochondrial damage: An important mechanism of ambient PM_{2.5} exposure-induced acute heart injury in rats. *J. Hazard. Mater.* 2015; 287: 392–401. DOI: 10.1016/j.jhazmat.2015.02.006.
40. Jones M.G., Richeldi L. Air pollution and acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis: back to miasma? *Eur. Respir. J.* 2014; 43 (4): 956–959. DOI: 10.1183/09031936.00204213.
41. Sullivan J.P., Minna J.D., Shay J.W. Evidence for self-renewing lung cancer stem cells and their implications in tumor initiation, progression, and targeted therapy. *Cancer Metastasis Rev.* 2010; 29 (1): 61–72.
42. Soodaeva S.K., Nikitina L.Yu., Klimanov I.A. Mechanisms of oxidative stress mediated by ambient air pollutants: potential ways for the antioxidant defense. *Pul'monologiya*. 2015; 25 (6): 736–742. DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-6-736-742 (in Russian).
43. Szabo E., Mao J.T., Lam S. et al. Chemoprevention of lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013; 143 (5, Suppl.): e40S–60S.

Received September 07, 2016

Нарушения функции внешнего дыхания при различных формах легочной патологии

С.Б.Шустов, И.Г.Куренкова, М.А.Харитонов, К.В.Асямов

Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова» Министерства обороны Российской Федерации: 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6

Информация об авторах

Шустов Сергей Борисович — д. м. н., профессор, заведующий 1-й кафедрой и клиникой терапии (усовершенствования врачей) имени академика Н.С.Молчанова Федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова» Министерства обороны Российской Федерации; тел.: (931) 366-42-10; e-mail: sbs5555@mail.ru

Куренкова Ирина Гурьевна — д. м. н., профессор Ассистент 1-й кафедры и клиники терапии (усовершенствования врачей) имени академика Н.С.Молчанова Федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова» Министерства обороны Российской Федерации; тел.: (931) 366-42-10; e-mail: sbs5555@mail.ru

Харитонов Михаил Анатольевич — д. м. н., профессор 1-й кафедры и клиники терапии (усовершенствования врачей) имени академика Н.С.Молчанова Федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова» Министерства обороны Российской Федерации; тел.: (931) 366-42-10; e-mail: micjul11@yandex.ru

Асямов Константин Валерьевич — к. м. н., старший ординатор клиники 1-й кафедры и клиники терапии (усовершенствования врачей) имени академика Н.С.Молчанова Федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова» Министерства обороны Российской Федерации; тел.: (931) 366-42-10; e-mail: asyamovkonstantin@mail.ru

Резюме

Представлены наиболее типичные нарушения функции внешнего дыхания (ФВД) у больных пульмонологического профиля. При пневмонии нарушается вентиляция, страдают легочные объемы, имеют место нарушения бронхиальной проходимости, развивается артериальная гипоксемия. При хроническом необструктивном бронхите выявляются некоторое снижение растяжимости легких, нарушения равномерности вентиляции, признаки нарушения вентиляционно-перфузионных отношений. У пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) бронхиальная обструкция имеет генерализованный характер, что выражается в снижении объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁), уменьшении объемной скорости потока на различных уровнях форсированной жизненной емкости легких и увеличении бронхиального сопротивления. Существенные изменения претерпевают легочные объемы, особенно остаточный объем (ООЛ) и общая емкость (ОЕЛ) легких. При бронхиальной астме (БА) регистрируется переходящее лабильное изменение скоростных параметров спирометрии (ОФВ₁, пиковая скорость выдоха), обусловленное бронхиальной гиперреактивностью. В период обострения БА также регистрируется увеличение ООЛ. У лиц с эмфиземой легких нарушения ФВД проявляются изменением структуры ОЕЛ за счет увеличения ООЛ. Снижается диффузионная способность легких (DL_{CO}), отмечаются нарушения перфузии. У пациентов с хроническими нагноительными заболеваниями легких отмечаются нарушения вентиляции по смешанному типу (рестриктивные и обструктивные). Для диссеминированных заболеваний легких характерно уменьшение растяжимости легких и легочных объемов, снижение DL_{CO}, развитие артериальной гипоксемии (без гиперкапнии).

Ключевые слова: спирография, легочный газообмен, альвеолярная вентиляция, пневмония, хронический бронхит, хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма, эмфизема легких.

Для цитирования: Шустов С.Б., Куренкова И.Г., Харитонов М.А., Асямов К.В. Нарушения функции внешнего дыхания при различных формах легочной патологии. *Пульмонология*. 2017; 27 (3): 410–418. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-3-410-418

Lung function abnormalities in different respiratory diseases

Sergey B. Shustov, Irina G. Kurenkova, Mikhail A. Kharitonov, Konstantin V. Asyamov

Federal S.M.Kirov Military Academy, Defense Ministry of Russian Federation: ul. Akademika Lebedeva 6, Saint-Petersburg, 194044, Russia

Author information

Sergey B. Shustov, Doctor of Medicine, Professor, Head of N.S.Molchanov the First Therapeutic Department and Clinic of Postgraduate Physician Training, Federal S.M.Kirov Military Academy, Defense Ministry of Russian Federation; tel.: (931) 366-42-10; e-mail: sbs5555@mail.ru

Irina G. Kurenkova, Doctor of Medicine, Professor, Assistant Lecturer, N.S.Molchanov the First Therapeutic Department and Clinic of Postgraduate Physician Training, Federal S.M.Kirov Military Academy, Defense Ministry of Russian Federation; tel.: (931) 366-42-10; e-mail: sbs5555@mail.ru

Mikhail A. Kharitonov, Doctor of Medicine, Professor, N.S.Molchanov the First Therapeutic Department and Clinic of Postgraduate Physician Training, Federal S.M.Kirov Military Academy, Defense Ministry of Russian Federation; tel.: (931) 366-42-10; e-mail: micjul11@yandex.ru

Konstantin V. Asyamov, Candidate of Medicine, Chief Physician, N.S.Molchanov the First Therapeutic Department and Clinic of Postgraduate Physician Training, Federal S.M.Kirov Military Academy, Defense Ministry of Russian Federation; tel.: (931) 366-42-10; e-mail: asyamovkonstantin@mail.ru

Abstract

The most common lung function abnormalities in patients with respiratory diseases have been reviewed in the article. Ventilation disorders with change in the lung volumes, bronchial obstruction and hypoxemia are typical for patients with pneumonia. Lung compliance reduction, inconsistency of ventilation, and ventilation perfusion mismatch could be found in chronic non-obstructive bronchitis. Chronic obstructive pulmonary disease is associated with bronchial obstruction which is defined as decreased forced expiratory volume for 1 sec (FEV₁) and forced expiratory flows at different levels of forced vital capacity (FVC) and increased airway resistance. Asthma is associated with reversible change in expiratory flows, such

as FEV₁ and peak expiratory flow, due to bronchial hyperresponsiveness. Residual volume (RV) could increase in patients with acute asthma attack. Emphysema is characterized by changes in lung volumes, primarily due to increased RV; lung diffusing capacity (DL_{CO}) could decrease and the lung perfusion could change. Mixed (obstructive and restrictive) lung ventilation disorders could be diagnosed in patients with chronic purulent lung diseases. Patients with disseminated lung lesions could demonstrate decreased lung compliance, reduced lung volumes, decreased DL_{CO} and hypoxemia without hypercapnia.

Key words: spirometry, gas exchange, alveolar hypoventilation, pneumonia, chronic bronchitis, chronic obstructive pulmonary disease, asthma, emphysema.

For citation: Shustov S.B., Kurenkova I.G., Kharitonov M.A., Asyayov K.V. Lung function abnormalities in different respiratory diseases. *Russian Pulmonology*. 2017; 27 (3): 410–418 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-3-410-418

Пневмония

Изменения функции внешнего дыхания (ФВД) при пневмонии разнообразны по характеру и степени выраженности. В большинстве случаев отмечается зависимость основных параметров дыхания от фазы заболевания, остроты воспалительного процесса, распространенности инфильтративных изменений в легких. При пневмонии нарушается вентиляция, страдают легочные объемы, имеют место нарушения бронхиальной проходимости, развивается артериальная гипоксемия.

В остром периоде при наличии температуры и интоксикации происходит снижение жизненной емкости легких (ЖЕЛ). Растяжимость легких может снижаться в 2 раза по сравнению с нормой. Эти изменения в значительной мере обусловлены уменьшением подвижности ребер и диафрагмы, а также астенизацией больного. Увеличение остаточного объема легких (ООЛ) при пневмонии указывает на поражение мелких бронхов.

При нарушениях бронхиальной проходимости осложняется течение пневмонии, что является одним из возможных патогенетических механизмов хронизации воспалительного процесса в легких. Нарушения бронхиальной проходимости легкой степени выявляются примерно у 1/3 больных пневмонией. При изучении реакции на бронхолитические препараты в генезе бронхиальной обструкции доказана доминирующая роль бронхоспастического компонента, однако определенную роль играет и отечно-конгестивный фактор. Бронхиальная обструкция приводит к неравномерному распределению воздуха в альвеолах, появлению гиповентилируемых участков. Разумеется, при пневмонии эти нарушения не достигают столь выраженной степени, как при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ).

При пневмонии наблюдается гипервентиляция (общая и альвеолярная). При учащении дыхания уменьшается его глубина, а минутный объем дыхания (МОД) возрастает. Коэффициент использования кислорода уменьшается. Известно, что при хронических обструктивных заболеваниях легких даже при значительном увеличении МОД наблюдается альвеолярная гиповентиляция вследствие неравномерного распределения воздуха в альвеолах. При пневмонии имеет место истинная альвеолярная гипервентиляция. Она подтверждается увеличением объема альвеолярной вентиляции (АВ), некоторым повышением парциального давления кислорода и тенденцией к снижению парциального давления углекислого газа в альвеолах.

При пневмонии отмечаются значительные нарушения диффузии, что объясняется увеличением межклеточной жидкости не только в участках пораженных пневмонией, но и в окружающей легочной ткани. Наши исследования свидетельствуют о том, что выраженная инфильтрация легочной ткани сопровождается ухудшением диффузии кислорода в легких.

Для пневмонии характерна артериальная гипоксемия различной степени выраженности. Она закономерно выявляется при тяжелом течении пневмонии. Как известно, непосредственными причинами артериальной гипоксемии при хронической патологии легких могут быть неравномерность вентиляции по отношению к кровотоку, альвеолярная гиповентиляция, нарушения диффузии кислорода, поступление неоксигенированной венозной крови в артериальную систему большого круга кровообращения через артериовенозные анастомозы или шунты.

Наличие при пневмонии альвеолярной гипервентиляции и частое развитие респираторного алкалоза исключает роль недостаточной вентиляции. Диффузионные нарушения могут быть причиной артериальной гипоксемии, хотя в большинстве случаев они не достигают такой степени выраженности, чтобы обусловить возникновение значительной гипоксемии в покое. Увеличение альвеолярно-капиллярного градиента давления кислорода подтверждает участие этого механизма развития артериальной гипоксемии. Однако основной причиной нарушения артериализации крови при пневмонии следует считать примесь венозной крови к артериальной из-за сохранения кровотока в неентилируемых в связи с пневмонией участках легких. Роль физиологического шунтирования в развитии артериальной гипоксемии подтверждена радионуклидными исследованиями гемодинамики малого круга кровообращения.

Кислотно-основное состояние (КОС) крови у больных пневмонией существенно не нарушается. У части больных выявлены ацидотические сдвиги метаболического характера, а также артериальная гипокания со смещением рН в сторону алкалоза.

После уменьшения интоксикации и нормализации температуры гипервентиляция и гипоксемия становятся менее выраженными или исчезают. Заметно уменьшаются и другие нарушения, однако нормализация большинства параметров происходит медленно. Нарушения дыхания у многих больных ликвидируются позднее, чем наступает выздоровление по клиническим и рентгенологическим данным.

Изучение нарушений дыхания помогает осуществить более эффективное и полноценное лечение больных с этой распространенной формой легочной патологии. В остром периоде болезни важное значение имеет определение степени оксигенации крови (напряжение кислорода в артериальной крови, оксигемоглобин (HbO_2)), насыщение гемоглобина кислородом (SatO_2). Выраженность артериальной гипоксемии тесно коррелирует с тяжестью заболевания, имеет прогностическое значение и определяет показания к оксигенотерапии. Важную роль играет выявление наличия и генеза бронхиальной обструкции. При лечении, направленном на восстановление нарушенной бронхиальной проходимости, сокращаются сроки выздоровления и снижается частота затяжного течения пневмонии. Наличие ограничительных нарушений вентиляции диктует необходимость активного применения лечебной физкультуры.

Нормализация показателей ФВД является важным критерием полноты выздоровления, сроков восстановления трудоспособности и определяет показания для реабилитации и диспансеризации больных.

Хронический бронхит

При обычном спирографическом исследовании в случае хронического необструктивного бронхита нарушения вентиляции могут не выявляться, однако при динамическом исследовании отмечается не выходящая за пределы нормы лабильность показателей ЖЕЛ и объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ_1). Под влиянием терапии и при использовании фармакологических тестов часто наступает достоверное увеличение основных спирографических показателей, указывающее на имевшиеся ранее изменения. В периоде обострения заболевания диагностируются преходящие нарушения бронхиальной проходимости. При исследовании объемной скорости воздушного потока выявляется ее снижение на уровне форсированного выдоха второй половины ЖЕЛ (средняя объемная скорость на уровне выдоха 25–75 и 75–85 % форсированной ЖЕЛ (ФЖЕЛ)). Как правило, при длительном многолетнем наблюдении выявляется прогрессирующее снижение ЖЕЛ и ОФВ_1 .

При углубленном исследовании ФВД у части больных хроническим необструктивным бронхитом выявляются некоторое снижение растяжимости легких, нарушения равномерности вентиляции, незначительное снижение напряжения кислорода в артериальной крови, нарастание альвеолярно-артериального градиента давления кислорода, признаки нарушения вентиляционно-перфузионных отношений по данным капнографического исследования.

При наличии клинической картины хронического необструктивного бронхита (если последний не сопровождается нарушениями дыхания) имеются основания говорить об изолированном поражении крупных бронхов. Признаки механической негомо-

генности легких более свойственны поражению бронхов среднего калибра, а отклонение от нормы показателей газообмена является достоверным доказательством поражения мелких бронхов.

Хроническая обструктивная болезнь легких

ХОБЛ — заболевание, которое можно предотвратить и лечить, характеризующееся персистирующим ограничением скорости воздушного потока, которое обычно прогрессирует и связано с повышенным хроническим воспалительным ответом легких на действие патогенных частиц или газов. У ряда пациентов обострения и сопутствующие заболевания могут влиять на общую тяжесть ХОБЛ.

В генезе бронхиальной обструкции при ХОБЛ ведущая роль принадлежит воспалительным изменениям бронхов, среди которых — гипертрофия и отек слизистой, скопление в бронхах патологического секрета, органические изменения стенки бронхов в виде их сужения, а иногда и частичной облитерации. Экспираторный коллапс трахеи и крупных бронхов, имеющий место у части больных, является дополнительным фактором бронхиальной обструкции. При наличии эмфиземы легких включается еще один механизм обструкции — спадение мелких бронхов на выдохе при утрате легкими эластических свойств. Бронхоспастический компонент, удельный вес которого может быть значительным, все же не определяет выраженности бронхиальной обструкции. Нарастание обструктивных нарушений обычно связано с активизацией воспалительного процесса. Нарушение бронхиальной проходимости у больных ХОБЛ формируется за счет обратимого и необратимого компонентов. Обратимый компонент формируется из спазма гладкой мускулатуры, отека слизистой оболочки бронхов и гиперсекреции слизи, возникающих под влиянием повышения тонуса блуждающего нерва и выделения большого спектра воспалительных медиаторов. В процессе прогрессирования болезни обратимый компонент постепенно утрачивается. Необратимый компонент бронхиальной обструкции определяется развивающейся эмфиземой и перибронхиальным фиброзом.

Бронхиальная обструкция носит генерализованный характер, что выражается в снижении объема форсированного выдоха, уменьшении объемной скорости потока на различных уровнях ЖЕЛ и увеличении бронхиального сопротивления (R_{aw}). Функциональный диагноз ХОБЛ формируется при изучении ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ_1 , ОФВ_1 / ЖЕЛ (ФЖЕЛ). Этим показателям принадлежит ведущая роль и в объективной оценке степени тяжести заболевания (табл. 1).

Для дифференциальной диагностики патогенетических механизмов обструкции могут быть использованы фармакологические тесты, а также динамическое наблюдение в процессе лечения. Выраженная лабильность показателей бронхиальной проходимости, ее улучшение под влиянием бронхолитических средств обычно указывают на ведущую

Таблица 1
Классификация степени ограничения воздушного потока у больных хронической обструктивной болезнью легких*

Table 1
Severity of bronchial obstruction in patients with chronic obstructive pulmonary disease

Степень ХОБЛ по GOLD	Клинические и инструментальные признаки
I (легкая)	ОФВ ₁ / ФЖЕЛ < 0,70 ОФВ ₁ ≥ 80 % долж.
II (средней тяжести)	ОФВ ₁ / ФЖЕЛ < 0,70 50 % ≤ ОФВ ₁ < 80 % долж.
III (тяжелая)	ОФВ ₁ / ФЖЕЛ < 0,70 30 % ≤ ОФВ ₁ < 50 % долж.
IV (крайне тяжелая)	ОФВ ₁ / ФЖЕЛ < 0,70 ОФВ ₁ ≤ 30 % долж.

Примечание: * – классификация основана на постбронходилатационном значении объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) и ОФВ₁ / ФЖЕЛ; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких.

Note. *, the classification is based on postbronchodilator forced expiratory volume for 1 sec.

роль бронхоспазма. Если положительная динамика отмечается под влиянием противовоспалительного лечения, это свидетельствует скорее об отечно-воспалительной природе обструкции. Прирост ОФВ₁ на > 12–15 %_{исх.} принято расценивать как обратимую обструкцию. Нормализации ОФВ₁ в тесте с бронходилататорами у больных ХОБЛ практически никогда не происходит.

Выявлению экспираторного коллапса дыхательных путей может помочь исследование R_{aw}: значительное увеличение его при выдохе характерно для этого вида патологии.

Существенные изменения претерпевают легочные объемы, особенно ООЛ и общая емкость легких (ОЕЛ). Отмечается закономерное нарастание ООЛ, величина которого может в 2–3 раза превысить норму. Увеличивается доля ООЛ в ОЕЛ. Далеко не всегда происходит пропорциональное росту ООЛ увеличение ОЕЛ; последняя часто остается в пределах нормы. Это объясняется различиями механизмов и уровня бронхиальной обструкции. При преобладании обструкции на уровне крупных бронхов наблюдается увеличение ООЛ, но ОЕЛ не возрастает. Преобладание периферической обструкции приводит обычно к более значительному росту ООЛ (при тех же значениях R_{aw}) и содружественному увеличению ОЕЛ.

Растяжимость легких обычно не изменяется. Снижение ее, связанное с механической неоднородностью легких, можно обнаружить при учащении дыхания.

Неоднородность механических свойств легких – одно из наиболее характерных проявлений обструктивной патологии. Различные участки легких отличаются по растяжимости и показателю R_{aw}, следовательно процесс их заполнения и опорожнения происходит с разной скоростью. В некоторых зонах вентиляция резко уменьшена или отсутствует. Нарушается процесс распределения воздуха в легких, что приводит к неравномерности вентиляции. Неравномерность распределения воздуха в легких обнаруживается

методами вымывания или смешения инертных газов.

Неравномерность вентиляции, учащение и уменьшение глубины дыхания приводят к росту величины «мертвого пространства» и его доли в общем объеме вентиляции. Если в норме отношение АВ к общей (МОД) составляет 65–75 %, то при тяжелой обструктивной патологии оно снижается до 30–40 %. Для поддержания необходимого объема АВ больные увеличивают МОД, возрастает работа дыхания, но это не приводит к увеличению АВ. При общей гипервентиляции сохраняется альвеолярная гиповентиляция (т. н. истинная альвеолярная гиповентиляция) с соответствующими изменениями газового состава альвеолярного воздуха и артериальной крови (альвеолярная и артериальная гиперкапния, или тотальная, глобальная дыхательная недостаточность).

При увеличении сопротивления дыханию и повышении МОД требуются большие усилия дыхательной мускулатуры. Возрастает работа дыхания, у тяжелых больных она увеличивается в несколько раз по сравнению с нормой. Постоянная перегрузка дыхательной мускулатуры приводит к снижению ее сократительной способности.

Неравномерность легочной вентиляции создает основу для возникновения вентиляционно-перфузионных нарушений, что является главной, но не единственной причиной артериальной гипоксемии. Следствием альвеолярной гиповентиляции является низкое парциальное давление кислорода в альвеолах – альвеолярная гипоксия. Нарушения диффузии не играют решающей роли в нарушениях газообмена при хронической обструктивной патологии легких. Снижение диффузионной способности легких (DL_{CO}) при ХОБЛ означает присоединение эмфиземы легких.

Таким образом, на определенном этапе заболевания ХОБЛ свойственно развитие гиповентиляционного синдрома, в генезе которого тесно сочетаются альвеолярная гиповентиляция, увеличение общей вентиляции и работы дыхания, снижение сократи-

Таблица 2
Степень тяжести обострения хронической обструктивной болезни легких

Table 2
Severity of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease

Степень тяжести обострения	Критерий
Тяжелая	PaO ₂ < 60 мм рт. ст. PaCO ₂ < 45 мм рт. ст.
Крайне тяжелая	PaO ₂ < 60 мм рт. ст. PaCO ₂ > 45 мм рт. ст. pH > 7,35
Жизнеугрожающая	PaO ₂ < 60 мм рт. ст. PaCO ₂ > 45 мм рт. ст. pH < 7,35

Примечание: PaO₂ – парциальное давление (напряжение) кислорода в артериальной крови; PaCO₂ – парциальное давление (напряжение) углекислого газа в артериальной крови; pH – активная реакция крови.

тельной способности дыхательной мускулатуры и уменьшение чувствительности аппарата регуляции дыхания. Эти нарушения газообмена приводят к альвеолярной гипоксии и гиперкапнии, артериальной гипоксемии и гиперкапнии, нарушениям КОС, чаще в виде респираторного ацидоза. Респираторный ацидоз может быть компенсирован увеличением буферных оснований или усугублен их недостатком.

Газовый состав крови и показатели КОС могут быть использованы для определения степени тяжести обострения ХОБЛ (табл. 2).

Бронхиальная астма

Эволюция представлений о бронхиальной астме (БА) отражена в определении Глобальной стратегии лечения и профилактики бронхиальной астмы (*Global Initiative for Asthma* (GINA), 2006, 2011, 2013–2016), где ключевыми словами являются «хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей», «бронхиальная гиперреактивность», «повторяющиеся эпизоды хрипов, одышки, кашля», «распространенная, но вариабельная и обратимая бронхиальная обструкция».

При этом заболевании в генезе бронхиальной обструкции ведущая роль принадлежит спазму гладкой мускулатуры бронхов. Поскольку гладкомышечная ткань представлена в основном в крупных бронхах, то спазм проявляется преимущественно их сужением. Однако это не единственный механизм бронхиальной обструкции. Аллергический отек слизистой оболочки бронхов приводит к сужению бронхов и более мелкого калибра. Скопление в бронхах вязкой, трудноотделяемой стекловидной мокроты может даже привести к их обтурации. Бронхиальная гиперреактивность является важной патофизиологической особенностью БА, которая проявляется сужением бронхов у больных БА в ответ на стимулы, которые не вызывают бронхоспазма у здоровых людей. Таким образом, диагностика БА заключается в выявлении обратимой бронхиальной обструкции и признаков гиперреактивности бронхов.

Ремиссия БА может протекать без видимых нарушений ФВД. При обострении выявляются значительные нарушения бронхиальной проходимости, лучше выявляемые при форсированном дыхании. При изучении R_{aw} обнаруживается увеличение его как на вдохе, так и на выдохе.

Для диагностики и наблюдения больных БА чаще всего используются определение ФЖЕЛ и ОФВ₁ и измерение пиковой скорости выдоха (ПСВ). Для характеристики изменений выраженности бронхиальной обструкции используются термины «обратимость» и «вариабельность». Термин «обратимость» обозначает быстрое (через несколько минут) купирование бронхиальных нарушений после использования бронхолитического препарата короткого действия или более медленное (в течение нескольких дней, недель) — после адекватной терапии БА.

Вариабельность — колебания выраженности бронхиальной обструкции в течение определенного

времени, например, в течение суток (суточная вариабельность), дней, месяцев.

Общепринятым критерием диагностики БА служит прирост ОФВ₁ $\geq 12\%$ и ≥ 200 мл по сравнению со значением до ингаляции. Поскольку снижение ОФВ₁ может быть следствием различных заболеваний легких, следует определять отношение ОФВ₁ / ФЖЕЛ. В норме ОФВ₁ / ФЖЕЛ составляет $\geq 0,75$ – $0,80$.

ПСВ, определяемая с помощью пикфлоуметрии, является важным методом диагностики и оценки эффективности лечения БА. Метод широко используется в амбулаторной практике. ПСВ измеряется утром, сразу после пробуждения, до приема препаратов; обычно при этом получают минимальную для больного величину ПСВ. Вечером ПСВ измеряется перед сном, как правило, при этом отмечается более высокий показатель. Суточная вариабельность ПСВ определяется следующим образом: величина разности между максимальным и минимальным значениями в течение дня соотносится в процентах к средней за день ПСВ, усредненной за 1–2 нед.

Другим методом оценки вариабельности ПСВ является сравнение минимальной ПСВ (полученной при измерениях в течение 1 нед.), с самым лучшим показателем, определенным за этот же период.

Изменения ПСВ в течение 1 суток $> 20\%$ (при измерении ПСВ 2 раза в сутки — более чем на 10%) или прирост ПСВ после ингаляции бронхолитического препарата $\geq 20\%$ могут указывать на наличие БА.

БА от ХОБЛ отличает преходящий характер и выраженная лабильность обструкции. При развитии приступа БА или статуса нарушения бронхиальной проходимости нарастают с угрожающей стремительностью.

Положительные фармакологические пробы с бронхолитическими препаратами не являются вполне надежными тестами для дифференциальной диагностики обструктивного бронхита и БА. Во-первых, в генезе бронхиальной обструкции при бронхите также участвует бронхоспазм, во-вторых, у больных БА нередко проявляется выраженная рефрактерность к большинству или отдельным фармакологическим средствам. Однако следует учесть, что чем выше прирост показателей, характеризующих проходимость, тем выше выраженность БА.

Фармакологические провокационные тесты для дифференциальной диагностики также не вполне пригодны. Термин «гиперреактивность бронхов» не является синонимом диагноза БА. Эти состояния являются сложными функциональными нарушениями, отражающими возможность преходящей обструкции дыхательных путей. Неспецифическая бронхиальная гиперреактивность выявляется у подавляющего большинства больных БА (95%). При других заболеваниях легких, а также у курильщиков и здоровых людей также может обнаруживаться легкая степень гиперреактивности бронхов.

Нарушения бронхиальной проходимости обычно сочетаются с изменениями ОЕЛ и ее структуры.

Таблица 3
Тяжесть обострения бронхиальной астмы (GINA, 2016)
Table 3
Severity of acute exacerbation of asthma (GINA, 2016)

Параметры	Степень тяжести обострения		
	легкая или умеренная	тяжелая	жизнеугрожающая
ПСВ после 1-го введения бронхолитического препарата (%долж.) или наилучшего индивидуального значения, %	> 50	≤ 50	–
PaO ₂ при дыхании воздухом, мм рт. ст.	> 60	< 60	–
	Возможен цианоз		
PaCO ₂ , мм рт. ст.	< 45	> 45	–
HbO ₂ (SatO ₂) при дыхании воздухом, %	91–95	Возможна дыхательная недостаточность	–
		< 90	

Примечание: GINA (Global Initiative for Asthma) – Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы; PaO₂ – парциальное давление (напряжение) кислорода в артериальной крови; PaCO₂ – парциальное давление (напряжение) углекислого газа в артериальной крови; HbO₂ – оксигемоглобин; SatO₂ – насыщение гемоглобина кислородом.

В период обострения увеличивается ООЛ и его доля в ОЕЛ. Величина ООЛ иногда достигает 300–400 %_{долж.} или 70–80 % ОЕЛ.

Считается, что нарушения растяжимости и DL_{CO} для БА нехарактерны, если нет выраженной эмфиземы легких.

Больные БА склонны к гипервентиляции (общей и альвеолярной), которая может наблюдаться и во время приступа удушья. Однако при нарастании тяжести приступа, развитии астматического статуса гипервентиляция сменяется фазой альвеолярной гиповентиляции с нарастанием парциального давления углекислого газа в альвеолярном воздухе и артериальной крови, появлении альвеолярной и артериальной гиперкапнии.

Основной причиной артериальной гипоксемии при БА являются нарушения вентиляционно-перфузионных отношений в легких, поэтому гипоксемия может наблюдаться и при отсутствии гиповентиляции. Во время приступа удушья, тем более при астматическом статусе, наблюдается значительное снижение парциального давления кислорода в альвеолах и напряжения его в артериальной крови.

Астматический статус – эпизод острой дыхательной недостаточности вследствие обострения БА. В настоящее время более распространены термины «тяжелое обострение БА» или «острая тяжелая БА», которые, по существу, являются синонимами астматического статуса. Наряду с клиническими признаками изменения показателей вентиляции и газового состава крови служат важнейшими критериями оценки тяжести состояния больного, что и определяет врачебную тактику (табл. 3).

Эмфизема легких

Под эмфиземой легких понимают необратимое патологическое увеличение воздушного пространства дистальнее терминальных бронхиол, сопровождающееся деструкцией альвеолярных стенок без сопутствующего фиброза. Традиционное морфологическое деление эмфиземы на панацинарную и центролобулярную находит подтверждение в различии клинкорентгенологических и функциональных признаков

заболевания. Ранее выделялись 2 формы эмфиземы: первичная (панацинарная, идиопатическая, А-тип, «одышечный» вариант) и вторичная (центролобулярная, обструктивная, бронхитическая, В-тип, «кашляющий» вариант). Соответственно этому делению описывались 2 клинических фенотипа больных – «розовый пытельщик» и «синий отечник». В последних руководствах в разделе эмфиземы легких рассматривается только первичная эмфизема, а вторичная отнесена к ХОБЛ.

Изменения ФВД при эмфиземе связаны с утратой легкими эластических свойств. Увеличивается растяжимость легких (С), иногда в несколько раз по сравнению с нормой. Изменяется структура ОЕЛ – увеличивается ООЛ. ООЛ представляет собой тот объем легких, при котором экспираторное усилие перекрывает просвет бронхов и препятствует их дальнейшему опорожнению. Чем беднее эластический каркас легких, тем при меньшем объеме выдоха спадаются бронхи.

При первичной эмфиземе ЖЕЛ долго остается в пределах нормы, однако за счет ООЛ значительно увеличивается ОЕЛ, т. е. происходит перерастяжение паренхимы и подлинное увеличение легкого. Увеличение ООЛ при вторичной эмфиземе сопровождается снижением ЖЕЛ, поэтому ОЕЛ не увеличивается или даже уменьшается.

Обструктивный синдром при первичной эмфиземе появляется поздно и лишь после того, как не менее 1/3 легкого занято эмфиземой. Обструктивный синдром также связан с изменениями эластической структуры легких. Ведущую роль в его генезе играет коллапс мелких бронхов на выдохе. При выраженной эмфиземе с формированием «воздушных ловушек» на кривой поток – объем появляется характерный признак («зуб акулы»), когда резкое снижение скорости экспираторного потока сразу после пика сменяется пологим участком кривой, отражающим экспираторный коллапс респираторных бронхиол. ОФВ₁ при первичной эмфиземе снижается в большей степени, чем R_{aw}.

При ХОБЛ и вторичной эмфиземе легких нарушения бронхиальной проходимости играют ведущую роль, возникают рано и выражены в большей

степени, чем при первичной эмфиземе. Изменения $ОФВ_1$ и R_{aw} идут параллельно.

Растяжимость легких (С) при первичной эмфиземе увеличена или нормальна, при вторичной — чаще снижена.

При той и другой формах эмфиземы имеют место выраженная механическая негетомогенность легких и нарушения равномерности вентиляции.

Для первичной эмфиземы характерно снижение DL_{CO} вследствие уменьшения функционирующей паренхимы легких и редукции альвеолярно-капиллярной мембраны. При вторичной эмфиземе DL_{CO} страдает в меньшей степени.

Достаточно выражены, особенно при вторичной эмфиземе, перфузионные нарушения. При первичной эмфиземе плоховентилируемые зоны так же плохо и кровоснабжаются, а при вторичной эмфиземе кровотоки в плоховентилируемых зонах сохранены. С этим связана большая выраженность гипоксемии при бронхитическом типе («синий отечник»).

Гиперкапния также в большей степени характерна для бронхитического (вторичного) типа эмфиземы. При первичном типе гиперкапнии нет или она появляется при физической нагрузке.

Американским торакальным обществом разработаны критерии функционального диагноза эмфиземы легких: снижение $DL_{CO} < 80 \%$ долж. при одновременном снижении $ОФВ_1 < 80 \%$ долж. и / или повышении $ООЛ > 120 \%$.

Хронические нагноительные заболевания легких

В эту группу заболеваний обычно включаются бронхоэктазии, хронические абсцессы и кистозная гипоплазия легких. Наличие очага инфекции неизбежно приводит к развитию хронического бронхита. Патоморфологическая картина включает и другие изменения — пневмосклероз, эмфизему легких, плевральные сращения и т. д. Сложный комплекс патоморфологических изменений создает неоднородную картину дыхательных расстройств.

При ограниченных бронхоэктазах, сопровождающихся локальным эндобронхитом, ФВД, как правило, не нарушена. У части больных при более углубленном обследовании определяются умеренные отклонения — возрастание R_{aw} , увеличение $ООЛ$, нарушения равномерности вентиляции, увеличение энергетической стоимости дыхания.

Развернутая картина заболевания сопровождается разнообразными изменениями функции дыхания. Нарушения вентиляции по рестриктивному типу против ожидания встречается лишь у 15–20 % больных, а доминируют смешанная и обструктивная формы патологии.

Ведущим механизмом дыхательных расстройств являются нарушения бронхиальной проходимости, выявляемые спирографически, пневмотахографически и при исследовании R_{aw} . Они обусловлены воспалительными изменениями бронхов — гипертрофией слизистой оболочки, скоплением патоло-

гического секрета. Не исключается влияние и других механизмов бронхиальной обструкции.

Нагноительные заболевания легких характеризуются снижением растяжимости, однако ее величина не достигает значений, свойственных фиброзам легких.

При исследовании легочных объемов выявляются изменения структуры ОЕЛ. О преобладании ограничительных механизмов свидетельствует уменьшение ЖЕЛ, $ООЛ$, $ОЕЛ$. При выраженной бронхиальной обструкции закономерно увеличиваются $ООЛ$ и его доля в ОЕЛ.

Снижение DL_{CO} , имеющее место при бронхоэктазиях и абсцессах, обусловлено наличием пневмосклероза и активностью воспалительного процесса. Выраженность изменений, как правило, не достигает значительной степени.

Механическая неоднородность легочной ткани приводит к неравномерному распределению воздуха в легких и нарушению вентиляционно-перфузионных отношений. Ведущей причиной артериальной гипоксемии, наблюдаемой при нагноительных заболеваниях легких, являются вентиляционно-перфузионные расстройства, снижение DL_{CO} , анатомическое шунтирование. Выраженность гипоксемии на ранних стадиях заболевания обычно невелика, нарушение артериализации крови в легких в дальнейшем может достигать значительной степени.

Альвеолярная гиповентиляция с соответствующими изменениями газового состава крови в виде артериальной гиперкапнии нехарактерна для нагноительных заболеваний легких. Наличие артериальной гиперкапнии и выраженной гипоксемии свидетельствует о далеко зашедшем патологическом процессе, в клинической картине которого доминируют уже не бронхоэктазы, а ХОБЛ.

Таким образом, ведущими механизмами нарушений дыхания при бронхоэктазиях и хронических абсцессах являются уменьшение растяжимости легких, прогрессирующее ухудшение бронхиальной проходимости, механическая негетомогенность легких и вентиляционно-перфузионные нарушения, сочетающиеся с диффузионными расстройствами. Преобладание ограничительных механизмов наблюдается лишь у части больных и на определенном этапе болезни. Дальнейшее развитие заболевания сближает его с клинической картиной ХОБЛ.

Диссеминированные заболевания легких

Термин «диссеминированные заболевания легких» объединяет ряд заболеваний, которые характеризуются прогрессирующей одышкой инспираторного характера, рентгенологическим синдромом двусторонней легочной диссеминации, рестриктивным типом вентиляционных нарушений, снижением DL_{CO} . Среди диссеминированных заболеваний выделяются интерстициальные заболевания легких (идиопатический легочный фиброз, гранулематозы, пневмокониозы, пневмомикозы, системные васкулиты с поражением легких), болезни накопления (альвео-

лярный протеиноз, бронхолегочный амилоидоз, альвеолярный микролитиаз) и заболевания легких опухолевой природы (бронхиолоальвеолярный рак, метастатическое поражение легких).

Для указанной патологии характерно снижение растяжимости легких, иногда в 3–4 раза по сравнению с нормой. Растяжимость легких зависит прежде всего от состояния эластических и коллагеновых структур стромы легкого. При выраженных фиброзных изменениях уменьшаются ЖЕЛ и ОЕЛ. ООЛ снижается в меньшей степени, поэтому происходит увеличение отношения ООЛ / ОЕЛ.

Признаков обструктивной патологии, как правило, нет. Они развиваются только при сопутствующей ХОБЛ. Величина, характеризующая R_{aw} , даже уменьшается, т. к. калибр бронхов оказывается увеличенным относительно объема легких.

Показатели бронхиальной проходимости, определяемые при форсированном дыхании, не претерпевают существенных изменений. ОФВ₁ и максимальная вентиляция легких уменьшаются, но в меньшей степени, чем ЖЕЛ. Вследствие этого индекс Тиффно не изменяется или даже превышает норму. Объемная скорость потока воздуха остается нормальной. Формируется ограничительный (рестриктивный) тип вентиляционных нарушений.

Механическая неоднородность легких определяется неодинаковой растяжимостью различных участков легких.

Легочные фиброзы характеризуются значительными нарушениями диффузии. Они развиваются вследствие значительных морфологических изменений альвеолярно-капиллярной мембраны. Как известно, DL_{CO} зависит от поверхности газообмена, толщины, морфологической сохранности и физико-химических свойств мембраны. Углекислый газ свободно проникает даже через измененную альвеолярно-капиллярную мембрану вследствие хорошей растворимости в биологических средах. Затруднения диффузии возникают только для кислорода.

Особенностью нарушений дыхания при диффузных легочных фиброзах является альвеолярная гипервентиляция, направленная на улучшение газообмена. Она характеризуется некоторым снижением парциального давления углекислого газа в альвеолярном воздухе и незначительным повышением парциального давления кислорода.

Газовый состав крови характеризуется артериальной нормо- или гипоксемией и артериальной гипоксемией. Напряжение углекислого газа — нормальное или сниженное, поскольку диффузия CO_2 не нарушена и газовый состав крови по CO_2 существенно не отличается от газового состава альвеолярного воздуха. Артериальная гипоксемия объясняется выраженными расстройствами диффузии. Происходит увеличение альвеолярно-артериального градиента парциального давления кислорода (т. е. разности между парциальным давлением кислорода и напряжением углекислого газа), что иногда удается выявить раньше, чем наличие гипоксемии.

Заключение

Таким образом, для симптомокомплекса нарушений дыхания при фиброзах легких характерны уменьшение растяжимости легких и легочных объемов, рестриктивный тип нарушений вентиляции, снижение DL_{CO} , альвеолярная гипервентиляция и артериальная гипоксемия.

Сложный комплекс патофизиологических нарушений дыхания, соответствующий той или иной нозологической форме патологии легких, помогает в их дифференциальной диагностике.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует. Работа выполнена без участия спонсоров.

Conflict of interest

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

Литература

1. Чучалин А.Г., ред. Пульмонология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009.
2. Харитонов М.А., Шустов С.Б., Куренкова И.Г., Кицышин В.П. Функция внешнего дыхания. Теория и практика. СПб: Нордмедиздат; 2013.
3. Рыжман Н.Н., Овчинников Ю.В., Халимов Ю.Ш. и др. Диагностика, лечение и профилактика внебольничных пневмоний тяжелого течения у военнослужащих: Методические рекомендации. СПб: ВМедА, 2014.
4. Keith M.C., Raghu G., Geert V.M. et al. An international ISHLT/ATS/ERS clinical practice guideline: diagnosis and management of bronchiolitis obliterans syndrome. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (6): 1479–1503. DOI: 10.1183/09031936.00107514.
5. Global strategy for asthma management and prevention (updated 2016). Доступно на: http://ginasthma.org/wp-content/uploads/2016/04/GINA-2016-main-report_tracked.pdf
6. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (updated 2016). Доступно на: <http://goldcopd.org/global-strategy-diagnosis-management-prevention-copd-2016/>
7. Илькович М.М., ред. Диссеминированные заболевания легких. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011.
8. Robinson P.D., Latzin P., Verbanck S. et al. Consensus statement for inert gas washout measurement using multiple- and single breath tests. *Eur. Respir. J.* 2013; 41 (3): 507–522. DOI: 10.1183/09031936.00069712.
9. Quanjer P.H., Stanojevic S., Cole T.J. Tim Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3–95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *Eur. Respir. J.* 2012; 40 (6): 1324–1343. DOI: 10.1183/09031936.00080312.
10. Чучалин А.Г., ред. Функциональная диагностика в пульмонологии: Практическое руководство. М.: Атмосфера; 2009.
11. Черняк А.В., Науменко Ж.К., Неклюдова Г.В. и др. Этапы исследования респираторной функции: пособие для врачей. М., 2005.
12. Zappala C.J., Latsi P.I., Nicholson A.G. et al. Marginal decline in forced vital capacity is associated with a poor outcome in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur. Respir. J.* 2010; 35 (4): 830–836. DOI: 10.1183/09031936.00155108.
13. Robinson P.D., Goldman M.D., Gustafsson P.M. Inert gas washout: theoretical background and clinical utility in respi-

- ratory disease. *Respiration*. 2009; 78 (3): 339–355. DOI: 10.1159/000225373.
14. Stuart-Andrews C.R., Kelly V.J., Sands S.A. et al. Automated detection of the phase III slope during inert gas washout testing. *J. Appl. Physiol.* 2012; 112 (6): 1073–1081. DOI: 10.1152/japplphysiol.00372.2011.
 15. Benedik P.S., Baun M.M., Keus L. et al. Effects of body position on resting lung volume in overweight and mildly to moderately obese subjects. *Respir. Care*. 2009; 54 (3): 334–339.
- Поступила 09.11.15
- ## References
1. Chuchalin A.G., ed. Pulmonology: National Handbook. Moscow: GEOTAR-Media; 2009 (in Russian).
 2. Kharitonov M.A., Shustov S.B., Kurenkova I.G., Kitsyshin V.P. Lung Function. Theory and Practice. Saint-Petersburg: Nordmedizdat; 2013 (in Russian).
 3. Ryzhman N.N., Ovchinnikov Yu.V., Khalimov Yu.Sh. et al. Diagnosis, Treatment and prevention of Severe Community-Acquired Pneumonia in Militaries. Methodological guidelines. Saint-Petersburg: VMedA; 2014 (in Russian).
 4. Keith M.C., Raghu G., Geert V.M. et al. An international ISHLT/ATS/ERS clinical practice guideline: diagnosis and management of bronchiolitis obliterans syndrome. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (6): 1479–1503. DOI: 10.1183/09031936.00107514.
 5. Global strategy for asthma management and prevention (updated 2016). Available at: http://ginasthma.org/wp-content/uploads/2016/04/GINA-2016-main-report_tracked.pdf
 6. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (updated 2016). Available at: <http://goldcopd.org/global-strategy-diagnosis-management-prevention-copd-2016/>
 7. Il'kovich M.M., ed. Disseminated Lung Diseases. Moscow: GEOTAR-Media; 2011 (in Russian).
 8. Robinson P.D., Latzin P., Verbanck S. et al. Consensus statement for inert gas washout measurement using multiple- and single breath tests. *Eur. Respir. J.* 2013; 41 (3): 507–522. DOI: 10.1183/09031936.00069712.
 9. Quanjer P.H., Stanojevic S., Cole T.J. Tim Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3–95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *Eur. Respir. J.* 2012; 40 (6): 1324–1343. DOI: 10.1183/09031936.00080312.
 10. Chuchalin A.G., ed. Functional Diagnosis in Pulmonology. Practical handbook. Moscow: Atmosfera; 2009 (in Russian).
 11. Chernyak A.V., Naumenko Zh.K., Neklyudova G.V., et al. Stages of Respiratory Function Investigation. Practical handbook. Moscow; 2005 (in Russian).
 12. Zappala C.J., Latsi P.I., Nicholson A.G. et al. Marginal decline in forced vital capacity is associated with a poor outcome in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur. Respir. J.* 2010; 35 (4): 830–836. DOI: 10.1183/09031936.00155108.
 13. Robinson P.D., Goldman M.D., Gustafsson P.M. Inert gas washout: theoretical background and clinical utility in respiratory disease. *Respiration*. 2009; 78 (3): 339–355. DOI: 10.1159/000225373.
 14. Stuart-Andrews C.R., Kelly V.J., Sands S.A. et al. Automated detection of the phase III slope during inert gas washout testing. *J. Appl. Physiol.* 2012; 112 (6): 1073–1081. DOI: 10.1152/japplphysiol.00372.2011.
 15. Benedik P.S., Baun M.M., Keus L. et al. Effects of body position on resting lung volume in overweight and mildly to moderately obese subjects. *Respir. Care*. 2009; 54 (3): 334–339.

Received November 09, 2015

Легочный вариант гистиоцитоза из клеток Лангерганса у пожилого мужчины

М.В. Самсонова^{1,2}, А.Л. Черняев^{1,3,4}, К.Ю. Михайличенко⁵, С.Н. Жданкина⁶

- 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. Логинова» Департамента здравоохранения города Москвы: 111123, Москва, Шоссе Энтузиастов, 86;
- 3 – Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт морфологии человека»: 117418, Москва, ул. Цюрупы, 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 – Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени С.И. Спасокукоцкого Департамента здравоохранения города Москвы»: 127206, Москва, ул. Вучетича, 21;
- 6 – Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 67 имени Л.А. Ворохобова Департамента здравоохранения города Москвы»: 123423, Москва, ул. Салая Адилы, 2 / 44

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. Логинова» 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 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
Михайличенко Кирилл Юрьевич — врач-рентгенолог Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени С.И. Спасокукоцкого Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (968) 822-63-35; e-mail: kirr.mih@gmail.com
Жданкина Светлана Николаевна — врач-патологоанатом Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 67 имени Л.А. Ворохобова Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (926) 158-96-63; e-mail: svetlana_zhdankina81@mail.ru

Резюме

Гистиоцитоз из клеток Лангерганса (ГКЛ) — гетерогенная группа заболеваний, характеризующихся накоплением клеток Лангерганса в различных органах и тканях с формированием гранул с эозинофильной инфильтрацией. Легочный вариант ГКЛ у взрослых относится к редким интерстициальным заболеваниям легких. В 15 % наблюдений может развиваться самостоятельное заболевание, с той же частотой ГКЛ является проявлением мультисистемного заболевания. Течение ГКЛ разнообразно и непредсказуемо — от бессимптомных форм до тяжелого прогрессирующего поражения легких, сопровождающегося дыхательной недостаточностью. У 1/4 пациентов наблюдается самопроизвольный регресс, у 50 % — стабильное течение заболевания, у 25 % — прогрессирование. Приводится наблюдение гистиоцитоза легких у курящего мужчины 73 лет на ранней стадии развития заболевания, выявленного на основании гистологического и иммуногистохимического исследования при видеоторакоскопической биопсии легкого. В данном наблюдении описано очаговое диссеминированное поражение легких без кистозных изменений верхних и средних долей легких, что характерно для начальной фазы развития ГКЛ, сложной для диагностики. Динамическое рентгенологическое наблюдение свидетельствует о быстропрогрессирующем течении заболевания.

Ключевые слова: гистиоцитоз, клетки Лангерганса, легкие.

Для цитирования: Самсонова М.В., Черняев А.Л., Михайличенко К.Ю., Жданкина С.Н. Легочный вариант гистиоцитоза из клеток Лангерганса у пожилого мужчины. *Пульмонология*. 2017; 27 (3): 419–422. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-3-419-422

Pulmonary Langerhans cell histiocytosis in an elderly man

Mariya V. Samsonova^{1,2}, Andrey L. Chernyaev^{1,3,4}, Kirill Yu. Mikhaylichenko⁵, Svetlana N. Zhdankina⁶

- 1 – Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia: ul. Odinnadtsataya Parkovaya 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;
- 5 – S.I. Spasokukotskiy City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department: ul. Vucheticha 21, Moscow, 127206, Russia;
- 6 – L.A. Vorokhobov City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department: ul. Salyama Adilya 2/44, Moscow, 123423, 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

Kirill Yu. Mikhaylichenko, radiologist, S.I.Spaskokutskiy City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department; tel.: (968) 822-63-35; e-mail: kirr.mih@gmail.com

Svetlana N. Zhdankina, pathologist, L.A.Vorokhobov City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department; (926) 158-96-63; e-mail: svetlana_zhdankina81@mail.ru

Abstract

Langerhans cell histiocytosis (LCH) is a heterogeneous group of diseases with typical accumulation of Langerhans cells in different organs and tissues and formation of granulomas with eosinophil infiltration. Pulmonary LCH in adults is an orphan interstitial lung disease. This disease could occur independently on 15% or to be a part of a multisystemic disease in similar proportion of cases. The clinical course of LCH is various and unpredictable and could vary from asymptomatic course to severe progressive pulmonary injury and respiratory failure. The disease could regress spontaneously in a quarter of patients; have the stable course in 50% and progress in 25% of patients. A case of early-stage pulmonary LCH in a 73-year-old smoker was reported in the article. The diagnose was made according to histological and immunohistochemical investigations of VATS biopsy of the lung tissue. Disseminated injury of the lungs without cysts was found that is typical for early stage of LCH and is difficult for detection. Radiological follow-up revealed rapid progression of the disease.

Key words: histiocytosis, Langerhans cells, the lungs.

For citation: Samsonova M.V., Chernyaev A.L., Mikhaylichenko K.Yu., Zhdankina S.N. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis in an elderly man. *Russian Pulmonology*. 2017; 27 (3): 419–422 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-3-419-422

Гистиоцитоз из клеток Лангерганса (ГКЛ) — гетерогенная группа заболеваний, характеризующихся накоплением клеток Лангерганса в различных органах и тканях с формированием гранул с эозинофильной инфильтрацией [1].

Легочный вариант ГКЛ у взрослых относится к редким интерстициальным заболеваниям легких, в 15 % наблюдений может развиваться как самостоятельное заболевание, с той же частотой является проявлением мультисистемного заболевания [2].

У взрослых легочный ГКЛ встречается у 3–5 % пациентов с диффузными интерстициальными заболеваниями легких. Гистиоцитоз легких чаще выявляется в возрасте 20–40 лет, преимущественно (> 90 %) у курящих пациентов [3]. В возрасте старше 60 лет описан случай легочного ГКЛ с узелковым появлением, выявленного с помощью компьютерной томографии (КТ) у некурящего мужчины 66 лет; при использовании препарата 2-хлородеоксиденозина (2-CdA) пациент был успешно вылечен [4].

Наиболее частыми внелегочными проявлениями ГКЛ является кистозное поражение костей, кожи и сахарный диабет, развивающийся в результате поражения задней доли гипофиза.

Этиология ГКЛ неизвестна. Вопрос о том, является ли ГКЛ реактивным процессом или злокачественным опухолевым заболеванием, в настоящее время является предметом дискуссий [5].

Симптомами ГКЛ легких является непродуктивный кашель и одышка. Эти симптомы неспецифичны и могут восприниматься пациентами как следствие курения. Иногда ГКЛ легких течет бессимптомно и обнаруживается лишь при рентгенографии органов грудной клетки. Одним из грозных осложнений легочного ГКЛ является рецидивирующий спонтанный пневмоторакс, при котором наблюдается внезапно начинающаяся боль в области грудной клетки или внезапное усиление одышки.

В 70 % наблюдений при легочном ГКЛ выявляются снижение удельной диффузионной способности легких [2]. Кроме рестриктивных изменений функции внешнего дыхания (ФВД), могут отмечаться обструктивный или смешанный типы нарушения

ФВД. При этом объем легких, как правило, сохранен или даже повышен.

При рентгенографии органов грудной клетки наиболее часто выявляются билатеральные, симметричные очаговые тени от 1 до 10 мм в диаметре (чаще 1–5 мм), преимущественно на уровне верхних и средних отделов легких. По мере прогрессирования болезни наблюдаются кистозный и ретикулярный паттерн изменений с уменьшением числа очагов [6].

При типичном анамнезе, сочетании кистозных полостей и очагов уплотнения преимущественно в верхних и средних отделах легких по данным КТ высокого разрешения (КТВР) биопсия легкого для постановки диагноза не является необходимой. Однако такая КТВР-картина встречается довольно редко, обычно выявляются либо кистозные, либо очаговые изменения, что крайне затрудняет диагностику.

При очаговом поражении верхних отделов легких ГКЛ следует дифференцировать с саркоидозом, силикозом, туберкулезом и метастатическим поражением легких [5]. Однако при этих заболеваниях очаговые изменения распределены перилимфатически и / или хаотически, в то время как для ГКЛ легких типичен центрилобулярный характер распределения.

Течение ГКЛ разнообразно и непредсказуемо — от бессимптомных форм до тяжелого прогрессирующего поражения легких, сопровождающегося дыхательной недостаточностью. У 25 % пациентов наблюдается самопроизвольный регресс, у 50 % — стабильное течение заболевания и у 25 % — прогрессирование [7]. С неблагоприятным прогнозом связаны такие факторы, как пожилой возраст, длительные симптомы, полиорганное поражение, крупные кистозные полости и «сотовое легкое» на КТВР, резко сниженные показатели диффузионной способности легких, обструктивный тип нарушения вентилиации, длительная терапия глюкокортикостероидами и наличие легочной гипертензии [1]. Наиболее распространенной причиной смерти у таких пациентов является дыхательная недостаточность.

Клиническое наблюдение

Мужчина 73 лет, заболел в декабре 2014 г. При плановом диспансерном рентгенологическом исследовании выявлена двусторонняя диссеминация легких. Высказано предположение о милиарном туберкулезе.

Из анамнеза известно, что стаж курения составляет 50 лет по 1 пачке в сутки.

При поступлении через 7 мес. после первых симптомов заболевания — состояние удовлетворительное. Частота дыхательных движений — 18 в минуту, частота сердечных сокращений — 90 в минуту. Аускультативно в легких — дыхание жесткое, ослаблено с двух сторон, хрипы отсутствуют. Анализ крови: гемоглобин — 133 г / л, доля лимфоцитов — 69 %, скорость оседания эритроцитов — 30 мм / ч. При анализе мокроты, проведенном люминесцентным методом, микобактерии туберкулеза не обнаружены. ФВД: жизненная емкость легких — 78,7 %, объем форсированного выдоха за 1-ю секунду — 72 %, умеренно выраженное снижение вентилиционной способности легких по смешанному типу.

При КТ в обоих легких, преимущественно в левом, определяются множественные разнокалиберные очаги уплотнения диаметром до 5 мм, частично сливающиеся между собой с перифокальным уплотнением по типу «матового стекла», без четких



Рис. 1. Компьютерная томография легких: множественные очаговые уплотнения в легких, частично сливающиеся
Figure 1. Computed tomography scans: multiple, partly confluent opacities in the lungs

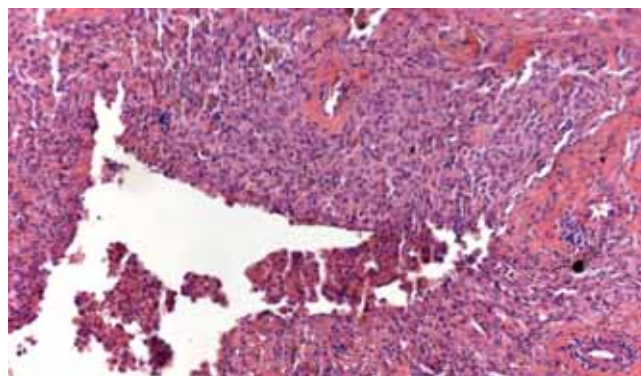


Рис. 2. Гранулема в стенке бронхиолы, состоящая из гистиоцитов и пигментированных макрофагов. Окраска гематоксилином и эозином; $\times 200$

Figure 2. Granuloma consisting of histiocytes and pigmented macrophages into the bronchiolar wall. Hematoxylin and eosin staining; magnification 200 $\times$

границ (рис. 1). Некоторые очаги расположены по ходу междолевой плевры, наибольший из которых (10 $\times$ 8 $\times$ 7 мм) расположен в левой прикорневой зоне. Увеличение внутригрудных лимфатических узлов до 1 см (малый поперечный размер). Предыдущая КТ у больного проведена в ходе диспансерного наблюдения (2013), патологических изменений в легких на тот момент не выявлено.

Для верификации диагноза выполнена видеоторакоскопическая резекция части III сегмента левого легкого и удаление лимфатического узла корня левого легкого. В операционном материале при помощи люминесцентного метода исследования микобактерии туберкулеза не обнаружены.

При гистологическом исследовании в ткани лимфатического узла обнаружена пролиферация гистиоцитов с большим количеством угольного пигмента при наличии 2 гиалинизированных гранулем.

В ткани легких на большем протяжении — тонкие, обычного строения, в просветах альвеол — скопления местами пигментированных макрофагов (бурых). Встречаются участки фиброза, в которых определяются компактные скопления гистиоцитов, бурых макрофагов и эозинофилов (рис. 2, 3). В стенках терминальных бронхиол — гистиоцитарные инфильтраты (экспрессия CD1a и лангерина в гистиоцитах) с большим числом бурых макрофагов, местами такая инфильтрация переходит на стенки близлежащих альвеол (рис. 4). Очаговые лимфоидные инфильтраты в межальвеолярных перегородках, расширение части альвеолярных ходов по периферии описанных участков. В просветах 2 подплевральных альвеол — костная ткань. Утолщение стенок части ветвей легочных артерий за счет гипертрофии мышечной оболочки, в части артерий просветы полностью облитерированы.

На основании гистологических изменений и иммуногистохимического исследования ткани легких поставлен диагноз ГКЛ.

Через 4 мес. при повторном КТ-исследовании в легких выявлена отрицательная динамика в виде объемного и количественно-

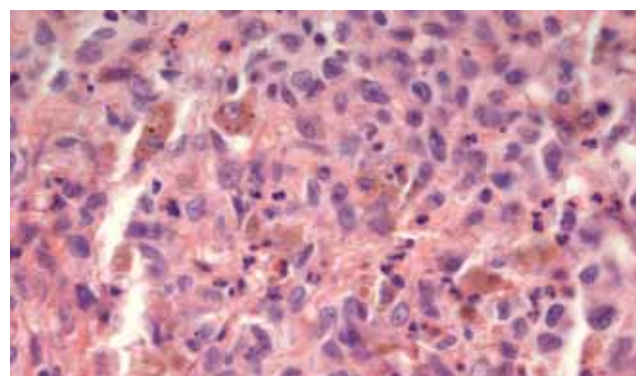


Рис. 3. Клеточный состав гранулемы: гистиоциты, пигментированные макрофаги, эозинофилы. Окраска гематоксилином и эозином; $\times 400$

Figure 3. Cells formed the granuloma: histiocytes, pigmented macrophages, and eosinophils. Hematoxylin and eosin staining; magnification 400 $\times$

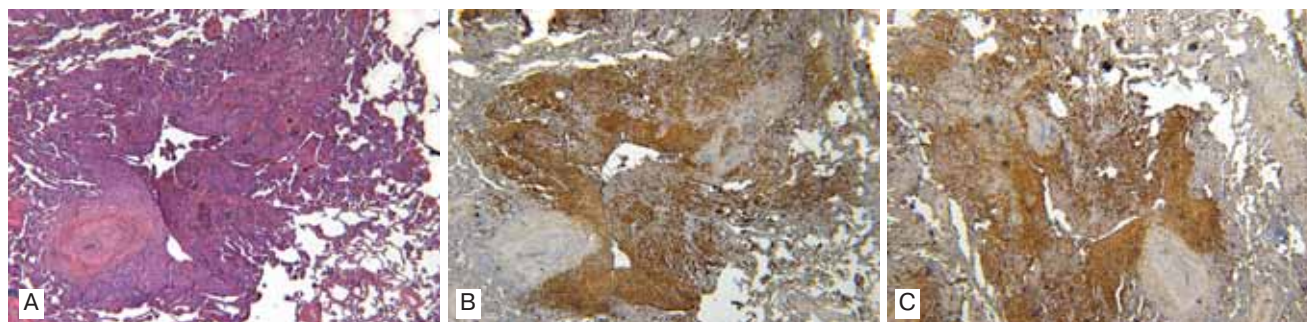


Рис. 4. Гранулема лапчатого вида в стенке бронхиолы: А — окраска гематоксилином и эозином; $\times 25$; В — иммуногистохимическое окрашивание с антителами против Cd1a; $\times 25$; С — иммуногистохимическое окрашивание с антителами против лангерина; $\times 25$

Figure 4. A webbed granuloma in the bronchiolar wall: A, hematoxylin and eosin staining; magnification 25 $\times$; B, immunohistochemical staining with anti-Cd1a antibodies; magnification 25 $\times$; C, immunohistochemical staining with anti-langerin antibodies; magnification 25 $\times$



Рис. 5. Компьютерная томография легких: множественные очаговые уплотнения в легких (отрицательная динамика), множественные округлые полости с четкими стенками
Figure 5. Computed tomography scans: multiple, partly confluent opacities in the lungs (worsening), multiple rounded cavities with smooth walls

го увеличения очаговых изменений, распространенных участков уплотнения по типу «матового стекла» и появления множества разнокалиберных (преимущественно мелких) округлых воздушных полостей с полиморфными стенками (рис. 5).

Заключение

Особенностью приведенного наблюдения является развитие ГКЛ у длительно курящего мужчины в возрасте 73 лет, хотя чаще такая форма ГКЛ характерна для возраста 20–40 лет. В данном наблюдении отмечено очаговое диссеминированное поражение легких без кистозных изменений верхних и средних долей легких, что свойственно для начальной фазы развития ГКЛ, сложной для диагностики. Динамическое рентгенологическое наблюдение свидетельствует о быстро прогрессирующем течении заболевания.

Конфликт интересов

Конфликт интересов и спонсорское участие отсутствуют.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest and no sponsorship of this publication.

Литература

1. Войтковская К.С., Черняев А.Л. Гистиоцитоз легких из клеток Лангерганса. *Пульмонология*. 2013; (1): 90–94.
2. Vassallo R., Ryu J., Schroeder D.R. et al. Clinical outcomes of pulmonary Langerhans' cell histiocytosis in adults. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346 (7): 484–490. DOI: 10.1056/NEJMoa012087.
3. Colby T.V., Lombard C. Histiocytosis X in the lung. *Hum. Pathol.* 1983; 14 (10): 847–856.

4. Aerni M.R., Aurby M.C., Maers J.L., Vassallo R. Complete remission of nodular pulmonary Langerhans cell histiocytosis lesions induced by 2-chlorodeoxyadenosine in a non-smoker. *Respir. Med.* 2008; 102 (2): 316–319. DOI: 10.1016/j.rmed.2007.09.002.
5. Degar B.A., Rollins B.J. Langerhans cell histiocytosis: malignancy or inflammatory disorder doing a great job of imitating one? *Dis. Model. Mech.* 2009; 2 (9–10): 436–439. DOI: 10.1242/dmm.004010.
6. Tazi A. Adult pulmonary Langerhans' cell histiocytosis. *Eur. Respir. J.* 2006; 27 (6): 1272–1285. DOI: 10.1183/09031936.06.00024004.
7. Juvet S.C., Hwang D., Downey G.P. Rare lung diseases III: Pulmonary Langerhans' cell histiocytosis. *Can. Respir. J.* 2010; 17 (3): e55–62.

Поступила 29.11.16

References

1. Voytkovskaya K.S., Chernyaev A.L. Lung histiocytosis from Langerhans cells. *Pul'monologiya*. 2013; (1): 90–94 (in Russian).
2. Vassallo R., Ryu J., Schroeder D.R. et al. Clinical outcomes of pulmonary Langerhans' cell histiocytosis in adults. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346 (7): 484–490. DOI: 10.1056/NEJMoa012087.
3. Colby T.V., Lombard C. Histiocytosis X in the lung. *Hum. Pathol.* 1983; 14 (10): 847–856.
4. Aerni M.R., Aurby M.C., Maers J.L., Vassallo R. Complete remission of nodular pulmonary Langerhans cell histiocytosis lesions induced by 2-chlorodeoxyadenosine in a non-smoker. *Respir. Med.* 2008; 102 (2): 316–319. DOI: 10.1016/j.rmed.2007.09.002.
5. Degar B.A., Rollins B.J. Langerhans cell histiocytosis: malignancy or inflammatory disorder doing a great job of imitating one? *Dis. Model. Mech.* 2009; 2 (9–10): 436–439. DOI: 10.1242/dmm.004010.
6. Tazi A. Adult pulmonary Langerhans' cell histiocytosis. *Eur. Respir. J.* 2006; 27 (6): 1272–1285. DOI: 10.1183/09031936.06.00024004.
7. Juvet S.C., Hwang D., Downey G.P. Rare lung diseases III: Pulmonary Langerhans' cell histiocytosis. *Can. Respir. J.* 2010; 17 (3): e55–62.

Received November 29, 2016

Врожденная и приобретенная тромбофилия с тромбозом ветвей легочных артерий

С.А.Прибылов^{1,2}, Н.Н.Прибылова¹, О.С.Алфимова², Е.А.Шабанов¹, М.Ю.Кузичкина¹

1 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 305041, Курск, ул. К.Маркса, 3;

2 – Бюджетное медицинское учреждение «Курская областная клиническая больница» Комитета здравоохранения Курской области: 305007, Курск, ул. Сумская, 45а

Информация об авторах

Прибылов Сергей Александрович — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней факультета последипломного образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заместитель главного врача по медицинской части Бюджетного медицинского учреждения «Курская областная клиническая больница» Комитета здравоохранения Курской области; тел.: (4712) 35-32-86; e-mail: pribylov_serg@mail.ru

Прибылова Надежда Николаевна — д. м. н., профессор кафедры внутренних болезней факультета последипломного образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (4712) 35-96-15; e-mail: vbfp@mail.ru

Алфимова Оксана Сергеевна — врач-пульмонолог пульмонологического отделения Бюджетного медицинского учреждения «Курская областная клиническая больница» Комитета здравоохранения Курской области; тел.: (951) 328-30-61; e-mail: vbfp@mail.ru

Шабанов Евгений Александрович — к. м. н., ассистент кафедры внутренних болезней факультета последипломного образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (910) 210-76-38; e-mail: dr.ev-geniy85@mail.ru

Кузичкина Мария Юрьевна — заочный аспирант кафедры внутренних болезней факультета последипломного образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (4712) 35-96-15; e-mail: vbfp@mail.ru

Резюме

Рассмотрен клинический случай рецидивирующего тромбоза мелких ветвей легочной артерии у мужчины 48 лет с выявленной наследственной и приобретенной тромбофилией, ассоциированной с мутацией ингибитора активатора плазминогена (гетерозигота PAI-1 4G/5G), мутацией тромбоцитарного рецептора фибриногена (гетерозигота ITGB3 Leu33Pro), гипергомоцистеинемией, гиперхолестеринемией, подтвержденными лабораторным определением уровня гомоцистеина, холестерина крови, генетическим исследованием полиморфизма указанных генов. Комплексное обследование пациента с применением компьютерной томографии органов грудной клетки с внутривенным контрастированием позволило подтвердить диагноз тромбоз ветвей легочной артерии и выявить локализацию тромбов. Проведено консервативное лечение, клинически и рентгенологически достигнуто улучшение.

Ключевые слова: тромбоз в системе легочной артерии, тромбофилия, полиморфизм генов, ингибитор активатора плазминогена, тромбоцитарный рецептор фибриногена, гипергомоцистеинемия, гиперхолестеринемия.

Для цитирования: Прибылов С.А., Прибылова Н.Н., Алфимова О.С., Шабанов Е.А., Кузичкина М.Ю. Врожденная и приобретенная тромбофилия с тромбозом ветвей легочных артерий. *Пульмонология*. 2017; 27 (3): 423–426. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-3-423-426

A clinical case of congenital and acquired thrombophilia with pulmonary artery thrombosis

Sergey A. Pribylov^{1,2}, Nadezhda N. Pribylova¹, Oksana S. Alfimova², Evgeniy A. Shabanov¹, Mariya Yu. Kuzichkina¹

1 – Kursk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. K.Marksa 3, Kursk, 305041, Russia;

2 – Kursk Regional Teaching Hospital: ul. Sumskaia 45a, Kursk, 305007, Russia

Author information

Sergey A. Pribylov, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Internal Diseases, Faculty of Postgraduate Physician Training, Kursk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; Deputy Director for Clinical Care, Kursk Regional Teaching Hospital; tel.: (4712) 35-32-86; e-mail: pribylov_serg@mail.ru

Nadezhda N. Pribylova, Doctor of Medicine, Professor at Department of Internal Diseases, Faculty of Postgraduate Physician Training, Kursk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (4712) 35-96-15; e-mail: vbfp@mail.ru

Oksana S. Alfimova, a pneumologist at Division of Pulmonology, Kursk Regional Teaching Hospital; tel.: (951) 328-30-61; e-mail: vbfp@mail.ru

Evgeniy A. Shabanov, Candidate of Medicine, Assistant Lecturer, Department of Internal Diseases, Faculty of Postgraduate Physician Training, Kursk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (910) 210-76-38; e-mail: dr.ev-geniy85@mail.ru

Mariya Yu. Kuzichkina, Postgraduate Student, Department of Internal Diseases, Faculty of Postgraduate Physician Training, Kursk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (4712) 35-96-15; e-mail: vbfp@mail.ru

Abstract

A clinical case of 48-year-old man with recurrent thrombosis of small pulmonary arteries (PA) has been described in the article. Hereditary and acquired thrombophilia associated with mutations of plasminogen activator inhibitor (heterozygote of the PAI-1 4G / 5G polymorphism) and platelet fibrinogen receptor (heterozygote of the ITGB3 Leu33Pro polymorphism), hyperhomocysteinemia, and hypercholesterolemia was diagnosed. The diagnosis was confirmed by measurement of blood homocysteine and cholesterol levels, and molecular investigation of gene polymorphism mentioned above. PA thrombosis and thrombus location were detected using contrast-enhanced chest computed tomography. Conservative treatment resulted in clinical and radiological improvement.

Key words: pulmonary artery thrombosis, thrombophilia, gene polymorphism, plasminogen activator inhibitor, platelet fibrinogen receptor, hyperhomocysteinemia, hypercholesterolemia.

For citation: Pribylov S.A., Pribylova N.N., Alfimova O.S., Shabanov E.A., Kuzichkina M.Yu. A clinical case of congenital and acquired thrombophilia with pulmonary artery thrombosis. *Russian Pulmonology*. 2017; 27 (3): 423–426 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-3-423-426

Под тромбофилией понимается предрасположенность к развитию рецидивирующих сосудистых тромбозов (преимущественно венозных) различной локализации. Заболевание обусловлено генетической или приобретенной патологией клеток или свертывающей системы крови, а также нарушением состава крови. Тромбофилия – широко распространенная патология. По данным [1, 2], теми или иными формами заболевания страдает около 40 % взрослого населения.

Тромбофилии подразделяются на наследственные и приобретенные. Термин «наследственная тромбофилия» предполагает наличие генетического дефекта, передающегося по наследству и обуславливающего предрасположенность к развитию тромбозов. Подобное состояние может долгое время, иногда в течение всей жизни, не осложняться тромбофитическими проявлениями. Однако в результате «провоцирующего» воздействия (физические нагрузки, травмы, внутривенные манипуляции, хирургические вмешательства, беременность, онкологический процесс) риск развития тромбоза у пациента с наследственной тромбофилией существенно возрастает. Приобретенные тромбофилии возникают в результате других заболеваний и состояний, таких как антифосфолипидный синдром, миелопролиферативные заболевания, сахарный диабет, приобретенный дефицит антитромбина III, гипергомоцистемия, а также в результате приема некоторых лекарственных препаратов [1, 2].

Клинически о тромбофилии свидетельствуют рецидивирующие тромбозы различной локализации, в т. ч. в бассейне легочной артерии, инфаркты органов, развивающиеся у относительно молодых пациентов (до 50 лет), отягощенный семейный анамнез. Наличие повторных тромбозов позволяет заподозрить тромбофилию с назначением соответствующего лабораторного обследования [1, 2].

Однако диагностировать наследственную тромбофилию с использованием стандартных клинических и рутинных лабораторных методов не представляется возможным. Выявление данной патологии стало доступным после внедрения в практику методов генетического тестирования. Генетические исследования заключаются в обнаружении в геноме полиморфизмов, повышающих риск развития тромбофилии. Наиболее часто при подозрении на тромбофилию определяются полиморфизмы следующих генов: фибриногена (фактор I), протромбина (фактор II), фактора Лейдена (фактор V), метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR), ингибитора активатора плазминогена (PAI-1), тромбоцитарного рецептора фибриногена (ITGB3, GPIIb/IIIa) и т. д. [1–5].

Для диагностики приобретенных тромбофилий большое значение имеет выявление заболеваний и состояний, способствующих тромбообразованию. Немалую роль играет лабораторное определение уровня таких веществ, как глюкоза, липопротеиды низкой плотности, гомоцистеин, способных в высоких концентрациях повреждать сосудистую стенку, а также иммунологическое обследование для верификации системной патологии [1, 6].

Гомоцистеин – серосодержащая аминокислота, являющаяся продуктом обмена метионина. Метионин – незаменимая аминокислота, поступающая в организм с белковым питанием, путем процессов метилирования преобразуясь в гомоцистеин, который, в свою очередь, при участии витаминов группы В и фермента метилтетрагидрофолатредуктазы метаболизируется в цистеин и метионин соответственно. При отсутствии патологии гомоцистеин быстро трансформируется в продукты своего обмена. Для этого необходимы витамины В₆, В₁₂ и фолиевая кислота, а также нормальное функционирование фермента метилтетрагидрофолатредуктазы [1, 6]. В норме гомоцистеин содержится в организме в небольших концентрациях (5–15 мкмоль / л). Его избыток ведет к повреждению эндотелия сосудов, что в свою очередь предрасполагает к тромбообразованию.

Локализация тромбозов при тромбофилии может быть самой различной. В данной статье речь идет о тромбозе в системе легочной артерии. Высокоинформативным и доступным методом исследования для верификации этой патологии является компьютерная томография органов грудной клетки с внутривенным контрастированием легочных сосудов, что позволяет выявить не только инфаркты легкого, но и наличие, и протяженность тромбов в легочных артериях [2, 6].

Не вызывает сомнений, что лечение и профилактика тромбозов при тромбофилии должны базироваться на современных методах обследования, быть патогенетически обоснованными, поскольку использование только общепринятых способов терапии тромбозов зачастую оказывается недостаточно эффективным, что приводит к рецидиву заболевания и инвалидизации пациентов [2, 6].

В данной статье представлено клиническое наблюдение рецидивирующего тромбоза в системе легочной артерии у мужчины 48 лет с врожденной и приобретенной тромбофилией.

Клиническое наблюдение

Пациент Л. 48 лет поступил в приемное отделение Бюджетного медицинского учреждения «Курская областная клиническая больница» Комитета здравоохранения Курской области с жалобами на кашель, преимущественно в утренние часы, с выделением около 30 мл мокроты темно-красного цвета, одышку при умеренной физической нагрузке, дискомфорт в нижнебоковых отделах грудной клетки при глубоком вдохе, кашле, сердцебиение, общую слабость.

Около 1 мес. беспокоили непродуктивный кашель, одышка при обычной физической нагрузке, которые в последующем усилились, повысилась температура тела до субфебрильных цифр. При обращении к терапевту по месту жительства выполнена флюорография органов грудной клетки, патологии не выявлено. Назначена антибактериальная терапия с положительным эффектом в виде нормализации температуры тела. Однако на фоне проводимого лечения после интенсивной физической нагрузки усилился кашель, появилась мокрота, сначала с прожилками крови, затем полностью окрашенная в темно-красный цвет (в небольшом количестве, около 30–50 мл в сутки), отмечено нарастание одышки, появился дискомфорт в грудной клетке при глубоком вдохе, повысилась температура тела до 37,5 °С. Самостоятельно обратился в приемное отделение Бюджетного медицинского учреждения «Курская областная клиническая больница» Комитета здраво-

охранения Курской области. Для уточнения диагноза и лечения госпитализирован в пульмонологическое отделение.

Хронических заболеваний, операций не отмечено. В течение 20 лет проходил воинскую службу по контракту (офицер наземной авиации). Длительное время занимается пауэрлифтингом, ежедневно в течение полугодия употребляет спортивные биологически активные добавки, содержащие аминокислоты.

Объективный статус на момент поступления: общее состояние средней степени тяжести, сознание ясное, кожа нормальной окраски, пациент повышенного питания (индекс массы тела — 40 кг / м²), отеков нет, периферические лимфатические узлы не пальпируются. Частота дыхательных движений (ЧДД) — 22 в минуту. Притупление перкуторного звука ниже углов лопаток по задней поверхности грудной клетки, больше справа. Дыхание везикулярное, ослабленное в нижнебоковых отделах грудной клетки, больше справа, там же выслушивались единичные крепитирующие хрипы. ЧСС — 96 в минуту. Границы сердца расширены влево. Тоны сердца ясные, ритмичные. Артериальное давление (АД) — 130 / 80 мм рт.ст. Живот мягкий, безболезненный. Печень, селезенка не пальпировались. Симптом поколачивания отрицателен с обеих сторон. Температура тела — 37,5 °С.

Общий анализ крови: лейкоцитоз — 12,6 × 10⁹/л; скорость оседания эритроцитов (СОЭ) — до 22 мм / ч.

Коагулограмма: D-димер — 1,77 мкг / мл (норма — до 0,5 мкг / мл), фибриноген — 5,77 г / л (норма — до 4 г / л), растворимый фибриномономерный комплекс — 8 мг / дл (норма — до 4,0 мг / дл).

Биохимический анализ крови: холестерин общий — 5,9 ммоль / л; липопротеиды низкой плотности — 4,9 ммоль / л; липопротеиды высокой плотности — 1,0 ммоль / л; триглицериды — 0,99 ммоль / л.

Электрокардиография: умеренная синусовая тахикардия. Гипертрофия левого желудочка сердца. Метаболические изменения в миокарде.

На рентгенограммах органов грудной клетки в прямой и боковой проекциях — участок инфильтрации в IV сегменте справа, усиление легочного рисунка в базальных сегментах с обеих сторон, небольшое количество жидкости в синусах справа, корни расширены за счет легочных артерий, сердце расширено в поперечнике влево.

Заключение: признаки пневмонии в средней доле и базальных сегментах справа, «малый» экссудативный плеврит справа.

При фибробронхоскопии бронхи I–IV генерации с обеих сторон — без явной деформации, слизистая гиперемирована, контактно — незначительно кровоточит, пристеночно — небольшое количество серозной мокроты, мокрота в нижнедолевом бронхе слева имеет геморрагическое прокрашивание. Вероятный источник кровохарканья — нижнедолевой бронх слева.

Заподозрена рецидивирующая тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) с развитием инфаркт-пневмонии, назначены гепаринотерапия под контролем активированного частичного тромбoplastинового времени, эластическая компрессия нижних конечностей, антибактериальная терапия.

С целью верификации диагноза выполнена компьютерная томография органов грудной клетки с внутривенным контрастированием, при которой определялось неравномерное скопление тромбоцитических масс в просвете правых ветвей легочной артерии (с максимальным распространением в нижних ветвях), схожие изменения выявлены в просвете левой нижней легочной артерии. В средней доле и X сегменте правого легкого, язычковых сегментах и VIII сегменте левого легкого — участки инфильтрации неправильной формы с четкими неровными контурами, широким основанием обращенные к костальной плевре, немногочисленные тяжи пневмофиброза в базальных отделах легких, плевродиафрагмальные спайки с обеих сторон.

Начато лечение ривароксабаном 15 мг 2 раза в сутки.

С целью выявления источника ТЭЛА, возможного неопластического процесса, приводящего к повышенному тромбообразованию, проведено дообследование.

Трансторакальная эхокардиография: среднее давление в легочной артерии — 13,7 мм рт.ст. систолическое — 28 мм рт.ст., уплотнение стенок аорты, створок аортального, митрального клапанов, умеренно выраженная гипертрофия миокарда левого желудочка с нарушением диастолической функции по I-му типу, пограничные размеры полостей левого и правого предсердий.

Чреспищеводная эхокардиография: тромбов в полости сердца не выявлено.

Ультразвуковая доплерография вен нижних конечностей: глубокие и подкожные вены нижних конечностей с обеих сторон проходимы на всем протяжении, тромботических масс не выявлено.

Дистальная флебография: на флебограммах сосудистый рисунок — без особенностей, вены контрастируются в полном объеме, коммуниканты состоятельны, сброса в поверхностные вены нет.

Источник ТЭЛА не обнаружен.

При ультразвуковом исследовании (УЗИ) органов брюшной полости, почек выявлены диффузные изменения печени, поджелудочной железы, неполное удвоение структур почечных синусов с обеих сторон, единичные кисты обеих почек. При УЗИ предстательной железы, мочевого пузыря патологии не выявлено. Анализ крови на простатический специфический антиген — норма.

Фиброгастродуоденоскопия: хронический гастродуоденит, признаки хронического панкреатита.

При УЗИ в правой плевральной полости выявлено около 150 мл свободной жидкости. Под ультразвуковым контролем выполнена плевральная пункция, эвакуирована серозная жидкость с геморрагическим оттенком (реактивный выпот с элементами хронического воспалительного процесса, белок — 12 г / л, лейкоциты — 10–12 в поле зрения (п. з.), эритроциты — половина п. з.).

В мокроте выделен *Streptococcus pyogenes* 1 × 10⁵ КОЕ / мл; гнойный воспалительный процесс. Заменена антибактериальная терапия (с учетом чувствительности выделенной микрофлоры).

Учитывая наличие у пациента признаков рецидивирующего тромбоза в системе легочной артерии и молодой возраст, заподозрена тромбофилия. С целью верификации диагноза назначено генетическое обследование, заключающееся в обнаружении в генотипе полиморфизмов, повышающих риск развития тромбозов, в результате которого выявлены полиморфизм PAI-1 4G/5G — гетерозигота (мутация ингибитора активатора плазминогена), полиморфизм ITGB3 Leu33Pro — гетерозигота (мутация тромбоцитарного рецептора фибриногена). При скрининге на приобретенную тромбофилию обнаружены высокий уровень гомоцистеина крови — 35,3 мкмоль / л (норма 5–15 мкмоль / л), положительный анализ крови на волчаночный антикоагулянт. Однако при дообследовании на предмет антифосфолипидного синдрома (уровень антител к кардиолипину, аннексину, β₂-гликопротеину) патологии не выявлено, что говорит о ложноположительном результате анализа крови на волчаночный антикоагулянт. Пациент осматриван ангиохирургом.

На основании жалоб, анамнеза, результатов объективного и лабораторно-инструментального обследования установлен следующий окончательный клинический диагноз: основное заболевание — врожденная и приобретенная тромбофилия, ассоциированная с мутацией ингибитора активатора плазминогена (гетерозигота PAI-1 4G/5G), мутацией тромбоцитарного рецептора фибриногена (гетерозигота ITGB3 Leu33Pro), гипергомоцистеинемией. Гиперхолестеринемия. Рецидивирующий тромбоз мелких ветвей легочной артерии с множественными инфарктами, инфаркт-пневмониями в IV, X сегментах правого легкого, язычковых сегментах и VIII сегменте левого легкого.

Осложнения: малый экссудативный серозно-геморрагический правосторонний плеврит. 05.11.15 — плевральная пункция справа. Кровохарканье. Базальный пневмоплевросклероз. Сопутствующие заболевания. Неполное удвоение структур чашечно-лоханочных систем обеих почек, кисты почечных синусов. Симптоматическая артериальная гипертензия I степени, гипертрофия миокарда левого желудочка, риск III. Хроническая сердечная недостаточность I–II функционального класса. Ожирение III степени. Хронический гастродуоденит, ремиссия.

В результате проведенного лечения тромбоз в системе легочной артерии не рецидивировал, инфаркт-пневмонии разрешились с исходом в пневмоплевросклероз.

Выписан для продолжения амбулаторного лечения по месту жительства с рекомендацией продолжить прием ривароксабана — 20 мг 1 раз в сутки длительно, витамины группы В — в течение 1 мес. Контроль уровня гомоцистеина крови, отказ от приема спортивного питания, ограничение физических нагрузок, гиполипидемические препараты с контролем уровня холестерина крови, трансаминаз, гипотензивная терапия с контролем АД, компьютерная томография органов грудной клетки — 1 раз в год, эхокардиография — 1 раз в полгода, контроль показателей коагулограммы в динамике, наблюдение у пульмонолога, ангиохирурга, терапевта по месту жительства.

В рассмотренном клиническом случае обращали на себя внимание относительно молодой возраст пациента, повторные эпизоды тромбоза в системе легочной артерии, что позволило заподозрить наличие тромбофилии. Для подтверждения данного предположения, а также с целью оптимизации терапии проведено исследование полиморфизмов генов, повышающих риск развития тромбозов. Выявлены полиморфизм PAI-1 4G/5G — гетерозигота (мутация ингибитора активатора плазминогена), который встречается с частотой 50 %, и полиморфизм ITGB3 Leu33Pro — гетерозигота (мутация тромбоцитарного рецептора фибриногена), частота встречаемости которого в популяции — 16–25 % [4].

Белок PAI-1 ингибирует работу тканевого активатора плазминогена и урокиназы, которые в свою очередь активируют переход плазминогена в плазмин, расщепляющий фибрин тромбов. Таким образом, он негативно воздействует на фибринолиз, препятствуя растворению тромбов. Полиморфизм гена проявляется в изменении количества повторов гуанина в промоторной области гена. Существуют 2 варианта гена с разным количеством повторов гуанина (G) в позиции –675 — 5G и 4G; 5G обозначает наличие последовательности из 5 оснований гуанина, 4G — наличие последовательности из 4 оснований гуанина (неблагоприятный вариант, приводящий к ослаблению фибринолитической активности крови за счет повышения концентрации в плазме PAI-1, что наблюдалось в продемонстрированном клиническом случае) [4, 5].

ITGB3 кодирует β_3 -субъединицу интегрин-комплекса поверхностного рецептора тромбоцитов GPIIb/IIIa, известную также как гликопротеин-3a (GPIIIa), обеспечивающую взаимодействие тромбоцитов с фибриногеном плазмы крови, что приводит к повышенной агрегации тромбоцитов. Замена нуклеотида во 2-м экзоне гена GPIIIa приводит к замене лейцина на пролин в 33-м положении. Происходит изменение структуры белка, что способствует повышению агрегационной способности тромбоцитов и обуславливает низкую эффективность лечения при применении ацетилсалициловой кислоты [4, 5].

Выявлены также гипергомоцистеинемия — 35,3 мкмоль / л, гиперлипидемия, способствующие повреждению сосудистой стенки, повышенному тромбообразованию. Сделано предположение о том, что высокий уровень гомоцистеина крови мог быть обусловлен приемом биологически активных добавок, содержащих аминокислоты в высоких концентрациях (в т. ч. метионин). В результате избыточного поступления метионина в организм в сочетании с возможным дефицитом витаминов группы В и адекватной работой фермента метилтетрагидрофолатредуктазы могло произойти увеличение концентрации гомоцистеина в крови.

Заключение

Таким образом, в представленном клиническом случае продемонстрировано сочетание у пациента наследственной и приобретенной тромбофилии

с развитием рецидивирующего тромбоза в системе легочной артерии. Благоприятно, что состояния, обуславливающие приобретенную тромбофилию у данного пациента, возможно корректировать с помощью современных лекарственных препаратов.

Конфликт интересов

Конфликт интересов и спонсорское участие сторонних организаций и физических лиц отсутствуют.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest. This publication was not sponsored by any third party.

Литература

1. Чучалин А.Г., ред. Пульмонология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009.
2. Бокерия Л.А., Затевахин И.И., Кириенко А.И. и др. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболий (ВТЭО). *Флебология*. 2015; 9 (4-2): 1–52.
3. Васильев С.А., Виноградов В.Л. Роль наследственности в развитии тромбозов. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2007; (3): 32–40.
4. Калашникова Е.А., Кокаровцева С.Н., Коваленко Т.Ф. Частота мутаций в генах факторов V (FV Leiden), протромбина (G20210A) и 5,10 метилтетрагидрофолатредуктазы (C677T) у русских. *Медицинская генетика*. 2006; 5 (7): 27–29.
5. Капустин В.М., Блинов М.Н., Каргин В.Д. и др. Генетические детерминанты наследственной тромбофилии в патогенезе венозного тромбоза. *Терапевтический архив*. 2009; (10): 78–80.
6. Кириенко А.И., Панченко Е.П., Андрияшкин В.В. Венозный тромбоз в практике терапевта и хирурга. М.: Планида; 2012.

Поступила 07.09.16

References

1. Chuchalin A.G., ed. Pulmonology. A National Guide. Moscow: GEOTAR-Media; 2009 (in Russian).
2. Bokeriya L.A., Zatevakhin I.I., Kirienko A.I. et al. Russian clinical guideline on diagnosis, treatment, and prevention of venous thromboembolic complications. *Flebologiya*. 2015; 9 (4-2): 1–52 (in Russian).
3. Vasil'ev S.A. and Vinogradov V.L. A role of heredity for thrombosis occurrence. *Tromboz, gemostaz i reologiya*. 2007; (3): 32–40 (in Russian).
4. Kalashnikova E.A., Kokarotseva S.N., Kovalenko T.F. Frequency of mutations in factor V (Leiden), prothrombin (G20210A) and 5,10-methylene tetrahydrofolate reductase (C677T) genes in Russian population. *Meditsinskaya genetika*. 2006; 5 (7): 27–29 (in Russian).
5. Kapustin V.M., Blinov M.N., Kargin V.D., et al. Gene determinants of hereditary thrombophilia in pathogenesis of venous thrombosis. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2009; (10): 78–80 (in Russian).
6. Kirienko A.I., Panchenko E.P., Andriyashkin V.V. Venous Thrombosis in Surgical and Therapeutic Practice. Moscow: Planida; 2012 (in Russian).

Received September 07, 2016

Сульфидинотерапия пневмонии в годы Великой Отечественной войны 1941–1945 гг.

Р.Х.Зулкарнеев, Ш.З.Загидуллин, Н.А.Власова

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 450000, Республика Башкортостан, Уфа, Ленина, 3

Информация об авторах

Зулкарнеев Рустэм Халитович — д. м. н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (962) 546-76-22; e-mail: zrustem@mail.ru

Загидуллин Шамиль Зарифович — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (962) 546-76-22; e-mail: znaufal@mail.ru

Власова Наталья Александровна — д. м. н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (917) 447-00-11; e-mail: natalya.vlasova.2012@mail.ru

Резюме

Разработка отечественных сульфаниламидных препаратов в предвоенные годы, налаживание промышленного производства, клинические испытания и их применение для лечения пневмонии и других инфекционных процессов в годы Великой Отечественной войны — славная страница в истории отечественной фармакологии, фармацевтической промышленности и клинической медицины. Первый в СССР высокоактивный сульфаниламидный препарат сульфидин создан под руководством И.Я.Постовского в 1937 г. Во время Великой Отечественной войны организовано его промышленное производство (1942), изучены фармакодинамика и фармакокинетика препарата. Концентрация сульфидина в крови после однократного приема внутрь в дозе 1–3 г достигала уровня 0,88–3,10 мг% уже в первые 4 ч. Пик концентрации отмечался через 8–12 ч, удерживался на этом уровне 8–16 ч, затем снижался. Для достижения клинического эффекта рекомендовалось поддерживать концентрацию сульфидина не ниже 3–4 мг% в течение 3–4 дней лечения. Желудочно-кишечные расстройства при приеме сульфидина внутрь развились у 31 % пациентов, в 7 % случаев наблюдалась кожная сыпь, в 1 случае развился полиневрит. Разработана и успешно испытана лекарственная форма сульфидина для внутривенного введения. При этом способе на курс лечения вводилось всего от 0,75 до 3,0 г сульфидина, что было существенно меньше дозы при приеме внутрь, достигавшей 24 г на курс. Это способствовало ослаблению побочного действия препарата при сохранении клинического эффекта. Результаты применения сульфидина для лечения пневмоний оказались поразительными — летальность при этом тяжелом, особенно в военное время, заболевании снизилась многократно — с 30 до 4–6 %. Приведен ценнейший опыт отечественной медицины по разработке и внедрению отечественных антибактериальных препаратов, который следует изучать, бережно сохранять и использовать для возрождения отечественной фармацевтической промышленности.

Ключевые слова: история медицины, Великая Отечественная война, пневмония, сульфаниамиды, сульфидин.

Для цитирования: Зулкарнеев Р.Х., Загидуллин Ш.З., Власова Н.А. Сульфидинотерапия пневмонии в годы Великой Отечественной войны 1941–1945 гг. *Пульмонология*. 2017; 27 (3): 427–430. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-3-427-430

Treatment of pneumonia with sulfidine during the Great Patriotic War, 1941 – 1945

Rustem Kh. Zulkarneev, Shamil' Z. Zagidullin, Natal'ya A. Vlasova

Bashkir State Medical University: ul. Lenina 3, Ufa, 450000, Bashkortostan Republic, Russia

Author information

Rustem Kh. Zulkarneev, Doctor of Medicine, Professor at Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Bashkir State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (962) 546-76-22; e-mail: zrustem@mail.ru

Shamil' Z. Zagidullin, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Bashkir State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (962) 546-76-22; e-mail: znaufal@mail.ru

Natal'ya A. Vlasova, Doctor of Medicine, Professor at Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Bashkir State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (917) 447-00-11; e-mail: natalya.vlasova.2012@mail.ru

Abstract

Synthesis, manufacturing and clinical trials of sulfonamides during the Great Patriotic War is a glorious page of Russian pharmaceutical industry and clinical medicine. Sulfidine, the active sulfonamide, was synthesized in 1937 under the stewardship of I.Y.Postovsky. Sulfidine manufacturing was organized in 1942. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of sulfidine were investigated in a number of studies of the time. Blood concentration of sulfidine reached 0.88 – 3.10 mg/dL within 4 h after a single oral dose of 1 – 3 g. The peak concentration was observed in 8 – 12 h and was held at this level within 8 – 16 h. To achieve clinical effect, researchers recommended maintaining sulfidine concentration $\geq 3 - 4$ mg/dL during 3 or 4 days. The oral administration of sulfidine was associated with gastrointestinal adverse events in 31% of patients; skin rash in 7% of patients, and polyneuritis in one patient. Therefore, Soviet investigators developed intravenous formulation of sulfidine. Pneumonia treatment with i.v. sulfidine required 0.75 – 3.0 g of the drug compared to 24 g of oral formulation. I.v. sulfidine caused less adverse events and similar clinical effect compared to the oral route of administration. Sulfidine treatment of pneumonia led to outstanding results including dramatically decreased mortality from 30% to 4 – 6%. A valuable experience of development and implementation of antibacterial drugs during the Great Patriotic War could be used for revival of the Russian national pharmaceutical industry.

Key words: history of medicine, the Great Patriotic War, pneumonia, sulfonamides, sulfidine.

For citation: Zulkarneev R.Kh., Zagidullin Sh.Z., Vlasova N.A. Treatment of pneumonia with sulfidine during the Great Patriotic War 1941 – 1945. *Russian Pulmonology*. 2017; 27 (3): 427–430 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-3-427-430

Во время Великой Отечественной войны 1941–1945 гг. пневмонии являлись одной из наиболее актуальных проблем медицины вследствие ряда предрасполагающих факторов, значительно изменяющих реактивность организма: раневое малокровие, переохлаждение, предшествующие ранения, хронические заболевания легких, нарушение питания, гиповитаминозы. Летальность при этом заболевании была весьма высокой и достигала 30 % [1–3].

В годы Великой Отечественной войны в СССР началась эпоха антибиотиков. В 1942 г. под руководством профессора *Зинаиды Виссарионовны Ермольевой* (1898–1974) впервые в СССР был выделен пенициллин из плесени, собранной со стен одного из бомбоубежищ Москвы. В 1944 г. проведены его испытания в полевых госпиталях. Этот препарат спас жизнь многим раненым и больным, которые считались безнадежными. Тем не менее масштабы клинического применения пенициллина в то время были незначительными – первый советский антибиотик производился в малых объемах. Его массовое производство началось уже в послевоенные годы. В научно-медицинских журналах того времени публиковались в основном обзоры англо-американской литературы о клиническом применении пенициллина [4].

Основными препаратами для лечения бактериальных инфекций в тот период были сульфаниламиды – стрептоцид и сульфидин. Первый в СССР высокоактивный сульфаниламидный препарат сульфидин создан под руководством будущего академика *И.Я.Постовского* в 1937 г.* Во время Великой Отечественной войны *И.Я.Постовский* с группой сотрудников (*Б.Н.Лундин*, *З.В.Пушкарёва*, *В.И.Хмелевский*, *Н.П.Беднягина*) организовано промышленное производство препарата на Свердловском химико-фармацевтическом заводе. В 1946 г. *И.Я.Постовский* и *Л.Н.Голдырев* за создание сульфидина были удостоены Сталинской премии*.



Рис. 1. И.Я.Постовский (1898–1980) – руководитель создания и промышленного производства сульфидина
Fig. 1. I.Y. Postovsky (1898 – 1980), head of Sulfidine creation and industrial production

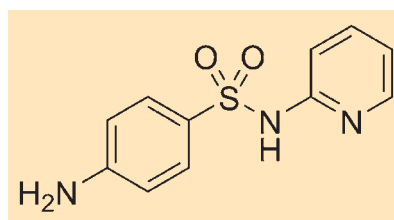


Рис. 2. Химическая формула сульфидина
Примечание: сульфопиридин (sulfidinum) – 4-амино-N-пиридин-2-ил-бензосульфонамид ($C_{11}H_{11}N_3O_2S$)
Fig. 2. Sulfidine chemical formula

Сульфидин (сульфапиридин; лат. *sulfidinum*) – белый или слегка желтоватый кристаллический порошок без запаха, горького вкуса, плохорастворимый в воде; хорошо растворяется в растворах едких щелочей, соды и спирте [5]. Механизм действия сульфидина, как и других сульфаниламидных препаратов, бактериостатический, противовоспалительный. Бактериостатический эффект сульфаниламидов основан на структурном сходстве с парааминобензойной кислотой, необходимой для жизнедеятельности микроорганизмов [6]. Вследствие этого сульфаниламидные препараты способны вступать с ней в конкурентные отношения и блокировать участие этой кислоты в метаболических процессах микробной клетки.

Спектр активности сульфидина весьма широк и включает бактерии – патогенные кокки (грамположительные и грамотрицательные), кишечную палочку, возбудители холеры, дизентерии (шигеллы), газовой гангрены (клостридии), сибирской язвы, дифтерии, чумы, трахомы, орнитоза, паховой лимфогранулемы. Препарат также активен в отношении малярийных плазмодиев, токсоплазмы и актиномицетов. После поступления в организм сульфидин быстро распределяется по всем органам и тканям, затем активно выводится почками, превращаясь в ацетилсульфаниламид. При применении высоких доз сульфидина возможно выпадение кристаллов низкорастворимых ацетилированных продуктов и развитие блока мочевыводящих путей.

В работе *М.Ю.Ронинсона* представлены данные, отражающие с современной точки зрения результаты I–II фаз клинических испытаний препарата [7]. Изучена динамика концентрации сульфидина в крови после его однократного приема внутрь в дозах 1–3 г у здоровых добровольцев ($n = 10$). Значительная концентрация сульфидина в пределах 0,88–3,10 мг% достигалась уже в первые 4 ч после приема. Пик концентрации отмечался через 8–12 ч, удерживался на этом уровне 8–16 ч, затем снижался, причем сульфидин определялся в крови даже через 20–48 ч после однократного приема. Эти характеристики зависели от принятой дозы препарата. Если при приеме 1 г сульфидина максимум концентрации в крови достигался через 4 ч после приема с последующим быстрым падением, то при приеме 2 г сульфидина максимум концентрации достигался через 8–12 ч после приема и удерживался несколько дольше. При введении сульфидина в дозе 6 г в сутки концентрация препарата в крови медленно нарастала до уровня 4–7 мг. Рекомендуется поддерживать кон-

* И.Я.Постовский. К 70-летию со дня рождения. *Химия гетероциклических соединений*. 1968; (1): 186–188.

центрацию сульфидина $\geq 3-4$ мг% в течение 3–4 дней лечения. В случаях гнойных осложнений ($n = 2$) пневмонии концентрация сульфидина в гнойном экссудате превышала концентрацию препарата в крови и тканях. Вместе с тем в исследовании не найдено четкой взаимосвязи концентрации сульфидина в крови с его клинической эффективностью. Побочные эффекты сульфидинотерапии включали желудочно-кишечные расстройства (тошнота и рвота), которые развились у 31 % пациентов без определенной зависимости от концентрации препарата и его ацетилированных метаболитов в крови [8]. В 7 % случаев наблюдалась кожная сыпь, в 1 случае развился полиневрит. Осложнений со стороны мочевыводящих путей и печени не отмечено.

Для лечения пневмонии сульфидин вводился в организм двумя основными способами — энтеральным и внутривенным. При приеме внутрь применялись большие дозы сульфидина, достигавшие нескольких десятков грамм на 1 курс лечения [9], что сопровождалось частым развитием «сульфидинового криза» с усилением интоксикации и нарушением функции дыхательной и сердечно-сосудистой систем, а также частыми побочными явлениями со стороны желудочно-кишечного тракта в виде тошноты и рвоты.

Внутривенное введение сульфидина позволяло существенно уменьшить дозы препарата при сохранении терапевтического эффекта и существенного уменьшения его побочного действия. *Н.И.Золотарева* и *Е.А.Терехова* применили внутривенное введение сульфидина в виде 10%-го раствора натриевой соли препарата [1]. При введении 1 г сульфидина 1 раз в сутки терапевтический эффект был незначительным, при 2-кратном введении в суточной дозе 4 г — более существенным. Весьма актуальной в то время была проблема создания устойчивой внутривенной лекарственной формы сульфидина. В годы войны в клинике кафедры госпитальной терапии Башкирского медицинского института *Д.И.Татариновым* и *З.Ш.Загидуллиным* предложена стабильная лекарственная форма сульфидина для внутривенного введения на основе раствора с кислой реакцией [9]:

Rp: sulfidini 1,0
Acidi hydrochlorici diluti 4,0
Aq. destillat. 100,0
M.D.S. sterill

Внутривенно по 30–40 см³ 2 раза в день.

Всего на курс лечения вводилось от 0,75 г до 3,0 г сульфидина, что было существенно меньше дозы при приеме внутрь, достигавшей 24 г на 1 курс. По результатам анализа применения новой лекарственной формы сульфидина у больных крупозной пневмонией ($n = 50$) показано, что в сравнении с большими дозами сульфидина при применении внутрь, которые вызывали т. н. сульфидиновый криз с резким снижением лихорадки, малые дозы сульфидина при внутривенном введении в $\frac{1}{3}$ случаев приводили к постепенному, литическому снижению температуры тела в течение 2–3 суток от начала лечения (рис. 3). При внутривенном введении разработанной лекарственной формы сульфидина артериальное давление и пульс оставались стабильными, каких-либо осложнений не отмечено.

При терапии сульфидином существенно снизилась летальность при крупозной пневмонии. По результатам современного статистического анализа подтвердился высокий уровень значимости различий. В данном клиническом исследовании из больных, которым проводилось внутривенное введение сульфидина ($n = 57$), умерли только 2 (3,5 %), в группе симптоматической терапии ($n = 101$) — 15 пациентов, летальность составила 14,8 % ($p < 0,01$). Аналогичные результаты получены в те же годы *П.С.Ковбасом* (снижение летальности — с 13 до 2,6 %) [2], *Л.С.Шварц* и *В.С.Лариной* (с 20 до 5 %) [3].

Заключение

С позиций современной фармакотерапии достижения отечественных ученых-медиков в суровые годы Великой Отечественной войны следует признать выдающимися. Был синтезирован и запущен в массовое промышленное производство высокоэффективный отечественный антибактериальный препарат сульфидин, разработаны его лекарственные формы для энтерального и внутривенного применения. В труднейших условиях военного времени клиницистами проведен полный цикл клинических исследований эффективности и безопасности сульфидина и препарат был оперативно внедрен в широкую клиническую практику.

Согласно современным клиническим рекомендациям, в настоящее время применение сульфаниламидов в пульмонологии весьма ограничено из-за широкого распространения бактериальной резистентности к ним [6]. Однако работы над получением новых молекул этой важнейшей группы антибактериальных препаратов должны продолжаться. Широкий спектр активности в отношении бактерий и простейших, высокая технологичность синтеза и производства являются существенными преимуществами сульфаниламидов. В отечественной медицине накоплен ценнейший опыт разработки, производства

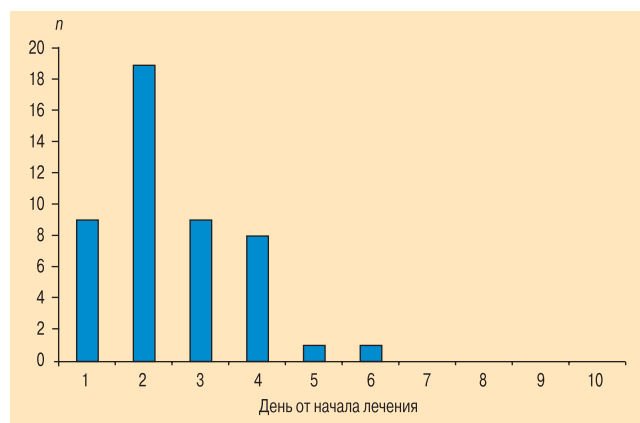


Рис. 3. Сроки нормализации температуры тела у больных пневмонией при лечении сульфидином
 Figure 3. Body temperature normalization days in patients with Sulfidine treatment of pneumonia

и клинических испытаний сульфаниламидных препаратов. Он должен послужить основой возрождения и дальнейшего развития отечественной фармацевтической промышленности.

Конфликт интересов

Ни один из авторов не имеет конфликта интересов, связанного с рукописью. Работа над рукописью была проведена без поддержки спонсоров.

Conflict of interest.

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

Литература

1. Золотарева Н.П. Внутривенный способ лечения сульфидином крупозной пневмонии. *Клиническая медицина*. 1945; (6): 71.
2. Ковбас П.С. (военврач II ранга) Сравнительная терапевтическая эффективность внутривенного способа лечения сульфидином крупозной пневмонии. *Клиническая медицина*. 1945; (6): 74.
3. Шварц Л.С. Лечение крупозной пневмонии растворами сульфидина. *Клиническая медицина*. 1945; (6): 72–73.
4. Бонифаси Х. Обзор англо-американской литературы по пенициллину. *Клиническая медицина*. 1945; (3): 77–80.
5. Машковский М.Д. Лекарственные средства. М.: Медгиз; 1960.
6. Козлов Р.С., Дехнич А.В., ред. Справочник по антимикробной терапии. Смоленск: МАКМАХ; 2013.
7. Ронинсон М.Ю. О связи между концентрацией в крови и терапевтическим эффектом сульфидина при лечении пневмонии. *Клиническая медицина*. 1945; (6): 70.
8. Ронинсон М.Ю. О токсических явлениях и осложнениях при лечении сульфидином. *Клиническая медицина*. 1945; (6): 71.
9. Загидуллин З.Ш. Опыт лечения пневмонии внутривенным введением сульфидина. В кн.: Сборник науч-

ных трудов Башкирского государственного медицинского института имени XV-летия ВЛКСМ. Уфа: Башгосиздат; 1946; (7): 151–156.

Поступила 16.06.16

References

1. Zolotareva N.P. Intravenous sulfidine in treatment of croupous pneumonia. *Klinicheskaya meditsina*. 1945; (6): 71 (in Russian).
2. Kovbas P.S. Comparative therapeutic efficacy of intravenous sulfidine in treatment of croupous pneumonia. *Klinicheskaya meditsina*. 1945; (6): 74 (in Russian).
3. Shvarts L.S. Therapy of croupous pneumonia with sulfidine solutions. *Klinicheskaya meditsina*. 1945; (6): 72–73 (in Russian).
4. Bonifasi Kh. A review of English and American literature on penicillin. *Klinicheskaya meditsina*. 1945; (3): 77–80 (in Russian).
5. Mashkovskiy M.D. Drugs. Moscow: Medgiz; 1960 (in Russian).
6. Kozlov R.S., Dekhnich A.V., eds. A Guide on Antimicrobial Therapy. Smolensk: MAKMAKh; 2013 (in Russian).
7. Roninson M.Yu. About relationship between blood concentration of sulfidine and its therapeutic effects in treatment of pneumonia. *Klinicheskaya meditsina*. 1945; (6): 70 (in Russian).
8. Roninson M.Yu. About toxic adverse and complications of treatment with sulfidine. *Klinicheskaya meditsina*. 1945; (6): 71 (in Russian).
9. Zagidullin Z.Sh. An experience of treatment of pneumonia with intravenous sulfidine. In: Collected papers of Bashkir State Medical University named after Komsomol' 25th anniversary. Ufa: Bashgosizdat; 1946; (7): 151–156 (in Russian).

Received June 16, 2016

Памяти Федора Федоровича Тетенева

Memories of Fedor F. Tetenev



31.01.17 на 77-м году жизни ушел из жизни заслуженный врач Российской Федерации Федор Федорович Тетенев — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ф.Ф.Тетенев родился 17.08.39 в селе Ужур Красноярского края. В 1961 г. окончил Томский медицинский институт, в 1963 г. — ординатуру на кафедре рентгенологии и медицинской радиологии, в 1966 г. — аспирантуру на кафедре пропедевтики внутренних болезней. С 1967 г. Федор Федорович являлся ассистентом, с 1970 г. — доцентом Томского медицинского института. В 1967 г. защитил кандидатскую, а в 1973 г. — докторскую диссертацию на тему «Особенности механики дыхания при различных формах патологии бронхолегочной системы. Обоснование гипотезы механической активности легких». С 1979 г. занимал должность профессора Томского медицинского института, а с 1980 г. в течение более 35 лет возглавлял кафедру пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Основное направление научных исследований Ф.Ф.Тетенева посвящено изучению механики дыхания при различных заболеваниях внутренних органов.

Глубокое знание фундаментальных наук, аналитическое и концептуальное мышление позволили Ф.Ф.Тетеневу любое диссертационное исследование представить в виде нового научного направления, а в дальнейшем — перевести гипотезы в разряд теорий.

Так, нестандартный творческий подход к анализу результатов исследования механических свойств легких позволил высказать гипотезу о механической активности легких в кандидатской диссертации и разработать клинко-экспериментальное обоснование этой гипотезы — в докторской. Теория механической активности легких описана в монографии «Биомеханика дыхания» (Томск, 1981), в основе которой лежит систематизация и изучение парадоксальных явлений, которые невозможно объяснить с позиции общепринятого представления о механике дыхания, основанного на концепции Ф.Дондерса (1853). При изучении механики дыхания Ф.Ф.Тетеневым обнаружены факты, которые не укладывались в общепринятую парадигму: отрицательный легочный эластический гистерезис, деформация плато транспульмонального давления, преобладание амплитуды дыхательных колебаний давления в альвеолах над таковой в плевральной полости. Обладая нестандартным мышлением, Ф.Ф.Тетенев объяснял данное явление, используя концепцию о наличии в легких самостоятельного источника механической энергии. В дальнейших исследованиях это смелое предположение получило подтверждение, а затем была сформулирована фундаментально значимая в клинической физиологии дыхания теория механической активности легких.

Изучение структуры общего неэластического сопротивления завершилось описанием ранее неизвестного асинфазного сопротивления легких, которое является причиной неспецифичности изменения механических свойств бронхолегочной системы при различных заболеваниях.

Одновременно создана концепция о функциональном изменении эластического напряжения легких и описан общий и регионарный механический гомеостазис легких в норме и при патологии.

Постоянная жажда познания заражала окружающих и подавала пример подлинного служения науке. Федору Федоровичу за годы руководства кафедрой пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России удалось сформировать творческий коллектив единомышленников, непосредственно участвующих во всех научных изысканиях Учителя.

На кафедре разработана метаболическая концепция бронхиальной астмы. Оригинальность ее состо-

ит в том, что накопление метаболитов микроорганизмических соединений рассматривается как этиология иммунного воспаления. Возможности коррекции метаболических нарушений открывают заманчивую перспективу успешной терапии больных соответствующего профиля. Исследование, направленное на влияние малых доз радиации на организм человека, результаты морфологических исследований легли в основу концепции об особой форме лучевой болезни — латентной лучевой болезни микроциркуляции.

Профессор Ф.Ф.Тетнев — блестящий клиницист и прекрасный педагог, воспитанный видными представителями Сибирской клинической школы терапевтов — академиком Д.Д.Яблоковым и профессором Б.М.Шершевским. Особое место в научной работе он придавал изучению теории диагностики. Основная задача состояла в стремлении сделать доступным для всех врачей опыт учителя — профессора Б.М.Шершевского, демонстрировавшего блестящую, уникальную способность анализа клинической картины. Впервые Ф.Ф.Тетневым систематизированы основные категории теории диагностики, описаны их свойства. Оригинальной является предложенная систематизация основных категорий теории диагностики (симптом, синдром и диагноз) на основе впервые описанных свойств выделены несколько этапов творческой работы в процессе постановки диагноза: поиск симптомов, группировка симптомов в синдромы, выделение среди них основного, поиск причинно-следственных связей между синдромами, описание построения и проверки диагностических гипотез. Приведенные в систему методы построения прямого и дифференциального диагноза активно внедряются в учебный процесс.

Ф.Ф.Тетневым впервые предложено и проанализировано понятие «стиль клинического мышления на различных этапах развития медицины». Им созданы учебные пособия, в которых изложены методология и методика построения диагноза, рассмотрены вопросы профессионального комментария клинической картины болезни в процессе постановки диагноза. Знание теории диагностики способствует активизации формирования клинического мышления и в определенной степени защищает врача от врачебных ошибок у постели больного.

Особо следует отметить, что научные труды и лекции Ф.Ф.Тетенева отличались не только высокой информативностью и четкостью, но и значительными литературными достоинствами, чему, вероятно, в немалой степени способствовало то, что он являлся слушателем факультета журналистики Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский Томский государственный университет».

С приходом Федора Федоровича на кафедре ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России активизировалась методическая работа. Вникая в процесс обучения

будущих врачей, он обнаружил практически отсутствие учебной литературы по пропедевтике внутренних болезней. В результате были разработаны учебные пособия, создан уникальный учебный фильм, которые в настоящее время активно используются студентами при подготовке к учебным занятиям.

Федор Федорович воплотил в себе черты, свойственные русской интеллигенции: сочетание высоких профессиональных качеств клинициста-диагноста и педагога, требовательность к себе, широкий кругозор и богатый творческий духовный мир, необыкновенная доброжелательность, желание помочь окружающим, скромность, тактичность и неповторимое личное обаяние. Федор Федорович являлся неординарной, разносторонней творческой личностью — многие годы он руководил академической капеллой ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. Вечера русского романа, солистом которых был Федор Федорович, представляли собой праздник, собирали в концертном зале Дома ученых многочисленных поклонников его таланта — студентов, преподавателей и просто жителей нашего города. Встречи ученых-единомышленников на конгрессах и симпозиумах неизменно завершались исполнением Федором Федоровичем романсов под бурные аплодисменты присутствующих.

Более 10 лет Ф.Ф.Тетнев являлся членом редакционной коллегии газеты «За медицинские кадры», каждая его статья вызывала неподдельный интерес сотрудников.

В течение продолжительного времени Ф.Ф.Тетнев являлся членом ученого совета университета, 3 диссертационных советов (ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук "Научно-исследовательский институт кардиологии"» и ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России).

Профессором Ф.Ф.Тетневым опубликовано более 500 научных трудов, монографий, учебных пособий, зарегистрировано 20 патентов; подготовлены 11 докторов медицинских наук, 35 кандидатов медицинских наук.

Федор Федорович Тетнев являлся действительным членом и заслуженным деятелем науки и образования Российской академии естествознания; членом профессорского собрания Томской области; награжден медалями «Ветеран труда», «400 лет Томску», медалью имени Роберта Коха Европейской академии естественных наук.

Безмерное уважение к Федору Федоровичу Тетневу — выдающемуся ученому, врачу и замечательному человеку — навсегда сохранится в сердцах и памяти его близких, коллег, учеников, пациентов и всех тех, кому на жизненном пути посчастливилось с ним работать и общаться. Светлая ему память!